

CARCINOME HEPATOCELLULAIRE **(Cancer Primitif du Foie)**

Référentiel Nord Pas de Calais

CARCINOME HEPATOCELLULAIRE (Cancer Primitif du Foie)

Version n°2

Le Référentiel adopté par le groupe de travail de gastroentérologie est le thésaurus «Carcinome Hépatocellulaire (Cancer Primitif Du Foie)» de la Société Nationale Française de Gastroentérologie mis à jour le 9 décembre 2007.

Les adaptations, compléments et actualisation sont notifiés par **surlignement** et renvoi aux propositions régionales Nord Pas de Calais du présent document

(Note réseau : dans la formulation finale électronique, le fait de pointer sur « PROPOSITION REGIONALE N°X », renvoi directement au document pages 16 -17)

- ✓ **Date du référentiel adopté** : Juillet 2007
- ✓ **Date de validation** : 31 septembre 2007
- ✓ **Date d'actualisation** : 9 décembre 2007 (Actualisation SNFGE)

AVERTISSEMENT

Ce référentiel constitue des propositions thérapeutiques qui servent de fondements aux avis émis en réunion de concertation pluridisciplinaire. Il doit être apprécié sous la responsabilité de médecins dans le respect des principes déontologiques d'indépendance et d'exercice personnel de la médecine conformément à l'article 64 du code de déontologie médicale, et en fonction de l'état pathologique du patient.

Ce référentiel a été élaboré par des professionnels de santé sur base de leur expertise, de l'état des connaissances scientifiques au moment de leur élaboration. Ainsi, il ne peut être exclu qu'au moment de leur consultation pour la pratique médicale quotidienne, les données mises à disposition soient incomplètes, inexactes ou obsolètes. Il revient aux professionnels de santé de déterminer et de décider, sous leur responsabilité, de faire ou non application des référentiels.

Conformément à la circulaire du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie, « lorsque le praticien propose au patient de ne pas appliquer l'avis de la RCP mais de recourir à un autre traitement, il doit pouvoir le justifier et il est nécessaire de le mentionner dans le dossier. »

Article 64 (article r.4127-64 du code de la santé publique)

« Lorsque plusieurs médecins collaborent à l'examen ou au traitement d'un malade, ils doivent se tenir mutuellement informés ; chacun des praticiens assume ses responsabilités personnelles et veille à l'information du malade.

Chacun des médecins peut librement refuser de prêter son concours, ou le retirer, à condition de ne pas nuire au malade et d'en avertir ses confrères. »

REMERCIEMENTS

Nous remercions chaleureusement les professionnels de santé d'avoir contribué au travail de ce référentiel régional et la Société Nationale Française de Gastroentérologie pour sa mise à disposition des recommandations nationales comme base de travail.

SOMMAIRE

1. GROUPE DE TRAVAIL.....	5
2. SYNTHÈSE	6 - 7
3. CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE (Cancer Primitif Du Foie)	8 - 16
➤ 3.1- Introduction	8
➤ 3.2 - Explorations Préthérapeutiques	8-11
3.2.1. Evaluation du foie non tumoral	8
3.2.2. Diagnostic du CHC	8-10
3.2.3. Bilan d'extension	10
3.2.4. Cancers épidémiologiquement associés	10
3.2.5. Au terme de ce bilan ; classification	10-11
➤ 3.3 - Traitement	11-15
3.3.1 Méthodes	11-13
3.3.2 Recommandations	13-15
➤ 3.4 - Surveillance (Accord d'experts)	15
3.4.1. Après transplantation	15
3.4.2. Après résection ou destruction percutanée	15
3.4.3. Dépistage d'autres cancers	15
➤ 3.5 – Annexe 1 : Recommandations PRODIGE AFEF pour l'utilisation du Sorafénib	16 - 29
4. PROPOSITIONS REGIONALES NORD PAS DE CALAIS	29-30
5. REFERENCES SCIENTIFIQUES	31-33
6. ANNEXES.....	34-45
Annexe A : Collège Gastroentérologie	34-37
Annexe B : Collège Anatomopathologie	38-39
Annexe C : Collège Imagerie	40-42
Annexe D : Collège Oncologie	43-44
Annexe E : Collège Pharmacie (Groupe de relecture)	45

1. GROUPE DE TRAVAIL

Coordinateur : Professeur J-P TRIBOULET, Chirurgie Digestive et Générale, C.H.R.U, Lille

- A. ADENIS**, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
C. ASSILA, Chirurgie Générale, C.H, Seclin
E. BELGUEDJ, Radio-diagnostic, Clinique Radiologique du Pont St Vaast, Douai
P-Y. BUGNON, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont
F. CACCIAPALLE, Chirurgie Viscérale, CH.R De St Omer Site Helfaut, Saint-Omer
P. CATALA, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H Germont Et Gauthier, Beuvry
S. CATTAN, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
J-Y. CHARBONNIER, Chirurgie Générale, C.H, Fourmies
J. CHARNEAU, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Boulogne-Sur-Mer
J-F. CRINQUETTE, Gastro-Entérologie, Lille
A. DABROWSKI, Chirurgie Viscérale, Clinique Chirurgicale, Saint-Omer
T. DAVION, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Lens
A. DELZENNE, Chirurgie Générale, Clinique Médico-chirurgicale, Bruay-La-Buissière
B. DESROUSSEAUX, Chirurgie Générale, G.H.I.C.L, Lomme
G. DESSEAUX, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Hôpital Provo, Roubaix
S. DHARANCY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
S. DOMINGUEZ, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.O.L, Lille
T. DUGUE, Chirurgie Générale, C.H Saint Philibert, Lille
G. GOEGEBEUR, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Seclin
R. HAMMI, Gastro-Entérologie, C.H, Cambrai
M. HEBBAR, Oncologie Médicale, C.H.R.U, Lille
G. HECQUET-POUDONSON, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Clinique Chirurgicale Saint Roch, Roncq
E. JANICKI, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Arras
O. KLEIN, Gastro-Entérologie, Valenciennes
H. LEROI, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Clinique du Parc, Maubeuge
E. LORIDAN, Chirurgie Générale, Saint Étienne au Mont
P. MARTIN, Oncologie Radiothérapie, Lille
P. MATHURIN, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
Z. MERAD-BOUDIA, Oncologie Médicale, C.H, Boulogne-Sur-Mer
X. MIRABEL, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
C. PLANE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H. Germont Et Gauthier, Beuvry
F-R. PRUVOT, Chirurgie Digestive, C.H.R.U, Lille
E. RAD, Oncologie Médicale, Hôpital Provo, Roubaix
H. RHLIOUCH, Oncologie Radiothérapie, Arras
D. ROUMILHAC, Chirurgie Viscérale, Hôpital Provo, Roubaix
J-E. TECHER, Chirurgie Viscérale, C.H, Calais
P. TIRY, Chirurgie Digestive, Clinique Chirurgicale, Saint-Omer
S. TRUANT, Chirurgie Générale, C.H.R.U, Lille
E. VAILLANT, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Lille
P. VERMEULEN, Oncologie Hématologie, C.H Sambre Avesnois, Maubeuge
D. WOELFFLE, Chirurgie Générale, Clinique Tessier, Valenciennes
A. ZAHREDINE, Chirurgie Générale, C.H, Boulogne-Sur-Mer

2. SYNTHESE

1) Cirrhose symptomatique (classe B ou C de Child-Pugh)

α. « gros » CHC

REFERENCE : traitement symptomatique

β. « petit » CHC

REFERENCE : transplantation hépatique pour cirrhose grave, à discuter avec un centre de référence.

SI CONTRE-INDICATION A LA TRANSPLANTATION : destruction percutanée pour les malades de la classe B de Child-Pugh n'ayant pas d'ascite.

2) Cirrhose asymptomatique (classe A de Child-Pugh)

α. « petit » CHC

- **Malade transplantable :**

REFERENCE : transplantation (Niveau B)

ALTERNATIVE : transplantation précédée d'un traitement local, (destruction percutanée, CEL, Lipiocis® ou résection hépatique) (Niveau C)

- **Malade non transplantable :**

ALTERNATIVES :

- **Résection** (en l'absence de signe biologique d'insuffisance hépatocellulaire)
- **Destruction percutanée.**
- **Chimioembolisation lipiodolée (CEL)**

- **Malade non opérable et ne pouvant pas recevoir un traitement percutané :**

ALTERNATIVES (Niveau C) :

- **CEL**, surtout en cas de tumeur hypervascularisée et bien limitée.
- **Lipiocis ®** en cas de thrombose portale.

β. « gros » CHC

Une transplantation ne peut être envisagée ; le taux de récurrence est élevé quelle que soit la méthode thérapeutique utilisée.

REFERENCE : SORAFENIB (Niveau A)

ALTERNATIVES : (Niveau C)

En l'absence de signe biologique d'insuffisance hépatocellulaire :

- **Résection**
- **CEL**
- **Lipicis® en cas de thrombose portale**

3) CHC sur foie non cirrhotique

REFERENCE : résection

Les indications sont plus larges que lorsqu'il existe une cirrhose. L'examen histologique du foie non tumoral est indispensable.

ALTERNATIVES : Si une indication de résection n'est pas retenue, la discussion des autres méthodes thérapeutiques se fait selon les mêmes critères que lorsqu'il existe une cirrhose.

3. CARCINOME HÉPATO-CELLULAIRE **(CANCER PRIMITIF DU FOIE)**

Mise à jour SNFGE le 9/12/2007

3.1. Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) se développe habituellement sur une cirrhose, plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain. En cas de cirrhose, il existe donc un cancer, un état précancéreux et une fonction hépatique précaire, particularités qui conditionnent le pronostic et la démarche thérapeutique.

En France, l'incidence annuelle est de 11/100.000 chez l'homme et de 1,5/100.000 chez la femme ; comme dans les autres pays occidentaux, il a été constaté une forte augmentation d'incidence depuis 20 ans en raison principalement de l'augmentation de l'incidence de la cirrhose due au virus de l'hépatite C [1].

Le niveau de preuve de l'efficacité des traitements disponibles est faible, en particulier aucune étude prospective randomisée n'a démontré l'efficacité et les places respectives des traitements chirurgicaux et percutanés. Il n'existe pas de consensus sur la classification pronostique à utiliser [2].

Malgré les incertitudes qui persistent sur son intérêt clinique, le dépistage du CHC chez les malades atteints de cirrhose compensée (l'échographie semestrielle en étant l'élément essentiel) est clairement recommandé par la plupart des conférences et textes de synthèse récents [35].

3.2. Explorations préthérapeutiques

3.2.1 - Evaluation du foie non tumoral

3.2.1.1. Diagnostic de la cirrhose

- Il peut être facile sur des critères cliniques, biologiques (TP, plaquettes, albuminémie, marqueurs de fibrose) **PROPOSITION REGIONALE 1**, endoscopiques (varices œsophagiennes), et morphologiques (dysmorphie hépatique et signes d'hypertension portale en échographie ou scanner).
- Si le patient est asymptomatique, une biopsie du foie non tumoral est encore indispensable pour faire la preuve de la cirrhose. La biopsie peut aussi apporter des arguments en faveur du sevrage alcoolique. Des méthodes alternatives non invasives sont en cours d'évaluation
- Bilan étiologique de la cirrhose.

3.2.1.2. Evaluation de la gravité et de l'activité de la cirrhose

- Bilan clinique, biologique (TP, albuminémie, bilirubinémie, transaminases), détermination du score de Child-Pugh.
- Recherche de signes d'hypertension portale (HTP) (endoscopie, échographie, éventuellement mesure du gradient de pression sus-hépatique).
- Recherche de maladies extra-hépatiques, en particulier en cas de cirrhose alcoolique (insuffisance cardiaque, syndrome hépatopulmonaire, cancers ORL et du tractus digestif supérieur)

3.2.2 - Diagnostic du CHC

Il est habituellement envisagé après la découverte d'une lésion focale nodulaire hépatique à l'échographie, ou à l'occasion de symptômes en cas de tumeur évoluée.

Le scanner hélicoïdal avec triple acquisition artérielle, parenchymateuse et portale et l'IRM

sont les deux examens de référence ; le signe le plus évocateur de CHC est l'existence d'un nodule **hypervascularisé** au temps artériel précoce avec lavage tardif (« **wash-out** ») au temps portal [3]. L'IRM semble avoir des performances un peu supérieures au scanner pour la détection et la caractérisation des nodules [4] permettant notamment de distinguer nodule de régénération et nodule cancéreux. L'IRM est utile lorsque le scanner n'apporte pas les éléments nécessaires au diagnostic. Chez un malade atteint de cirrhose, une lésion focale hypervascularisée mesurant plus de 2 cm de diamètre correspond presque toujours à un CHC [5]. L'utilisation de l'échographie de contraste peut être une perspective pour la mise en évidence de l'hypervascularisation, mais cette méthode reste à évaluer [5].

3.2.2.1. Critères de diagnostic du CHC

- **Examen histologique ou cytologique** par ponction dirigée sous échographie ou scanner.
- **En cas de découverte d'un nodule chez un malade atteint de cirrhose** (d'après les recommandations 2005 de l'American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) [5] :
 - nodule < 1 cm : suivi par échographie tous les 3-4 mois ; en l'absence d'évolution de taille après 2 ans, retour à la surveillance habituelle.
 - nodule entre 1 et 2 cm : scanner + IRM ; diagnostic de CHC en présence d'une image typique (hypervascularisée + wash-out) avec les 2 méthodes d'imagerie ; dans les autres cas, biopsie.
 - nodule > 2 cm : scanner ou IRM + alfa foetoprotéine (AFP) ; diagnostic de CHC en présence d'une image hypervascularisée associée soit à une image de wash-out soit à une AFP > 200 µg/L ; dans les autres cas, biopsie.

La présence de **facteurs de risque de CHC** (âge > 55 ans, sexe masculin, caractère évolué de la cirrhose), l'augmentation de la taille du nodule ou de l'AFP (en l'absence d'élévation importante des transaminases) lors d'un contrôle réalisé à court terme et la présence d'une obstruction portale ayant les caractères d'une thrombose tumorale (hypervascularisation et élargissement de la veine), sont également des arguments en faveur du diagnostic de CHC.

Certains CHC (formes infiltrantes, 10-15 % des cas) sont de diagnostic difficile en l'absence de lésion focale visible en imagerie et sont habituellement peu accessibles au traitement. De même, le diagnostic peut être difficile en cas de nodule de diamètre ≤ 1 cm qui peut correspondre à un CHC, à une lésion bénigne ou peut même disparaître lors du suivi ; la réévaluation par imagerie 3 mois plus tard est recommandée.

3.2.2.2. Ponction biopsie du foie tumoral

Elle n'est pas systématique dans le bilan pré-thérapeutique ; elle n'est indiquée que lorsque le diagnostic de CHC n'est pas évident après évaluation clinique, biologique et morphologique [5, 6]. Son indication dépend de l'orientation thérapeutique. Lorsqu'une transplantation est envisagée, la biopsie peut être utile dans le bilan pré-greffe afin d'éviter de faux positifs [7] mais ne doit pas être faite avant d'avoir contacté le centre référent en raison du risque d'essaimage du trajet de ponction [3]. La biopsie doit être faite à l'aiguille fine et au travers d'une épaisseur notable de parenchyme non tumoral [8] et, surtout si une transplantation est envisagée, avec une protection du trajet pariétal [7]. En cas de traitement percutané, une biopsie par la même aiguille introductrice peut être faite lors de la première séance. En cas de nodule suspect inaccessible à la biopsie chez un malade atteint de cirrhose Child-Pugh A, une résection diagnostique et thérapeutique peut être discutée.

Selon les recommandations 2005 de l'AASLD, les biopsies des nodules de petite taille doivent être examinées par des anatomopathologistes experts ; en cas de biopsie négative d'un nodule suspect, les malades doivent être suivis par échographie ou scanner tous les 3 à 6 mois jusqu'à ce que le nodule

disparaisse, augmente de taille ou remplit les critères du diagnostic de CHC ; si le nodule augmente de taille et reste d'aspect atypique, une nouvelle biopsie est recommandée [5].

3.2.3 - Bilan d'extension

- Examen clinique
- AFP
- **Scanner thoraco-abdominal (ou IRM + scanner thoracique)** avec injection de produit de contraste afin de préciser i) la morphologie tumorale (nombre et taille des lésions), ii) la vascularisation portale et sus-hépatique, iii) l'existence ou non de localisations ganglionnaires ou viscérales. Le scanner permet le calcul des volumes hépatiques. L'écho-doppler peut être utile pour préciser l'état du flux portal ou sus-hépatique. L'IRM peut être utile si le scanner ne permet pas de suffisamment caractériser le nodule ou l'extension tumorale. Aucun examen d'imagerie ne permet actuellement de détecter les CHC de très petite taille, fréquemment associés aux tumeurs visibles.
- **Scanner cérébral et scintigraphie osseuse : à effectuer seulement en cas de point d'appel. [PROPOSITION REGIONALE 2](#)**
- Bilan pré-opératoire en concertation avec l'anesthésiste (EFR, gazométrie, ECG, échocardiographie...) si la chirurgie est envisagée.

3.2.4 - Cancers épidémiologiquement associés

Cancers liés à l'intoxication alcool-tabagique éventuelle, en particulier si une transplantation est envisagée.

3.2.5 - Au terme de ce bilan, il est nécessaire :

- D'avoir évalué l'état du foie non tumoral (cirrhose ?)
- D'avoir la certitude ou au moins une forte probabilité du diagnostic de CHC
- D'avoir évalué l'extension tumorale et l'HTP
- D'avoir recherché des signes de mauvais pronostic (« agressivité de la tumeur »), c'est à dire une extension tumorale vasculaire locale, le caractère infiltrant de la tumeur, AFP > 1000 µg/L, ou une évolutivité rapide jugée sur l'imagerie et/ou l'AFP.

3.2.5.1. *La classification*

D'Okuda a été la plus utilisée mais d'autres, plus récentes, élaborées à partir d'études multifactorielles, sont plus performantes [2] ; la mieux validée, en particulier par des études prospectives, est celle du CLIP (Cancer of the Liver Italian Program [2] ; ces classifications doivent toutefois être évaluées par des études indépendantes ; elles sont surtout utiles dans les essais car peu performantes en pratique clinique pour reconnaître les malades susceptibles de bénéficier d'un traitement à visée curative ; un consensus est nécessaire pour standardiser la prise en charge des malades.

3.2.5.2. Classification du CLIP

Variables		Score
Classe de Child-Pugh	A	0
	B	1
	C	2
Morphologie tumorale	Uninodulaire et extension ≤ 50 %	0
	Multinodulaire et extension ≤ 50 %	1
	Diffuse ou Extension > 50 %	2
Alpha-foetoprotéine ($\mu\text{g/L}$)	< 400	0
	≥ 400	1
Thrombose portale	Non	0
	Oui	1

SCORE TOTAL (0 à 6)

3.3. Traitement

3.3.1 - Méthodes

3.3.1.1. Traitement curatif

Transplantation :

Sur cirrhose, elle a l'avantage de traiter la tumeur et sa cause. Elle ne peut être indiquée que pour une tumeur strictement localisée au foie et en cas de tumeur unique mesurant moins de 5 cm de diamètre ou, en cas de tumeurs multiples, s'il y a au plus 3 nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre, en l'absence de thrombose du tronc ou d'une branche lobaire du système porte (= critères de Milan = « petit CHC ») [5, 6]. Elle guérit 2/3 des malades avec des résultats comparables à ceux de la transplantation pour cirrhose sans tumeur [7] mais les contre-indications, fréquentes (état physiologique, intoxication alcoolique active, refus d'un traitement au long cours), et la pénurie de greffons en limitent les indications. En raison de l'allongement du délai avant transplantation, qui fait courir un risque de progression tumorale, il se pose le problème d'un traitement « d'attente » dont l'intérêt et les modalités ne sont pas clairement définis. La réalisation d'essais thérapeutiques est souhaitable. La transplantation avec donneur vivant peut être envisagée si le délai d'attente prévisible paraît excessif [7]. [PROPOSITION REGIONALE 3](#)

Résection :

Sur cirrhose, elle est discutée si la fonction hépatique le permet et si l'exérèse hépatique nécessaire n'est pas trop importante. On admet actuellement que le meilleur candidat à la résection a un seul nodule tumoral, une bilirubinémie normale, des ALAT < 2 N, et pas de signe d'hypertension portale [6] [PROPOSITION REGIONALE 4](#). Il a été publié par des centres spécialisés de bons résultats en terme de survie après résection de tumeurs plus volumineuses [9] [PROPOSITION REGIONALE 5](#).

Sur foie sain, les possibilités de résection sont beaucoup plus importantes, même pour les grosses tumeurs

Destruction percutanée :

C'est une alternative à la chirurgie [10] ; méthode simple et habituellement bien tolérée, elle a l'avantage de préserver le parenchyme non tumoral. L'alcoolisation est la méthode la mieux évaluée [11], mais elle est de plus en plus remplacée par la radiofréquence, qui nécessite moins de séances et, surtout, est associée à une survie sans récurrence locale [12,13] et globale [13] plus longue qu'après alcoolisation. Un traitement par radiofréquence n'est envisageable que si la tumeur mesure moins de 5 cm de diamètre, est accessible à la ponction sous échographie ou scanner, n'est pas superficielle et se situe à distance du hile et des grosses voies biliaires. Une ascite importante est une contre-indication. Les durées de survie les plus longues sont observées chez les malades ayant un CHC ≤ 3 cm de diamètre et une rémission complète après traitement [14].

Il est communément admis qu'un traitement par destruction percutanée doit être proposé aux malades ne relevant pas d'une résection [6] ; en fait, cette hiérarchie entre les 2 méthodes ne repose sur aucun argument scientifique [15]. Il faut donc faire appel à d'autres critères de choix que la survie et donc nécessairement à une discussion multidisciplinaire [16] (voir Recommandations).

Après un traitement à visée curative par résection ou destruction percutanée, il y a un risque très élevé de récurrence locale (échec du traitement) ou à distance (nouveau CHC) ; cela pose le problème d'un éventuel traitement adjuvant ; un essai préliminaire suggère l'intérêt de l'injection intra-artérielle hépatique de lipiodol radioactif (Lipiodol®) [17] ; l'interféron en cas de CHC sur cirrhose virale C semble apporter un bénéfice en terme de survie et/ou de récurrence [18, 19], cependant les modalités de son administration restent à déterminer.

3.3.1.2. Traitement palliatif PROPOSITION REGIONALE 6

3.3.1.2.1. Chimioembolisation lipiodolée (CEL) PROPOSITION REGIONALE 7

Deux essais phase III et deux méta-analyses récents ont constaté une prolongation de survie chez les malades traités (20-23). La différence avec les essais négatifs précédents est que seuls les malades ayant une fonction hépatique conservée ont été inclus ; d'autre part, les malades étaient atteints principalement de CHC sur maladie chronique du foie d'origine virale. L'intérêt de la CEL chez les malades atteints de CHC sur cirrhose alcoolique reste controversé : les résultats de l'essai FFCO 9402 (absence de gain de survie chez les malades traités) confirment ceux des études précédentes concernant les mêmes populations de malades [24]. Les modalités de réalisation de la CEL et de la surveillance après traitement ne sont pas consensuelles.

Des études randomisées sont en faveur de l'efficacité du Lipiodol® en cas de thrombose portale [25, 26] mais cette technique n'est réalisable que dans des services spécialisés car elle nécessite une hospitalisation dans une chambre plombée.

3.3.1.2.2. Les chimiothérapies systémiques

Aucune drogue ou association de drogues n'ont prouvé de supériorité par rapport à l'adriamycine qui, elle-même, n'a pas démontré de supériorité par rapport aux soins palliatifs en terme de survie [27]. Ainsi, il n'existe pas de chimiothérapie de référence pour le traitement du CHC évolué, ce type de traitement ne devant être prescrit que dans le cadre d'essais thérapeutiques [28].

Les résultats d'un essai clinique phase III randomisé (essai SHARP, N inclus = 602), ayant comparé sorafénib et placebo chez des malades atteints de CHC évolué, ont été présentés au congrès ASCO 2007 ; il a été constaté un allongement significatif de la survie globale (médiane : 10,7 mois vs 7,9 mois) et de la survie sans progression (5,5 mois vs 2,8 mois) chez les malades traités par sorafénib, au prix de peu d'effets secondaires (EI grade ≥ 3 : diarrhée et syndrome main-pied chez 8% des malades traités) et sans qu'il soit constaté de réponses tumorales (réponses partielles : 2,3%). Compte-tenu des critères d'inclusion et des résultats de l'essai SHARP, un

groupe de travail PRODIGE-AFEF a retenu comme indication : « traitement palliatif du CHC multinodulaire ne relevant pas d'une chimioembolisation, chez les malades en état général conservé (OMS 0 à 2) et Child-Pugh A ». Une attention particulière doit être portée aux précautions d'emploi et contre-indications figurant dans le [texte de recommandation du groupe de travail PRODIGE-AFEF](#) et dans le [résumé des caractéristiques du Nexavar](#).

3.3.1.2.3. Le tamoxifène

[29], les anti-androgènes [30, 31], l'interféron [32] et l'octréotide [33, 34] sont inefficaces.

3.3.2 - Recommandations

3.3.2.1. CHC sur cirrhose

La discussion se fait à partir de 2 critères principaux, qui sont les caractéristiques de la tumeur * (nombre, taille, extension vasculaire) et la sévérité de la cirrhose, appréciée sur le caractère symptomatique ou non de l'hépatopathie (ascite, hémorragie digestive due à l'hypertension portale, encéphalopathie, ictère etc..) et l'existence ou non de signes d'insuffisance hépatocellulaire (bilirubinémie, TP) et/ou d'hypertension portale.

D'autre part, les indications de résection, destruction percutanée et CEL sont limitées aux malades en bon état général et celles du sorafénib aux malades en état général « conservé » (inclusions dans l'essai SHARP limitées aux malades OMS 0 à 2).

On définit ainsi schématiquement 4 situations.

* Petit CHC = 1 nodule < 5 cm ou 2 à 3 nodules < 3 cm

3.3.2.1.1. Cirrhose symptomatique (classe B ou C de Child-Pugh)

3.3.2.1.1.1 "Gros" CHC ou CHC métastatique

La preuve histologique du diagnostic de CHC n'est pas indispensable

REFERENCE : traitement symptomatique (Niveau de la recommandation : grade B)

3.3.2.1.1.2 "Petit" CHC

Le problème thérapeutique est la sévérité de la cirrhose et non le CHC.

REFERENCE : transplantation hépatique pour cirrhose grave, à discuter avec un centre de référence (Niveau de la recommandation : grade B).

SI CONTRE-INDICATION A LA TRANSPLANTATION : destruction percutanée pour les malades de la classe B de Child-Pugh n'ayant pas d'ascite (Niveau de la recommandation : grade B)

Lorsqu'un traitement étiologique est possible (sevrage alcoolique, éradication virale B...), la cirrhose peut s'améliorer et la discussion thérapeutique vis-à-vis du CHC peut être réévaluée (Accord d'experts).

3.3.2.1.2. Cirrhose asymptomatique (classe A de Child-Pugh)

3.3.2.1.2.1 "Petit" CHC

Le problème essentiel est de discuter l'indication d'une **transplantation** ; l'avis d'un centre de référence doit être systématiquement demandé sauf en cas de contre-indication évidente (âge, maladie extra-hépatique sévère, infection VIH non contrôlée, obstruction portale tronculaire néoplasique).

Malade transplantable :

- **REFERENCE : transplantation** (*Niveau de la recommandation : grade B*)
- **ALTERNATIVE : transplantation précédée d'un traitement local** (résection hépatique, destruction percutanée, CEL, éventuellement Lipiocis®) (*Niveau de la recommandation : grade B*)

Selon les équipes, trois stratégies peuvent être discutées : a) mise sur liste d'attente sans traitement néoadjuvant si le délai d'attente prévisible est court ; b) traitement local et mise sur liste d'attente ; c) traitement local à visée curative, transplantation «de sauvetage» discutée en cas de récurrence, option à privilégier en cas de CHC inférieur à 2-3 cm de diamètre. [7]

Malade non transplantable

- **ALTERNATIVES** (*Niveau de la recommandation : grade B*)
 - **Résection** (en l'absence de signe biologique d'insuffisance hépatocellulaire et de signes d'HTP)
 - **Destruction percutanée.**

Discussion au cas par cas en réunion multidisciplinaire ; les critères à prendre en compte sont la **morphologie et la localisation de la tumeur** (qui permettent d'apprécier sa résecabilité et son accessibilité pour les traitements percutanés), l'**opérabilité** du malade (âge physiologique, bilan respiratoire et cardiaque), l'**agressivité** de la tumeur telle que définie plus haut, l'existence d'une **insuffisance hépatocellulaire** (la résection ne s'adresse qu'aux malades sans signe biologique d'insuffisance hépatocellulaire) et/ou d'une **hypertension portale** (facteur de mauvais pronostic après résection).

- **ESSAIS DE TRAITEMENT ADJUVANT :**
 - ANRS HC06 LIPIOCIS : Essai thérapeutique randomisé de traitement adjuvant du carcinome hépatocellulaire associé aux virus des hépatites.
 - Essai thérapeutique randomisé de traitement adjuvant du carcinome hépatocellulaire par l'Iressa™ (gefitinib) (Essai financé par le PHRC national, ouverture en 2007). Coordonnateur des 2 essais : [Olivier Rosmorduc](#)
 - Essai RTF-2 : Etude pilote de phase-II non randomisée multicentrique testant l'efficacité et la tolérance de l'association chimioembolisation + radiothérapie de conformation comme approche néoadjuvante de la résection chirurgicale du carcinome hépatocellulaire de grande taille (> 5 cm). Coordonnateurs : Philippe Merle et françoise.mornex@chu-lyon.fr

Malade non opérable et ne pouvant pas recevoir un traitement percutané

- **ALTERNATIVES** (*Niveau de la recommandation : grade B*)
- **CEL**, surtout en cas de tumeur hypervascularisée et bien limitée.
- **Lipiocis®** en cas de thrombose portale.
- **ESSAI** : Etude de phase II testant l'efficacité du bévacicumab (Avastin™) dans le traitement du CHC non accessible à un traitement à visée curative. Promoteur : IGR. Coordonnateur : boige@igr.fr

3.3.2.1.2.2 "Gros" CHC

Si sur un foie non cirrhotique, cela se discute, sur une cirrhose ou une hépatopathie grave, une transplantation ne peut être envisagée ; le taux de récurrence est élevé quelque soit la méthode thérapeutique utilisée.

REFERENCE : Chimioembolisation

En cas de non-indication (N+, M+, anomalie du flux portal) ou d'échec : sorafénib
(Niveau de la recommandation : grade B)

ALTERNATIVES (Niveau de la recommandation : grade C)

- Résection à discuter en l'absence de signe biologique d'insuffisance hépatocellulaire
- Lipiocis® en cas de thrombose portale

3.3.2.1.2.3 CHC métastatique

REFERENCE : sorafénib (Niveau de la recommandation : grade B)

3.3.2.2. CHC sur foie non cirrhotique

REFERENCE : résection (Niveau de la recommandation: grade B)

Les indications sont plus larges que lorsqu'il existe une cirrhose. L'examen histologique du foie non tumoral est indispensable. D'autre part, en raison de l'absence de cirrhose, il existe beaucoup plus de problèmes de diagnostic différentiel d'où la nécessité de biopsier la tumeur. La résection donne de bons résultats lorsqu'il n'y a pas d'envahissement portal.

ALTERNATIVES : Si une indication de résection n'est pas retenue, la discussion des autres méthodes thérapeutiques se fait selon les mêmes critères que lorsqu'il existe une cirrhose. (Niveau de la recommandation: grade B)

3.4. Surveillance (Accord d'experts)

3.4.1 - Après transplantation

Surveillance selon modalités discutées avec le centre de transplantation.

3.4.2 - Après résection ou destruction percutanée

- Clinique + biologie (tests hépatiques et AFP) tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois.
- Examen de référence pré-opératoire (IRM ou scanner hépatique) à M1, M3, M6, M12, M18, M24 puis annuel. [PROPOSITION REGIONALE 8](#)
- Radiographie pulmonaire tous les 6 mois en cas de surveillance hépatique par IRM.
- Scintigraphie osseuse et scanner cérébral seulement si point d'appel clinique.
- Echographie tous les 6 mois à partir de la deuxième année.

3.4.3 - Dépistage d'autres cancers

Liés à l'intoxication alcool-tabagique éventuelle.

Remerciements aux relecteurs : Jean-Frédéric Blanc (Hôpital Saint-André, Bordeaux), Denis Castaing (Hôpital Paul Brousse, Villejuif), Bernard Denis (Hôpital Pasteur, Colmar), Olivier Rosmorduc (Hôpital St Antoine, Paris).

3.5. Annexe 1 : Recommandations PRODIGE AFEF pour l'utilisation du sorafénib

Les recommandations PRODIGE AFEF pour l'utilisation du sorafénib (Nexavar®) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (29 Septembre 2007) sont disponibles à www.snfge.org/01-Bibliotheque/0D-Pratiques-cliniques/Reco_hors_HAS/reco_sorafenib.pdf

1

Recommandations PRODIGE AFEF pour l'utilisation du sorafénib (Nexavar®) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire

29 Septembre 2007

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), le plus fréquent des cancers primitifs du foie, se développe habituellement sur une cirrhose, plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain. En cas de cancer sur cirrhose, il existe donc en plus un état précancéreux et une fonction hépatique précaire, ce qui conditionne le pronostic et le choix thérapeutique (1). La particularité des CHC observés en France est l'étiologie principalement alcoolique de la cirrhose sous-jacente (70% des cas environ), alors que l'étiologie est principalement virale C en Europe du sud et au Japon, et virale B en Asie et en Afrique. En France, l'incidence annuelle a été de 6000 nouveaux cas en 2000 ; comme dans les autres pays occidentaux, il a été constaté une forte augmentation d'incidence depuis 20 ans (augmentation de 300 %) en raison principalement de l'augmentation de l'incidence de la cirrhose due au virus de l'hépatite C.

Les traitements à visée curative sont la transplantation, la résection chirurgicale et la destruction percutanée. Les meilleurs résultats sont observés avec la transplantation (70% de survie à 5 ans). Ces traitements ne concernent que les malades atteints de « petit CHC ». La majorité des malades atteints de CHC ne relève pas de ces traitements. Le seul traitement palliatif ayant démontré une efficacité sur la survie est la chimioembolisation artérielle hépatique, mais elle ne peut être appliquée que chez 10% des malades environ. Pour tous les autres malades, d'emblée en situation palliative ou après récurrence, aucun traitement médicamenteux n'a fait la preuve de son efficacité (1).

Les résultats d'un grand essai clinique phase III randomisé (essai SHARP) ayant comparé sorafénib et placebo chez des malades atteints de CHC évolué ont été présentés au congrès 2007 de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) ; il a été constaté un allongement de la survie globale et de la survie sans progression chez les malades traités par sorafénib, sans surtoxicité (Annexe 1).

Il a été jugé nécessaire de rédiger des recommandations sur l'utilisation du sorafénib dans le traitement du CHC pour les raisons suivantes : il s'agit du premier traitement médicamenteux ayant prouvé une efficacité dans le CHC ; le nombre de malades relevant potentiellement d'un traitement médicamenteux est élevé ; la communication à l'ASCO a eu un grand retentissement via la presse

médicale et grand public ; une demande d'extension d'AMM a été faite par le laboratoire mais elle ne devrait aboutir que début 2008 ; en l'absence de communication institutionnelle sur cette nouvelle indication, et devant l'attente majeure et légitime des patients et des médecins, le groupe PRODIGE (réunissant des experts de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) et du groupe digestif de la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (FNCLCC)), et l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) ont décidé de proposer des recommandations destinées aux professionnels prenant en charge des malades atteints de CHC.

1. Le sorafénib

Le sorafénib est un inhibiteur de protéine-kinases (Raf kinase, VEGF-R1,-R2 et -R3, PDGFR-b, Flt3, c-kit et RET) ; il a un double mécanisme d'action, en ciblant à la fois directement la cellule tumorale (inhibition de la prolifération cellulaire) et les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins (inhibition de l'angiogenèse). Le sorafénib, administré par voie orale, est commercialisé sous le nom de Nexavar® par Bayer Schering Pharma qui bénéficie depuis juillet 2006 d'une AMM avec l'indication « *traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2, ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés* ». Le résumé des caractéristiques du produit figure sur le site de l'EMA <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/nexavar/H-690-PI-fr.pdf>.

Il est important, en particulier, de prendre connaissance des précautions d'emploi et des interactions médicamenteuses. Le métabolisme du médicament chez l'homme a les caractéristiques suivantes : absorption digestive diminuée par les graisses, pic de concentration au bout de 3 heures, liaison très forte aux protéines, 1/2 vie de 24 à 48 heures et métabolisme hépatique (CYP3A4 et UGT 1A9) avec métabolites actifs et interaction avec certains médicaments (anti-acides, IPP, inducteurs enzymatiques ou inhibiteurs du CYP3A4).

Le prix d'une boîte de 112 comprimés, soit un traitement de 28 jours aux doses usuelles, est de 3962,95 euros.

2. Sorafénib et CHC

Il a été publié en 2006 dans Journal of Clinical Oncology les résultats d'un essai phase II ayant évalué le sorafénib chez 137 patients atteints de CHC évolué (Child-Pugh A/B : 72%/28%) (2). Une réponse partielle a été constatée chez 2,2% des patients ; 33,6% des patients ont eu une maladie stable pendant au moins 4 mois. La survie sans progression a été de 4,2 mois et la survie globale de 9,2 mois. Les effets indésirables grade 3-4 ont été : asthénie (9,5%), diarrhée (8,0%), et syndrome main-pied (5,1%). Dix-huit gènes identifiés dans l'ARN des cellules sanguines étaient exprimés différemment selon que les malades avaient ou non une progression tumorale. La toxicité modérée, la

constatation de stabilités tumorales relativement prolongées et l'expression génétique modifiée ont conduit à la réalisation d'un grand essai randomisé.

L'essai international SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) a inclus de mars 2005 à avril 2006 602 patients randomisés en 2 groupes traités soit par sorafénib 400 mg 2 fois par jour per os (N=299) soit par placebo (N=303). Le traitement était interrompu en cas de progression tumorale symptomatique ou en cas d'effet indésirable jugé inacceptable. Les critères principaux de jugement étaient la survie globale et le temps jusqu'à progression symptomatique. Les malades inclus avaient un CHC évolué, histologiquement ou cytologiquement prouvé, étaient OMS 0-2 et Child-Pugh A ; ils n'avaient pas reçu précédemment de traitement systémique du CHC, et avaient au moins une masse mesurable (critères RECIST) ; 70% d'entre eux avaient un envahissement vasculaire et / ou une extension extra-hépatique. Dans le groupe sorafénib, une réponse partielle a été constatée chez 2,3% des patients et 62% des malades n'avaient pas de progression après 4 mois (vs 42% dans le groupe placebo). Les durées de survie globale (médiane : 10,7 mois vs 7,9 mois) et de survie sans progression (5,5 mois vs 2,8 mois) étaient significativement allongées chez les malades traités par sorafénib (respectivement P = 0,00058 et 0,000007). Les effets indésirables les plus fréquents ont été : diarrhée (39%), syndrome main-pied (21%), anorexie (14%) et alopecie (14%). Deux effets indésirables grade 3-4 ont été plus fréquents chez les malades sous sorafénib que chez les malades sous placebo, la diarrhée (8% vs 2%) et le syndrome main-pied (8% vs < 1%). Ce traitement oral allonge donc de façon très sensible la survie globale et la survie sans progression, sans être associé à une réponse tumorale et au prix de peu d'effets secondaires (Annexe 1).

3. Conditions de traitement du CHC par sorafénib

1) Décision de traitement

La décision de traitement par sorafénib d'un malade atteint de CHC doit être prise lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) ; la présence d'un hépatologue ou d'un hépato-gastro-entérologue et celle d'un radiologue ayant l'expérience du diagnostic et du traitement du CHC sont souhaitables. Il est recommandé d'informer le patient, son entourage et le médecin traitant du contexte et des modalités de la prescription et de ce qui la justifie.

2) Indication

- CHC non éligible en première intention pour un traitement spécifique (Transplantation hépatique, résection chirurgicale, destruction percutanée, chimioembolisation), ou en récurrence après traitement spécifique
- Child-Pugh A (Annexe 2)
- OMS 0-2 (Annexe 2)

Le diagnostic de CHC doit reposer, autant que possible, sur des critères histologiques ; en cas de difficultés ou de risques liés à la réalisation d'une biopsie, il est recommandé d'utiliser les critères diagnostiques non invasifs dits « de Barcelone », définis dans le Thésaurus de Cancérologie Digestive de la SNFGE et les recommandations de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), et limités aux malades atteints de cirrhose avérée (1, 3).

3) Contre-indications

- Age < 18 ans
- Insuffisance coronarienne instable ou infarctus datant de moins de 6 mois
- Insuffisance cardiaque de stade ≥ 2 (Annexe 2)
- Hypertension artérielle ou trouble du rythme cardiaque non contrôlés par le traitement
- Artériopathie sévère
- Infection sévère
- Hémorragie digestive datant de moins d'un mois
- Créatininémie > 1,5 LSN
- Hémoglobininémie < 8,5 g/dL
- Plaquettes < 60 000 / μ L
- Albuminémie < 28 g/L
- Bilirubinémie totale > 50 μ mol/L
- TP < 35%
- Impossibilité de la prise de médicament oral
- Femme enceinte ou allaitant

4) Posologie, suivi, durée de traitement

La posologie est de 400 mg (soit 2 comprimés) matin et soir en dehors des repas. En l'absence de données plus précises et de traitement de substitution, les critères d'interruption du traitement par sorafénib sont les mêmes que dans l'essai SHARP, à savoir : a) l'aggravation symptomatique cliniquement significative (aggravation de l'état général et / ou de la symptomatologie liée à l'hépatopathie), en particulier lorsque les critères d'indication ne sont plus remplis, et b) la survenue d'une toxicité jugée inacceptable. La progression radiologique ou la stabilité tumorale ne sont pas des critères d'arrêt du traitement si elles ne sont pas associées à une dégradation de l'état général ou à une aggravation symptomatique.

5) Précautions, gestion des effets indésirables

Chez les malades ayant les mêmes caractéristiques que ceux inclus dans l'essai SHARP, on peut s'attendre à une tolérance acceptable avec des effets indésirables apparaissant généralement en début de traitement (6 premières semaines) et réversibles à l'arrêt du traitement. Des règles pour l'adaptation des doses ou l'interruption éventuelle du traitement, en particulier pour la toxicité dermatologique, extraites du protocole SHARP, figurent dans l'annexe 3. La pression artérielle doit être surveillée de façon hebdomadaire pendant les 6 premières semaines de traitement. Chez les patients devant avoir une intervention chirurgicale majeure, une interruption temporaire d'au moins 2 semaines du sorafénib est recommandée. Il faut vérifier, avant le début du traitement, l'absence de grosses varices œsophagiennes (VO) et en cas de VO de grade ≥ 2 , instituer un traitement préventif de la rupture.

6) Place du sorafénib dans le traitement du CHC

a. Standards actuels en matière de traitement du CHC (1, 3)

Traitements à visée curative : en cas de « petit CHC », tel que défini selon les critères de Milan, (1 nodule ≤ 5 cm ou 2 ou 3 nodules ≤ 3 cm), les traitements à discuter sont la transplantation hépatique, la résection chirurgicale et la destruction percutanée.

Traitements palliatifs :

La chimiothérapie systémique ou intra-artérielle hépatique, l'immunothérapie, l'hormonothérapie et la radiothérapie n'ont pas fait la preuve d'efficacité en termes de survie globale dans des essais randomisés et ne sont donc pas recommandées en dehors des essais thérapeutiques.

La chimioembolisation (ou éventuellement l'embolisation seule en cas de contre-indication à la chimiothérapie) est indiquée en cas de CHC multinodulaire sans métastase ganglionnaire ni viscérale extra-hépatique (NO M0), sans anomalie majeure du flux portal (thrombose, inversion du flux ou anastomose porto-systémique), sans signe clinique lié au développement de la tumeur, chez des malades Child-Pugh A et en bon état général (OMS 0). Les malades ayant une thrombose portale lobaire ou segmentaire et ceux des classes B et C de Child-Pugh ne sont pas considérés comme de bonnes indications en raison d'un risque élevé de complications (3). L'intérêt de la chimioembolisation chez les malades atteints de CHC sur cirrhose alcoolique reste controversé (1).

L'injection intra-artérielle hépatique de lipiodol radioactif (Lipiodol®) a une AMM pour les « Hépatocarcinomes avec thrombose de la veine porte, non résécables et non transplantables » ; cette technique n'est réalisable que dans des services spécialisés car elle nécessite une hospitalisation dans une chambre plombée.

b. Place du sorafénib

En première intention, le sorafénib est indiqué chez l'adulte en monothérapie comme traitement palliatif du CHC lorsque les conditions suivantes sont remplies :

- CHC multinodulaire ne relevant pas d'une chimioembolisation, en particulier en raison de métastase ganglionnaire ou viscérale extra-hépatique ou d'une anomalie du flux portal
- Malade en état général conservé (OMS 0 à 2) et Child-Pugh A
- Absence de contre-indication tel que défini dans le paragraphe 3. 3)

En cas de contre-indication ou d'impossibilité de traitement par sorafénib, la référence dans cette situation reste le traitement symptomatique ou l'inclusion dans un essai.

Récidive ou échec des autres traitements : Le sorafénib est indiqué, en monothérapie et avec les mêmes conditions, en cas de récurrence après traitement d'un petit CHC inaccessible à un nouveau traitement à visée curative et en cas d'échec de la chimioembolisation.

Associations à d'autres traitements: Il n'existe à ce jour aucune donnée permettant d'une part d'associer le sorafénib à un autre traitement du CHC (chimioembolisation, destruction percutanée, chimiothérapie systémique ou intra-artérielle hépatique), d'autre part de le prescrire en traitement adjuvant ou néo-adjuvant d'un autre traitement.

c. Essais cliniques

La preuve apportée par l'étude SHARP de l'efficacité du sorafénib en situation palliative conduit à la nécessité de répondre rapidement, par la conduite d'autres essais cliniques, aux questions concernant la stratégie thérapeutique. En situation palliative, des essais doivent évaluer d'une part l'effet du sorafénib chez les malades atteints de cirrhose Child B, d'autre part l'intérêt de l'association à d'autres molécules de thérapie ciblée ou de chimiothérapie. Chez les malades pouvant bénéficier d'une chimioembolisation, l'association sorafénib et chimioembolisation est à évaluer. Pour ce qui concerne les traitements à visée curative, il convient d'évaluer l'intérêt d'un traitement adjuvant par sorafénib après destruction percutanée ou traitement chirurgical, ainsi que la possibilité d'utiliser le sorafénib chez les malades en attente de transplantation. Un essai phase II randomisé évaluant l'association sorafénib et chimiothérapie systémique de type gemcitabine oxaliplatine va bientôt être ouvert par le groupe PRODIGE. Il existe d'autre part plusieurs projets d'essais évaluant d'autres associations thérapeutiques. Le groupe de travail a prévu une étude de suivi des patients recevant du sorafénib pour récurrence du CHC après transplantation, notamment pour les effets secondaires et les interactions avec les médicaments anti-rejets (inhibiteurs de m Tor par exemple).

Groupe de travail :

Pilotage : V Boige, JC Barbare

T Aparicio	L Chiche	B Le Bail	JM Péron
C Assenat	A Dalban	JL Legoux	JL Raoul
JF Blanc	T Decaens	G Lledo	O Rosmorduc
E Boucher	F Degos	P Merle	JF Seitz
O Bouché	S Dominguez	L Mineur	P Sogni
JP Bronowicki	M Ducreux	F Mornex	J Taieb
S Cattan	M Hebban	I Ollivier-Hourmand	JC Trinchet

Annexe 1

Abstract ASCO 2007

Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): Results of a Phase III randomized placebo -controlled trial (SHARP trial)

J. Llovet¹, S. Ricci², V. Mazzaferro³, P. Hilgard⁴, J. Raoul⁵, S. Zeuzem⁶, M. Shan⁷, M. Moscovici⁸, D. Voliotis⁹, J. Bruix¹⁰, For the SHARP Investigators Study Group;

¹Division of Liver Diseases, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, ²Division of Medical Oncology, St. Chiara University Hospital, Pisa, ITALY, ³Gastrointestinal Surgery/Liver Transplant Unit, National Cancer Institute, Milan, ITALY, ⁴Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Essen, Essen, GERMANY, ⁵Department of Medical Oncology, Centre Eugene Marquis, Rennes, FRANCE, ⁶Department of Internal Medicine, J.W. Goethe University Hospital, Frankfurt, GERMANY, ⁷Bayer HealthCare Pharmaceuticals, West Haven, CT, ⁸Medical Department Oncology, Bayer S.p.A PH, Milan, ITALY, ⁹Global Clinical Development, Bayer Healthcare AG, Wuppertal, GERMANY, ¹⁰BCLC Group, Liver Unit, Hospital Clinic Barcelona, IDIBAPS Barcelona, SPAIN.

Background: HCC is the 3rd cause of cancer death globally with most deaths occurring within 1 year of diagnosis. No standard therapy exists for advanced HCC. Sorafenib (Sor) is a multikinase inhibitor with anti-angiogenic, pro-apoptotic and Raf kinase inhibitory activity, with clinical activity in a phase II HCC trial. This large, multicenter, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluated the efficacy and safety of Sor vs placebo (P) in pts with HCC.

Methods: Patients with advanced measurable HCC, no prior systemic treatment, ECOG PS 0-2 and Child-Pugh status A received Sor 400 mg bid or P. Primary efficacy endpoints were overall survival (OS) and time to symptomatic progression (TTSP). Time to progression (TTP) and disease control rate (DCR; CR+PR+SD for at least 2 cycles) were secondary endpoints. Treatment arms were compared for OS and TTSP using a 1-sided log-rank test [overall α of 0.02 (OS) and 0.005 (TTSP)] stratified by region, ECOG PS and tumor burden. An O'Brien-Fleming type error spending function determined criteria for early stopping for efficacy.

Results:

602 pts (Sor n=299; P n=303) were randomized. Baseline characteristics were similar for Sor vs P: median age (67 vs 68 y), male (87% vs 87%), ECOG PS 0 (54% vs 54%), Child-Pugh A (95% vs 98%), and BCLC stage C (82% vs 83%). Based on 321 deaths (Sor n=143; P n=178), the hazard ratio (HR) for OS (Sor/P) was 0.69 (95% CI: 0.55, 0.87; $p=0.0006$), representing a 44% improvement in OS vs P which met early stopping criteria. Median OS was 10.7 vs 7.9 mos (Sor vs P). Primary TTSP analysis demonstrated no statistically significant difference for Sor vs P. HR for TTP (independent assessment) was 0.58 (95% CI: 0.45, 0.74; $p=0.00007$). Median TTP was longer (5.5 vs 2.8 mos) and DCR was higher (43% vs 32%) with Sor vs P. Incidence of serious adverse events was similar for Sor vs P (52% vs 54%). The most frequent grade 3/4 events were diarrhea

(11% vs 2%), hand-foot skin reaction (8% vs 1%), fatigue (10% vs 15%), and bleeding (6% vs 9%) for Sor vs P.

Conclusions : Sorafenib was well tolerated and is the first agent to demonstrate a statistically significant improvement in OS for pts with advanced HCC. This effect is clinically meaningful and establishes sorafenib as first- line treatment for these pts.

Annexe 2

Score de Child-Pugh

	1	2	3
ASCITE	ABSENTE	MODEREE	ABONDANTE
ENCEPHALOPATHIE	ABSENTE	OBNUBILATION	COMA
BILIRUBINEMIE (µmol/L)	< 35	35-50	> 50
ALBUMINEMIE (g/L)	> 35	28-35	< 28
TP (%)	> 50	40-50	< 40

CLASSE A : score 5 ou 6

CLASSE B : score 7 – 9

CLASSE C : score 10 – 15

Etat général : échelle OMS

- 0 = capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction.
- 1 = activité physique diminuée mais ambulatoire, et capable de mener un travail.
- 2 = ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps.
- 3 = capable de seulement quelques soins personnels. Alité ou au fauteuil plus de 50 % du temps.
- 4 = incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

New York Heart Association: Classification de l'insuffisance cardiaque en 4 stades	
Stade I	Asymptomatique: l'exercice physique ne provoque ni essoufflement ni fatigue.
Stade II	Le patient est essoufflé ou fatigué après une activité physique modérée (comme par exemple monter des marches ou chercher la lessive au sous-sol).
Stade III	Le patient est essoufflé ou fatigué après une activité physique légère (comme par exemple la marche dans son appartement ou dans les

	escaliers après un demi étage).
Stade IV	Le patient est extrêmement essoufflé et fatigué, voire exténué, par le simple fait d'être assis dans son fauteuil ou même couché dans son lit.

Annexe 3

Adaptations de doses

En cas de toxicité, il est recommandé de procéder à une diminution de dose suivant des niveaux prédéfinis:

Niveau de dose 0.5 = 400mg (2 comprimés de 200mg) une fois par jour

Niveau de dose 0.25 = 400mg (2 comprimés de 200mg) tous les deux jours

Il est laissé à la discrétion du prescripteur la possibilité de procéder à une réascension de dose après récupération complète de l'effet secondaire.

Les tableaux suivants résument les adaptations de dose et de délai du sorafénib en fonction de la toxicité.

Toxicité hématologique		
Grade	Délai traitement	Modification de dose
Grade 0-2	Pas de retard de traitement	Pas de changement
Grade 3	Pas de retard de traitement	DIMINUER d'un Niveau de dose ^b
Grade 4	Retarder le traitement jusqu'à récupération ^a ≤ Grade 2	DIMINUER d'un Niveau de dose ^b

a Si pas de récupération après 30 jours, le traitement sera stoppé.

b Si plus de 2 réductions de niveau de dose sont requises, le traitement sera stoppé.

Toxicité non hématologique (Exceptée toxicité cutanée) ^a		
Grade	Délai traitement	Modification de dose
Grade 0-2	Pas de retard de traitement	Pas de changement
Grade 3	Retarder le traitement jusqu'à récupération ^b ≤ Grade 2	DIMINUER d'un Niveau de dose ^c
Grade 4	Arrêt du traitement	Arrêt du traitement

a Sont aussi exclus les nausées/vomissements non prémédiqués et la diarrhée non traitée.

b Si plus de 2 réductions de niveau de dose sont requises, le traitement sera stoppé.

c Si pas de récupération après 30 jours, le traitement sera stoppé.

Syndrome main pied

Grade	Domaine clinique	Domaine fonctionnel
1	Engourdissement, dysesthésie, paresthésie, fourmillement, œdème douloureux ou érythème	Inconfort n'empêchant pas les activités normales
2	Erythème douloureux avec œdème	Inconfort n'empêchant pas les activités normales
3	Desquamation humide, ulcération, phlyctène, douleurs importantes	Inconfort sévère qui empêche toutes activités normales

Les autres toxicités cutanées sont gradées selon CTCAE version 3.0.

Toxicité cutanée		
Grade	Durant le cycle de traitement	Dose au cycle suivant
Grade 1	Pas de modification	Pas de modification
Grade 2	1er épisode	Interruption jusqu'à récupération grade 0-1
	2ème épisode	Interruption jusqu'à récupération grade 0-1
	3ème épisode	Interruption jusqu'à récupération grade 0-1
	4ème épisode	Arrêt définitif du traitement
Grade 3	1er épisode	Interruption jusqu'à récupération grade 0-1
	2ème épisode	Interruption jusqu'à récupération grade 0-1
	3ème épisode	Arrêt définitif du traitement

a Pour les patients nécessitant une réduction de dose en raison d'un rash ou d'un syndrome main pieds grade 3, la dose de traitement pourra être rétablie à la dose initiale après réalisation d'un cycle complet à dose réduite sans réapparition d'un rash ou d'un syndrome main pieds \geq grade 1.

Les patients ayant un inconfort du fait d'un syndrome main pied devront être traités par émoullients et topiques locaux.

Références

1. Thésaurus National de Cancérologie Digestive.
<http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/0G-Thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp>
2. Abou-Alfa GH, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293-4300.
3. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.

4. PROPOSITIONS REGIONALES NORD PAS DE CALAIS

PROPOSITION REGIONALE 1 - 3.2.1.1. DIAGNOSTIC DE CIRRHOSE

« (TP, plaquettes, albuminémie, marqueurs de fibrose) »

Est ajouté dans la parenthèse

« Marqueurs non invasifs de cirrhose FIBROSCAN, FIBROTEST »

PROPOSITION REGIONALE 2 - 3.2.3. BILAN D'EXTENSION

« Scanner cérébral et scintigraphie osseuse : à effectuer seulement en cas de point d'appel ».

Est Inséré

« Scanner cérébral et scintigraphie osseuse sont réalisés en cas de bilan pré-transplantation hépatique. »

PROPOSITION REGIONALE 3 - 3.3.1.1. TRAITEMENT CURATIF

« La transplantation avec donneur vivant peut être envisagée si le délai d'attente prévisible paraît excessif [7] ».

Est ajouté

« La tendance actuelle est d'étendre les indications de greffe au-delà des critères de Milan (critères de UCSF). Cette stratégie est en cours d'évaluation »

PROPOSITION REGIONALE 4 - 3.3.1.1. TRAITEMENT CURATIF

« On admet actuellement que le meilleur candidat à la résection a un seul nodule tumoral, une bilirubinémie normale, des ALAT < 2 N, et pas de signe d'hypertension portale [6] »

Est ajouté

« Après résection une chimiothérapie artérielle adjuvante peut être proposée (Mathurin P et col. Meta-analysis: evaluation of adjuvant therapy after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther. 2003 May 15;17(10):1247-61.) »

PROPOSITION REGIONALE 5 - 3.3.1.1. TRAITEMENT CURATIF

« Il a été publié par des centres spécialisés de bons résultats en terme de survie après résection de tumeurs plus volumineuses [9] ».

Est ajouté

« L'objectif de la résection est une exérèse RO en tissu sain sans marges définies »

PROPOSITION REGIONALE 6 - 3.3.1.2. TRAITEMENT PALLIATIF

Il est proposé d'intégrer la partie « 3.3.1.2.1 Chimioembolisation lipiodolée CEL » dans la partie « 3.3.1.1 traitement curatif » en déplaçant et positionnant le titre « 3.3.1.2. Traitement palliatif » Juste avant «3.3.1.2.2. Les chimiothérapies systémiques ».

Le développement est donc :

- 3.3.1.1 - Traitement curatif
 - Transplantation
 - Résection
 - Destruction percutanée
 - Chimioembolisation lipiodolée (CEL)

- 3.3.1.2 - Traitement Palliatif
 - 3.3.1.2.1 Les chimiothérapies systémiques
 - 3.3.1.1.2 Le Tamoxifène

PROPOSITION REGIONALE 7 - 3.3.1.2.1. CHIMIOEMBOLISATION LIPIODOLEE (CEL)

Est ajouté « *hypersélective* » au titre

Le texte devient « *chimioembolisation lipiodolée (CEL) hypersélective* »

PROPOSITION REGIONALE 8 - 3.4.2. APRES RESECTION OU DESTRUCTION PERCUTANEE

« Examen de référence pré-opératoire (IRM ou scanner hépatique) à M1, M3, M6, M12, M18, M24 puis annuel ».

Est ajouté

« *L'examen de référence après résection est la tomодensitométrie et après destruction per-cutanée l'IRM* »

5. REFERENCES SCIENTIFIQUES

1. [Bouvier AM, Remontet L, Jouglu E, Launoy G, Grosclaude P, Buémi A, et al. Incidence of gastrointestinal cancers in France. Gastroenterol Clin Biol 2004;28:877-81.](#)
2. [Dilou N, Patouillard B, Audigier JC. Les classifications de prédiction de survie du carcinome hépatocellulaire. Gastroenterol Clin Biol. 2004;28:359-66.](#)
3. [Talwalkar JA, Gores GJ. Diagnosis and staging of hepa tocellular carcinoma. Gastroenterology 2004;127:S126-S132.](#)
4. [Taouli B, Losada M, Holland A, Krinsky G. Magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004;127:S144-S152.](#)
5. [Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005;42:1208-36.](#)
6. [Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2003 ;362 :1907-17.](#)
7. [Consensus conference: indications for liver transplantation, january 19 and 20, 2005, Lyon-Palais des congrès. Text of recommendations \(long version\). Liver transplantation 2006;12:998-1011.](#)
8. [Labadie H, Seror O, Beaugrand M. Faut-il biopsier les petits nodules sur foie cirrhotique ? Gastroenterol Clin Biol 1999;23:640 -3.](#)
9. [Régimbeau JM, Farges O, Shen BY, Sauvanet A, Belghiti J. Is surgery for large hepatocellular carcinoma justified ? J Hepatol 1999 ;31:1062-68.](#)
10. [Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, Cottone M, Mazziotti A, Morabito A, et al. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma : a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. J Hepatol 1995;22:522-6](#)
11. [Sitruk V, Séror O, Grando-Lemaire V, Mohand D, N'Kontchou G, Ganne-Carrié N, et al. Traitement percutané du carcinome hépatocellulaire. Gastroenterol Clin Biol 2003;27:381-90.](#)
12. [Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis : randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. Radiology 2003 ;228:235-40.](#)
13. [Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ;Ü 4 cm. Gastroenterology 2004;127:1714-23.](#)
14. [Cammà C, Di Marco V, Orlando A, Sandonato L, Casaril A, Parisi P, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis with radio-frequency thermal ablation \(RFTA\): a prospective study. J Hepatol 2005;42:535-40.](#)

15. [Daniele B, De Sio I, Izzo F, Capuano G, Andreana A, Mazzanti R, et al. Hepatic resection and percutaneous ethanol injection as treatments of small hepatocellular carcinoma. A Cancer of the Liver Italian Program \(CLIP 08\) retrospective case-control study. J Clin Gastroenterol 2003 ;36:63-67.](#)
16. [Ganne-Carrié N, Mohand D, N’Kontchou G, Grando-Lemaire V, Trinchet JC. Diagnostic et traitement du carcinome hépatocellulaire chez les malades atteints de cirrhose. Gastroenterol Clin Biol 2002;26:73-77.](#)
17. [Lau WY, Leung TW, Ho SKW, Chan M, machin D, Lau J et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. Lancet 1999;353:797-801.](#)
18. Mazzafero V, Romito R, Colombo M, Capussotti L, Polastri R, Pellicci R, et al. Prospective randomised trial on IFN-therapy for the secondary prevention of HCC recurrence after curative resection in HCV related cirrhosis. Preliminary report (abstract). J Hepatol 2004;40 (suppl 1):34 A.
19. [Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, Imamura M, Obi S, Sato S, et al. Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. Ann Intern Med 2003;138:299-306.](#)
20. [Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte JJ et al. Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. Lancet 2002;359:1734-9.](#)
21. [Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002;35:1164-71.](#)
22. [Cammà C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma : meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology 2002 ;224:47-54.](#)
23. [Llovet JM, Bruix J, Barcelona-Clinic-Liver Cancer Group. Systematic review of randomized controlled trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. Hepatology 2003 ;37:429-42.](#)
24. [Doffoël M, Vetter D, Bouché O, Bonnetain F, Abergel A, Fratté S, et al. La chimioembolisation lipiodolée améliore-t-elle la survie et la qualité de vie des patients ayant un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose ? Résultats d’un essai prospectif, randomisé et multicentrique \(FFCD 9402\) \(abstract\). Gastroenterol Clin Biol 2005;29:A148.](#)
25. [Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Duvauferrier F, Bourguet P, Behkechi D, et al. Randomized controlled trial for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis : intra-arterial iodine-131-iodized oil versus medical support. J Nucl Med 1994;35:1782-7.](#)
26. [Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, Bourguet P, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of 131I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology](#)

[1997;26:1156-61.](#)

27. [Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil \(PIAF\) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst 2005;97:1532-38.](#)
28. [Burroughs A, Hochhauser D, Meyer T. Systemic treatment and liver transplantation for hepatocellular carcinoma: two ends of the therapeutic spectrum. Lancet Oncol 2004;5:409-18.](#)
29. [Barbare JC, Bouché O, Bonnetain F, Raoul JL, Rougier P, Abergel A, et al. Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2005;23:4338-46.](#)
30. [Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, Messner M, Rougier P, Kok TC, et al. Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. J Clin Oncol 1998;16:411-7.](#)
31. [Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. Randomized trial of leuprorelin and flutamide in male patients with hepatocellular carcinoma treated with tamoxifen. Hepatology 2004;40:1361-9.](#)
32. [Llovet JM, Sala M, Castells L, Suarez Y, Vilana R, Bianchi L, et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. Hepatology 2000;31:54-58.](#)
33. [Yuen MF, Poon RT, Lai CL, Fan ST, Lo CM, Wong KW, et al. A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002;36:687-91.](#)
34. [Barbare JC, Bouché O, Bonnetain F, Lombard-Bohas C, Faroux R, Seitz JF, et al. Résultats de l'essai multicentrique randomisé en double-aveugle octréotide-retard versus placebo pour le traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire : étude CHOC FFCD-ANGH 2001-01\(abstract\). Gastroenterol Clin Biol 2005;29:A88.](#)
35. [Trinchet JC, Ganne-Carrié N. Faut-il dépister le carcinome hépatocellulaire ? Gastroenterol Clin Biol 2006 ;30:880-6](#)

6. ANNEXES

Annexe A

COLLEGE DIGESTIF

C. **ADAMSKI**, Chirurgie Générale, Polyclinique, Grande-Synthe
A. **ADENIS**, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
F. **ANSARI**, Chirurgie Générale, Clinique De La Vilette, Dunkerque
J. **ANSIAUX**, Chirurgie Générale, C.H. Sambre Avesnois, Maubeuge
A. **AOUAKLI**, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.A.M, Rang du Fliers
C. **ASSILA**, Chirurgie Générale, C.H, Seclin
M-C. **BARANZELLI-LEGHIE**, Anapath Cytologie, C.O.L, Lille
B. **BAZIN**, Gastro-Entérologie, Tourcoing
E. **BELGUEDJ**, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique Du Pont Saint Vaast, Douai
G. **BERETVAS**, Chirurgie Générale, C.H., Armentières
A. **BERNOU**, Radiothérapie, C.H, Boulogne Sur Mer
D. **BERTAUX**, Chirurgie Générale, Clinique De La Victoire, Tourcoing
M. **BERTRAND**, Chirurgie Générale, Polyclinique, Grande-Synthe
D. **BINOT**, Chirurgie Viscérale, Centre MCO Cote D'opale, Saint Martin Boulogne
N. **BIRON**, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H. Sambre Avesnois, Maubeuge
J-P. **BIZARD**, Chirurgie Viscérale, Clinique Bon Secours, Arras
P. **BOHON**, Gastro-Entérologie, C.H, Fourmies
D. **BOLLENGIER**, Chirurgie Générale, Clinique Lille Sud, Lesquin
A. **BORUCHOWICZ**, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Valenciennes
B. **BOUCHE**, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Liévin
A. **BOULINGUEZ**, Radio-Diagnostic, Clinique Médicale Des Dentellières, Valenciennes
F. **BOUNOUA**, Chirurgie Viscérale, C.H, Armentières
J. **BOUREZ**, Chirurgie Générale, Lille
A. **BRENNER**, Chirurgie Viscérale, Clinique Ambroise Paré, Beuvry
J. **BRIDOUX**, Chirurgie Viscérale, Polyclinique Vauban, Valenciennes
P-Y. **BUGNON**, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont
P. **BUGNON BOULENGER**, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont
J-P. **BUISSART**, Radio-Diagnostic, C.H, Seclin
P. **BULOIS**, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
V. **CABARET-JACQUET**, Anapath Cythologie, C.O.L, Lille
F. **CACCIAPALLE**, Chirurgie Viscérale, C.H.R De St Omer Site Helfaut, Saint-Omer
V. **CANVA**, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
D. **CARLIER**, Oncologie Radiothérapie, Centre Léonard De Vinci, Douai
P. **CATALA**, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H. Germont Et Gauthier, Beuvry
S. **CATTAN**, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
J-Y. **CHARBONNIER**, Chirurgie Générale, C.H, Fourmies
J. **CHARNEAU**, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Boulogne-Sur-Mer
J. **CHEVERT**, Chirurgie Générale, Polyclinique Vauban, Valenciennes
S. **CHOQUE**, Pédiatrie, C.H Sambre Avesnois, Maubeuge
L. **CHOSSIERE**, Oncologie Radiothérapie, Dunkerque
R. **COLLET**, Gastro-Entérologie, Centre MCO Cote D'opale, Saint Martin Boulogne
J. **COLLETAS**, Chirurgie Générale, Clinique Saint Amé, Lambres les Douai
C. **COLLIN**, Chirurgie Générale, Maison de Santé Sainte Marie, Cambrai

J-F. COLOMBEL, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
N. CORMAN, Chirurgie Viscérale, C.H, Tourcoing
J-F. CRINQUETTE, Gastroentérologie, Lille
A. DABROWSKI, Chirurgie Viscérale et Digestive, Clinique Chirurgicale, Saint-Omer
D. DARRAS, Chirurgie Générale, Clinique Des Acacias, Cucq
T. DAVION, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Lens
J. DEBAT, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Boulogne-Sur-Mer
N. DEGRAVE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Armentières
D. DEGROOTE, Sénologie Chirurgie Digestive, C.H, Boulogne-Sur-Mer
H. DELACROIX, Chirurgie Générale, Clinique Du Croisé Laroche, Marcq-en-Barœul
O. DELEMAZURE, Radio-Diagnostic, Clinique Médico-Chirurgicale, Bruay-La-Buissière
L. DELHOUSTAL, Gastro-entérologie, C.H, Dunkerque
N. DELIGNY-BOULANGER, Oncologie Médicale, Clinique Médicale Des Dentellières, Valenciennes
A. DELZENNE, Chirurgie Générale, Clinique Médico-Chirurgicale, Bruay-La-Buissière
F. DENYS, Chirurgie Générale, C.H, Denain
B. DEQUIEDT, Chirurgie Viscérale, Polyclinique De Riaumont, Liévin
G. DEREGNAUCOURT, Maladie De L'appareil, Clinique Anne D'Artois, Béthune
H. DEREUX, Chirurgie Générale, Polyclinique De Riaumont, Liévin
C. DESAUW, Médecine Interne, G.H.I.C.L, Lille
P. DESREUMAUX, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
B. DESROUSSEAUX, Chirurgie générale, G.H.I.C.L, Lomme
G. DESSEAUX, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Hôpital Provo, Roubaix
A. DEVIENNE, Maladie De L'appareil, Liévin
E. DEVOUGE, Pédiatrie, C.H, Arras
F. DEVROEDE, Radio-Diagnostic, Wattlelos
V. DEWAILLY, Chirurgie Générale, Clinique Du Parc, Maubeuge
A. DEWAILLY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Hénin-Beaumont
S. DHARANCY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
S. DOMINGUEZ, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.O.L, Lille
M. DOUTRIAUX, Chirurgie Générale, C.H, Valenciennes
A. DUFHILO, Chirurgie Générale, Polyclinique de la Thiérache, Wignehies
T. DUGUE, Chirurgie Générale, G.H.I.C.L, Lille
E. DUPIRE, Chirurgie Viscérale, Clinique Saint Amé, Lambres Les Douai
D. DUTHOIT, Anapath, Dunkerque
G. DUVAL, Chirurgie Générale, C.H, Armentières
A. EDRISS, Chirurgie Générale, C.H, Arras
F. EL YAFI, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H Sambre Avesnois, Maubeuge
J-P. EVRARD, Gastro-entérologie, Carvin
S. FARESS, Chirurgie Générale, Polyclinique du Ternois, Saint-Pol-Sur-Ternoise
I. FARRE-OUSTELAND, Anapath, C.O.L, Lille
B. FILOCHE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, G.H.I.C.L, Lomme
L. FINET, Gastro-Entérologie, Polyclinique, Grande-Synthe
D. FOISSEY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Lille
A. FOURNIER, Chirurgie Viscérale, Clinique Sainte Catherine, Sainte Catherine Les Arras
T. FOURURE, Chirurgie Générale, Polyclinique Riaumont, Liévin
G. FROMONT, Chirurgie Générale, Polyclinique, Bois Bernard
L. GASNAULT, Oncologie Médicale, Centre Joliot-Curie, Saint-Martin-Boulogne
Y. GHEYSENS, Maladie De L'appareil Digestif, Arras
H. GHISBAIN, Chirurgie Générale, Polyclinique Du Parc, Maubeuge
M. GHRIB, Maladie De L'appareil, C.H, Cambrai
C. GIRAUD-GENOUVILLE, Oncologie Médicale, Centre Léonard De Vinci, Douai

G. GOEGEBEUR, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Seclin
B. GRANDMAISON, Gastro-Entérologie, Calais
A. HACCART, Chirurgie Générale, C.H.A.M, Rang-du-Fliers
R. HAMMI, Gastro-Entérologie, C.H, Cambrai
F. HANSENS, Chirurgie Viscérale digestive et gynécologie, Maison de Santé Sainte Marie, Cambrai
M. HEBBAR, Oncologie Médicale, C.H.R.U, Lille
G. HECQUET-POUDONSON, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Clinique Chirurgicale Saint Roch, Roncq
M. HERJEAN, Chirurgie Digestive, Centre MCO Côte d'Opale, Saint Martin Boulogne
A. HEZAM, Maladie De L'appareil Digestif, C.H, Cambrai
P. HOUCKE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Lille
P. HUILLET, Chirurgie Générale, Polyclinique Du Parc, Saint-Saulve
A. IDRISSE, Chirurgie Viscérale, C.H, Dunkerque
K. IDRISSE KAITOUNI, C.H Sambre Avesnois, Maubeuge
E. JANICKI, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Arras
J.F. JEU, Chirurgie Générale, Polyclinique, Grande-Synthe
O. KLEIN, Gastro-Entérologie, Valenciennes
P. KOSYDAR, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont
V. KYNDT-POTTIER, Oncologie Médicale, Centre Léonard De Vinci, Douai
J.E. LABERENNE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Seclin
G. LAFFINEUR, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Calais
A. LAMBLIN, Chirurgie Générale, Polyclinique Riaumont, Liévin
P. LANNOY, Maladie De L'appareil, Bruay-La-Buissière
F. LASOU, Chirurgie Générale, Polyclinique Vauban, Valenciennes
J.F. LAURENT, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont
F. LEDUC, Anapath, Lille
S. LEMAN, Chirurgie Générale, Polyclinique du Parc, Saint Saulve
N. LERICHE, Oncologie Médicale, C.H, Tourcoing
H. LEROI, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Clinique Du Parc, Maubeuge
M. LEROY DOUCY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R De St Omer Site Helfaut, Saint-Omer
D. LESCUT, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
J-M. LOEZ, Clinique Des 2 caps, Coquelles
P. LOEZ, Chirurgie Générale, Calais
E. LORIDAN, Chirurgie Générale, Saint Étienne au Mont
B. LUGEZ, Chirurgie Viscérale, Clinique Bon Secours, Arras
A. MANADIL, Chirurgie Générale, C.H., Hazebrouck
R. MARTI, Maladie De L'appareil, C.H, Calais
P. MARTIN, Oncologie Radiothérapie, Lille
P. MATHURIN, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
C. MAUCOUR, Chirurgie Générale, Polyclinique, Hénin-Beaumont
V. MAUNOURY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
P. MEIGNE, Chirurgie Médicale, C.H, Douai
Z. MERAD-BOUDIA, Oncologie Médicale, C.H, Boulogne-sur-Mer
O. MERLIER, Chirurgie Viscérale, Polyclinique Vauban, Valenciennes
N. MERZOUG, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Hirson
J-P. MICHAUX, Chirurgie Générale, Clinique Des Acacias, Cucq
X. MIRABEL, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
L. MOREL, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Bruay-la-Buissière
P. MULLIEZ, Chirurgie Générale, Clinique Chirurgicale D'Hesdin, Marconne
D. NGARDOMTE, Chirurgie Digestive, C.H, Denain

B. NOTTEGHEM, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Roubaix
C. OUDAR, Chirurgie Digestive, Polyclinique Du Parc, Saint-Saulve
M. OUGHRIS, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H, Lens
D. PASQUIER, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
A. PATOIR, Chirurgie, Clinique Anne D'Artois, Béthune
T. PAUPART, Gastro-entérologie, C.H, Dunkerque
G. PAVY, Chirurgie Générale, Clinique Bon Secours, Arras
C. PLANE, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H Germont Et Gauthier, Beuvry
G. POYET, Chirurgie Viscérale, Polyclinique, Bois Bernard
F-R. PRUVOT, Chirurgie Digestive, C.H.R.U, Lille
G. QUARTIER, Gastro-entérologie, C.H, Dunkerque
J.F. QUINTON, Gastro-Entérologie, Marly
E. RAD, Oncologie Médicale, Hôpital Provo, Roubaix
H. RHLIOUCH, Oncologie Radiothérapie, Arras
F. RICHET, Chirurgie Générale, Polyclinique Vauban, Valenciennes
J-Y-M. ROBIN, Anapath, C.O.L, LILLE
J-D. RODRIGUEZ, Chirurgie Gastro-entérologie, Clinique Anne D'Artois, Béthune
O. ROMANO, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
D. ROUMILHAC, Chirurgie Viscérale, Hôpital Provo, Roubaix
J-M. ROUX, Maladie de l'appareil, Calais
A. SAUDEMONT, Chirurgie Digestive, C.H.R.U, Lille
D. SEGUY, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
C-E. SKAF, Chirurgie Générale, C.H, Cambrai
M. SMITH, Radio-Diagnostic, G.H.I.C.L, Lomme
N. SZERZYNA, Chirurgie Digestive, Clinique des Hêtres, Le Cateau Cambrésis
P. TACCOEN, Chirurgie Générale, Polyclinique De La Louvière, Lille
J-E. TECHER, Chirurgie Viscérale, C.H, Calais
J-L. THELU, Gastro-Entérologie, Arras
J-J. THUROTTE, Chirurgie Générale, Clinique du Cambrésis, Cambrai
P. TIRY, Chirurgie Digestive, Clinique Chirurgicale, Saint-Omer
M. TISON, Chirurgie Générale, Clinique De La Vilette, Dunkerque
H. TOURSEL, Chirurgie Viscérale, Clinique De La Lorraine, Calais
J P. TRIBOULET, Chirurgie Digestive et Générale, C.H.R.U, Lille
S. TRUANT, Chirurgie Générale, C.H.R.U, Lille
E. VAILLANT, Gastro-Entérologie-Hépatologie, Lille
C-E. VAN AGT, Chirurgie Générale, C.H, Dunkerque
P. VANDERMOLEN, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.A.M, Rang-du-Fliers
L. VANSEYMORTIER, Chirurgie générale, C.O.L, Lille
F. VARLET, Oncologie Médicale, C.H, Boulogne-Sur-Mer
P. VERBECQ, Radio-Diagnostic, Lille
P. VERMEULEN, Oncologie Médicale, C.H Sambre Avesnois, Maubeuge
M-O. VILAIN-COUSIN, Anapath, C.O.L, Lille
M. VINCENDET, Gastro-entérologie, CMCO Cote D'opale, Saint Martin Boulogne
P. WAGHEMACKER, Maladie De L'appareil, Polyclinique, Grande-Synthe
J-C. WEBER, Maladie De L'appareil, Clinique Chirurgicale D'Hesdin, Marconne
J-L. WILLOCQUET, Maladie De L'appareil Digestif, C.H, Denain
D. WOELFFLE, Chirurgie Générale, Clinique Teissier, Valenciennes
A. ZAHREDINE, Chirurgie Générale, C.H. Boulogne-Sur-Mer
A. ZELLWEGER, Gastro-Entérologie, Seclin

COLLEGE ANATOMOPATHOLOGIE

S. AUBERT, Anapath, C.H.R.U, Lille,
D. AUGUSTO, Anapath, Lille,
C. BARANZELLI-LEGHIE, Anapath Cytologie, C.O.L, Lille,
M. BETHOUART, Anapath, Lille,
S. BISIAU-LECONTE, Anapath, C.H, Valenciennes,
T. BLEHAUT, Anapath, Douai,
M. BONNIERE, Anapath, Lille,
X. BONNIERE, Anapath, Valenciennes,
B. BOUCHIND'HOMME, Anapath, C.H.R.U, Lille
A. BRUNIAU, Anapath, Lille
M.P. BUISINE, Biologie-Anapath, Lille
D. BUOB, Anapath, C.H.R.U, Lille,
V. CABARET-JACQUET, Anatomie Cytologie, C.O.L, Lille,
F. CARPENTIER, Anapath, Hôpital Provo, Roubaix,
M-C. COPIN, Anapath, C.H.R.U, Lille,
P. COPPE, Anapath, Dunkerque,
H. COTTEN, Anapath, Centre de Pathologie Liberté, Lille,
P. COURTIN, Anapath, Cabinet d'anatomie Pathologique, Tourcoing,
C. CREUSY-GUILBERT, Anapath, G.H.I.C.L, Lille,
C. DELATTRE, Anapath, C.H.R.U, Lille,
C. DELERIVE, Anapath, Lille,
B. DELOBEL, Biologie, G.H.I.C.L, Lille,
J. DELPLACE, Anapath, Centre de Pathologie Liberté, Lille,
B. DEMOL, Anapath, Béthune,
L. DEVISME, Anapath, Lille,
M. DRIDBA, Anapath, Saint-Omer,
F. DUPONT-EVRARD, Anapath, Valenciennes,
D. DUTHOIT, Anapath, Dunkerque,
M-O. FARINE, Anapath, C.H.R.U, Lille,
I. FARRE-OUSTELAND, Anapath, C.O.L, Lille,
C. FROMENTIN, Anapath, C.H, Lens,
F. GARCIA- PIMENTA, Anapath, Valenciennes,
D. GEORGES, Radio-Diagnostic, Dunkerque,
S. GONZALEZ, Anapath, C.H.R.U, Lille,
B. GOSSELIN, Anapath, C.H.R.U, Lille,
P. GOSSET, Anapath, G.H.I.C.L, Lille,
S. GUERIoT, Anapath, Polyclinique, Hénin-Beaumont,
P. GUILLOU, Anapath, Dunkerque,
F. LEDUC, Anapath, Lille,
C. LEFEBVRE-LEROY, Anapath, Lille,
X. LEROY, Anapath, C.H.R.U, Lille,
E. LETEURTRE, Anapath, C.H.R.U, Lille,
K. LLINARES, Anapath, C.H, Valenciennes,
D. LOCQUET, Anapath, Douai,
T. MALARD, Anapath, Valenciennes,
E. MARTIN DE LASSALLE, Anapath, C.H.R.U, Lille,
C-A. MAURAGE, Anapath, C.H.R.U, Lille,

M-E. MOLL, Anapath, Lille,
P-Y. PAQUET, Anapath, Lille,
S. PAPADOPOULOS, Anapath, G.H.I.C.L, LILLE
M. PARENT, Anapath, Douai,
M-L. PETIT, Anapath, Douai,
S. PETIT, Anapath, C.H, Lens et, C.H.R.U, Lille,
F. PRYFER, C.H.R.U, Lille,
J-Y-M. ROBIN, Anapath, C.O.L, Lille,
S. SALINGUE, Anapath, COL, Lille
M-D. TARTAR, Anapath, Douai,
J P. TRIBOULET, Chirurgie Digestive et Générale, C.H.R.U, Lille
A. VERBERT-SCHERRER, Anapath, Hôpital Provo, Roubaix,
P. VERHULST-TOULEMONDE, Anapath, C.O.L, Lille,
M-O. VILAIN-COUSIN, Anapath, C.O.L, Lille,
A. WACRENIER-VANLEENE, Anapath, C.H.R.U, Lille,

COLLEGE IMAGERIE

C. AIOUAZ, C.H, Armentières
A. AMARA, Radiologie, C.H, Dunkerque
S. AMICO, Radiologie, Médecine Nucléaire, C.H, Boulogne-Sur-Mer
P. ANDRIS, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
D. ARTAUD, Radio-Diagnostic, Beuvry
F. AUQUIER, Radio-Diagnostic, Cambrai
F. BACHELLE, Radio-Diagnostic, C.O.L, Lille
A. BAILLIEZ, Médecine Nucléaire, Lille
A. BEAUGUITTE, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
E. BELGUEDJ, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
B. BENABDALLAH, Gynécologie, Arras
A. BERTAL, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
P. BESSON, Electro-Radiologie, Lille
D. BLANC, Médecine Nucléaire, Polyclinique De La Louvière, Lille
F. BONNEL, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
M. BOUKHELIFA, Radio-Diagnostic, Clinique Du Parc, Croix
A. BOULINGUEZ, Radio-Diagnostic, Clinique Médicale Des Dentelières, Valenciennes
N. BOUMAAD, Pneumologie, C.H, Armentières
S. BOURY, Radio-Diagnostic et Imagerie Médicale, C.H.R.U, Lille
J-P. BUISSART, Radio-Diagnostic, C.H, Seclin
M-J. CABANEL, C.H, Béthune
V. CABARET-JACQUET, Anatomie Cytologie C.O.L, Lille
M. CALZADA-NOCAUDIE, Médecine Nucléaire, C.H.R.U, Lille
P. CARPENTIER, Médecine Nucléaire, C.O.L, Lille
J-M. CATESSON, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai,
A. CATTEAU, Radio-Diagnostic, Saint-Pol-Sur-Mer
L. CEUGNART, Imagerie Médicale, C.O.L, Lille
P. CHASTANET, Radio-Diagnostic, C.H.R.U, Lille
C. CHAVERON, Radio-Diagnostic, C.O.L, Lille
P. COCKENPOT, Radio-Diagnostic, Dunkerque
J-M. COLOMBANI, Radio-Diagnostic, Polyclinique, Bois-Bernard
P. CUINGNET, C.H, Valenciennes
J-F. CUSSAC, Radio-Diagnostic, Béthune
J-L. DEHAENE, Radio-Diagnostic, Lille
M. DELABRE, Radio-Diagnostic, Tourcoing
F. DELBOS, Radiologie, Lillers
O. DELEMAZURE, Radio-Diagnostic, Bruay-La-Buissière
M. DELEPLACE, Radiologie, Arras
J-C. DELESALLE, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
X. DEQUIEDT, Radio-Diagnostic et imagerie médicale, Cambrai
F. DESCHILDRE, Radio-Diagnostic, Lille
L. DESCHILDRE-MASQUELIER, Radio-Diagnostic, C.O.L, Lille
C. DESMETTRE, Radio-Diagnostic, Valenciennes
E. DEVOS, Saily-la-Boisson
F. DEVROEDE, Radio-Diagnostic, Watrelos
B. DIEU, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
P. DOBBELAERE, Radio-Diagnostic, C.H, Valenciennes

C. DOUMBIA, Chirurgie Orthopédique, C.H, Douai
M-T. DOUTRIAUX, Radio-Diagnostic, Condé-Sur-Escaut
J-P. DUFOUR, Radio-Diagnostic, Coudekerque Branche
F. DUMONT, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
J-L. DUPONCHELLE, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
D-J. DUQUENNE, Radio-Diagnostic, Wattignies
P. DURETZ, Radio-Diagnostic, Lille
O. ERNST, Radio-Diagnostic et Imagerie Médicale, C.H.R.U, Lille
F. FABER, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
I. FARRE-OUSTELAND, Anapath, C.O.L, Lille
H. FOUCART, Radio-Diagnostic, Lens
L. GAILLANDRE, Radio-Diagnostic, Lille
H. GAUTHIER, Médecine Nucléaire, C.O.L, Lille
D. GEORGES, Radio-Diagnostic, Dunkerque,
M-F. GUAQUIERE, Radio-Diagnostic, Lambersart
S. GUERiot, Anapath, Polyclinique, Hénin-Beaumont
J-C. GUILBEAU, Polyclinique, Bois-Bernard
F. HELLAL, C.H, Armentières
D. HERBEAU, Radio-Diagnostic, Lille
J-F. HERMANT, Radiologie, C.H, Dunkerque
C. HOSSEIN-FOUCHER, Médecine Nucléaire, C.H.R.U, Lille
J-L. HOUSSIN, Radio-Diagnostic, Lille
D. HUGLO, Médecine Nucléaire, C.H.R.U, Lille
C. IFFENECKER, Oncologie-Radiothérapie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
J. JAUMAIN, Radio-Diagnostic, Lille
K. JAZMATTI, Radio-Diagnostic, Lens
M. JOMBART, C.H, Fourmies
E. KAMUS, Radio-Diagnostic, La Bassée
I. LAMBERT, Radio-Diagnostic, Centre Bourgogne, Lille
E. LE MAREC, Radio-Diagnostic, Clinique De La Victoire, Tourcoing
J-C. LE VAN AN, Radio-Diagnostic et Imagerie Médicale, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
P. LECOUFFE, Médecine Nucléaire, Arras
H. LEGGHE, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
B. LEMAIRE, Médecine Nucléaire, Polyclinique De La Louvière, Lille
P. LEMAIRE, Radio-Diagnostic, Bully-Les-Mines
L. LEMAITRE, Imagerie Médicale, C.H.R.U, Lille
B. LEMOINE, Radio-Diagnostic, C.H, Calais
J-M. LORPHELIN, Polyclinique, Bois Bernard
C. LUTUN THOMINE, Radio-Diagnostic, Villeneuve d'Ascq
E. MAHZYNSKI, Rhumatologie, Armentières
B. MAKKI, Médecine Nucléaire, C.H, Béthune
B. MANDOUZE, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
P. MASSON, Radiologie, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
M. MEDJAHDI, Radio-Diagnostic, Polyclinique, Hénin-Beaumont
J-P. MERLIN, Radio-Diagnostic, Calais
N. MERLIN, Radio-Diagnostic, Calais
J-C. MEUNIER, Radio-Diagnostic, La Madeleine
P. MOIRIGNOT, Radio-Diagnostic, Valenciennes
Y. MOUCHON, Radio-Diagnostic, Bergues
D. PASQUIER, Oncologie-Radiothérapie, C.O.L, Lille,
L. PETYT Radio-Diagnostic, Béthune

H. PEZZETTA, Radio-Diagnostic, Clinique Radiologique du Pont Saint Vaast, Douai
O. PILVEN, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
J-P. PRUVO, Imagerie Médicale, C.H.R.U, Lille
J. QUATREBOEUFS, Electro-Radiologie, Maubeuge
P. RANDON, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
C. RENAN, Radio-Diagnostic, Lille
O. RENOUARD, Radio-Diagnostic, Lille
M. REZGUI, Médecine Nucléaire, C.H, Boulogne-Sur-Mer
P. RINGART, Radio-Diagnostic, Berck-Sur-Mer
R. SABOR, Radio-Diagnostic, C.H, Fourmies
J. SAINT-MICHEL, Radio-Diagnostic, Dunkerque
A. SALENGRO, Radiologie, Dunkerque
M. SMITH, Radio-Diagnostic, G.H.I.C.L, Lomme
L. SPELEERS, Radio-Diagnostic, Clinique Médicale Des Dentellières, Valenciennes
B. SPILLIAERT, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
C. SULMAN, Médecine Nucléaire, Polyclinique De La Louvière Lille
B. SUTTER, Médecine Nucléaire, Institut Calot, Berck-Sur-Mer
A. SUZANNE, Radio-Diagnostic, C.H, Boulogne-Sur-Mer
M A. TAYEB, Radio-Diagnostic, C.H, Calais
J-M. TEINTENIER, Radio-Diagnostic, La Bassée
J P. TRIBOULET, Chirurgie Digestive et Générale, C.H.R.U, Lille
J-P. URBAIN, Radio-Diagnostic, Clinique Médicale Des Dentellières, Valenciennes
M-A. VANDEPUTTE, Imagerie Médicale, Hénin-Beaumont
P. VERBECQ, Radio-Diagnostic, Centre Bourgogne, Lille
M-O. VILAIN-COUSIN, Anapath, C.O.L, Lille

COLLEGE ONCOLOGIE

- A. ADENIS**, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
P. ANDRIS, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer,
A. AULIARD, Oncologie Radiothérapie, Clinique Médicale des Dentellières, Valenciennes
M-C. BARANZELLI-LEGHIE, Anatomie Cytologie, C.O.L, Lille
Y. BELKACEMI, C.O.L, Lille
S. BERGER, Oncologie Médicale, G.H.I.C.L, Lille
A. BERNOU, Radiothérapie, C.H, Boulogne-Sur-Mer
A. BERTAL, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne Sur Mer
J. BONNETERRE, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
N. BOUMAAD, Pneumologie, C.H, Armentières
V. CABARET-JACQUET, Anatomie Cytologie, C.O.L, Lille
B. CASTELAIN, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
S. CATTAN, Gastro-Entérologie-Hépatologie, C.H.R.U, Lille
A. CATY, Oncologie, C.O.L, Lille
J-C. CHARDON, Radiothérapie, Centre Joliot Curie, Saint-Martin-Boulogne
A. CHEVALIER-PLACE, Gynécologie, C.O.L, Lille
L. CHOSSIÈRE, Oncologie Radiothérapie, Dunkerque
B. COCHE-DEQUEANT, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
E. DANSIN, Pneumologie Allergologie, C.O.L, Lille
F. DARLOY, Oncologie Radiothérapie, Clinique Radiologique Du Pont Saint Vaast, Douai
X. DE CORDOUE, Oncologie Radiothérapie, Centre Bourgogne, Lille
M. DEGARDIN, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
N. DELIGNY-BOULANGER, Oncologie Médicale, Clinique Médicale des Dentellières, Valenciennes
C. DESAUW, Médecine Interne, G.H.I.C.L, Lille
L. DESCHILDRE-MASQUELIER, Radio-Diagnostic, C.O.L, Lille
E. DEVOS, Sailly-la-Boisson
C. DEWITTE, Médecine Générale, C.H de Sambre Avesnois, Maubeuge
S. DOMINGUEZ, Gastro-Entéro-Hépatologie, C.O.L, Lille
C. DUFOUR-CUISSET, Oncologie Radiothérapie, Clinique Médicale Des Dentellières, Valenciennes
D. DUTHOIT, Anapath, Dunkerque
M. FARES, Oncologie Radiothérapie, Centre Pierre Curie, Beuvry
I. FARRE-OUSTELAND, Anapath, C.O.L, Lille
M-L. FEUTRIE-VILLET, Médecine Interne, C.H, Armentières
M. FINCK, Oncologie Radiothérapie, Clinique Du Parc, Croix
M-R. FORTAINE, Anesthésie Réanimation, C.H, Boulogne-sur-Mer
L. GASNAULT, Oncologie Médicale, Centre Joliot-Curie, Saint-Martin-Boulogne
Y. GHEYSENS, Maladie De L'appareil Digestif, Arras
S. GUERIoT, Anapath, Polyclinique, Hénin-Beaumont
M. HEBBAR, Oncologie Médicale, C.H.R.U, Lille
J. HERNANDEZ, Radiothérapie, Centre Joliot-Curie, Saint Martin Boulogne
F. HOHNADEL, Béthune
C. IFFENECKER, Oncologie Radiothérapie, Clinique Radiologique, Boulogne Sur Mer
A. JOVENIAUX, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
A H. KOUTO, Oncologie Radiothérapie, Polyclinique De La Louvière, Lille
E. LARTIGAU, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille

J-C LE VAN AN, Radio-diagnostic et Imagerie Médicale Clinique Radiologique, Boulogne Sur Mer
N. LEFEBVRE, Anesthésie, Clinique Teissier, Valenciennes
N. LERICHE, Oncologie Médicale, C.H, Tourcoing
X. LIEM, Oncologie Radiothérapie, Lille
P. MAES-DOMBROWSKI, Oncologie Médicale, Centre Bourgogne, Lille
M. MAHIEU, Néphrologie, C.H, Hazebrouck
B. MANDOUZE, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
Z. MERAD-BOUDIA, Radio Diagnostic, C.H, Boulogne Sur Mer
S. MERCIER, Pédiatrie, Marcq-en-Barœul
P. MEYER, Oncologie Radiothérapie, Centre Gray, Maubeuge
J.-F. MINNE, Oncologie Radiothérapie, Clinique Médicale des Dentellières, Valenciennes
P. MITAL, Oncologie Radiothérapie, Centre Oncologie Radiothérapie, Arras
X. MIRABEL, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
D. PASQUIER, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
N. PENEL, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
R. PEREIRA, Oncologie Radiothérapie, Clinique Du Parc, Croix
C. PILLET, Pédiatrie, Erquinghem Lys
O. PILVEN, Radiologie, Clinique Radiologique, Boulogne-Sur-Mer
B. PREVOST, Oncologie Radiothérapie, C.O.L, Lille
E. RAD, Oncologie Médicale, Hôpital Provo, Roubaix
P. RECLOUX, Médecine Interne, C.H, Fourmies
H. RHLIOUCH, Oncologie Radiothérapie, Arras
J-Y-M. ROBIN, Anapath, C.O.L, Lille
V. SERVENT, Gynécologie Médicale Cancérologie, C.O.L, Lille
M. TOKARSKI, Oncologie Radiothérapie, C.H, Lens
J P. TRIBOULET, Chirurgie Digestive et Générale, C.H.R.U, Lille
L. UCLA ROUGEALT, Oncologie Radiothérapie, Maison de Santé Sainte Marie, Cambrai
A. VAN BOXSOM-DU CREST, Oncologie Médicale, C.H, Armentières
L. VANLEMMENS-CREUZE, Oncologie Médicale, C.O.L, Lille
E. VANLERENBERGHE, Gynécologie, C.O.L, Lille
F. VARLET, Oncologie Médicale, C.H, Boulogne-sur-Mer
P. VENNIN, Cancérologie, C.O.L, LILLE
M-O. VILAIN-COUSIN, Anapath, C.O.L, Lille
J-L. WILLOCQUET, Maladie de L'appareil Digestif, C.H, Denain
C. ZUSSY, Pharmacie, C.H, Arras

COLLEGE PHARMACIE (GROUPE DE RELECTURE)

F. BARRIER, Pharmacie, C.H, Dunkerque
H. BUISSART, Pharmacie, Croix
J-L. CAZIN, Pharmacie, C.O.L, Lille
D. DAUTEL, Pharmacie, C.H, Valenciennes
J. DEBLOCK, Pharmacie, C.H, Calais
C. DEBRUILLE, Pharmacie, C.H, Douai
L. DELEMER, Pharmacie, Polyclinique Du Bois, Lille
E. DESAINTFUSCIEN, Pharmacie, C.H, Armentières
P. GOSSELIN, Pharmacie, C.O.L, Lille
M-N. LEFEBVRE, Pharmacie, C.H.R.U, LILLE
C. MAILLY, Pharmacie, Polyclinique De Flandre, Coudekerque Branche
P. ODOU, Pharmacie, C.H, Dunkerque
C. SCHLEMMER, Pharmacie, C.H.R.U, Lille
J. SCOYEZ, Pharmacie, Polyclinique De La Louvière, Lille,
B. THIELEMANS, Pharmacie, C.H.R.U, Lille
J-M. TRIVIER, Pharmacie, Omédit Nord Pas De Calais, Lille
M. YILMAZ, Pharmacie, C.H.R.U, Lille