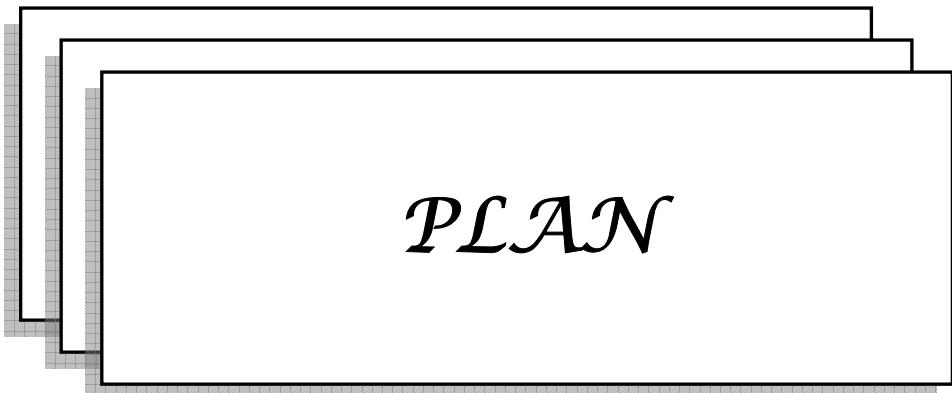




ABREVIATIONS

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

AASLD :	American association for the study of liver diseases
ACE :	Antigène carcinoembryonnaire
AH :	Adénome hépatique
AFP :	Alphafoetoprotéine
AFU :	Alpha-L-fucosidase
AFB1 :	Aflatoxine B1
AEG :	Altération de l'état général
CEA :	Chimioembolisation artérielle
CEL :	Chimioembolisation lipiodolée
CHC :	Carcinome hépatocellulaire
DGC :	Dysplasie à grandes cellules
DPC :	Dysplasie à petites cellules
DCP :	Décarboxyprothrombine
FLR :	Future liver remnant (futur foie restant)
HNF :	Hyperplasie nodulaire et focale
HTP :	Hypertension portale
HVB :	Hépatite virale B
HVC :	Hépatite virale C
IHC :	Insuffisance hépatocellulaire
IRM :	Imagerie par résonnance magnétique
MND :	Macronodule dysplasique
MNR :	Macronodule de régénération
PBF :	Ponction biopsie du foie
PVE :	Embolisation de la veine porte
RF :	Radiofréquence
TACE :	Transarterial chemoembolization (chimioembolisation transartérielle)
TDM :	Tomodensitométrie
TPF :	Tumeurs primitives du foie
TH :	Transplantation hépatique



PLAN

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

INTRODUCTION.....	1
PATIENTS ET METHODES.....	4
RESULTATS.....	7
I- Données épidémiologiques.....	8
1- Fréquence.....	8
1-1 Sur tous les hospitalisés.....	8
1-2 Sur les cirrhotiques.....	8
2- L'âge.....	8
3- Le sexe.....	9
4- Le Niveau socio-économique.....	9
5- Les facteurs étiologiques.....	9
II- Données cliniques.....	10
1- Signes révélateurs.....	10
2- Les signes cliniques.....	11
III- Données de l'imagerie.....	12
1- L'échographie.....	12
2- la tomodensitométrie.....	12
3- L'imagerie par résonance magnétique.....	15
IV- Données biologiques.....	23
1- Enzymes hépatiques.....	23
2- Alfa-foeto-protéine.....	23
V- Données histologiques.....	24
VI- Diagnostic positif.....	24
1- CHC sur cirrhose.....	24
2- CHC sans cirrhose.....	24

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

VII- Pronostic.....	26
1- Le degré d'insuffisance hépatocellulaire.....	26
2- La taille tumorale.....	26
3- le degré d'extension de la tumeur.....	26
4- La classification d'OKUDA.....	26
VIII- Traitement.....	27
1- les moyens.....	27
2- les indications.....	27
IX- Evolution.....	28
1- Après radiofréquence.....	28
2- Après chimiothérapie systémiques.....	28
 DISCUSSION.....	 29
I- Epidémiologie.....	30
1- L'incidence.....	30
1-1- incidence et variations géographiques.....	30
1-2- incidence et données chronologiques.....	31
2- L'âge.....	32
3- Le sexe.....	33
II- Carcinogénèse hépatique.....	33
1- La Carcinogénèse hépatique.....	33
2- les lésions précancéreuses.....	34
2-1 Sur foie cirrhotique.....	34
a- Les dysplasies hépatocytaires.....	34
b- Les foyers hyposidéritères.....	35
c- Les macronodules.....	35
2-2 Sur foie non cirrhotique.....	36
3- Les facteurs étiologiques.....	37

3-1 La cirrhose.....	37
3-2 Le VHB.....	37
3-3 Le VHC.....	39
3-4 Interaction VHB et VHC.....	40
3-5 l'éthylisme chronique.....	40
3-6 L'aflatoxine B1.....	41
3-7 le tabac.....	41
3-8 La prise médicamenteuse et autres substances.....	41
3-9 L'obésité.....	42
3-10 Le diabète.....	43
3-11 Autres facteurs.....	44
III- Anatomie pathologique.....	45
1- Aspects macroscopiques.....	45
2- Aspects microscopiques.....	46
2-1 L'architecture permet de décrire.....	46
2-2 La cytologie permet de décrire.....	47
3- Formes particulières.....	48
3-1 le CHC encapsulé.....	48
3-2 le carcinome fibrolamellaire.....	48
3-3 le CHC pédiculé.....	48
IV- Diagnostic positif.....	48
1- Les signes cliniques.....	49
2- Les signes biologiques.....	51
2-1 Les tests hépatiques et signes paranéoplasiques.....	52
2-2 Les marqueurs tumoraux.....	53
3- L'imagerie.....	55
3-1 L'échographie.....	55
3-2 La Tomodensitométrie.....	56

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

3-3 Injection intra-artérielle de lipiodol ou scanner lipiodole.....	57
3-4 L'imagerie par résonnance magnétique.....	58
4- L'histologie (Ponction biopsie du foie ou PBF).....	59
4-1 Intérêt.....	59
4-2 Technique.....	60
4-3 Les contre indications de la PBF transpariétale.....	60
4-4 Les limites.....	60
4-5 Les résultats.....	61
V- Diagnostic différentiel.....	61
1- Les tumeurs malignes primitives du foie (TMPF).....	62
1-1 Cholangio carcinome.....	62
1-2 Hemangi endotheliome épithéloïde(HEE).....	62
1-3 L'angiosarcome ou hémangiosarcome ou hémangioendothéliome.....	63
1-4 L'hépatoblastome.....	63
2- Les tumeurs bénignes du foie.....	63
2-1 L'hémangiome.....	63
2-2 L'hyperplasie nodulaire et focale (HNF).....	64
2-3 L'adénome hépatique (AH).....	65
VI- Evolution et pronostic.....	66
1- Facteurs pronostic.....	66
1-1 La classification de Child-Pugh.....	67
1-2 La classification d'Okuda.....	68
1-3 Autres classifications.....	69
VII- BILAN PRETHERAPEUTIQUE.....	71
1- Diagnostic et évaluation du foie non tumoral.....	71
2- Diagnostic et évaluation de l'extension du CHC.....	72
VIII- Traitement du CHC.....	74
1- Le but.....	74

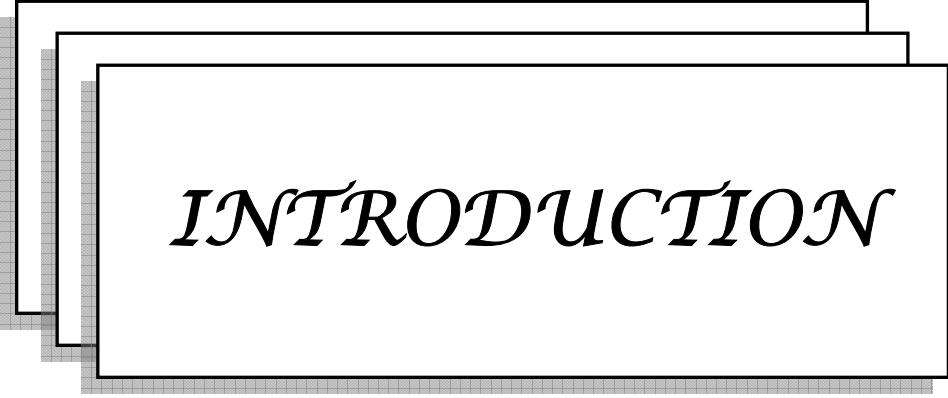
2- Les moyens.....	74
2-1 Les traitements à visée curative.....	75
a- Traitement chirurgical du CHC.....	75
a-1 la transplantation hépatique	75
a-2 la résection hépatique chirurgicale	77
b- Traitements non chirurgicaux ou percutanés.....	81
b-1 L'alcoolisation.....	82
b-2 la radiofréquence.....	84
2-2 Les traitements à visée palliative.....	89
a- La chimioembolisation.....	89
b- La chimiothérapie intra-artérielle.....	94
c- Lipiodol radioactif.....	95
d- La chimiothérapie systémique.....	96
e- La radiothérapie.....	96
f- L'Hormonothérapie (le tamoxifène).....	97
g- Les autres traitements.....	98
3- Les indications.....	100
3-1 CHC sur cirrhose.....	100
3-2- CHC sur foie non cirrhotique.....	102
IX- Prévention.....	102
1- L'hépatite virale B.....	102
2- L'hépatite virale C.....	104
2-1 Prévention primaire.....	104
2-2 Prévention secondaire.....	105
a- Interféron Beta.....	105
b- Interféron Alfa.....	105
3- Autres modalités de prévention.....	106

Conclusion..... 107

Annexes..... 109

Résumés

Bibliographie



INTRODUCTION

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le plus fréquent des tumeurs primitives du foie dont il représente 85% à 90% des cas. [7,12]

Il représente la 3^{ème} ou 4^{ème} cause de décès par cancer dans le monde, et son incidence annuelle est évaluée à 1 million nouveaux cas, avec une tendance à augmenter ces 30 dernières années. [5, 6, 7, 8,15]

Il survient dans 90% des cas sur une cirrhose qui est un véritable état précancéreux, dont les étiologies sont représentées par l'hépatite virale B et C dans 80% des cas, l'alcoolisme, rarement sur une hémochromatose ou cirrhose biliaire primitive, sans oublier d'autres facteurs de risque de survenue de CHC en association avec les hépatites virales : comme le diabète, l'obésité, le tabac, et les carcinogènes chimiques(aflatoxine B1).[1,2 ,9,14,15]

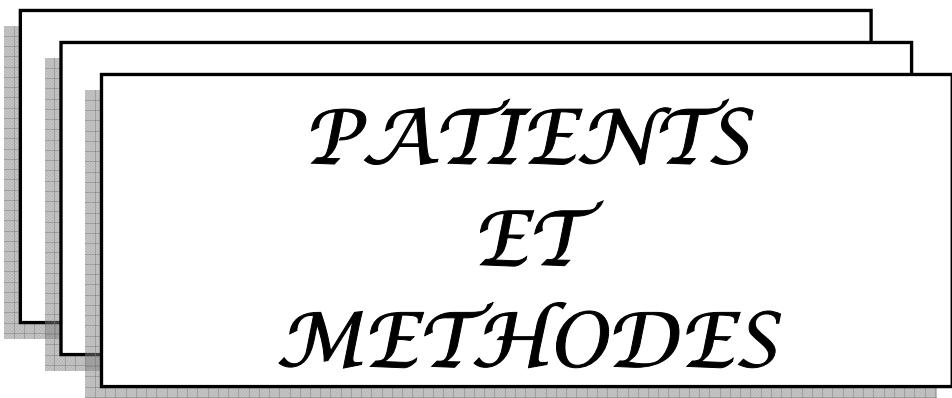
Un traitement curatif chirurgical (transplantation hépatique, résection) ou percutanée (alcoolisation, radiofréquence) ne peut être proposée qu'aux 30% des malades ayant un CHC, du fait soit d'un stade avancé du CHC et/ou du degré d'insuffisance hépatocellulaire au moment du diagnostic , un manque de disponibilité des donneurs de foie, ou la présence d'une comorbidité. Dans tous les autres cas, le traitement est palliatif avec comme objectif principal l'amélioration de survie non seulement en durée, mais également en qualité, sans aggraver l'évolution de la cirrhose. La chimioembolisation et le tamoxifène ayant été les plus évalués, la première semble satisfaisante mais la deuxième est sans effet sur la survie.

Actuellement, d'autres traitements visant les anomalies moléculaires observées au cours du CHC « thérapie à la cible » comme le Sorafenib, ont été développés. [5, 11, 43,50]

La prévention contre les hépatites virales B et C, de l'alcoolisme, restent le seul moyen pour réduire le nombre de CHC. [1, 7,10]

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

Le but de notre étude est de préciser le profil épidémiologique et la prise en charge thérapeutique du carcinome hépatocellulaire (CHC), à travers une étude rétrospective descriptive concernant 20 cas de carcinome hépatocellulaire (CHC), hospitalisés au service d'hepato-gastro-enterologie du CHU Mohamed V à Marrakech, durant une période de 4 ans (du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2007).



*PATIENTS
ET
MÉTHODES*

I. PERIODE/LIEU/PATIENTS

Ce travail est une étude rétrospective descriptive portant sur 20 cas de carcinome hépatocellulaire (CHC), hospitalisés au service d'hépato-gastro-entérologie CHU Mohamed V à Marrakech, durant une période de 4 ans (du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2007)

Nous avons recruté ces cas parmi tous les patients hospitalisés au service pour cirrhose, syndrome d'hypertension portale, ou nodule hépatique

Le diagnostic positif a été retenu sur des données histologiques (lors de la ponction biopsie du foie échoguidée) ; ou des arguments cliniques, biologiques et morphologiques caractéristiques.

Les patients de notre série ont bénéficié du bilan suivant :

- NFS
- Enzymes hépatiques
- Albuminémie ou électrophorèse des protides
- Alfa foetoprotéine
- Urée, créatinine
- Taux de prothrombine
- Sérologie virale : AgHBs ; AC Hbc ; AC HVC
- Fibroscopie œsogastroduodénale
- Echographie abdominale
- Scanner abdominal
- Radio de thorax

Certains cas ont bénéficié de :

- Imagerie par résonance magnétique
- Ponction biopsie hépatique

Le pronostic des patients a été évalué en fonction du degré d'insuffisance hépatocellulaire (la classification de Child Pugh), de la taille tumorale (la classification d'Okuda), et du degré d'extension tumorale. (Voir annexe)

II. METHODOLOGIE DU TRAVAIL

1– Critères d'inclusion

Nous n'avons inclus dans notre travail que les cas de Carcinome hépatocellulaire retenus avec certitude

2– Critères d'exclusion

Nous avons donc exclu de notre travail, les autres types de tumeurs primitives du foie, et les métastases.

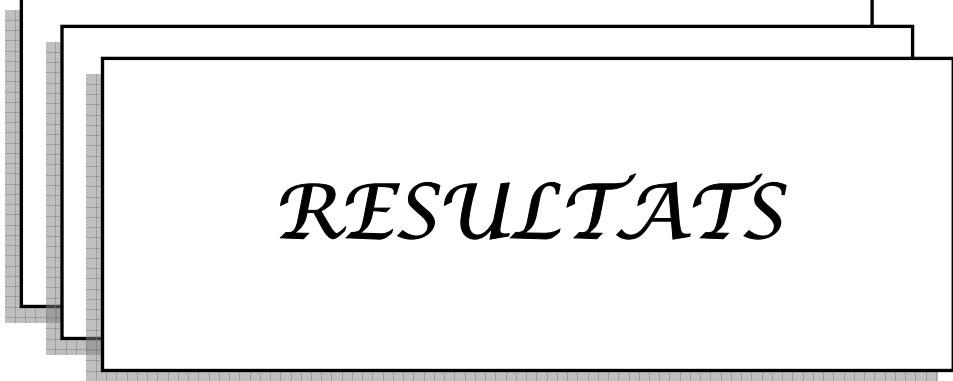
3– Recueil des données

Les données ont été analysées selon une fiche d'exploitation préétablie (voir annexes). Elle nous a permis de recueillir des données épidémiologiques, l'expression clinique, les moyens diagnostiques, les étiologies, la prise en charge et le profil évolutif.

4– L'analyse statistique

L'analyse statistique s'est basée sur une analyse descriptive à 2 variables, quantitatives et qualitatives.

Pour les variables qualitatives, nous avons utilisé des pourcentages ; et pour les variables quantitatives, on a utilisé l'Excel comme logiciel de référence



RESULTS

I. Données épidémiologiques

1- Fréquence

1-1 Sur tous les hospitalisés

Ces 20 cas sont recrutés parmi 1772 patients hospitalisés dans le service durant la même période; ainsi l'incidence est évaluée à 1,12%.

1-2 Sur les cirrhotiques

L'incidence est évaluée à 12,5% par rapport au patients cirrhotiques hospitalisés dans service durant la même période

2- L'âge

L'âge des patients de notre série se situe entre 44 et 75 ans avec un âge moyen de : 60ans. A noter un pic de fréquence au niveau de la tranche d'âge 51-60ans (figure 1)

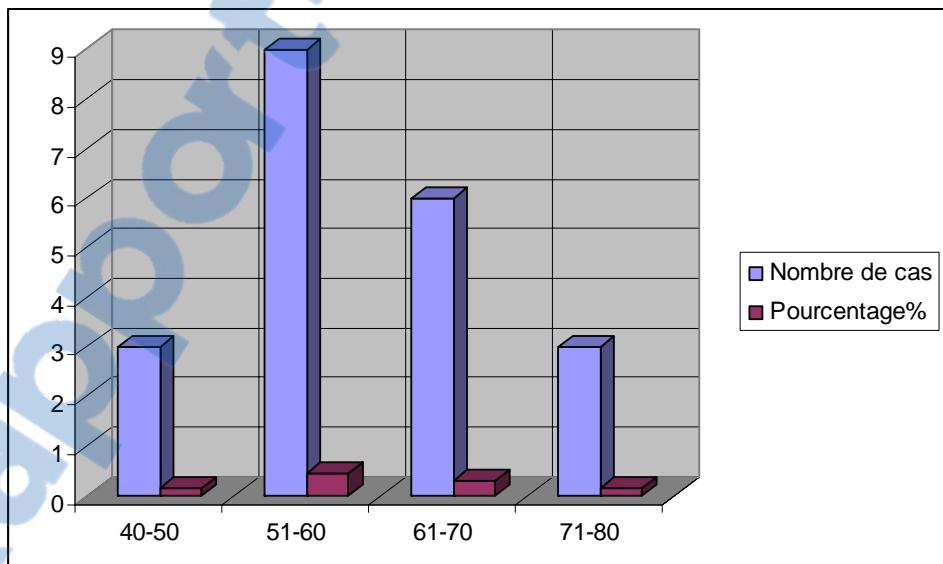


Figure 1: Répartition des patients atteint de CHC selon l'âge

3- Le sexe (Figure 2)

Notre étude comporte 16 cas de sexe masculin (80%) et 4 cas de sexe féminin (20%) ; avec un sexe ratio de 4

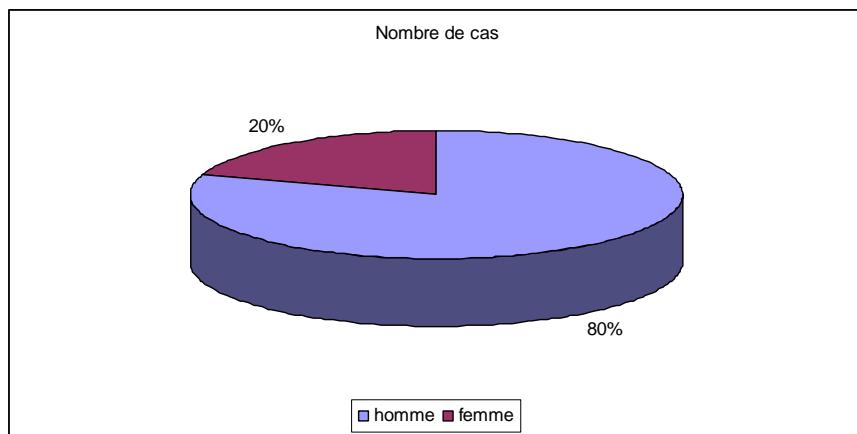


Figure 2 : répartition des malades selon le sexe

4- Le Niveau socio-économique

La majorité des malades de notre série (15 cas) sont de niveau socio-économique bas (75%).

5- Les facteurs étiologiques

- ❖ + Le CHC est survenu sur une cirrhose dans 15 cas (75%), et la cirrhose a été secondaire à :
 - Une hépatite virale C dans 5 cas (20%)
 - Une hépatite virale C + éthylisme dans 1 cas (5%)
 - Une hépatite virale B dans 1 cas (5%)
 - Un éthylisme dans 1 seul cas (5%)
 - Une cirrhose biliaire primitive dans 1 cas (5%)
 - Une stéatose hépatique dans 1 cas (5%)
 - Une étiologie indéterminée dans 6 cas (30%)

- ❖ Dans notre série le CHC est survenu en dehors de cirrhose dans 5 cas (25%)
 - Une hépatite virale B sans cirrhose dans un cas (5%)
 - Une hépatite virale C traitée et guérie 5 ans auparavant dans 1 cas (5%)
 - Dans les 3 cas restant (25%), il n'y avait aucun facteur étiologique précis d'éthylisme, de signes cliniques de cirrhose, ou de marqueurs viraux dans le sang) en dehors d'un cas de tuberculose pulmonaire dans l'enfance chez un malade et par ailleurs on n'a pas noté de prise médicamenteuse prolongée (contraceptifs oraux androgènes, methotrexate,.....). A noter que dans ces cas, la ponction biopsie hépatique sur parenchyme tumoral pour rechercher une cirrhose sous jacente n'a pas été faite.

II- Données cliniques

1- Signes révélateurs

Les signes révélateurs sont variés ; dominés par les douleurs abdominales (65%), l'asthénie (50%) et l'amaigrissement (40%). (Tableau 1)

Tableau I : Répartition selon les signes révélateurs

Symptômes	Nombre de cas	Pourcentage%
Douleurs abdominales	13	65%
Asthénie	10	50%
Amaigrissement	08	40%
Distension abdominale	05	25%
Troubles de transit	04	20%
Anorexie	03	15%
Sensation de Masse abdominale	03	15%
Ictère	01	5%
Hémorragie digestive	01	5%
Douleurs vertébrales	01	5%

- Les douleurs abdominales prédominaient sur l'hypochondre droit dans 40% des cas. Elles sont chroniques, à type de pesanteur, mais parfois siègent au niveau épigastrique ou diffuse.
- L'hémorragie digestive était à type d'hématémèse.
- les troubles de transit étaient à type de diarrhées liquidiennes ou constipation.
- La masse abdominale était ressentie surtout au niveau de l'hypochondre droit, parfois dans l'épigastre.

2- Les signes cliniques

Les signes physiques retrouvés sont dominés par l'altération de l'état général (55%) ; l'hépatomégalie (55%) et l'ascite (40%). (Tableau 2)

Tableau II : Répartition selon Les signes physiques rencontrés

Signes physique	Nombre de cas	Pourcentage %
Altération de l'état général	11	55%
Hépatomégalie	11	55%
Ascite	08	40%
Œdèmes des membres inférieurs	04	20%
Ictère	03	15%
Splénomégalie	03	15%
Circulation collatérale	02	10%
Angiomes stellaires	01	5%
Erythrose palmaire	01	5%
Fièvre	01	5%

L'hépatomégalie était le plus souvent dure, indolore ou légèrement sensible, à surface régulière, avec un bord antérieur qui est parfois tranchant et autrefois ferme ou lisse, et une flèche hépatique qui varie entre 15 et 18cm.

A noter d'autres signes chez 2 patients :

- ❖ Un hippocratisme digital : dans 1 cas, dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique

- ❖ Une masse latéro-vertébrale dure ferme qui a été révélée par des lombalgie dans 1 cas

III. Données de l'imagerie

1- L'échographie (Figures 3, 4, 5)

L'échographie est faite chez tous les patients de notre série et a montré les résultats suivants concernant les caractères des nodules :(tableau 3)

Tableau III : caractères échographiques de la tumeur et de son envahissement

Caractères échographiques de la tumeur		Nombre de cas	Pourcentage
Nombre de nodules	N. unique	07	35%
	N .multiples>3	09	45%
	F. infiltrante	04	20%
Aspect échographique des nodules	Hyperéchogène	05	25%
	Hypoéchogène	03	15%
	Isoéchogène	01	5%
	Hétérogène	12	60%
	Non précisé	01	5%
Taille des nodules	<3cm	02	10%
	3cm-5cm	01	05%
	>5cm	03	15%
	Taille variable	13	65%
	Non précisé	01	5%
Aspect de la veine porte	normal	10	50%
	Dilatation du tronc porte	02	10%
	Thrombose portale	05	25%
	Non précisé	03	15%

2- la tomodensitométrie (Figures 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12)

Elle est pratiquée chez tous les malades avec les résultats suivants :(tableau 4)



Figure 3 : Aspect typique de CHC (mosaïque) : masse tissulaire ovalaire de grande taille (5,5X6cm), échogène hétérogène, siège de zones hyperéchogènes en son sein (Graisse) et entourée d'une capsule hypoéchogène.



Figure 4 : Aspect hyperechogène de CHC avec des zones de nécrose



Figure 5 : Deux lésions de CHC d'aspect hypoéchogène

Tableau IV : caractères tomodensitométriques de la tumeur et de son envahissement portal

caractères tomodensitométriques de la tumeur		Nombre de cas	pourcentage
Forme de CHC	N.unique	04	20%
	N. multiples>3	12	60%
	Forme infiltrante	04	20%
Taille des nodules	<3cm	01	05%
	3cm-5cm	02	10%
	>5cm	03	15%
	Taille variable	11	55%
Densité des nodules avant injection de produit de contraste	Hypodense	11	55%
	Iso dense	03	15%
	Hétérogène	06	30%
Densité après injection de PDC temps précoce ou artériel	Hyperdense	09	45%
	Hypodense	01	5%
	Hétérogène	10	50%
Densité après injection de PDC temps portal	Hypodense	11	55%
	Homogène	01	5%
	Non précisé	08	40%
Aspect de la veine porte	normal	10	50%
	Dilatation du tronc porte	02	10%
	Thrombose porte	05	25%
	Non précisé	03	15%

3- Imagerie par résonance magnétique

Elle a été réalisée dans 2 cas devant le taux d'AFP négatif, la taille <3cm avec aspect atypique à la TDM. Elle a noté un aspect caractéristique de CHC



Figure 6: CHC nodulaire typique

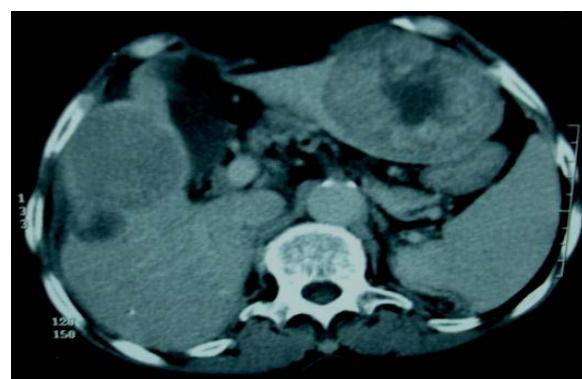
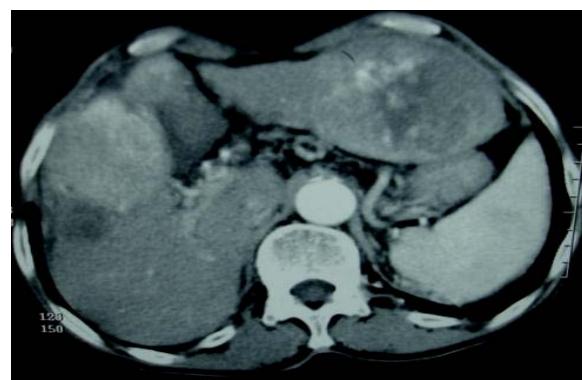


Figure 7: CHC multifocal typique

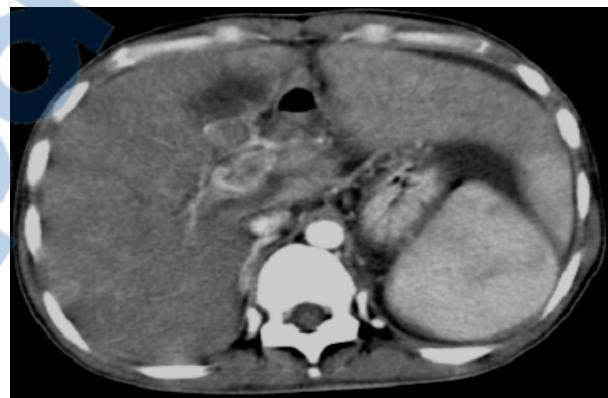
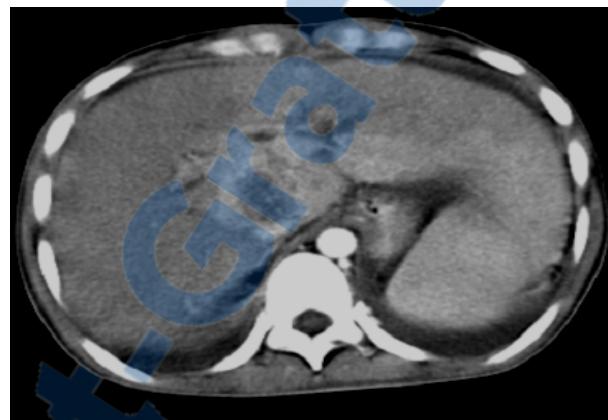
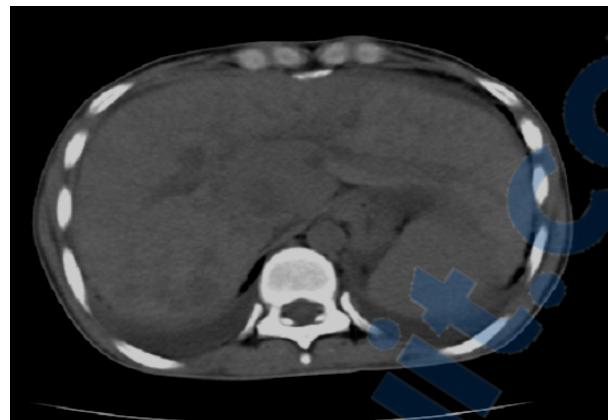


Figure 8 : CHC nodulaire typique sur foie sain probable, Thrombose porte et dilatation des voies biliaires intrahépatiques



Figure 9: CHC multifocal atypique sur foie sain



Figure 10: CHC nodulaire atypique

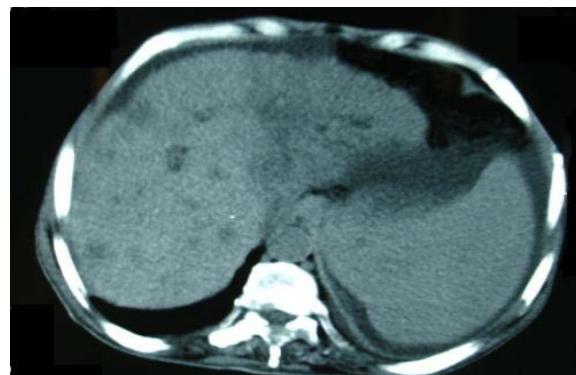


Figure 11 : CHC infiltrant avec nodules satellites, métastases vertébrales

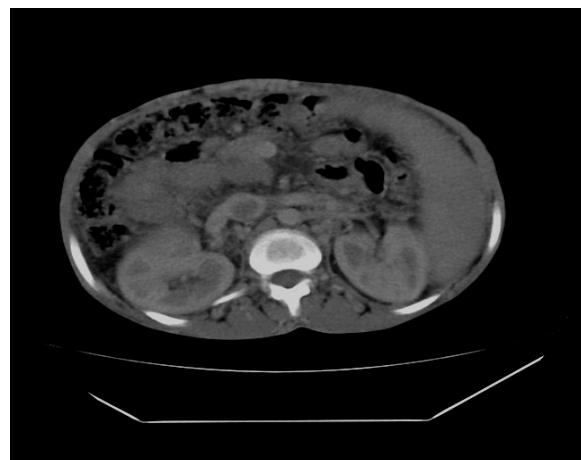
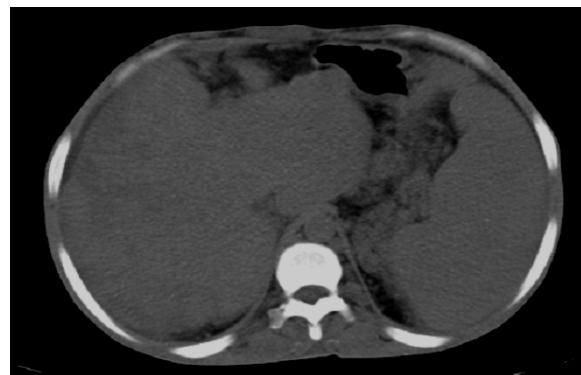


Figure 12: CHC infiltrant, thrombose de la veine cave inferieure, thrombose porte

IV. Données biologiques

1- Enzymes hépatiques

- Non précisé dans 8 cas
- Normal dans 3 cas
- Une cytolysé avec cholestase dans 8 cas
- Dans le cadre de la cytolysé :
 - ❖ Les transaminases étaient augmentées de façon significative (entre 2 fois et 4 fois la normale)
- Dans le cadre de la cholestase :
 - ❖ la phosphatase alcaline était augmentée 2 à 4 fois la normale
 - ❖ La Bilirubine totale était $>30\text{mg/l}$ dans 5 cas. (tableau 5)

Tableau V : Répartition des malades selon taux de Bilirubine total

Bilirubine total mg/l	Nombre de cas	Pourcentage%
<20	05	25%
20-30	02	10%
>30	05	25%
Non précisé	08	40%
Total	20	100%

2- Alfa-foeto-proteine

Réalisé dans tous les cas de notre série avec les résultats suivants :(tableau 6)

Tableau VI : Répartition des malades selon taux d'Alfa-foeto-proteine

<200ng/ml=		200-500ng/ml=		>500ng/ml=	
Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
08	40%	05	25%	07	35%

V. Données histologiques

Le diagnostic de CHC est confirmé par les données histologiques dans 07 cas de notre série (35%)

La confirmation histologique est faite après une ponction biopsie hépatique écho guidée

Le type histologique n'est pas précisé sauf dans un cas où on parle d'un carcinome hépatocellulaire pseudo glandulaire moyennement différencié et infiltrant.

VI. Diagnostic positif

1- CHC sur cirrhose : 15 cas (75%)

- Dans 10 cas ; Le diagnostic positif est posé sur la notion de cirrhose, avec présence d'un nodule hépatique à l'imagerie, et une élévation d'alpha foetoprotéine >200ng/ml: (Tableau 7)
- Dans 5 cas ; le diagnostic est posé par une preuve histologique (PBF) réalisée devant la négativité de l'AFP et le comportement vasculaire atypique de la tumeur à l'imagerie

2- CHC sans cirrhose : 05 cas (25%)

Le diagnostic de CHC est posé dans 2 cas (10%) sur les données de l'histologie

Dans les 3 cas restants ; il est posé sur des données biologiques et morphologiques caractéristiques (tableau 8)

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

Tableau VII: signes caractéristiques de CHC en l'absence de preuve histologique chez des patients cirrhotiques

Patients cirrhotiques	Alpha Fœto Protéine	Signes Echographiques et/ou Tomodensitométriques
1	Normal	Multi nodulaire de taille variable, hétérogène +PDC intense et précoce au temps artériel
2	460	Multi nodulaire de taille variable, hétérogène +PDC intense et précoce+homogénéisation au temps tardif
3	10230	Multi nodulaire entre 3 et 5cm.
4	1966	Multi nodulaire de taille variable, hétérogène avant et après PDC +signes d'envahissement portal
5	1986	Multi nodulaire <3cm, hypo et iso denses avec PDC hétérogène+ADP du hile hépatique comprimant pédicule hépatique
6	833	2 lésions entre 3 et 5cm hypodenses, PDC intense et précoce au temps artériel, hypodenses au temps tardif
7	>400	Multi nodulaire <3cm et lésions infiltrantes, tailles variables, hypodenses, PDC hétérogène, lavage rapide au temps portal
8	632,76	Multi nodulaire <3cm, hétérogène avant et après PDC
9	155 et après 10 j 206,4	Forme multinodulaire avec thrombose porte
10	>400	Forme multinodulaire hétérogène avant et après PDC

Tableau VIII: signes caractéristiques de CHC en l'absence de preuve histologique chez des patients non cirrhotiques

Patients non cirrhotiques	Alpha Fœto Protéine	Signes Echographiques et/ou Tomodensitométriques
1	>300	1N 14cmX11cm hypodense, PDC hétérogène, nécrose centrale au temps portal, survenant sur HVB
2	>400	Forme infiltrante avec thrombose portale.
3	>400	Forme infiltrante avec thrombose portale survenant sur HVC traitée et guérit il y a 7 ans.

VII. Pronostic

Est évalué par :

1- Le degré d'insuffisance hépatocellulaire :

- Evalué par la classification de Child Pugh (voir annexes)

Ainsi chez les 12 malades atteints de cirrhose :

04 ont été classés A ;

03 classés B

04 classés C

04 non précisés par manque de données

2- La taille tumorale

-12 malades (60% des cas) présentaient une forme multinodulaire (plus de 3 nodules) avec des nodules de taille variables.

-4 malades (20% des cas) présentaient un nodule unique avec une taille tumorale <3cm dans 5% des cas, entre 3 et 5cm dans 5% des cas, et >5cm dans 10% des cas.

-4 malades (20% des cas) présentaient une forme infiltrante de CHC.

3- le degré d'extension de la tumeur

- 5 cas ont une thrombose portale au moment du diagnostic

- 1 cas qui a des adénopathies hilaires comprimant pédicule hépatique au moment du diagnostic

- 1 cas qui a une métastase vertébrale lombaire au moment du diagnostic

4- Classification d'OKUDA (voir annexes)

Les malades ont été classés :

Stade I : 1 cas (5%)

Stade II : 13 cas (65%)

Stade III : 5 cas (25%)

Non précisé : 1 cas (5%)

VIII- TRAITEMENT

1- les moyens (Tableau 9)

Les moyens thérapeutiques utilisés dans notre série sont représentés par :

Traitements curatifs :

- La radiofréquence a été réalisée dans 3 cas (15%).

Traitements palliatifs :

- La chimiothérapie systémique a été réalisée dans 9 cas (45%).
- L'abstention a été de mise dans 8 cas (40%).

Tableau IX : Les traitements réalisés

Traitements	Nombre de cas	Pourcentage
Radiofréquence	03	15%
Chimiothérapie systémique	09	45%
Abstention	08	40%

2- les indications

Dépendent de plusieurs facteurs :

- Survenue de CHC sur foie cirrhotique ou non
- les caractéristiques de la tumeur (nombre, taille, extension vasculaire, présence ou non de thrombose portale)
- l'existence de métastase au moment du diagnostic

2-1 la Radiofréquence a été indiquée devant :

- Un nodule <3cm sur cirrhose biliaire primitive Child B dans 1 cas.
- La présence de 3 nodules, dont le plus grand a un diamètre <3cm, sur cirrhose Child B dans 1 cas.
- La présence de 2 nodules entre 3cm et 5cm de diamètre sur cirrhose post HVB Child A dans 1 cas.

2-2 La chimiothérapie systémique est réalisée dans 9 cas devant :

- Des nodules multiples à l'imagerie (>3 nodules), de taille variable, sans envahissement vasculaire notable dans 7 cas (35%).
- Un nodule unique mais de taille > 5cm (15/10cm dans un cas et 14/11cm dans l'autre cas) sans envahissement vasculaire notable dans 2 cas (10%).

2-3 L'abstention thérapeutique était de mise dans 8 cas :

- Quatre cas (20%) avaient une forme infiltrante de CHC, associée à des adénopathies hilaires dans 1 cas et à une thrombose porte dans 2 cas.
- Quatre cas (20%) avaient des nodules multiples, associés à une thrombose porte dans 3 cas et à un stade avancé de cirrhose (Child C) dans le cas restant.

IX. EVOLUTION

1- Après radiofréquence :

Les 3 malades ont été perdus de vue.

2- Après chimiothérapie systémiques :

Un décès dans 2 cas quelques semaines après le traitement.

Une amélioration de l'état général avec diminution discrète du diamètre des lésions au contrôle TDM dans un cas et 5 cas ont été perdus de vue.



DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE

1- L'incidence

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente 85% à 90% des tumeurs primitives du foie. [12]

Les cancers les plus fréquents en termes d'incidence sont : le cancer du poumon (1,2 millions) le cancer du sein (1,05 millions), le cancer colorectal (945000), le cancer de l'estomac(876000) et le carcinome hépatocellulaire qui est le 5^{ème} cancer le plus commun dans le monde et la 3^{ème} ou 4^{ème} cause de décès par cancer [2, 7, 10,18].

Son incidence est estimée à 564000 nouveaux cas soit 5,6% de tous les cancers [18].

En France, les registres d'épidémiologie de l'année 2000 ont classé ce cancer en 10^{ème} position de tous les cancers et en 3^{ème} position des cancers gastro-intestinaux après le cancer colorectal et de l'estomac. Son incidence annuelle est estimée à 6000 nouveaux cas, ce qui correspond à 2% de tous les cancers [5].

Dans notre pays, les études faites s'intéressaient au cancer du foie en général (primitif et secondaire). L'atteinte hépatique représente 3,51 des cancers masculins et 1,95 des cancers féminins. Certes, les progrès de l'imagerie médicale, de la chirurgie, permettront à l'avenir de fournir des données plus précises [4].

La fréquence de CHC connaît de nombreuses variations selon la distribution géographique, l'âge, le sexe, l'ethnie ou la race, infectieuse [10].

1-1 Incidence et variations géographiques [3, 8,15]

L'incidence du CHC varie à travers le monde et on décrit ainsi :(Figure 13)

- ❖ Des zones de haute prévalence : où l'incidence est >20 cas pour 100000 habitants par an, représentées par les pays du sud est asiatique (Taiwan, Corée, Hong Kong, Singapore, Malaysia, sud de la Chine), et l'Afrique subsaharienne.
- ❖ Des zones de prévalence intermédiaire : où l'incidence est entre 5 et 20 cas pour 100000 habitants par an, comme le Japon, le Moyen orient, l'Europe du sud.

- ❖ Des zones de faible prévalence : où l'incidence est <5 cas pour 100000 habitants par an, comme l'Inde, l'Australie, l'Amérique du Sud et l'Amérique du Nord, l'Europe du Nord, les pays occidentaux, le Maroc.

Ces disparités d'incidence observée entre les régions peuvent se retrouver entre différentes populations appartenant à la même région (Tableau XII). Ainsi, à San Francisco, les hommes chinois ont des taux 4,2 fois plus grand que chez les hommes blancs. Elles peuvent être due à des facteurs environnementaux (l'infection virale B, C, l'éthylosme, le tabac, le diabète, l'obésité, l'aflatoxine B1 et autres carcinogènes), et ceci a été démontré à travers l'étude de l'incidence des CHC au sein des populations immigrantes qui rejoint celle des populations d'accueil [3, 15,41].

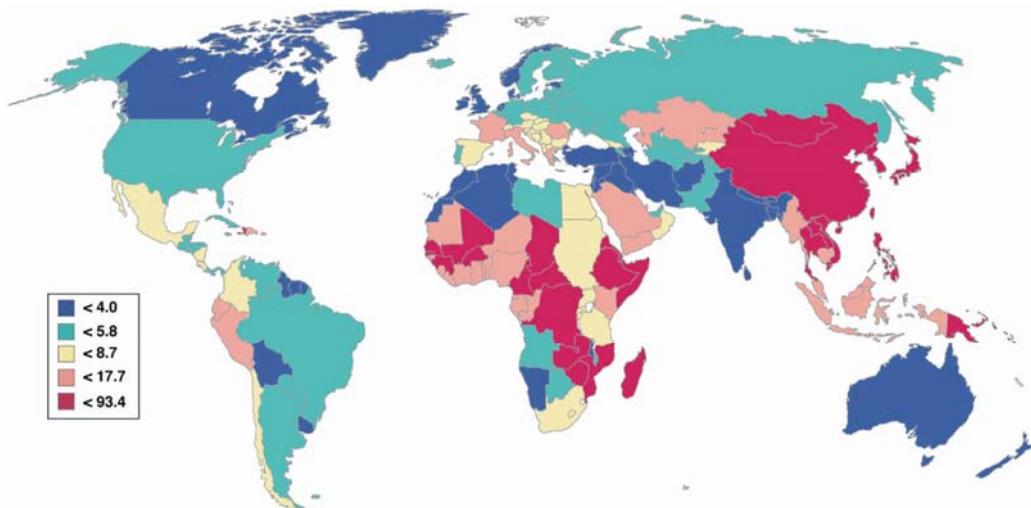


Figure 13 : Variations régionales du taux de mortalité par CHC représentée par le taux de mortalité standardisé pour l'âge. Le taux est reporté par 100000 habitants [3]

1-2 Incidence et données chronologiques

Dans ces 20 dernières années, l'incidence du CHC commence à augmenter surtout dans les pays industrialisés. Ainsi en France, l'incidence a augmenté de 4,4 à 11 chez l'homme et de 0,8 à 1,5 chez la femme entre 1980 et 2000. Ceci peut être du à l'épidémie de l'hépatite virale C (HVC) et une amélioration de la prise en charge des complications (autre que le CHC). Par contre cette incidence semble stable ou en diminution dans les pays en voie de développement comme l'Asie de l'Est et

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

l'Afrique subsaharienne, probablement en rapport avec un meilleur contrôle de l'infection par le VHB et de l'exposition à l'aflatoxineB1 [5, 8,41].

Cette affection représente au niveau du globe, un problème majeur de santé publique [56]

Tableau X: Taux d'incidence standardisé pour l'âge du carcinome hépatocellulaire [3]

Pays	Incidence (par 100000hab/an)	
	Homme	Femme
Corée du Sud	48,8	11,6
Gambie	39,67	14,6
Chine	35,2	13,3
Sénégal	28,47	12,2
Italie	13,5	4,6
Grèce	12,1	4,6
France [5]	9,0	1,3
Australie	3,6	1,0
Canada	3,2	1,1
Colombie	2,2	2,0
Royaume unis	2,2	1,1

2- L'âge [3, 17,41]

L'incidence de CHC augmente de façon linéaire avec l'âge et le pic de fréquence varie selon l'origine géographique. Il semble que l'âge est d'autant plus jeune que l'incidence est plus élevée, ainsi dans les populations à bas risque (états unis, canada), le pic d'âge de survenue de CHC est de 75 ans et plus. Aux états unis, l'âge de découverte de CHC commence à diminuer au fur et à mesure que l'incidence de CHC augmente par l'augmentation des cas d'hépatite chronique C (Figure 14).

Dans notre étude, l'âge moyen est de 60 ans avec des extrêmes allant de 44 et 75 ans, ce qui rejoint l'âge des zones où l'incidence est faible.

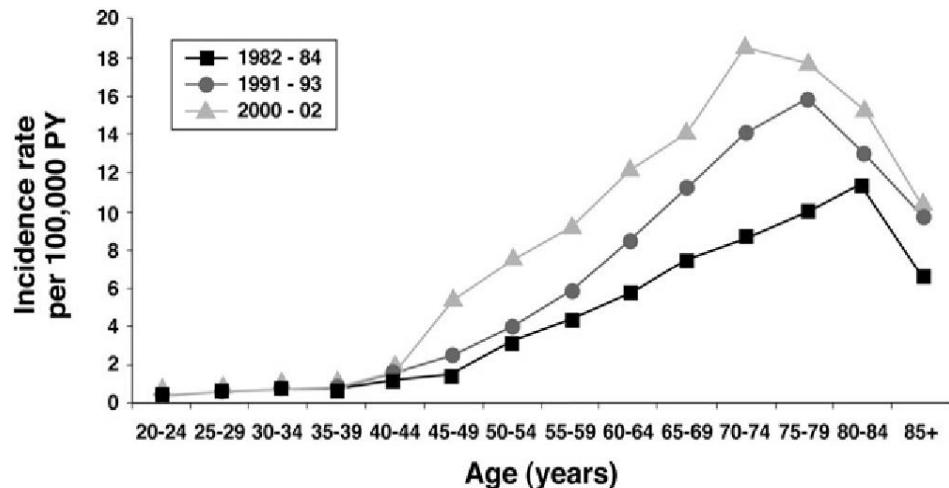


Figure 14 : Tendances temporelles dans la distribution de l'âge de survenue de CHC aux États-Unis. L'âge est de plus en plus jeune au fur et à mesure que l'incidence de CHC augmente [3].

3- Le sexe

Le CHC touche d'une façon plus fréquente l'homme que la femme avec un sexe ratio de 2 à 4 hommes pour une femme. Ce taux varie selon les régions géographiques. (Tableau XII)

Dans notre série, on trouve une nette prédominance masculine avec un sexe ratio de 4/1, ce qui rejoint les données de la littérature [41].

II. CARCINOGENESE HEPATIQUE (FIGURE 15)

1- La Carcinogénèse hépatique [1, 2, 8,24]

Le processus de carcinogénèse hépatique comporte plusieurs étapes dont l'inflammation chronique et la fibrose extensive constituent des étapes majeures dans la transformation hépatique. La cirrhose et l'hépatite chronique sont considérées comme des états précancéreux.

Plusieurs facteurs sont incriminés dans cette carcinogénèse, qui peuvent être de nature virale (HVB, HVC) ou non virale (aflatoxine, maladies héréditaires du foie comme l'hémochromatose).

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

Des progrès récents dans la compréhension des mécanismes de carcinogénèse hépatique ont montré que ces agents peuvent favoriser le développement de CHC par les altérations génétiques qu'ils provoquent et qui ont comme principales conséquences : [8]

- Altération des voies de carcinogénèse (perte de la fonction de protéine supresseur de tumeur P53 dans plus d'un quart de tumeurs, répression de la voie de rétinoblastome RB1)
- Activation de la voie de signalisation comme Wnt par mutation de B catenine ou inactivation de l'axine
- Activation de l'enzyme de l'immortalisation cellulaire (télomérase).
- Fréquentes délétions chromosomiques (1p, 4q, 6q, 8p, 9p, 13q, 16p, 16q et 17p)

Plus récemment des modifications du niveau de méthylation de l'ADN, appelées anomalies épigénétiques ont été impliquées dans le développement de CHC chez l'homme, dont l'hyperméthylation du promoteur responsable d'une répression du gène supresseur de tumeurs p16. Ces anomalies épigénétiques sont influencées par des facteurs environnementaux (apport en folates et méthionine) et génétiques (polymorphisme de la méthylenetetrahydrofolate reductase/MTHFR) [24].

2- les lésions précancéreuses [8, 15, 23,56]

2-1 Sur foie cirrhotique

Elles sont représentées essentiellement par : [23]

- Les lésions microscopiques représentées par les dysplasies à grandes cellules (DGC), et à petites cellules(DPC).
- Les macronodules
- Les foyers hyposiderifères.

a- Les dysplasies hépatocytaires [15, 23,56]

Ce sont des lésions qui ne peuvent être détectées que par examen histologique.

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

La DGC est une lésion fréquente et diffuse retrouvée dans toutes les formes de cirrhose, le plus souvent dans la cirrhose virale B, les hépatocytes peuvent alors exprimer l'AgHBs.

Cette dysplasie est facilement reconnaissable par le pathologiste. Elle est considérée maintenant comme une lésion de nature perinéoplasique et non comme une lésion authentiquement précancéreuse. Elle est surtout un indicateur de risque de CHC sur hépatopathie chronique qui ne peut être mis en évidence que par biopsie.

La DPC souvent focale et sa prévalence est moindre que celle de la DGC, son diagnostic est souvent difficile sur biopsie, mais de nombreux arguments phénotypiques et moléculaires plaident en faveur de sa nature précancéreuse.

En tout cas, ces 2 lésions doivent être recherchées et mentionnées dans le compte rendu, du fait de leur implication dans la surveillance et la prise en charge du malade.

b- Les foyers hyposidéritifères [23,56]

Ce sont des amas d'hépatocytes pauvre en fer, ils sont retrouvés dans tous les foies d'hémochromatose génétique, et chez 7,6% de l'ensemble des malades hémochromatosiques [23].

Sa valeur prédictive de survenue de CHC est forte. Car 50% de patients suivi pour de tels foyers développeront un CHC lors d'un suivi moyen de 7 ans. Donc sa découverte nécessite un suivi attentif.

c- Les macronodules [15 ,23]

Les macronodules sont décelables par l'imagerie sur un foie cirrhotique. Mais leur nature est difficile à préciser, elle nécessite une concertation pluridisciplinaire et une bonne corrélation anatomoclinique.

On distingue après description morphologique, les macronodules régénératifs(MNR), dysplasiques(MND), de bas ou de haut grade et les petits CHC, qui diffèrent des nodules cirrhotiques par leur taille habituellement $>0,8\text{cm}$, leur texture, leur couleur et leur aspect saillant à la coupe.

Les macronodules régénératifs sont des lésions bénignes qui se distinguent des nodules cirrhotiques par leur taille supérieure. Il est difficile de les distinguer des MND de bas grade.

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

Les MND sont des lésions vraisemblablement malignes. De nombreux arguments anatomocliniques plaident en faveur de leur nature précancéreuse, ainsi plusieurs études ont démontré l'existence d'un risque de transformation d'un nodule dysplasique en CHC.

On parle aussi d'autres lésions précancéreuses comme « les foyers d'hépatocytes altérés » et de « régénération irrégulière » dont la définition n'est clairement établie dans le foie humain.

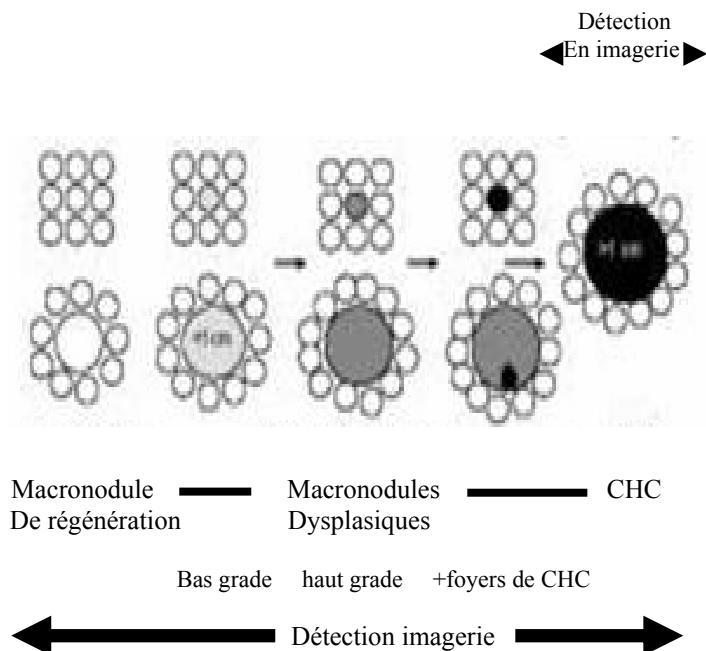


Figure 15 : Schéma des voies de carcinogenèse sur foie cirrhotique, *de novo* (en haut) ou passant par le macronodule (en bas).

DGC : Dysplasie à grandes cellules (nodule cirrhotique ou macronodule). Nodule dysplasique de bas grade.

DPC : Dysplasie à petites cellules (nodule cirrhotique ou macronodule). Nodule dysplasique de haut grade.

CHC : Carcinome hépatocellulaire. CHC (foyer ou « petit CHC ») [23].

2-2 Sur foie non cirrhotique

Les lésions précancéreuses peuvent survenir sur un foie fibreux lors des hépatites chroniques et de surcharge en fer, ou sur un foie non fibreux dans le cadre d'un CHC fibrolamellaire et en cas de transformation d'un adénome en CHC au cours des maladies métaboliques (glycogénose), ou de traitements hormonaux stéroïdiens [23].

3- Les facteurs étiologiques

3-1 La cirrhose

Les études épidémiologiques ont montré que le CHC survient dans la plupart des cas sur un foie cirrhotique qui est un véritable état précancéreux, compliquant surtout une hépatite virale B ou C. [2, 8,16]. La filiation cirrhose-CHC n'est plus à prouver puisque 80% à 90% de CHC surviennent sur foie cirrhotique [1, 2, 6, 8,14].

Au moins 30% à 40% des cirrhoses, toutes étiologies confondues, se compliquent à plus au moins long terme d'un CHC, dont le taux d'incidence annuelle varie de 1% à 7% [8].

Il a été démontré qu'une cirrhose hépatique avec des macronodules et une faible réaction stromale se complique de CHC plus que la cirrhose micronodulaire avec réaction stromale importante [15].

Les données de notre série sont voisines de celle de la littérature, la cirrhose a été trouvée dans 75% des cas.

3-2 Le VHB [1, 2, 8, 15,21]

L'infection chronique par le VHB constitue le premier facteur de risque de CHC. Il est estimé qu'environ 300000 de personnes dans le monde (~ 5%) ont une infection chronique au VHB. L'incidence de CHC est corrélée au portage de l'AgHBs. Les études cas contrôle faites ont montré que les porteurs chroniques de ce virus augmentent 5 à 15 fois le risque de survenue de CHC comparé à la population générale. Ce risque est d'autant plus augmenté si les malades présentent un taux de réplication virale important (Aghbe + et un haut niveau d'ADN viral B), ainsi que d'autres facteurs associés, y compris le sexe masculin, l'âge avancé (ou une longue durée d'infection), la race asiatique ou africaine, la cirrhose, une histoire familiale de CHC, l'exposition à l'aflatoxine, l'alcool, le tabac et la coïnfection avec l'HVC ou HVD (Figure 16).

70% à 90% de CHC liés à ce virus surviennent chez des malades atteints de cirrhose. Cependant, l'HVB peut entraîner un CHC en l'absence de cirrhose.

Le VHB entraîne le développement de CHC par 2 mécanismes direct et indirect. Il constitue le seul virus à ADN de la famille des hepadnavirus qui est capable d'intégrer son

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

génome dans les cellules hépatiques expliquant son action directe qui a plusieurs effets dont : [2,8]

- L'expression du facteur transactivateur X qui agit par :
 - _ Transactivation d'oncogènes cellulaires, de facteurs de croissance et de cytokines
 - _ Liaison et activation du facteur suppresseur de tumeurs
 - _ Interaction inhibitrice avec les protéines de réparation de l'ADN, ce qui facilite l'accumulation des altérations génétiques.
 - _ Induction d'anomalies épigénétiques démontrées actuellement, comme l'hyperméthylation du promoteur de p16.
 - _ Translocation mitochondriale de Raf1 avec son effet antiapoptotique.
- L'expression d'une forme tronquée de la protéine pré S2 qui favorise la prolifération hépatocytaire
- Le réarrangement chromosomal
- La mutagénèse

Le mécanisme d'action indirecte est représenté par l'inflammation et la lyse hépatocytaire chronique avec régénération secondaire, ce qui potentialise l'action des facteurs carcinogènes exogènes, comme l'aflatoxine et l'alcool [8].

Rapport

Mechanisms of HBV-related hepatic carcinogenesis

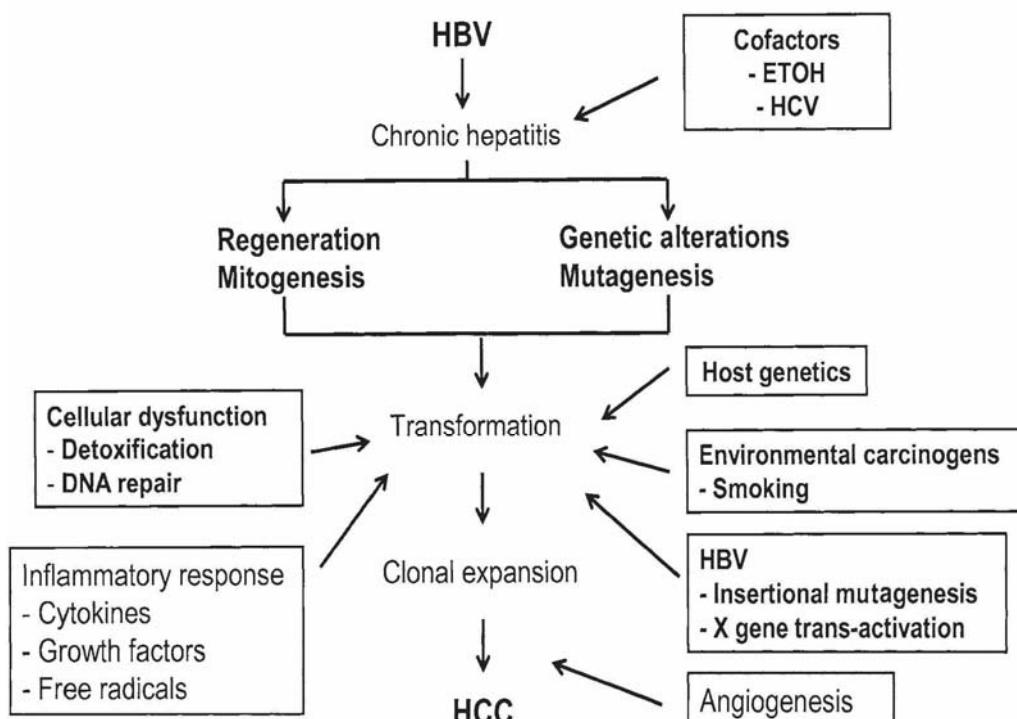


Figure 16 : mécanisme d'hépatocarcinogénèse lié à l'HVB

3-3 Le VHC [1, 2,8]

L'infection par le VHC constitue actuellement un facteur important dans le développement de CHC plus que l'HVB dans les pays occidentaux. La probabilité de survenue de CHC parmi les sujets infectés par le VHC est de 1 à 3% après 30 ans d'évolution (Figure 17). L'HVC augmente le risque de CHC en accélérant la fibrogénèse puis la cirrhose qui, une fois établie, se complique de CHC à un taux annuel allant de 1% à 4% jusqu'à 7% au Japon.

D'autres facteurs environnementaux chez les sujets infectés par le VHC (âge avancé, âge avancé à l'acquisition de l'infection, sexe masculin, l'alcool > 50g/jour, le diabète, l'obésité, la coïnfection avec HIV, HVB ou HVC occulte) paraissent être plus importants que les facteurs viraux pour déterminer la progression vers la cirrhose.

Le VHC est un virus à ARN ne disposant pas d'une activité de transcription inverse, donc incapable de s'intégrer dans l'ADN des cellules hépatiques, et par conséquence, il n'agit que par mécanisme indirect.

Le CHC peut survenir, dans de rares cas, sur HVC non compliquée de cirrhose, le mécanisme direct ne peut donc être exclu. On évoque que certaines protéines virales sont capables d'interagir avec des protéines cellulaires dans le contrôle de croissance cellulaire, et de majorer le stress oxydatif, comme la protéine de capsid et les protéines virales non structurales NS5A, NS3, NS4B.

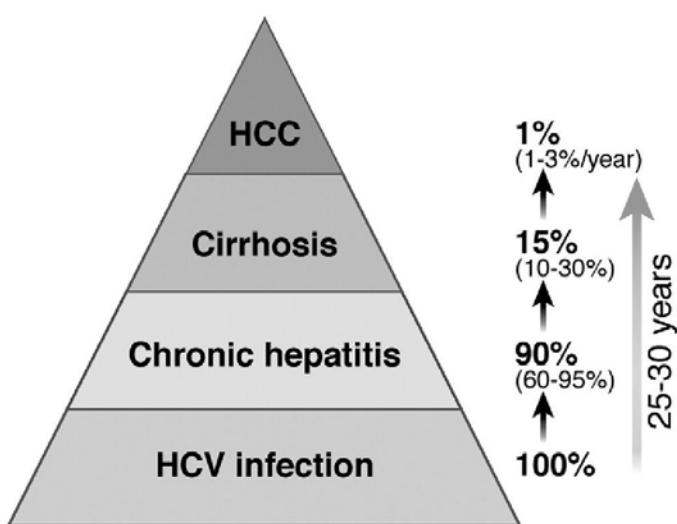


Figure 17 Proportion de malades avec CHC en rapport avec une hépatite virale [3].

3-4 Interaction VHB et VHC

On peut trouver dans le même tissu tumoral, l'association de séquences génomiques de VHB et VHC. Plusieurs études ont suggéré que cette association entraîne des lésions hépatiques plus sévères, ainsi qu'une fréquence importante de cirrhose évoluant secondairement vers le CHC [1,20].

3-5 l'éthylisme chronique

Les études faites ont pu établir qu'une consommation importante d'alcool (~50 - 70g/jour) pour des périodes prolongées augmente le risque de survenue de CHC, qui est d'autant plus important que cette consommation est associée à une HVB ou C [3].

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

Les études cohortes faites ont montré que l'incidence de CHC est importante chez les patients alcooliques présentant une cirrhose que chez ceux sans cirrhose (0,2 par 100 personnes par an contre 0,01 par 100 personnes par an dans une étude). Ce qui fait dire que l'alcool cause en premier la cirrhose qui prédispose au développement de CHC. Il existe peu de preuves sur l'effet cancérogène direct de l'alcool [45,51].

Dans notre série, un alcoolisme chronique non chiffré est trouvé dans 10% des cas.

3-6 L'aflatoxine B1 [2, 9,15]

L'AFB1 est une mycotoxine hépatocarcinogène (mutation caractéristique au niveau du gène p53) produite par aspergillus flavus ou aspergillus parasiticus, qui se trouve dans l'Asie du sud Est et l'Afrique subsaharienne, zones où la prévalence de l'hépatite B est forte [2,15].

Les données expérimentales et les études épidémiologiques faites sur la population humaine ces 30 dernières années, ont permis à l'agence internationale de recherche en cancérologie de classer l'AFB1 comme carcinogène humain [9].

3-7 le tabac

La relation entre consommation de tabac et survenue de CHC a été étudié dans plus de 50 études faites dans des régions de haute et de basse prévalence, dont les résultats sont approximativement égaux (soit association positive ou non). L'évidence accumulée est compatible avec une association faible entre le tabac et CHC dû à la possibilité cancérogène de plusieurs constituants du tabac qui sont métabolisés dans le foie [3,41].

Dans notre étude, un tabagisme est trouvé dans 35% des cas.

3-8 La prise médicamenteuse et autres substances

a- Les oestroprogesteratifs :

Les récepteurs à l'œstrogène existent dans les cellules hépatiques, et leur expression augmente lors de la survenue de CHC, faisant suggérer une sensibilité hormonale accrue du tissu hépatique néoplasique [3, 19,22].

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

La prise d'oestroprogesteratifs pourrait favoriser la survenue d'adénomes qui peuvent secondairement se transformer. Mais les études faites jusqu'à nos jours sont encore non concluantes pour établir une relation entre l'usage de la Contraception orale(CO) et le risque de survenue de CHC. En plus, il n'existe pas d'informations nouvelles sur l'utilisation de doses basses de CO [3, 19,22].

b- Autres médicaments :

Quelques rapports de cas ont incriminés azathioprine, méthotrexate, denazol, tamoxifène, acétate de cytoprotérone dans la carcinogénèse hépatique [15].

c- Le throtrast :

C'est un produit utilisé dans l'angiographie au cours des années 1930, qui s'accumule dans le système réticuloendothéliale du foie, à l'origine de développement de tumeurs malignes notamment l'angiosarcome et le cholangiosarcome plus que CHC. Ce dernier survient au moins 10 ans après le dépôt de throtrast dans le foie, comparé à des intervalles courts exigés pour les autres tumeurs [15, 41].

d- Arsenic :

L'association entre arsenic inorganique et CHC est moins claire, comparée à l'association avec angiosarcome qui est bien établie [41,51].

e- Chlorure de vinyle :

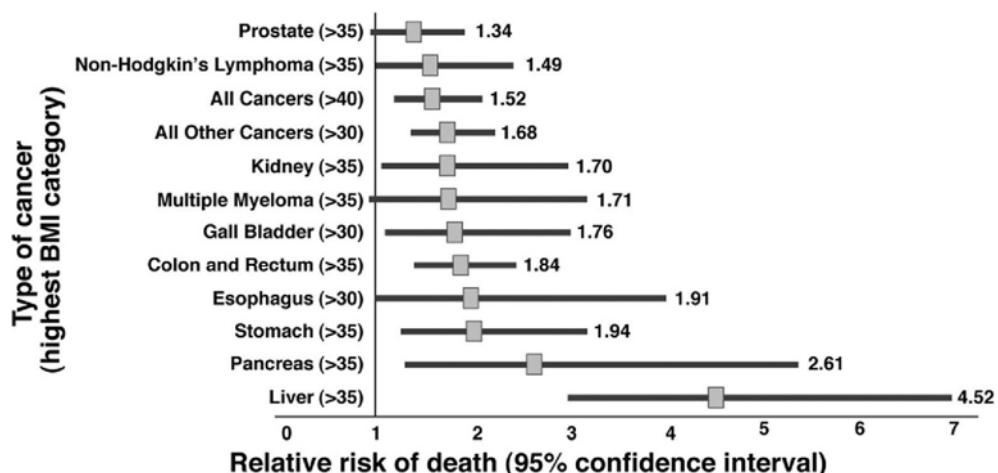
Quelques études ont rapporté des associations plus faibles entre l'exposition professionnelle au chlorure de vinyle et CHC qui peuvent exiger la présence d'autres facteurs de risque [41].

3-9 L'obésité [41,55]

Les études cohortes faites, ont montré que l'incidence ainsi que le taux de mortalité Par CHC chez les sujets obèses est plus important comparé à ceux avec IMC normal (Figure 18).

L'obésité surtout abdominale, est associée à une insulinorésistance responsable de diabète de type 2 et une stéatose hépatique non alcoolique, situations qui augmentent le risque de CHC.

Elle peut être aussi responsable d'une proportion considérable de cirrhoses cryptogéniques associées au CHC.



Calle EE, & et al, N Engl J Med 2003

Figure 18. Mortalité par cancer chez les hommes obèses en USA, le risque relatif le plus élevé est observé dans les cancers hépatiques [55].

3-10 Le diabète [3,41]

Plus de 20 études sur le diabète et CHC ont été rapportées entre 1970 et 2004 et plus de trois quatrièmes ont montré des associations positives. La plupart des études cohortes menées ont montré un risque considérablement augmenté de CHC avec le diabète (risque multiplié par 2 dans une large cohorte). (Figure 19)

Une inflammation entraînant un stress oxydatif/une peroxydation des lipides aboutissant à des lésions hépatique, fibrose, et éventuelle cirrhose, peuvent expliquer le mécanisme de survenue de CHC, qui reste quand même inconnu. Les hépatites virales, l'alcool et le diabète agissent de façon synergique dans le développement de CHC.

Dans notre série, un diabète type 2 est trouvé dans 5% cas.

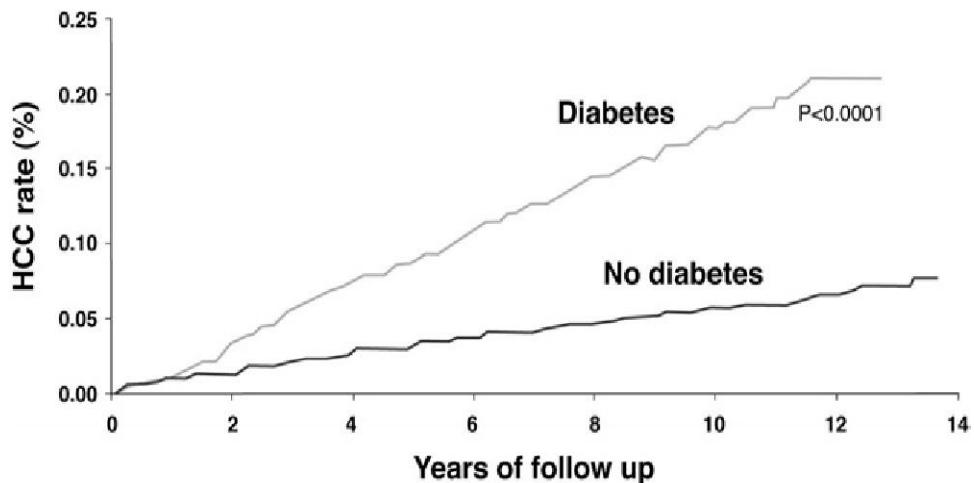


Figure 19. Diabète et risque de CHC .L'étude a examiné 173,463 malades avec diabète et 650,620 sans diabète. Aucun malade n'avait une maladie aiguë ou chronique du foie enregistrée avant, pendant, ou dans l'année de son hospitalisation.

3-11 Autres facteurs

a- L'hémochromatose héréditaire :

Maladie autosomique récessive dont la forme la plus fréquente, dénommée hémochromatose HFE1, est associées à la mutation C282Y dans le gène codant pour la protéine HFE (H : high, FE : Fe ou fer) sur le chromosome 6, mais d'autres mutations peuvent être retrouvées comme le variant allélique H63D. Le risque relatif de survenue de CHC chez ces sujets est proche de 20 selon les études les plus récentes. Le CHC constitue la première cause de mortalité précoce par hémochromatose héréditaire, que celle-ci soit compliquée de cirrhose ou non.

b- La cirrhose biliaire primitive :

Dans La cirrhose biliaire primitive sans HBV ou HVC, le CHC se développe presque exclusivement lors des stades avancés III et IV de la classification de Scheuer, avec une fréquence de 0,8 à 1,8 par an par 100 personnes et une fréquence cumulative de 4 sur 5 ans. Le risque de CHC est augmenté chez les hommes [45].

III. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le carcinome hépatocellulaire représente 85% à 90% des tumeurs primitives du foie.

Les données anatomo-pathologiques, notamment macroscopiques sont d'un apport fondamental à la compréhension de la maladie [12,77].

1- Aspects macroscopiques [16, 17,25]

Le CHC est une tumeur maligne d'origine épithéliale, dont l'aspect macroscopique varie plus selon la taille.

Les petits CHC appelés « minute, small ou early », dont le diamètre maximale reste <3cm, sont en règle générale homogènes, fermes et de couleur beige ou verdâtre. Leur pronostic est en général plus favorable.

Les tumeurs >5cm sont de mauvais pronostic : elles sont hétérogènes car parcourus de cloisons ou de foyers de fibrose, remanié par des lésions nécrotico-hémorragiques parfois calcifiées et s'accompagnent le plus souvent de franchissement capsulaire, d'embols vasculaires et de nodules satellites.

La vascularisation de la tumeur se fait à partir du réseau artériel hépatique. Le réseau veineux n'intervenant que pour la partie périphérique de la tumeur.

La classification établie tient compte de la présence ou non d'une capsule, la présence ou non d'une cirrhose et d'un envahissement vasculaire. Elle décrit 4 types :

- le type infiltrant : tumeur unique, à limites imprécises, non encapsulée, très souvent propagée au système veineux, plus fréquent sur foie non cirrhotique que sur foie cirrhotique.
- le type expansif : une ou plusieurs tumeurs nodulaires, encapsulées, repoussant le parenchyme hépatique avoisinant sans l'envahir. Pas d'emboles veineux. Décrit surtout sur foie cirrhotique.
- le type mixte : type expansif avec infiltration au delà de la capsule contiguë ou à distance.
- le type diffus : multiples nodules de 0.5 à 1cm de diamètre, répartis dans le foie cirrhotique et ne fusionnant pas. La tumeur, de diagnostic difficile en macroscopie, remplace les nodules de régénération.

2- Aspects microscopiques [16, 17,25]

La tumeur ressemble dans son architecture et sa cytologie à un tissu hépatique et réalise une prolifération hépatocytaire plus ou moins trabéculaire avec un stroma sinusoïdal.

La classification d'Edmonson établie en 4 grades selon la différenciation tumorale est actuellement moins utilisée depuis la nouvelle classification de l'OMS (1978), qui préconise le classement des CHC selon deux critères majeurs : l'architecture et l'aspect cytologique [77].

2-1 L'architecture permet de décrire : [16, 17,25]

a- un type trabéculaire ou sinusoïdal :

Où les cellules tumorales sont disposées en lames d'épaisseur variable de 1 à 10 assises cellulaires, séparées par des sinusoïdes limitées par un endothélium aplati dépourvu d'éléments kupfferiens. Certains sinusoïdes sont parfois très dilatés et les cellules tumorales se disposent autour en rosettes, donnant un faux aspect de glande.

b- un type pseudo-glandulaire ou acineux ou adénoïde :

Où il existe un grand nombre de structures granuliformes. qui peuvent être représentées par les dilatations sinusoïdales, Les dilatations canaliculaires, qui peuvent ou non contenir de la bile, des nécroses au sein de massifs compacts De cellules hépatiques.

c- un type compact :

La structure trabéculaire de base est difficile à mettre en évidence, les sinusoïdes étant comprimés et peu visibles.

d- un type squirrheux :

Le stroma est très développé, fibreux, dur. De telles lésions sont parfois difficiles à distinguer d'un cholangiocarcinome ou d'une métastase.

2-2 La cytologie permet de décrire :

a- le type commun :

Les cellules tumorales ressemblent à des hépatocytes ou le degré de différenciation est variable, avec un aspect polygonal des contours cellulaires, un cytoplasme abondant, éosinophile, granuleux, renfermant parfois des granules biliaires. Les noyaux sont centraux, nucléolés, avec un rapport nucléo-cytoplasmique augmenté. La présence de bile doit être recherchée soigneusement et signe la nature hépatocytaire de la tumeur. [16,25]

b- des types particuliers sont souvent associés dans une même tumeur [16,25]

b-1 les cellules claires

Riches en glycogène posant des problèmes de diagnostic différentiel avec un adénocarcinome à cellules claires du rein, sur biopsie. Sur pièce opératoire il importe de multiplier les prélèvements afin de rechercher un contingent plus typique ou une sécrétion biliaire.

b-2 les cellules géantes ou pléomorphes :

Grande variation de taille des cellules avec éléments multinucléés, et noyau très hyperchromatique, à inclusion hyaline variée correspondant à des corps de MALLORY, ou à des dépôts globulaires d'alpha 1 antitrypsine, d'alpha foetoprotéine, de fibrinogène, d'albumine ou de ferritine. La sécrétion biliaire y est rare.

b-3 les cellules oncocytaires, ou oxyphiles granuleuses,

Sont présentes dans le carcinome fibrolamellaire, décrit plus loin. Elles ont un cytoplasme abondant, éosinophile et granuleux, dû à la présence de nombreuses mitochondries.

b-4 les cellules sarcomatoïdes ou fusiformes ou pseudo-sarcomateuses

Difficiles à distinguer d'un fibrosarcome ou d'un sarcome musculaire.

Dans tous les cas, le stroma est plus ou moins fibreux, toujours remanié au sein des tumeurs de plus de 3-5cm par des phénomènes nécrotico-hémorragiques, des calcifications ou des plages de stase sanguine réalisant parfois des aspects pelotique. L'étude du foie non tumoral note dans 25% à 65% des cas la présence plus ou moins étendue de foyers de dysplasie qui sont considérés par la plupart des auteurs comme des lésions précancéreuses [25].

3- Formes particulières

Trois formes méritent d'être individualisées :

3-1 le CHC encapsulé

De 3 à 5cm de diamètre, de croissance lente, entouré d'une capsule, sans envahissement vasculaire, peu remanié et bien différentié [16,25].

3-2 le carcinome fibrolamellaire

Il est très rare, touche les sujets jeunes, croît lentement, n'envahit pas les veines, survient sur un foie non cirrhotique. Il a un aspect macroscopique particulier : tumeur compacte, blanchâtre, ferme, lobulée, bien limitée sans être encapsulée.

Sur le plan histologique cette tumeur est très particulière : les cellules tumorales se disposent en massifs ou en petites travées, avec parfois des formations pseudo-glandulaires, qui sont séparés par des lames épaisses de collagène hyalinisé qui peut renfermer des calcifications. On peut voir des canalicules biliaires et de la bile. Les cellules tumorales sont grandes, éosinophile, renferment des mitochondries; des corps pâles, de même que des corps de Mallory [16,56].

3-3 le CHC pédiçulé

C'est une entité exceptionnelle : tumeur de taille variable, (3 à 25 cm), en règle facilement résécable car se développe à la face externe du foie. C'est le seul cas où l'on peut observer dans une même tumeur de la bile et du mucus [16,25].

IV. DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic repose sur la confrontation des données apportées par les marqueurs tumoraux sériques, les techniques d'imagerie et l'histologie

1- Les signes cliniques

L'existence d'une symptomatologie clinique témoigne le plus souvent d'un stade évolué de CHC ; d'où l'intérêt du dépistage précoce, à un stade infra clinique [2 ; 25,13].

Le CHC peut être de découverte fortuite lors d'un examen de dépistage chez un sujet cirrhotique, ou par hasard lors d'une échographie ou TDM faite pour un autre problème [13,26].

Dans notre série tous les malades sont symptomatiques au moment du diagnostic

Les signes cliniques retrouvés sont représentés par :

1-1 La douleur abdominale

Elle constitue le symptôme le plus fréquent de consultation, cette douleur siège au niveau de l'hypochondre droit avec irradiation typique vers l'épaule [59].

Dans notre série la douleur est présente chez 65% des patients, ce qui rejoint les données de la littérature.

1-2 L'altération de l'état général

Elle témoigne d'un stade évolué de l'affection cancéreuse. Elle se traduit par une asthénie, une anorexie, une perte de poids [25,59].

Sa survenue de façon rapide chez un cirrhotique connu, fait suspecter le diagnostic de CHC.

Dans notre série l'asthénie, l'amaigrissement et l'anorexie sont présents respectivement dans 50%,40% et 15% des patients.

1-3 L'hépatomégalie

Elle est découverte le plus souvent à l'occasion d'une altération de l'état général, ou de douleur de l'hypochondre droit.

L'hépatomégalie retrouvée est le plus souvent volumineuse, développée à partir d'un ou 2 lobes, de surface irrégulière ou nodulaire, de consistance dure pierreuse. Elle est fréquemment sensible, et parfois douloureuse du fait de la nécrose et l'hémorragie, et peut être, parfois

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

soufflante et elle est biologiquement marquée par une cholestase en règle anictérique au début [25].

1-4 La décompensation d'une cirrhose sous jacente

Toute modification mal comprise d'une cirrhose doit faire envisager la possibilité d'une greffe hépatocarcinomateuse. Il peut s'agir de :

a- L'ascite : Peut être un signe révélateur de CHC

Le mécanisme peut être dû à un envahissement péritonéal, une aggravation d'une HTP avec hypoalbuminémie et insuffisance hépatocellulaire, une thrombose de la veine porte.

La pérennisation d'une ascite malgré un traitement bien conduit doit faire penser au diagnostic de CHC. Elle peut être soit typiquement hémorragique, trouble, exsudative ou simplement transudative [13,25].

b- L'ictère :

Peut être un signe révélateur de CHC, ainsi qu'une cholestase anictérique.

Il survient chez plus de 50% des patients, et il est le reflet d'une insuffisance hépatocellulaire au delà de toutes possibilités thérapeutiques. Dans 10% des cas, elle peut être due à une obstruction biliaire par compression tumorale, hemobilie ou d'un bourgeon bilaire endo bilaire [25,59].

Ces situations doivent être reconnues car elles permettent de proposer au patient un traitement à visée palliative.

c- L'hémorragie digestive :

Par rupture de varices œsophagiens compliquant une HTP [25,59].

Dans notre série, l'hémorragie digestive a été révélatrice de diagnostic dans 5% des cas.

1-5 Syndrome d'hypertension portale

Par compression ou thrombose de la veine porte. Il peut être découvert à l'occasion d'une splénomégalie ou manifestations biologiques d'hypersplénisme portant sur une ou

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

plusieurs lignées sanguines ou à l'occasion de complications dont l'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiens et l'ascite.

Il est retrouvé dans 25% des cas de notre série.

1-6 Les œdèmes des membres inférieurs

Ils sont expliqués par l'envahissement ou la compression de la veine cave inférieure, ou une insuffisance hépatocellulaire ou une hypertension portale.

Ils sont présents dans 20% des cas de notre série.

1-7 La fièvre

C'est un symptôme fréquent présent dans 10% à 54% des cas. Elle est expliquée par la nécrose centrale survenant sur une tumeur de taille importante [59].

La fièvre est présente dans 5% des cas de notre série.

1-8 Les métastases

Il s'agit le plus souvent de localisations hépatique, pulmonaire, osseuse, surrénalienne, cardiaque, cutanée, gingivale, exceptionnellement révélatrices [25].

Un cas de CHC (5%) a été révélé, dans notre série, par des douleurs vertébrales témoignant de métastases osseuses.

1-9 Syndrome paranéoplasique

Il s'agit le plus souvent de modifications biologiques sans signes cliniques correspondants, observées dans 5% des cas. Les quatre syndromes dominant par leur fréquence sont respectivement: l'hypoglycémie, la polyglobulie, l'hypercalcémie et l'hypercholestérolémie [25,59].

2- Les signes biologiques

Ces explorations biologiques ont un apport important dans le diagnostic de CHC, ils ont aussi une valeur pronostique par l'étude du bilan d'extension et de l'opérabilité de la tumeur.

2-1 Les tests hépatiques et signes paranéoplasiques

Aucun test n'est spécifique de CHC.

Ces tests sont souvent normaux si la tumeur est de petite taille survenant sur un parenchyme sain [13].

Par ailleurs si la tumeur est de grande taille survenant sur un foie cirrhotique, ces tests montrent des anomalies habituelles observées au en cas de cirrhose [13].

On peut observer un syndrome de cholestase avec augmentation de la bilirubine totale inconstante et de la phosphatase alcaline traduisant une obstruction des voies biliaires. Une cytolysé hépatique est due à un envahissement hépatique et aux métastases hépatiques.

Un syndrome inflammatoire avec une hyperleucocytose en général $<20000/\text{mm}^3$, une augmentation de la vitesse de sédimentation, de la protéine C réactive, du fibrinogène, hyperalpha-2-globulinémie et une hypergammaglobulinémie, accompagnent souvent le CHC sans qu'ils apportent des arguments en son faveur.

Un syndrome d'insuffisance hépatocellulaire avec une baisse du taux de prothrombine et une hypoalbuminémie.

Dans le cadre du syndrome paranéoplasique, on peut observer 4 principaux syndromes:[25]

- Une hypoglycémie : elle est présente dans 4,6% à 27% des cas et son mécanisme est discuté
- Une polyglobulie : observée dans 3% à 12% des cas de CHC, due probablement à la sécrétion des cellules tumorales d'une substance érythropoïétique-like.
- Une hypercalcémie : de prévalence mal chiffrée, due souvent à des métastases osseuses plus qu'un syndrome paranéoplasique.
- Une hypercholestérolémie : 38% des cas de CHC. Révélatrice d'une greffe néoplasique chez un cirrhotique en l'absence de cholestase.

2-2 Les marqueurs tumoraux

a- L'alpha foetoprotéine (AFP) [28,32]

L'alpha-fœtoprotéine est une glycoprotéine oncofœtale de 70 kDa découverte en 1957. Elle comporte environ 4% d'hydrates de carbone et caractérisée par une grande hétérogénéité moléculaire. L'AFP est présente chez le fœtus, elle aurait un rôle de transporteur, son pic sérique est observé vers la 16^e semaine de grossesse. Chez le sujet normal, les concentrations sériques d'AFP sont élevées à la naissance puis diminuent pour atteindre les valeurs de l'adulte vers l'âge de 8 mois (N < 10 ng/mL) [32].

L'AFP est augmentée en cas de : grossesse, mucoviscidose, hépatites aiguës (30 à 50 %), hépatites chroniques (15–50 %), les cirrhoses (11–47 %), autres tumeurs : gastriques, pancréatiques, biliaires, testiculaires (non séminomateuses) et ovariennes (germinales) [32].

L'utilisation de l'AFP dans le cadre du dépistage précoce paraît limitée, par rapport à sa valeur importante dans le diagnostic, du fait d'un manque de sensibilité (39–64 %), de spécificité (76–91 %) et d'une faible valeur prédictive positive (9–32 %). La sensibilité du marqueur est de l'ordre de 60 % pour un seuil fixé à 20 ng/mL ; pour un seuil retenu à 200 ng/mL, la sensibilité atteint seulement 22 % [37]. Par ailleurs, la concentration d'AFP est sensiblement corrélée à la taille de la tumeur, 80% des petits CHC ne s'accompagnent pas d'une augmentation de l'AFP. La sensibilité est de 52% pour des CHC de taille supérieure à 3 cm mais chute à 25 % pour de petites tumeurs de taille inférieure à 3 cm. La spécificité de l'AFP est faible en raison des augmentations observées en cas d'hépatite chronique et de cirrhose, mais dans ce contexte les valeurs sont généralement inférieures à 400 ng/ml En revanche, une concentration d'AFP supérieure à 400 ng/ml est fortement évocatrice de la présence d'un CHC [28,32].

Des iso formes de l'AFP pourraient être utiles dont le variant fucosylé appelé l'isoforme AFP-L3. Il peut être détecté chez environ 35% des patients ayant un petit CHC (<2cm). Sa présence lors de la surveillance des patients cirrhotiques permet de prédire la survenue de CHC avec une avance de 9–12 mois sur le diagnostic par imagerie [32].

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

b- La décarboxyprothrombine (DCP)

La décarboxyprothrombine (DCP) ou facteur de coagulation a une sensibilité de 48% à 62% et une spécificité proche de 90%. Sa concentration est dépendante du volume tumoral comme l'AFP, ce qui réduit son intérêt dans le dépistage. Son augmentation est indépendante de celle de l'AFP, ce qui fait que leur association apporte un gain de sensibilité pour le dépistage de CHC [11,32].

c- L'antigène carcinoembryonnaire (ACE)

L'ACE sérique ($N < 5 \text{ ng/ml}$) est discrètement élevé (entre 5 et 100ng/ml) dans 50 à 70% des CHC mais n'atteint jamais les chiffres rencontrés au cours des cancers digestifs [25].

d- L'Alpha-L-fucosidase (AFU)

C'est une enzyme lysosomiale dont le taux sérique est augmenté au cours du CHC. L'intérêt de la mesure de l'activité de l'alpha-L-fucosidase dans le cadre du dépistage précoce du CHC chez les cirrhotiques a été démontré par une étude prospective avec des résultats prometteurs (sensibilité : 82%, spécificité : 100%), mais qui restent à confirmer [32].

e- Gamma-glutamyl transpeptidase (GGT)

Elle est augmentée dans 70% à 100% des CHC. Toutefois, elle n'a pas une spécificité satisfaisante et ne présente pas d'intérêts que dans le suivi de cas ponctuels [25].

f- Protéines diverses [32]

La concentration sérique de la ferritine, de l'alpha-1-antitrypsine et des protéines porteuses de la vitamine B12 est augmentée au cours du CHC.

D'autres marqueurs ont été proposés (isoenzyme II de la GGT, iso forme+II de l'AFP, l'AFP monosialylée, insuline-like growth factor-II, protéine HCCR, le glypan-3) et sont détectables dans le sérum, mais non applicables en pratique clinique.

Au total, l'AFP reste en pratique courante, le seul test de référence dont la spécificité s'élève, mais dont la sensibilité diminue, quand son seuil de positivité diagnostique est augmenté.

3- L'imagerie

3-1 L'échographie [17, 27, 28,29]

Outil de référence dans le dépistage du CHC chez les patients cirrhotiques [27]. cet examen répond aux critères exigés d'un test de dépistage, par sa très grande acceptabilité et le fait qu'il est non invasif, rapide et d'un coût peu élevé [27]. La sensibilité est de 65% et la spécificité est >90%, montrant ainsi l'important progrès technologique des appareils d'échographie [27,28]. Ces performances échographiques sont significativement plus élevées par rapport à celle des marqueurs biologiques. Mais cette technique n'est pas performante dans la détection des lésions hépatiques de petite taille<1cm et dans bilan d'extension préthérapeutique de la maladie [28], en plus limitée par le fait qu'elle est opérateur dépendante, ainsi que le problème posé de diagnostic différentiel.

Le CHC se présente typiquement sous la forme d'un nodule hypoéchogène, dont les limites sont irrégulières, parfois soulignées d'une capsule hypoéchogène [27].

L'aspect échographique du CHC varie en fonction de la taille :

a- Nodule>3cm :

L'aspect classique est hétérogène, en mosaïque, avec une capsule périphérique hypoéchogène qui s'accompagne de cônes d'ombre latéraux et d'un renforcement postérieur [29].

b- Nodule< 2 cm :

Classiquement hypoéchogène et homogènes, mais 23 % des CHC de moins de 2 cm n'ont pas cet aspect homogène. Quelques CHC de petite taille sont spontanément hyperéchogènes (un contenu graisseux) [29].

c- Nodule de grande taille :

Pour les CHC de plus grande taille, l'aspect hyperéchogène est généralement dû à la présence de kératine.

La recherche d'un flux artériel au sein de la lésion par l'échographie doppler est un élément en faveur d'un CHC [29].

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

d- Forme infiltrante :

Elle est à l'origine d'une structure globalement hétérogène, difficile à distinguer de celle de la cirrhose. Elle se voit dans 10% à 20% des cas.

Dans notre série, la forme nodulaire est présente dans 80% des cas et la forme infiltrante dans 20% des cas.

Dans le cadre du bilan d'extension, l'échographie peut correctement identifier une extension biliaire, veineuse sus hépatique ou plus fréquemment portale. La nature cruorique ou tumorale des envahissements vasculaires est mal analysée par doppler, qui ne détecte une hypervasculisation que dans 20% des cas. L'échographie de contraste est plus performante pour affirmer le caractère tumoral du thrombus [29].

L'échographie permet aussi de rechercher des adénopathies profondes du pédicule hépatique et rétropéritonéale. L'extension aux autres organes est mieux étudiée par la TDM et l'IRM [17].

3-2 La Tomodensitométrie (TDM)

Toutes les formes de CHC sont visibles en tomodensitométrie : la forme nodulaire est l'aspect de loin le plus fréquent, éventuellement associée à des nodules satellites [38].

La taille moyenne du nodule est de 4 cm au moment de sa découverte [38].

L'aspect typique de CHC à la TDM est celui d'un nodule classiquement iso ou hypodense en contraste spontané. Il se rehausse au temps artériel, de façon relativement homogène pour les nodules de moins de 3 cm, de façon souvent hétérogène pour les tumeurs plus volumineuses. Au temps portal et/ ou tardif, le lavage de la lésion ou « washout » (aspect hypodense) est caractéristique du CHC, mais il est inconstant [29] (Figure 20).

Une capsule et des septas peuvent se rehausser au temps tardif, contribuant au classique aspect en mosaïque [29].

Pour les lésions <3cm : 29% des lésions hypervasculaires au temps artériel ne sont pas des CHC, et 35% des lésions hypovasculaires au temps artériel sont des CHC.

Dans certaines séries, le scanner à une sensibilité comprise entre 88 et 94 % et une spécificité entre 96 et 99 %. Toutefois, cette sensibilité est beaucoup plus faible, en cas de nodules de moins de

2 cm de diamètre (Sensibilités peut arriver à 29 %), et en cas de cirrhose sévère (sensibilité comprise entre 53 et 68 %) du fait de l'association à de très nombreux nodules de régénération, voire de nodules dysplasiques, de fibrose diffuse ou confluente, de nombreux shunts artério-portes et d'une dysmorphie hépatique très marquée.

Dans le cadre du bilan d'extension, l'envahissement vasculaire et biliaire sont bien analysés par la TDM. Classiquement, les thrombus tumoraux sont rehaussés après injection de produit de contraste iodé : ils sont spécifiques du CHC. La TDM permet aussi de rechercher avec précision, des adénopathies associée, une extension aux organes de voisinage.

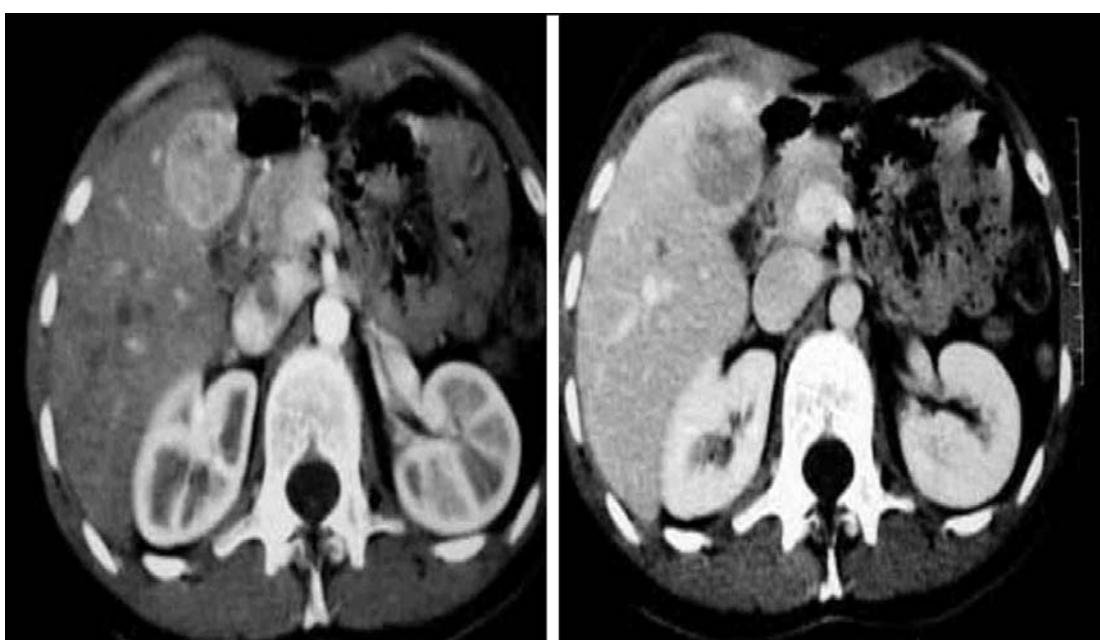


Figure 20: Carcinome hépatocellulaire typique en TDM.

- a** Scanner avec injection de produit de contraste iodé au temps artériel. Aspect typique d'un carcinome hépatocellulaire : hypervasculisation artérielle
- b** Scanner avec injection de produit de contraste iodé au temps portal. Lavage du produit de contraste dès le temps portal. [29]

3-3 Injection intra-artérielle de lipiodol ou scanner lipiodolé

Elle est réalisée dans un but thérapeutique lors d'une chimioembolisation ou radiothérapie interne, et dans le cadre du bilan d'extension. Cependant, elle n'est pas de pratique courante dans la détection ou le diagnostic de CHC, sa sensibilité semble équivalente (lésions $> 1\text{cm}$) ou inférieure (lésions $< 1\text{cm}$) à celle de la tomodensitométrie après injection de produit de contraste [39].

3-4 L'imagerie par résonnance magnétique

L'aspect typique du CHC en IRM est celui d'un nodule hypointense en T1, hyperintense en T2, rehaussé au temps artériel avec un lavage au temps portal et/ou tardif [54] (Figure 21). Cependant, cet aspect n'est observé que dans 70% des cas, et seulement dans 62% des cas pour les nodules mesurant entre 1 et 2cm. Les autres aspects qu'on peut voir par ordre de fréquence sont : (tableau XI)

L'iso intensité en T1 et T2 est principalement décrite pour les lésions de petite taille. Le signal en IRM a été corrélé par différentes études à la différenciation tumorale, ainsi l'aspect hyperintense en T1 est en faveur de tumeurs bien différencierées, et l'aspect hypointense en T1, et hyperintense en T2 est corrélé à des lésions moyennement ou peu différencierées [29].

La présence de certains éléments peut orienter vers le diagnostic de CHC:

- La pseudo capsule : Sa présence est évocatrice de CHC, elle est présente dans 75% de CHC de plus de 2cm, elle est visible et rehaussée au temps tardif après gadolinium ou en T2 [54].
- les septas intratumoraux : responsables de l'aspect en mosaïque, rehaussés au temps tardif après gadolinium, ou en pondération T2
- Les nodules satellites : retrouvés dans 43,8 % des cas de CHC>3cm

Tableau XI : Aspect IRM des nodules de CHC en contraste spontané [35].

Aspect, par ordre de fréquence, des CHC en pondération T1 et T2			
Pondération T1	Pondération T2	Nombre	Pourcentage
Hypointense	Hyperintense	189/354	54 %
Isointense	Isointense	58/354	16 %
Hypointense	Isointense	36/354	10 %
Hyperintense	Hyperintense	24/354	6,8 %
Hyperintense	Isointense	12/354	3,4 %
Hypointense	Hypointense	6/354	1,7 %

Les études faites ont pu démontrer la supériorité de l'IRM par rapport à la TDM dans le diagnostic de CHC (Tableau XII) [44].

Tableau XII. Sommaire de plusieurs études comparant le Scanner et l'IRM dans le cadre de CHC [44]

Auteurs	Gold standard	No. patients	No. modules	CHC (n)		
					TDM	IRM
					Sens Sp	Sens Sp
De Ledinghen et al ²⁸	Foie explanté	34	88	54	51 84	61 93
Rode et al ³⁰	Foie explanté	43	69	13	53 92	77 58
Burrel et al ²⁷	Foie explanté	50	127	76	61 66	76 75
Libbrecht et al ²⁹	Foie explanté	49	136	77	50 79	70 82

Sens, sensibilité (%); Sp, spécificité (%).

L'IRM permet le diagnostic différentiel avec les nodules de régénération qui sont isointenses en pondération T1 et T2, ainsi qu'avec la fibrose confluente qui est hyperintense en T1 avec un rehaussement tardif après injection de gadolinium qui la caractérise.

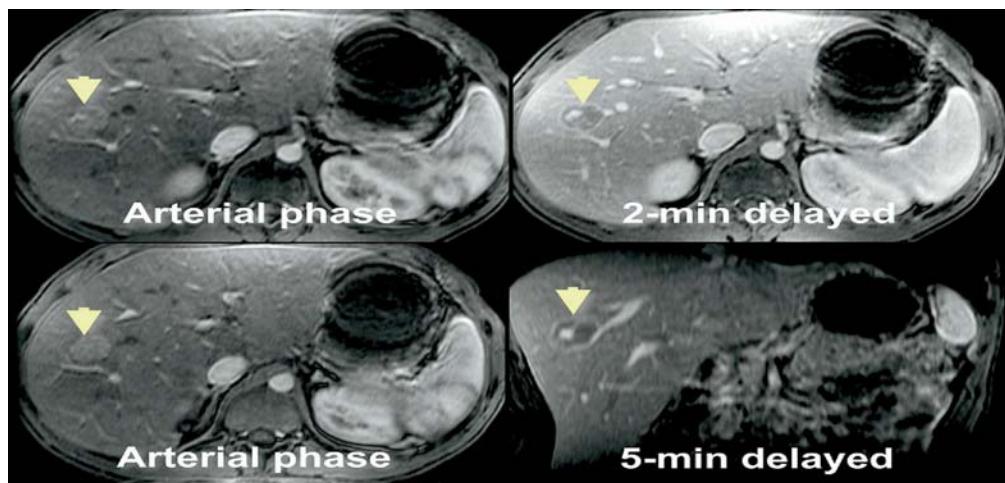


Figure 21: Aspect typique de CHC à l'IRM [44]

4- L'histologie (Ponction biopsie du foie ou PBF): [42,76, 77,78]

4-1 Intérêt

La PBF est le seul examen permettant d'apprécier l'ensemble des lésions anatomiques du foie lui conférant à la fois un rôle dans le diagnostic de la maladie hépatique et une valeur

pronostique en évaluant sa sévérité. Elle permet de confirmer le diagnostic de CHC dans 60% à 80% des cas, et d'évaluer le pronostic en étudiant le parenchyme non tumoral sur lequel il survient.

4-2 Technique

Le prélèvement peut être effectué par diverses méthodes, et la nature du geste technique est liée principalement au type de pathologie hépatique (maladie diffuse ou lésions focales) et à l'état clinicobiologique du patient. La ponction biopsie transpariétaire échoguidée reste la technique la plus utilisée en pratique courante. On peut aussi utiliser la Ponction-aspiration transpariétaire à l'aiguille fine [77].

Les modalités de réalisation doivent suivre une procédure très précise, comprenant l'information du malade, le respect des contre indications, le repérage préalable par échographie, une aiguille adaptée à la pathologie [77].

4-3 Les contre indications de la PBF transpariétaire

- Les troubles de la coagulation : TP<50%, et/ou un taux de plaquettes<60000/mm, un allongement isolé de TCA
- Cholestase avec dilatation des voies biliaires [78]
- L'angiocholite et les anastomoses biliodigestives [78]
- L'ascite
- Les kystes parasitaires
- Le foie cardiaque
- L'amylose
- L'impossibilité de disposer d'une transfusion sanguine

4-4 les limites

La fiabilité de la biopsie est loin d'être satisfaisante, avec un risque de faux négatifs et faux positifs important.

Ainsi, en utilisant l'aspect du foie comme critère de jugement de cirrhose, le pourcentage de faux positifs de la biopsie oscille entre 1 et 50 % [76].

Les limites de la valeur diagnostique de la biopsie sont liées surtout à la variabilité due aux erreurs d'échantillonnage aggravée par les biopsies plus fines et par la fragmentation du prélèvement, mais aussi à la variabilité intra- et interobservateurs. En plus la PBF est un examen invasif associé à des douleurs dans 20% à 30% des cas, à une morbidité non négligeable de l'ordre de 3 pour 1000 et à une mortalité de l'ordre de 3 pour 10000 liée essentiellement à l'hémorragie et s'observe surtout en cas de cirrhose ou de tumeur hépatique, d'où le recours au développement des marqueurs non invasifs qui permettront une rapide diminution des biopsies et de leurs complications [42, 76,77].

4-5 Les résultats

La PBF s'accompagne d'un risque d'essaimage tumoral sur le trajet de ponction, qui doit être pris en compte surtout si une transplantation hépatique est envisagée, mais qui est faible grâce à la protection de l'aiguille par un trocart.

L'étude anatomopathologique de la pièce obtenue, permet de faire le diagnostic de CHC qui est généralement facile lorsque la tumeur est volumineuse. Pour les petits CHC bien différenciés, ils sont de diagnostic délicat, mais certains caractères permettent de les distinguer des macronodules de régénération. Pour les CHC peu différenciés, à cellules claires, c'est la recherche de bile, inconstante, qui est spécifique de la nature hépatocytaire. L'histologie permet aussi de préciser le type de CHC et de préciser le grade de différenciation tumorale (grade d'Edmondson) [77].

V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le CHC est la tumeur maligne de loin la plus fréquente, elle pose des problèmes diagnostic avec les autres tumeurs malignes primitives du foie, ainsi qu'avec les tumeurs bénignes et les métastases.

1- Les tumeurs malignes primitives du foie (TMPF) [30]

Elles sont rares et représentent 2 à 3 % de l'ensemble des tumeurs hépatobiliaires et du tractus gastro-intestinal, ces tumeurs sont variées et se développent souvent sur un foie non cirrhotique, contrairement au CHC qui survient dans 80 % des cas sur un foie cirrhotique.

1-1 Cholangio carcinoma [13, 30,31]

Deuxième cause de TMPF (environ 10 %), développée au dépend des cellules épithéliales des voies biliaires. Elle est fréquemment observée chez les malades âgés de plus de 60 ans, sans prédominance de sexe [13].

La biologie montre une cholestase anictérique ou ictérique. L'ACE est augmentée dans 30% des cas ; l'augmentation de CA19-9(en dehors d'un ictère cholestatique) est en faveur d'une tumeur à point de départ bilaire mais n'a pas de valeur spécifique que l'AFP dans le CHC [30,31]. L'échographie montre une masse tumorale hypo- ou hyperéchogène et dans le cas de tumeur du hile, le diagnostic est souvent indirect par la mise en évidence d'une dilatation des voies biliaires. La tomodensitométrie peut montrer une masse tumorale hypodense, ne se rehaussant pas au temps artériel et faiblement au temps portal tardif, ainsi qu'un envahissement ganglionnaire qui est présent dans 50% des cas au moment du diagnostic [30,31]. A la Bili-IRM, une simple dilatation des voies biliaires au-dessus d'une zone de sténose, même sans anomalie sur les coupes axiales pondérées en T1 et T2, doit faire évoquer le diagnostic de cholangiocarcinome. Quand il est visible en pondération T1, le cholangiocarcinome est spontanément hypointense, Il se rehausse après injection pour devenir le plus souvent iso-intense au foie après injection. Il peut être iso- ou discrètement hyperintense en T2.

1-2 Hemangi endotheliome epithéloïde(HEE) [30]

Tumeur mésenchymateuse rare, atteint le plus souvent la femme (*sex-ratio* 2 : 1) vers l'âge de 50 ans. Avec comme facteurs étiologiques envisagés : les traitements hormonaux œstroprogestatifs et les traumatismes hépatiques. Elle est constituée par de multiples nodules dans 80 % des cas. La clinique est non spécifique. La biologie peut montrer une augmentation

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

des phosphatases alcalines dans 75 % des cas, et un taux d'AFP qui est normal. Les éléments évocateurs En imagerie sont la présence de calcifications intratumorales, la rétraction capsulaire et la prise de contraste tardive en raison d'un contingent fibreux. L'évolution est lente et imprévisible et peut se compliquer de métastases viscérales [30].

1-3 L'angiosarcome ou hémangiosarcome ou hémangioendothéliome [30]

La plus fréquente des tumeurs mésenchymateuses malignes du foie. Affecte le plus souvent les hommes dans la cinquième ou sixième décennie exposés à certains carcinogènes comme thorotrast, avec un temps de latence entre l'exposition et l'apparition de l'angiosarcome de 20 à 35 ans. La TDM montre des lésions hépatiques multiples, le plus souvent spontanément hypodenses, prenant précocement et intensément le contraste à la phase artérielle, parfois de façon centripète pouvant ainsi faire évoquer un hémangiome. L'IRM en séquence T2 démontre le caractère hétérogène de son architecture interne comportant des zones d'hémorragie et de nécrose. Son pronostic est sombre et le décès survient par insuffisance hépatocellulaire ou hémorragie intra-abdominale par rupture de la tumeur.

1-4 l'hépatoblastome [13,30]

C'est une tumeur mixte composée de cellules épithéliales et mésenchymateuses. Elle atteint presque exclusivement les enfants de moins de 3ans, il peut être congénital ou familial. Il s'accompagne d'un taux d'alphafœtoprotéine élevé dans plus de 95 % des cas. L'existence d'une thrombose veineuse, porte ou sus-hépatique à l'imagerie est en faveur de la malignité. Les chimiothérapies néoadjuvantes et adjuvantes ont amélioré les taux de résection et la survie globale. La guérison peut être obtenue dans environ 70 % des cas.

2- Les tumeurs bénignes du foie

2-1 L'hémangiome [61,62]

La tumeur bénigne du foie la plus fréquente, d'origine conjonctive, très rarement responsable de manifestations cliniques. Elle s'observe à tous les âges, mais souvent découverte chez l'adulte entre 30 et 50 ans avec une prédominance féminine. Aucune relation entre la

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

contraception orale et les angiomes hépatiques n'a pu être établie. L'hémangiome est découvert fortuitement au cours d'une échographie ou d'une tomodensitométrie. La biologie est normale de même que les marqueurs tumoraux.

Le diagnostic se fait par échographie dans 70 % des cas, il s'agit d'une masse <3cm hyperéchogène homogène, bien limitée, avec un renforcement postérieur. La TDM ne fait le diagnostic que dans 55% des cas en montrant une hypodensité sur les coupes sans injection, une prise de contraste périphérique précoce, une opacification progressive de la périphérie vers le centre de la lésion. Actuellement l'IRM reste la méthode de référence pour le diagnostic de l'angiome hépatique en le différentiant du CHC par 2 critères : le rapport contraste/bruit, qui est statistiquement supérieur à celui de CHC sur les séquences pondérée en T2 ; et les critères morphologiques de l'angiome, qui est habituellement homogène bien limité mais à contours polylobés.

L'hémangiome est une lésion stable dans la majorité des cas, même les volumineux sont bien tolérés. Il ne requiert aucun traitement en dehors de rares complications

2-2 L'hyperplasie nodulaire et focale (HNF) [62, 63, 64,65]

L'HNF est, après l'hémangiome, la tumeur bénigne du foie la plus fréquente (0,6 à 3% de la population générale), survenant le plus souvent chez la femme entre 20 et 50 ans (un homme pour huit femmes). Elle est solitaire dans deux tiers des cas et le plus souvent de découverte fortuite. Les formes multiples doivent faire rechercher une pathologie vasculaire sous-jacente. Les tests hépatiques sont normaux [62,63].

En échographie conventionnelle, les HNF sont isoéchogènes ou hypoéchogènes par rapport au foie adjacent, avec une échostructure homogène. La zone de cicatrice centrale, discrètement hyperéchogène est mise en évidence dans 20% des cas. Ces lésions étant très vascularisées, l'étude en doppler couleur améliore leur détection en retrouvant une activité vasculaire centrale et une disposition radiée des vaisseaux tumoraux. L'IRM a une valeur diagnostique pour l'HNF supérieure au scanner. La lésion apparaît en iso-hyposignal en T1 (94—100%) et discrètement en iso-hypersignal en T2 (94—100%) par rapport au parenchyme adjacent. La cicatrice centrale est en hyposignal en T1 et en hypersignal marqué en T2 (78—

84%). Le caractère homogène de la lésion en dehors de la cicatrice centrale est quasi constant (96 %). Après injection de gadolinium, la cicatrice centrale se rehausse au temps tardif et elle apparaît en hypersignal T1 par rapport au parenchyme adjacent [64].

2-3 L'adénome hépatique (AH) [62, 63, 64,65]

C'est une tumeur Beaucoup plus rare que l'HNF et dont la fréquence est augmentée par la prise de contraceptifs oraux œstroprogesteratifs. Il survient le plus souvent, chez des femmes (9/1) âgées de 15 et 45 ans sous contraceptifs oraux ou dans un contexte de maladies métaboliques, de prise des stéroïdes anabolisants (androgènes) ou encore de pathologie vasculaire. Il est de taille très variable, et peut être unique, multiple ou entrer dans le cadre d'une adénomate. [62,63] La transformation maligne en CHC est rare, mais bien documentée, surtout pour les adénomes induits par les androgènes ou survenant lors d'une glycogénose [63].

Les signes cliniques sont présents dans 50% des cas. En échographie, l'adénome est habituellement une lésion bien limitée, hétérogène et principalement hyperéchogène, avec des régions hypo- ou anéchogènes correspondant à des zones de nécrose ou d'hémorragie intratumorale. Dans 50% des cas l'écho Doppler montre la vascularisation tumorale, de type veineux en intratumorale et mixte à la fois artérielle et veineuse en périphérie. Le diagnostic est fortement suspecté en IRM. L'adénome apparaît en hyper- ou isosignal en T1 et en hypersignal en T2. Les critères suivants : hétérogénéité de la lésion, capsule périphérique, hypersignal spontané sur les séquences en pondération T1, permettent la distinction entre un adénome hépatique et une HNF, mais La distinction entre AH et CHC peut parfois être plus difficile, voire impossible. Sur le plan histologique, il est difficile de différencier un AHC d'un CHC bien différencié. Pour ces raisons et du fait du risque évolutif, les AHC relèvent le plus souvent d'une résection hépatique, avec arrêt total et définitif des contraceptifs oraux [64].

VI. EVOLUTION ET PRONOSTIC

1 – Facteurs pronostic

Le pronostic du carcinome hépatocellulaire est dans l'ensemble mauvais. Il dépend du stade de découverte et de la gravité de la cirrhose sous-jacente. De nombreux auteurs ont cherché à établir des classifications pronostiques dans le but d'orienter le traitement. Ces classifications ont plusieurs objectifs : l'évaluation du pronostic initial et la sélection des patients pouvant bénéficier d'un traitement à visée curative susceptible d'améliorer leur survie [75].

Pour qu'une classification permette une évaluation fiable du pronostic, deux conditions sont nécessaires : le pronostic entre deux stades doit être le plus différent possible (capacité discriminative) et le plus identique possible au sein du même stade (homogénéité). De plus, la survie des malades des stades favorables doit être supérieure à celle des malades avec stades défavorables (monotonie des gradients) [75].

De nombreuses études multifactorielles ont cherché à trouver des facteurs pronostiques de la survie des malades porteurs d'un carcinome hépatocellulaire (tableau XIII). Les facteurs mis en évidence sont en rapport avec l'état de la fonction hépatique, l'état général du patient et l'extension tumorale. Ils peuvent d'ailleurs être communs à plusieurs classifications. Les plus récentes ont été effectuées sur des cohortes importantes et ont mis en évidence des facteurs pronostiques à l'aide d'analyse multivariée [75].

Tableau XIII : Principales études multifactorielles des facteurs pronostiques du carcinome hépatocellulaire. Major multivariate studies on prognostic factors of hepatocellular carcinoma [75]

Etude	n	Survie médiane (mois)	Critère pronostiques
Ebara (1986) [4]	22	20,7	
Okuda (1985) [6]	850	4,1 sans chirurgie 21,6 avec chirurgie	Volume tumoral, ascite, bilirubinémie, albuminémie.
Attali (1987) [7]	185	2,4	Bilirubine, ascite, âge, γGT, urémie, natrémie, altération de l'état général, taille tumorale, âge, métastases
Calvet (1990) [8]	206	3,3	Type tumoral, encapsulation, traitement, état général.
Akashi (1991) [9]	90	10 sans 24 avec	CEL CEL Etat général, thrombose porte, âge.
Okada (1992) [10]	71	5,6	Sexe, alcool, AgHBs, γGT, TP, ascite, stade de Child-Pugh, critères échographiques du carcinome hépatocellulaire.
Barbara (1992) [11]	39	—	Stade d'Okuda, créatininémie, traitement.
Razafimahaleo (1993) [12]	84	6	Albuminémie, thrombose porte, αFP, état général.
Stuart (1996) [5]	314	10	Stade de Child-Pugh, thrombose porte, morphologie tumorale, αFP.
CLIP (1998) [13]	435	20	Etat général, altération de l'état général, invasion vasculaire, métastases
Llovet (1999) [14]	102	17	Index de Karnofsky, bilirubinémie, PAL, thrombose porte, αFP.
GRETCH (1999) [15]	761	4,3	Bilirubinémie, TP, αFP, thrombose porte, volume tumoral, adénopathies du hile.
Schöniger-Hekele (2001) [16]	245	8	TNM, symptômes au diagnostic, ascite, αFP, PAL, bilirubinémie.
Leung (2002) [17]	926	4,4	Volume tumoral, ascite, bilirubinémie, albuminémie.

CEL = chémoembolisation, PAL = phosphatases alcalines.

Les principales classifications qui ont été proposées sont :

1-1 La classification de Child-Pugh (tableau XIV)

Elle a été élaborée en 1973 pour apprécier la survie des malades ayant une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes. Elle est basée sur la présence ou non d'une encéphalopathie, sur l'existence d'une ascite, la bilirubinémie, le taux de prothrombine et l'albuminémie. Elle n'est pas une classification de survie des carcinomes hépatocellulaires. Toutefois certains de ces facteurs ont été inclus dans la majorité des stratifications. Son but principale est de sélectionner les patients avec un mauvais pronostic (stade Child-Pugh C) et est nettement moins discriminative que la classification de CLIP.

A partir de ce score on peut définir 3 classes de gravité croissante :

Classe A : score de 5 à 6

Classe B : score de 7 à 9

Classe C : score de 10 à 15

Tableau XIV – Classification de Child-Pugh [21].

Variable	Sévérité	score
Encéphalopathie	Absente	1
	Modérée I-II	2
	Importante III-IV	3
Ascite	Absente	1
	Modérée	2
	Importante	3
Bilirubinémie ($\mu\text{mol/litre}$)	< 34	1
	34 à 51	2
	> 51	3
Albuminémie (g/L)	> 35	1
	28 à 35	2
	< 28	3
Taux de prothrombine	$> 50\%$	1
	40 à 50 %	2
	$< 40\%$	3

$A = 5-6$, $B = 7-9$, $C = 10-15$.

1-2 La classification d'Okuda (tableau XV)

La classification d'Okuda [6], établie en 1985 à partir de 850 cas de carcinome hépatocellulaire, a étudié la valeur pronostique des facteurs suivants : le volume tumoral, la présence d'ascite, la bilirubinémie et l'albuminémie. Ainsi ont défini 3 stades d'OKUDA [1,44].

Stade I : score 0 = médiane de survie à 11,5 mois

Stade II : score 1 ou 2 = médiane de survie à 3 mois

Stade III : score 3 ou 4 = médiane de survie à 0,9 mois

La classification d'Okuda sera probablement abandonnée dans l'avenir car elle permet surtout de distinguer les patients avec un mauvais pronostic (stade Okuda III). [44] Les études récentes la comparant aux classifications de CLIP, de GRETCH et de CUPI ont montré qu'elle avait

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

une capacité de discrimination nettement inférieure. Ses limites sont dues au fait qu'elle n'inclut pas des facteurs pronostiques importants tel que le caractère uni ou multinodulaire de la tumeur, l'existence d'une thrombose porte ou de métastases et le taux d'alpha-foetoprotéine. De plus, l'évaluation du volume tumoral est le plus souvent effectuée de façon subjective ne permettant pas la distinction des malades au pronostic plus favorable [75].

Tableau XV -Classification d'Okuda. [75]

Variable	0 point	1 point
Taille de la tumeur	< 50 % du volume du foie	≥ 50 % du volume du foie
Ascite	Absente	Présente
Albuminémie	> 30 g/L	< 30g/L
Bilirubinémie	< 50 mmol/L	> 50 mmol/L

Stade I = 0 point, Stade II = 1 ou 2 points, Stade III = 3 ou 4 points

1-3 autres classifications

D'autres classifications plus récentes, élaborées à partir d'études multifactorielles permettent de mieux isoler les malades avec un bon pronostic et donc une meilleure prise en charge thérapeutique.

Ainsi on distingue :

a - Score de CLIP : (tableau XVI)

Sa capacité discriminative a été démontrée par de nombreuses études prospectives et rétrospectives dans des populations italiennes, canadiennes et japonaises. Néanmoins, elle semble plus apte à distinguer les malades à un stade précoce où un traitement curatif est possible [75].

En analyse multivariée, les facteurs indépendants prédictifs de la survie étaient le stade de Child-Pugh, la morphologie et l'extension tumorale, le taux d'alpha-fœtoprotéine et la présence d'une thrombose portale. Cette classification a été validée de façon interne et également au cours de plusieurs études prospectives [1 ,44].

La classification CLIP est facile à utiliser mais elle nécessite la prise en compte de huit facteurs. Levy et al. Ont suggéré qu'elle puisse être simplifiée en remplaçant le stade de Child-Pugh uniquement par les taux d'albumine et de bilirubine [75].

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

Une des variables utilisées dans la classification est le volume tumoral qui n'est pas souvent déterminé de façon objective en pratique courante. Ueno et al. [26] montrent que les malades avec une extension tumorale inférieure à 50 % étaient les mêmes que ceux dont la taille tumorale était inférieure à 5 centimètres.

Tableau XVI- Classification CLIP. [75]

variable	0	1	2
Classe de Child-Pugh	A	B	C
Morphologie tumorale	Nodule unique et < 50 %	Nodules multiples et < 50 %	Massif ou ≥50%
AFP (g/L)	<400	> 400	
Thrombose portale	Non	Oui	

b- classification de BCLC : (Tableau XVII et XVIII)

La classification BCLC propose un algorithme de traitement (tableau IX) ce qui peut faciliter la décision diagnostique. Par contre, l'algorithme de traitement ne précise pas la possibilité pour les malades Child-Pugh C porteurs d'un petit CHC d'avoir une transplantation. Cette classification nécessite, de même que les classifications GRETCH (Groupe d'étude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire) et CUPI (Chinese University prognostic Index), une validation dans des études indépendantes. Aucune d'entre elles n'a démontré clairement sa supériorité mais un consensus au niveau européen semble nécessaire afin de standardiser la prise en charge des malades cirrhotiques porteurs d'un carcinome hépatocellulaire [75].

Tableau XVII : classification BCLC [75]

Stade		Morphologie	Okuda	Fonction hépatique
A : stade précoce				
A1	0	Unique, < 5 cm	I	Pas d'HTP et bilirubine N
A2	0	Unique, < 5 cm	I	HTP, bilirubine N
A3	0	Unique, < 5 cm	I	HTP, hyperbilirubinémie
A4	0	3 tumeurs, < 3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
B : stade intermédiaire	0	Multinodulaire	I-II	Child-Pugh A-B
C : stade évolué	1-2	Invasion vasculaire Métastases	I-II	Child-Pugh A-B
D : stade terminal	3-4	Indifférente	III	Child-Pugh C

Stade A et B : tous les critères doivent être remplis, Stade C et D : un seul critère suffit.

HTP = hypertension portale.

Tableau XVIII – Algorithme de traitement selon le groupe BCLC [75]

Stade	Intention	Première/ seconde option
Stade A précoce	Curatif	
A1		Résection chirurgicale
A2		Résection chirurgicale/transplantation ou percutané
A3		Transplantation/percutané
A4		Transplantation/percutané
Stade B intermédiaire	Palliatif	Chémoembolisation ± percutané
Stade C avancé	Palliatif	Nouveaux agents
Stade D terminal	Symptomatique	Soins de confort

VII. BILAN PRETHERAPEUTIQUE

1– Diagnostic et évaluation du foie non tumoral

1-1 Diagnostic de la cirrhose

Il peut être facile sur des critères cliniques (signes d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale), biologiques (Taux de Prothrombine, plaquettes, albuminémie, marqueurs de fibrose), endoscopiques (varices œsophagiens) et morphologiques (dysmorphie hépatique signes d'hypertension portale en échographie ou scanner).

Si le patient est asymptomatique, une biopsie du foie non tumoral est indispensable pour rechercher une cirrhose

Un bilan étiologique de la cirrhose doit être aussi réalisé [47].

1-2 Evaluation de la gravité de la cirrhose

Par un bilan clinique, biologique (Taux de Prothrombine, albuminémie, bilirubinémie, transaminase), pour la détermination du score de Child-Pugh [47].

Recherche de signes d'hypertension portale (endoscopie, échographie et éventuellement mesure du gradient de pression sus-hépatique).

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

Recherche de maladies extra-hépatiques, en particulier en cas de cirrhose alcoolique (insuffisance cardiaque, syndrome hépatopulmonaire, cancers ORL et du tractus digestif supérieur) [47].

2- Diagnostic et évaluation de l'extension du CHC

2-1 Diagnostic du CHC

Recommandations sur orientation devant nodule sur cirrhose(AASLD)[26, 44,58]

L'American association for the study of liver diseases (AASLD) a posé des recommandations concernant l'orientation diagnostique devant un nodule chez un malade cirrhotique : [26, 44,58]

a- Nodule<1cm :

Ils sont malins dans moins de 50% des cas, et sont difficilement mis en évidence même par biopsie du foie, il nécessite un suivi par échographie tous les 3-4 mois, et en absence d'évolution de la taille, retour à la surveillance habituelle.

b- Nodule entre 1 et 2cm :

Le diagnostic de CHC doit être fait par 2 techniques d'imagerie (TDM et IRM) qui vont montrer la présence d'une image typique (hypervascularisation au temps artériel et wash-out au temps portal). Dans les autres cas la biopsie du foie est indiquée si techniquement faisable, un taux de faux négatifs de l'ordre de 30% à 40% est observé dans les nodules entre 1 et 2cm

c- Nodule>2cm :

Le diagnostic de CHC est fait en présence d'une image hypervascularisée associée soit à une image de wash-out, soit à une AFP>200ng/l. une biopsie est indiquée si l'imagerie n'est pas caractéristique, ou si le nodule survient sur un foie non cirrhotique [26, 44,58].

2-2 Bilan d'extension : il comporte

- Un examen clinique

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

- Le taux d'AFP
- Un 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 caractériser le nodule ou l'extension tumorale.
- Un Scanner cérébral et scintigraphie osseuse : à effectuer seulement en cas de point d'appel.
- Un bilan d'opérabilité en concertation avec l'anesthésiste (Exploration fonctionnelle respiratoire, gazométrie, Eléctrocardiogramme, échocardiographie...) si la chirurgie est envisagée [47,79].

2-3 Ponction biopsie du foie

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 ; il est indispensable de biopsier le foie non tumoral quand le diagnostic de cirrhose n'est pas évident. Son indication dépend de l'orientation thérapeutique : lorsqu'une transplantation est envisagée, une biopsie ne doit pas être faite avant d'avoir contacté le centre référent en raison du risque d'essaimage du trajet de ponction. En cas de traitement percutané, une biopsie est généralement faite lors de la première séance [79].

2-4 Au terme de ce bilan, il est nécessaire :

- D'avoir affirmé le diagnostic et évalué la gravité de la cirrhose
- D'avoir la certitude ou au moins une forte probabilité du diagnostic de CHC
- D'avoir évalué l'extension tumorale
- D'avoir recherché des signes de mauvais pronostic (« agressivité de la tumeur »). Une extension tumorale vasculaire locale, le caractère infiltrant de la tumeur, AFP > 1000 µg/L, ou

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

une évolutivité rapide jugée sur l'imagerie et/ou l'AFP [47,79].

Mais après ce bilan, près de 80% des patients avec CHC ne sont pas des candidats au traitement chirurgical, du fait d'un stade avancé de CHC et /ou sa survenue sur cirrhose évoluée (Child pugh C) [34,35].

VIII. TRAITEMENT DU CHC

1- Le but

Le but du traitement du CHC est de:

- Augmenter la survie
- Améliorer la qualité de vie des malades
- Prévenir les récidives tumorales

2- Les moyens

On distingue :

- ✓ Les traitements à visée curative comportant :
 - ❖ La chirurgie représentée par :
 - La transplantation hépatique
 - La résection hépatique chirurgicale
 - ❖ Les traitements non chirurgicaux représentée par :
 - La destruction percutanée à visée curative (alcoolisation et radiofréquence)
- ✓ Les traitements à visée palliative comportant :
 - ❖ La chimioembolisation artérielle
 - ❖ La chimiothérapie intra-artérielle
 - ❖ Le Lipiodol radioactif

- ❖ La chimiothérapie systémique
- ❖ La radiothérapie
- ❖ L'hormonothérapie
- ❖ Autres thérapies

Dans notre série, 15% des cas ont bénéficié d'une radiofréquence, 45% ont eu une chimiothérapie systémique et 40% n'ont eu aucun traitement.

2-1 Les traitements à visée curative

a- Traitement chirurgical du CHC

Il comporte plusieurs types d'interventions, allant de la simple hépatectomie partielle, jusqu'à l'hépatectomie totale avec transplantation hépatique.

Dans la plupart des cas ; le CHC survient sur une hépathopathie chronique (90%) ; mais peut aussi être développé sur un foie sain (10%).

L'efficacité de la résection hépatique reste controversée du fait de son risque élevé chez les malades avec hépatopathie sous jacente ; et des récidives post opératoires qui sont fréquentes.

La transplantation hépatique permet de traiter en même temps la tumeur et la maladie sous jacente.

a-1 *La transplantation hépatique (TH) [34, 36, 37,68]*

Compte tenu de la fréquence élevée des récidives intrahépatiques après résection, la transplantation semblait le traitement idéal du CHC (70% de survie à 5 ans) [33,34], car elle permettait de traiter à la fois le cancer et la cirrhose, qui doit être considérée comme une lésion préneoplasique. Mais malheureusement, ce traitement ne peut être proposé qu'à une faible proportion des malades [36].

Des critères appelés : critères de Milan ont été adoptés par la plupart des programmes de transplantation hépatique car ils sont associé à une amélioration indiscutable des résultats de la transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire [37], ces critères sont définis

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

comme un stade précoce de la maladie:1) tumeur unique <5cm sans métastases extrahépatique, 2) deux à trois nodules<3cm [36].

A l'inverse, les formes diffuses, massives, ou associées à une thrombose tumorale du tronc porte, adénopathie ou métastases sont des contre-indications à la TH [34,36]. Par ailleurs il existe des impératifs non carcinologiques spécifiques à la TH (âge >60 ans, terrain représenté par les affections cardiaques, pulmonaires, rénales graves, le type de cirrhose, l'absence de problèmes infectieux non contrôlés...) susceptibles de réduire encore les indications [34].

Dans les formes intermédiaires, de plus de 3 nodules ou uni nodulaires de plus de 5 cm, les résultats sont moins bons, mais l'évolution actuelle se fait vers l'élargissement des indications. Ainsi, Deux voies complémentaires ont été envisagées pour sortir des critères de Milan sans compromettre l'utilisation rationnelle des greffons [34,37].

La première consiste à élargir de façon empirique les critères de Milan en déterminant un nouveau sous-groupe de malades pour lesquels la transplantation hépatique reste cependant associée à un risque de récidive et à une survie à 5 ans compatibles avec une utilisation satisfaisante du greffon. L'exemple type est l'expérience française, fondée sur une extension modérée, prudente et empirique des critères de Milan montrant qu'il est possible d'individualiser un sous-groupe de malades hors critères de Milan associé à un faible risque de récidive (critères « 5-5 »=maximum de 5 lésions d'un diamètre maximal de 5cm) qui représente environ 15 % des indications de la transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire [37].

La seconde approche consiste à améliorer la prédition de la récidive, et ceci en introduisant d'autres facteurs fortement associés au risque de récidive autre que la taille et le nombre des lésions. Les critères actuellement identifiés comme fortement associés à la récidive sont la microinvasion vasculaire, la présence de micronodules satellites, et la différenciation tumorale. Parmi ces facteurs, seule la différenciation est potentiellement accessible lors de l'évaluation préopératoire du candidat à la TH par la réalisation d'une biopsie tumorale dirigée [37].

Un travail récent de l'équipe de Padoue portant sur 33 malades transplantés pour carcinome hépatocellulaire, dont 40 % hors critères de Milan, a montré que la transplantation hépatique des malades hors ces critères s'accompagnait d'excellents résultats (survie à 5 ans 75 %, probabilité de

récidive 8 %) lorsque la biopsie préopératoire de la tumeur ne montrait pas de contingent tumoral mal différencié [68].

Si l'indication de la TH est retenue, il existe un risque de croissance tumorale, de contre indications à la TH ou de mort dans l'attente de la TH, ce qui fait que les malades sortent de la liste d'attente (10% à 6 mois, 35% à 1 an). Il importe donc de contrôler la croissance tumorale pendant cette période, on peut ainsi proposer une résection, chimioembolisation, alcoolisation ou une radiofréquence.

La survie à 5 ans est de 75% à 83%, avec un taux de récidive <15% [34].

a-2 La résection hépatique chirurgicale [34,44, 66, 68, 69, 70,71]

Les objectifs du traitement chirurgical à visée curative sont souvent contradictoires ; car ils visent d'un coté à préserver un parenchyme hépatique fonctionnel suffisant pour éviter les complications post opératoires ; et d'un autre côté d'assurer une marge de sécurité suffisante pour empêcher les récidives [66].

La technique opératoire doit prendre en compte plusieurs éléments :

- Sur le plan carcinologique, compte tenu du mode de propagation parenchymateux du CHC, avec l'existence de fréquents nodules satellites, une marge de sécurité d'au moins 1cm est nécessaire ; c'est la résection économique. Cependant le mode d'extension portal rend plus logique une exérèse anatomique, emportant le territoire portal correspondant à la lésion, mais ce n'est pas toujours possible pour des raisons volumétrique [34].
- Sur un plan fonctionnel, il faut laisser un parenchyme fonctionnel suffisant et éviter de le traumatiser en limitant l'ischémie. Les clampages doivent donc être courts, le plus sélectifs possible et de préférence intermittents.

L'embolisation portale préopératoire peut permettre de développer le parenchyme restant pour diminuer le risque d'IHC [34].

Cette chirurgie peut, dans des mains expertes avec un matériel adapté et dans des cas très sélectionnés, être faite par laparoscopie. Les premières expériences sont encourageantes démontrant la faisabilité de la technique [34].

Les patients proposés à la résection chirurgicale doivent être sélectionnés avec précision, ainsi la meilleure indication de la chirurgie partielle est le CHC unique ≤ 5 cm ou éventuellement binodulaire dont la résection préserve un parenchyme fonctionnellement suffisant ; en pratique chez des patients Child-Pugh A sans HTP [34].

Makuchi, a posé des critères de sélection des patients pour la chirurgie largement utilisés au japon : se basant sur la sévérité de l'ascite, le taux sérique de la bilirubine totale, et la clearance du vert d'indocyanine [69].

L'étude de la fonction hépatique repose sur la classification de Child Pugh, ainsi la chirurgie est contre indiquée chez les patients classés Child C, et rarement une chirurgie limitée est possible chez ceux classés Child B avec un très haut risque de complications post opératoires. cependant ,même si le grade A de cette classification témoigne d'une fonction hépatique normale, le risque de complications après résection chirurgicale est augmenté après le développement de test quantitatifs évaluant la fonction hépatique, comme le test de clairance du vert d'indocyanine. D'autres facteurs prédictifs de complications hépatiques post opératoire sont :

- un volume du futur foie restant(FLR) $FLR < 40\%$ du volume total du foie.
- grade 4 de fibrose, déterminé par biopsie du foie non tumoral.
- une hypertension portale déterminée par des varices œsophagiens stade 2 ou 3, ou par la mesure de la pression transjugulaire.
- la présence d'une hépatite active déterminée par la présence d'une élévation des transaminases plus de 2 fois la normale en préopératoire [66].

Bien que ces critères ne soient pas communément acceptés, ils sont des arguments qui montrent que chaque patient présentant un seul de ces critères ne doit pas subir une résection hépatique large sans embolisation de la veine porte (PVE) en préopératoire. Chez les patients présentant une pathologie hépatique chronique, le degré d'hypertrophie du FLR après PVE est

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

variable . ainsi, il a été suggéré qu'une chimioembolisation transartérielle (TACE) avant PVE peut améliorer le degré d'hypertrophie [70].

Les autres contre indications de la résection hépatique sont les métastases extrahépatiques, les tumeurs multiples ou bilobaires, l'obstruction de la voie biliaire principale et la présence d'une thrombose portale tronculaire et /ou de la veine cave [70].

Mingawa et al ont rapporté qu'une résection hépatique précédé d'une chimioembolisation transartérielle(TACE) entraîne une augmentation de la survie à long terme, ils ont suggéré que la survie peut être améliorée par l'association de ces 2 traitements si le nombre des nodules est < ou égal à 2, le tronc porte non obstrué par la thrombose tumorale, et que le résultat du test à l'indocyanine à 15 mn est >20% [69].

l'embolisation de la veine porte(PVE) préopératoire, qui entraîne une hypertrophie du FLR, a été développé et évalué par plusieurs études qui ont montré effectivement qu'elle entraîne une hypertrophie du FLR, qui va ainsi améliorer la tolérance et la sécurité après résection hépatique chez des patients atteint de pathologies hépatiques chroniques(fibrose et cirrhose).en plus l'absence d'hypertrophie du FLR après PVE devient un indicateur d'absence ou Diminution de la capacité de régénération du parenchyme hépatique lésé, et par conséquent contre-indique la résection hépatique chez ces patients [69].

Les auteurs ont montré après des analyses multi variées que la résection hépatique répétée est le traitement de choix pour les patients ayant déjà subi une résection pour un CHC unique lors de la première résection, et chez qui la récidive est survenue après 1 an ou plus et que la récidive tumorale ne s'accompagne pas d'invasion de la veine porte. Pour cela, la résection hépatique répétée est considérée comme premier traitement de récidive de CHC sous les mêmes indications quant à la première hépatectomie [69].

Mais même en tenant compte de ces progrès cités dessus, les taux de résécabilité des CHC restent faibles sur cirrhose. Ils varient entre 9 % et 20 % en Occident, 30 % et 60 % en Asie (Tableau XIX)

À court terme, les principaux risques des résections sur cirrhose sont, en per opératoire l'hémorragie et, en postopératoire, l'IHC, l'ascite et l'infection. La majoration de l'HTP est

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

constante après résection. La décompensation de l'hépatopathie en postopératoire est fréquente, pouvant être de traitement difficile. La mortalité opératoire sur cirrhose est plus élevée que sur foie sain et augmente avec l'importance de l'hépatectomie, mais s'est améliorée. Elle varie de 3 % à 20 % proche en moyenne de 8 % [34].

À moyen et long terme, la récidive, est quasi constante, elle est de 80% à 5 ans. Elle survient en général dans les deux premières années. Ce risque est lié à la persistance de la cirrhose en post opératoire. Les facteurs associés à un taux de récidive élevé sont : la présence et la sévérité de la cirrhose ; la présence de nodules multiples ; une taille de la tumeur $>5\text{cm}$ de diamètre, l'absence de capsule, la faible différenciation tumorale, la présence de nodule fils, une invasion veineuse; une marge de résection insuffisante et la transfusion sanguine peropératoire. Afin de réduire ce taux élevé de récidives, des traitements adjuvants ont été étudiés, Seul le Lipiocis® postopératoire a prouvé une certaine efficacité. La survie globale à 5 ans après résection varie entre 30 % dans les séries asiatiques et 50 % dans les séries occidentales. En revanche la survie sans récidive est inférieure à 20 % (tableau). Les résultats se sont améliorés essentiellement grâce à la meilleure sélection des patients [34].

Ce risque de récidive nécessite une surveillance médicale régulière des malades, au moins une fois tous les 6 mois. Le bilan doit comporter un examen clinique (recherche de nodules sous cutanés), un dosage de l'AFP, une échographie hépatique et une radiographie pulmonaire.

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

Tableau XIX: Résultats des Séries de résection hépatique pour CHC

Auteur et année de publication	Période d'étude	Nombre de patients	Cirrhose (%)	Diamètre<5cm (%)	Mortalité hospitalière	1 year (%)	3 years (%)	5 years (%)
Résultats après résection chirurgicale curative dans les séries asiatiques								
Nagasue, 1993	1980-90	229	77	75	11	80	51	26
Kawasaki, 1995	1990-93	112	68	83	2	92	79	
Takenada, 1996	1985-93	280	52		2	88	70	50
Chen, 1997	1983-94	382	45	40	4	71	52	46
Makuchi, 1998	1990-97	352			<1	92	73	47
Poon, 2001	1989-94	136	50	29	13	68	47	36
	1994-99	241	43	45	25	82	62	49
Shimozawa, 2004	1987-2001	135	71	100	2	95	73	55
Résultats après résection chirurgicale curative dans les séries occidentales								
Vautery, 1995	1970-92	106	33	17	6			41
Nagorney, 1996		120	22		8	82	44	31
Llovet, 1999	1989-97	77	100	75		85	62	51
Fong, 1999	1991-98	154	65	24	4,5	81	54	37
Belghiti, 2002	1990-99	300	82	47	6	81	57	37
Ercolani, 2003	1983-99	224	100	81	3	83	63	42
Cha, 2003	1990-2001	164	40		4	79	51	40

b- Traitements non chirurgicaux ou percutanés

Les traitements percutanés se proposent d'obtenir « l'ablation » de la tumeur et d'une petite marge de tissu hépatique adjacent sous contrôle d'imagerie, par l'application d'agents physiques (effet thermique, Quatre sources énergétiques sont actuellement utilisées : la radiofréquence, le laser les micro-ondes, la cryothérapie) ou chimiques (l'alcool absolu, l'acide acétique, le sérum salé chauffé ou la mitoxantrone) induisant une nécrose tumorale [43,47].

Ces traitements, qui ont une intention curative, sont en concurrence directe avec la chirurgie de résection mais présentent de nombreux avantages, en particulier un sacrifice moindre du parenchyme hépatique non tumoral, une mortalité et une morbidité beaucoup plus réduites, et la possibilité d'être utilisés de façon itérative en cas de récidive tumorale[43].mais ils sont limités

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

par : la thrombopénie importante (moins de 40 000 à 50 000 plaquettes par mm³), le taux de prothrombine inférieur à 40 %, et une ascite, la thrombose néoplasique du tronc porte ou l'une de ses branches et la dissémination tumorale extra hépatique, ainsi qu'une dilatation des voies biliaires [34,43].

Les traitements les plus utilisés, et qu'on va détailler sont l'alcoolisation et la radiofréquence.

b-1 L'alcoolisation

Historiquement, la méthode la plus utilisée a été l'alcoolisation, mais cette méthode a fait progressivement place à la radiofréquence, et ne garde plus que quelques rares indications en complément ou en association avec cette dernière [43].

La technique de référence est l'injection fractionnée et directe dans la lésion de quelques millilitres d'alcool pur lors de chaque séance. Le nombre de séances varie de 3 à plus d'une dizaine en fonction du nombre et de la taille des lésions, et ceci jusqu'à ce que les examens morphologiques ou le contrôle histologique montrent la nécrose complète de la lésion [46]. L'injection de grande quantité d'alcool pendant une seule session sous anesthésie générale a été aussi proposée.

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique repose sur [34, 47]:

- l'échographie doppler couleur, le scanner hélicoïdal ou mieux l'IRM ,1 mois après l'alcoolisation puis de façon semestrielle, par l'évaluation de la nécrose et la persistance d'une éventuelle zone vascularisée
- l'AFP : sa normalisation après radiofréquence n'est pas synonyme de nécrose complète car la plupart des petits CHC ont une concentration sérique normale d'AFP. Enfin,
- la biopsie : n'a que peu d'intérêts, car l'existence de faux négatifs est fréquent

Les meilleures indications sont les nodules bien limités, bien repérés en échographie <ou= 3cm (pour certains <5cm), dont le nombre <3, survenant sur une cirrhose Child pugh A ou B. La localisation sous capsulaire, du dôme ou du hile constituent des contre indications relative [34,46]. Cette technique reste limitée car elle permet le traitement uniquement des lésions démontrées par l'imagerie et ces lésions contiennent des septas fibreux qui rendent la distribution

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

intratumorale de l'alcool aléatoire. Cette dernière limite a été palliée par l'utilisation d'acide acétique, mais cette pratique n'a été développée que par quelques équipes japonaises.

La douleur constitue le principal effet secondaire, survenant surtout lors d'injection de grandes quantités d'alcool, donc, il est préférable de la faire sous anesthésie générale [34].

La mortalité est nulle au cours de l'alcoolisation et la morbidité est faible (douleur modérée et fébricule). Les complications sévères sont rares, de 1,3 à 3,2 % (hémorragie intra-périto-néale, épanchement pleural droit, abcès hépatiques, angiocholite, infarctus hépatique par diffusion de l'éthanol dans le système porte, hémophilie) [34].

Les résultats prometteurs de cette technique, en terme de nécrose tumorale complète (80 % à 90 % si < 3 cm, 60 % si entre 3 et 5 cm), ont été confirmés en terme de survie à long terme. En cas de lésion unique ≤ 5 cm, la survie globale à 3 et 5 ans est de 79 % et de 47 % chez les patients Child-Pugh A et de 63 % et 29 % chez les Child-Pugh B. Chez les patients Child-Pugh A avec lésions multiples ≤ 3 cm, la survie à 5 ans est de 36 % [34].

Après plusieurs études faites, l'alcoolisation a été considérée par de nombreuses équipes comme une alternative de la chirurgie, malgré un pourcentage plus élevé de récidive (75%) par rapport à cette dernière. La survie à 3 ans après alcoolisation est comprise entre 50% et 80% jusqu'à 50% à 5 ans, n'étant pas différent de celle obtenue par chirurgie, et cela avec un moindre coût et une moindre mortalité immédiate [43,44]. Le meilleur résultat de survie est celui obtenu après alcoolisation pour une tumeur unique < 5 cm, survenant sur une cirrhose Child A. (Tableau XX)

Tableau XX: Traitement du carcinome hépatocellulaire par alcoolisation

Auteurs (références)	Nombre de malades	Nombre de tumeurs	Diamètre tumoral (cm)	Classe A de Child pugh (%)	Suivi (mois) ^a	Récidive tumorale		Survie		
						Locale (%)	A distance(%)	1 an(%)	3 ans(%)	5 ans (%)
Livraghi et al. ³ 1995	246	–	<3	68	36	17	83	97	68	40
	224		3–5	55				94	57	37
	50 ^b		>5	56				85	53	30
Lencioni et al. ¹² 1995	105	125	<5	60	22,5± 1	3	51	96	68	32
Castellano et al. ¹⁶ 1997	71	95	<5	76	24,8	20	55	89	54	24
Hasegawa et al. ¹⁷ 1999	81	99	<3	77	–	38	80	96	84	55
Koda et al. ¹⁸ 2000	49	73	<3	53	33± 19	37	59	100	74	50
Orlando et al. ¹⁹ 2000	115	–	–	81	–	23	41	89	43	–
Pompili et al. ³⁷ 2001	111	129	<5	100	28± 20	17	45	97	62	41
Lencioni et al. ³⁹ 2003	50	73	<5	70	22,4±8	26	22	96	98	–

^a Moyenne± écart-type.

^b Issus d'une population totale de 746

b-2 La radiofréquence

C'est une technique qui a largement remplacé l'alcoolisation percutanée ces dernières années [43]. Elle utilise du courant qui est appliqué sur la tumeur par des aiguilles de radiofréquence introduites sous repérage échographique ou scannographique, reliées à un générateur externe. Sa fréquence est de 400 à 500 KHz. Sinusoïdal, ce courant induit une agitation ionique qui provoque un échauffement (90°), puis une nécrose par coagulation de la lésion (figure 22) [46].

La radiofréquence peut être réalisée par voie percutanée (moins invasive et moins coûteuse) le plus souvent sous anesthésie du fait de la douleur induite au moment de la destruction tumorale, au cours d'une laparoscopie ou d'une laparotomie. L'avantage de l'abord chirurgical repose sur la détection de 33 % de nouvelles lésions hépatiques et 12 % extra hépatiques [34,46].

L'ablation dure vingt minutes environ : cinq minutes pour atteindre la température idéale de la procédure (95°C), quinze minutes de traitement et une minute de refroidissement. La procédure est terminée quand la lésion tumorale est remplacée par une zone hyperéchogène visualisée sous contrôle échographique. [46]. L'évaluation de la réponse tumorale se fait par scanner ou IRM à 1 mois, délai nécessaire à la disparition du rehaussement tumoral périphérique initial d'interprétation difficile. La nécrose est considérée comme totale si le scanner montre une zone hypodense non rehaussée après injection. Le suivi ultérieur consiste en un scanner ou une IRM trimestrielle [46].

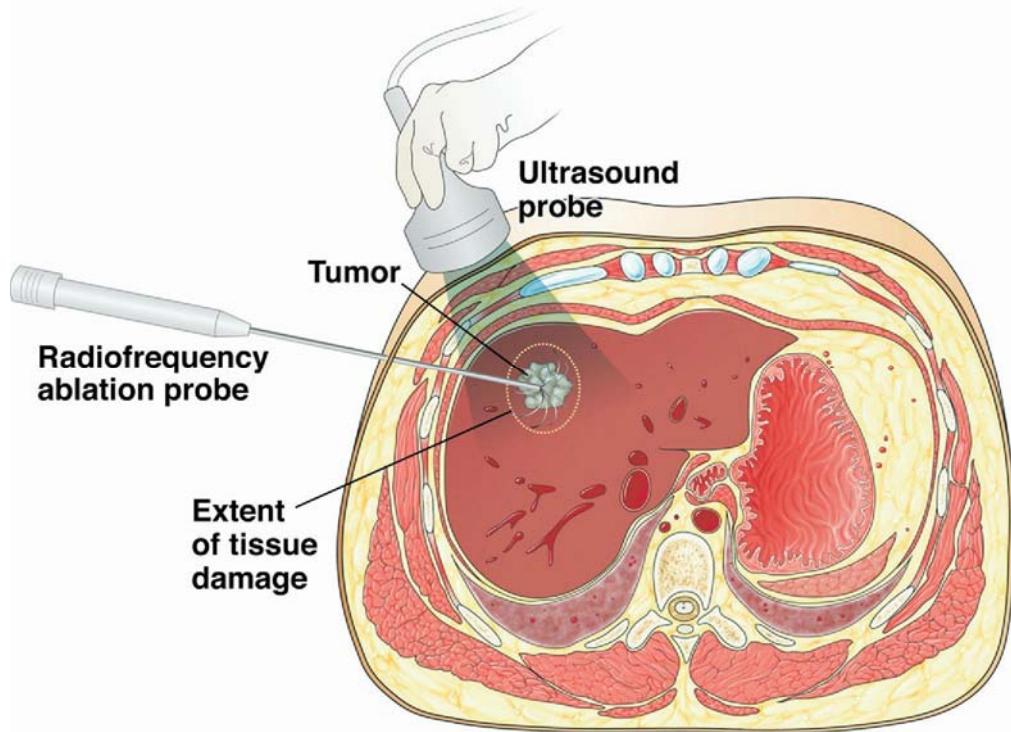


Figure 22: ablation percutanée du CHC utilisant la radiofréquence [44].

Deux études comparatives et 10 études non contrôlées ont démontré l'efficacité de la radiofréquence en terme de nécrose complète, évaluée à 90 % si la tumeur est < 3 cm, et 71 % entre 3 et 5 cm. La survie sans récidive à 2 ans est de 96 %, mais la survie globale à plus long terme reste à déterminer. En cas de récidives ou de traitement partiel, le traitement peut être renouvelé.[34]

Les indications sont celle de l'alcoolisation, élargis aux tumeurs de plus de 5cm.

Il existe plusieurs types d'appareils et différents électrodes (électrodes simples, avec irrigation, ou déployables en parapluie). Pour les petites lésions (< 3 cm) un ciblage est en général suffisant. Pour les plus grosses, un ou plusieurs impacts dans la même séance, ou une 2^e séance, peuvent être nécessaire [34]. Actuellement on dispose d'aiguilles multipolaires qui permettent de mieux caractériser le volume cible, de limiter la diffusion thermique en dehors de la lésion, et donc d'augmenter le volume de nécrose tout en diminuant les risques, et de ce fait, la radiofréquence représente de très loin le premier traitement à visée curative proposé dans les centres spécialisés utilisant cette technique, car il s'adresse à 30% de la population contre 5% pour la chirurgie [43].

La radiofréquence a ses contre-indications spécifiques en dehors de celle commune aux traitements percutanés : les lésions situées en contact avec la convergence biliaire ou avec le tube digestif (estomac, duodénum, côlon), et des contre-indications plus relatives : tumeurs à proximité des vaisseaux en raison du risque d'échec, lésions localisées près de la vésicule ou du diaphragme [47].

Les natures des complications de la radiofréquence et leur incidence ont été établies par l'étude de grandes séries de malades traités. La mortalité liée à la procédure est très faible, de 0,1 à 0,5 %, et le pourcentage de complications sévères ne dépasse pas 10 à 15 %. Il peut s'agir d'une hémorragie (en particulier un hémopéritoine), d'une perforation d'organe creux liée aux brûlures thermiques (en particulier le côlon), de pneumothorax, de sténoses cicatricielles des voies biliaires, d'abcès du foie, ou de dissémination tumorale le long du trajet de ponction. Cette dernière complication est relativement rare, estimée à 0,5 %, du fait du traitement par la chaleur du trajet de ponction lors de l'ablation de la sonde de radiofréquence [43].

Plusieurs études ont évalué la radiofréquence, soit : 1) études évaluant RF seule, 2) études comparant la RF avec d'autres modalités d'ablation percutanée, notamment l'alcoolisation, 3) études comparant RF avec résection chirurgicale [48].

- ❖ Les études évaluant la radiofréquence seule [34, 46, 52].

Deux études comparatives et 10 études non contrôlées ont démontré l'efficacité de la radiofréquence en terme de nécrose complète, évaluée à 90 % si la tumeur est < 3 cm, 71 %

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

entre 3 et 5 cm et 45% pour les CHC entre 5 et 9cm .cette plus grande efficacité de la RF peut s'expliquer par le parenchyme hépatique cirrhotique entourant les CHC qui s'oppose à la dispersion de la chaleur au-delà des limites tumorales (« oven effect »décrit par Livraghi) [52]. La survie sans récidive à 2 ans est de 96 %, mais la survie globale à plus long terme reste à déterminer .le taux de récidive local est <5% pour les CHC <4cm, de 15 à 20% pour les CHC >4cm. En cas de récidives ou de traitement partiel, le traitement peut être renouvelé [34] (Tableau XXI).

Tableau XXI : Résultats des essais cliniques ayant évalué la radiofréquence dans le traitement du carcinome hépatocellulaire [46].

Auteurs	Année	N	Diamètre tumoral	Survie	Taux de complications
Ren	2001	78	61 mm	55,1 % à 1 an	7,7 %
Osaki	2001	177	35 mm	94,6 % à 1 an	7,6 %
Buscarini	2001	88	35 mm	33 % à 5 ans	15,8 %
Poggi	2001	15	32 mm	76 % à 1 an	13,3 %
Giovannini	2003	56	40 mm	66 % à 3 ans	8,6 %
Gugliemi	2003	53	40 mm	à 3 ans: Child A: 83 % Child B: 31 %	20,7 %
Raut	2005	194	33 mm	55 % à 5 ans	12 %
Tateishi	2005	664	35 mm	54,3 % à 5 ans	4%

-Les études comparant RF avec d'autres modalités d'ablation percutanée (alcoolisation) [43, 46,48]

La radiofréquence offre actuellement plusieurs avantages par rapport à l'alcoolisation. Les résultats sont plus reproductibles en termes de nécrose tumorale, et le volume de destruction est plus élevé et plus aisément prévisible. Le nombre de séances nécessaires pour aboutir à une destruction radiologiquement complète de la tumeur est également beaucoup plus réduit, en moyenne d'un à deux. Plusieurs études randomisées ont montré que la destruction percutanée par radiofréquence était supérieure à l'alcoolisation en termes de destruction tumorale complète, de récidive, et même de survie. Cette technique permet par ailleurs, contrairement à l'alcoolisation, d'obtenir la destruction de tumeurs volumineuses de diamètre supérieur à 5 cm.

Trois études randomisées ont comparé « alcoolisation » et « radiofréquence » (tableau XXII)

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

Lencioni et al. ont inclus 102 malades (52 traités par radiofréquence et 50 par alcoolisation). La survie globale à 1 et 2 ans a été de 100 % et 98 % dans le groupe radiofréquence et de 96 % et 88 % dans le groupe alcoolisation (non significatif ; $p = 0,138$). La survie sans récidive à 1 et 2 ans a été de 86 % et 64 % dans le groupe radiofréquence versus 77 % et 43 % dans le groupe alcoolisation ($p = 0,012$). Cette étude a conclu que le traitement par radiofréquence était supérieur à l'alcoolisation pour le contrôle local du CHC [46,48].

Lin et al. ont comparé le traitement par radiofréquence versus l'alcoolisation chez 157 malades présentant 186 CHC de moins de 4 cm de diamètre. Cinquante-deux malades ont été traités par alcoolisation conventionnelle, 53 par de hautes doses d'alcool et 52 par radiofréquence. Le taux de nécrose complète a été de 88 % dans le groupe alcoolisation conventionnelle, 92 % dans le groupe alcoolisation haute dose, et 96 % dans le groupe radiofréquence. Significativement, moins de sessions thérapeutiques furent nécessaire dans le groupe radiofréquence que dans les 2 groupes ($p < 0,01$). Le taux de contrôle tumoral fut plus élevé dans le groupe radiofréquence que par rapport aux 2 groupes alcoolisations (vs alcoolisation conventionnelle, $p = 0,012$; vs haute dose d'alcool, $p = 0,037$). La survie globale a été supérieure dans le groupe radiofréquence (vs alcoolisation conventionnelle, $p = 0,014$; vs haute dose d'alcool, $p = 0,023$). La survie sans récidive a été significativement meilleure dans le groupe radiofréquence (vs alcoolisation conventionnelle, $p = 0,019$; vs haute dose d'alcool, $p = 0,024$) [46,48].

Shiina et al. ont randomisé 231 malades porteurs de CHC de moins de 3 cm de diamètre et en nombre inférieur ou égal à 3. Cent dix-huit malades ont été traités par radiofréquence et 114 par alcoolisation. Le nombre de sessions a été significativement inférieur dans le groupe radiofréquence que dans le groupe alcoolisation ($2,1 \text{ vs } 6,4 \text{ p } < 0,0001$). La survie globale à 4 ans a été de 74 % dans le groupe radiofréquence et de 57 % dans le groupe alcoolisation ($p = 0,006$) [46,48].

Ces résultats sont en faveur de la supériorité de la radiofréquence par rapport à l'injection intratumorale d'alcool pour le contrôle local et la survie globale des CHC de moins de 4 cm de diamètre [48].

Table XXII: Résultats des études comparant l'alcoolisation percutanée et la radiofréquence comme traitement de CHC [44]

Author	N	Tumor size	Complete Necrosis rate(%)		Sessions (average number)		Survival différence
			PEI	RFA	PEI	RFA	
Livraghi et al ⁷¹	86	<3 cm	80	90	4.8	1.2	No
Lencioni et al ⁷⁹	102	Milan criteria	82	91	5.4	1.1	Yes Recurrence free
Lin et al ⁷⁸	157	<4 cm	88	96	6.5	1.6	Yes
Shiina et al ⁷⁷	232	Milan criteria		NA		6.4	2.1

NOTE: le taux de survie à 1 an rapporté par ces différentes études, ne peut pas être utilisé pour comparer de façon directe les différentes modalités thérapeutiques.

PEI: percutaneous ethanol injection; RFA: radiofrequency ablation

– Les études comparant la RF avec la résection chirurgicale [46,48]

La plupart des études, dont 2 randomisées, qui ont évalué la RF et chirurgie dans le traitement de CHC <5cm, ont montré que les résultats sont équivalents en matière de survie globale et de survie sans récidive, avec un taux de complications et une durée d'hospitalisation moindre pour les patients traités par RF.

Chen et al. ont comparé de manière randomisée la résection chirurgicale versus la thermoablation par radiofréquence chez 180 malades porteurs d'un CHC de moins de 5 cm La survie actuarielle à 1 an, 2 ans, 3 ans, et 4 ans a été dans le groupe « radiofréquence » de 95,8 %, 82,1 %, 71,4 %, 67,9 % et dans le groupe « chirurgie » de 93,3 %, 82,3 %, 73,4 %, 64,0 %, respectivement. La survie sans récidive a été de 85,9 %, 69,3 %, 64,1 %, 46,4 % pour le groupe « radiofréquence » et de 86,6 %, 76,8 %, 69 %, 51,6 % pour le groupe « chirurgie ». Il n'existe aucune différence statistique entre les 2 traitements.

2-2 Les traitements à visée palliative

a- La chimioembolisation

Un grand nombre de carcinomes hépatocellulaires sont d'emblée multiples ou ne sont reconnus qu'à un stade tardif, quand les traitements à visée curative n'ont plus leur place. Les traitements intra-artériels, qui peuvent s'adresser à ces tumeurs volumineuses ou multiples,

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

mettent à profit le fait que 85 % environ des carcinomes hépatocellulaires sont hypervascularisés par voie artérielle et reçoivent peu d'apport sanguin par la veine porte [43].

L'interruption, même transitoire, du flux artériel peut alors conduire à une nécrose tumorale ischémique. D'où l'événement de la chimioembolisation artérielle(CEA).

C'est une technique de radiologie interventionnelle locorégionale qui associe l'injection intra-artérielle d'un agent antimitotique (cisplatine, doxorubicine), le plus souvent sous forme d'une émulsion, et une occlusion artérielle par des particules synthétiques (Gelfoam ou spongel, Ivalon...) ou éventuellement naturelles (caillots sanguins) résorbables. La technique peut être limitée à une embolisation artérielle ou à une chimiothérapie intra-artérielle avec ou sans lipiodol. Ces différentes techniques sont souvent confondues et regroupées sous la dénomination générale de chimioembolisation artérielle (CEA) [50].

Ce traitement palliatif est indiqué dans les formes intermédiaires, chez des malades en bon état général, ayant une fonction hépatique préservée (classe A, éventuellement B, de Child) et un CHC évolué. Ce dernier peut être uninodulaire d'un diamètre > 5 cm ou multinodulaire, avec plus de 3 nodules > 3 cm [50]. L'indication peut se discuter, mais n'est pas scientifiquement validée, en pré résection ou en attente de greffe, chez des patients symptomatiques, et en cas de récidive tumorale inopérable [34].

Les contre-indications de la chimioembolisation artérielle sont multiples, représentés par :

- L'âge >75ans
- L'insuffisance hépatocellulaire sévère (classe C de Child)
- la thrombose du tronc porte
- Les shunt artérioveineux
- les localisations extra-hépatiques à l'exception des adénopathies pédiculaires
- L'insuffisance rénale (créatinine > 120 µmol/L ou clearance estimée < 80 mL/min)
- thrombopénie < 50 000, taux de prothrombine < 50 %
- fraction d'éjection ventriculaire < 35 % [34,50].

La mortalité et la morbidité sont respectivement de 4,3 % et 23 %. La procédure est suivie d'un syndrome post-embolisation qui associe douleurs abdominales et fièvre, particulièrement

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

quand le volume tumoral est important. On peut assister à une détérioration de la fonction hépatique liée à l'ischémie du foie non tumoral. Chez les malades atteints de cirrhose, la procédure peut entraîner une décompensation et sa répétition favoriserait la survenue d'une atrophie hépatique. Enfin, on peut observer des complications ischémiques au niveau des organes de voisinage : cholécystite aiguë, sténose de la voie biliaire principale, pancréatite aiguë, et ulcérations gastroduodénales responsables d'hémorragie digestive, plus rarement on peut voir une surinfection de la nécrose conduisant à un abcès du foie ou un choc septique, des effets secondaires de la chimiothérapie en particulier le cisplatine ou des complications bactériennes, surtout chez les malades atteints de cirrhose. L'évaluation a lieu à 1 mois par scanner hélicoïdal, l'AFP est utile si elle était élevée au départ [34,43].

Entre 1988 et 2005, 9 essais contrôlés randomisés ont comparé l'embolisation, la chimiothérapie intra-artérielle lipiodolée ou la CEL à un traitement symptomatique ou suboptimal (hormonothérapie ou chimiothérapie systémique) (tableau). Ces études ont confirmé l'effet antitumoral et montré également un effet de prévention de la survenue d'une thrombose portale néoplasique, mais L'influence sur la survie différait toutefois sensiblement d'une étude à l'autre (tableau XXIII) [50].

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

Tableau XXIII – Caractéristiques des études contrôlées randomisées comparant la chimioembolisation artérielle (CE = chimioembolisation, CL = chimiothérapie lipiodolée, CEL = chimioembolisation lipiodolée) vs un traitement symptomatique ou suboptimal (Tx = tamoxifène).

Characteristics of controlled randomized trials comparing transarterial chemoembolization vs symptomatic or suboptimal treatment. [50]

(1)

	Séances Nb moyen	Nb De Maladies	% %	Cirrhose		Carcinome hépatocellulaire			survie 2 ans (%)	P**
				Child A (%)	Etiologies (%) VHC/VHB/alcool	Multi- nodulaire (%)	Stade Okuda (%) I/II/III	TP segmentaire		
Lin, 1988 [4] Embolisation Embolisation + 5FU iv 5 FU iv	2,1	21 21 21	-	-	-/79/-	-	-/-/-	-	25 20 13	0,01 NS
Pelletier, 1990 [5] CE (doxorubicine) Trt symptomatique	2	21 21	88	-	-/8/78	-	26/52/22	-	24* 33*	NS
Madden, 1993 [6] CL (doxorubicine) Trt symptomatique	2	25 25	-	-	-/-/-	-	14/68/18	-	16* 16*	NS
GETCH, 1995 [7] CEL (cisplatiné) Trt symptomatique	2,9	50 46	91	100	8/5/78	47	90/10/0	7	38 26	NS
Bruix, 1998 [8] Embolisation Trt symptomatique	1,4	40 40	100	82	75/4/4	76	67/23/0	0	49 50	NS

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

**Tableau XXIII – Caractéristiques des études contrôlées randomisées comparant la chimioembolisation artérielle (CE = chimioembolisation, CL = chimiothérapie lipiodolée, CEL = chimioembolisation lipiodolée) vs un traitement symptomatique ou suboptimal (Tx = tamoxifène).
*Characteristics of controlled randomized trials comparing transarterial chemoembolization vs symptomatic or suboptimal treatment. [50]***

(2)

	Séances Nb moyen	Nb De Maladies	%	Cirrhose		Carcinome hépatocellulaire			survie 2 ans (%)	P**
				Child A (%)	Etiologies (%) VHC/VHB/alcool	Multi- nodulaire (%)	Stade Okuda (%) I/II/III	TP segmentaire		
Pelletier, 1998 [9] CEL (cisplatine) +Tx Tx	2,8	37 36	89	76	14/15/53	-	60/40/0	0	24 26	NS
Lo, 2002 [10] CEL (cisplatine) Trt symptomatique	4,8	40 39	-	100 (?)	-/80/-	59	47/53/0	26	31 11	0,002
Llovet, 2002 [11] Embolisation CEL (doxorubicine) Trt symptomatique	3,1 2,8	37 40 35	100	70	85/6/7	71	65/35/0	0	50 63 27	NS 0,009
FFCD 9402 [12] CEL (épirubicine) + Tx TX	2,8	62 61	100	70	11/5/76	70	88/35/0	10	25 22	NS

TP: thrombose portale

*: survie à 1 an,

**: vs groupe contrôle

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

Dans tous ces essais, la classification d'Okuda a été utilisée pour caractériser le CHC. Dans 3 essais, une amélioration significative de la survie à 2 ans a été observée, deux fois avec la CEL et une fois avec l'embolisation. De plus, dans les 2 essais concernant la CEL, le traitement constituait une variable pronostique indépendante en analyse multivariée. Ainsi, Dans l'étude de Llovet *et al.* (n = 112), la survie à 2 ans était améliorée par la chimioembolisation (63 % *versus* 27 % pour le groupe contrôle, p = 0,009). Dans l'étude de Lo *et al.* (n = 80), la survie était améliorée par la chimioembolisation (31 % *versus* 11% pour le groupe contrôle, p = 0,002). [50] Les résultats des 6 autres essais, dont les 4 français, étaient négatifs. Cette discordance est également retrouvée dans 3 méta-analyses récentes.

Ces différences semblent en fait liées à l'état du foie non tumoral (l'ischémie hépatique secondaire à la chimioembolisation risque d'aggraver une insuffisance hépatocellulaire préexistante), et en particulier à la cause de la maladie hépatique sous-jacente. Les études françaises comportaient une majorité de malades alcooliques, contrairement aux études chinoise et espagnole, dans lesquelles la cause principale de la maladie du foie était respectivement le virus B et le virus C. En effet, le parenchyme hépatique non tumoral est souvent plus altéré en cas de cirrhose alcoolique qu'en cas de cirrhose virale, exposant de ce fait à un risque accru d'aggravation de la fonction hépatique après la procédure. Toutefois, aucune méta-analyse n'a jusqu'à présent confirmé cette influence de la maladie causale sur la survie [43,50]. Malgré ces résultats discordants en terme de survie l'utilisation de cette technique ne peut être abandonnée car actuellement il n'y a pas d'alternative efficace et facilement disponible à ce traitement.

La qualité de vie n'a été évaluée que dans 2 essais. Elle se détériorait au cours du suivi, sans différence significative entre les malades traités par tamoxifène et ceux traités par l'association CEL-tamoxifène [50].

b- Chimiothérapie intraarterielle

Le rationnel de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique (IAH) repose sur le principe d'une différence de vascularisation entre celle du foie sain assurée par le système porte, et celle du foie tumoral assurée par l'artère hépatique [84,85]. L'objectif consiste à délivrer le cytotoxique préférentiellement dans le tissu tumoral, afin d'en augmenter l'efficacité et d'en diminuer les effets

indésirables systémiques [84,85]. Ce traitement est le plus souvent utilisé initialement dans les cancers colorectaux [84]. Les résultats disponibles montrent un intérêt en terme de réponse par rapport à la chimiothérapie par voie générale sans gain net en terme de survie. Les médicaments utilisés sont le 5FU, les anthracyclines et le cisplatine avec des taux de réponse allant de 15 à 55%. Une polychimiothérapie associant FUDR-adriamycine-mitomycine C a permis d'obtenir 66% de réponse sans toxicité majeure [84,85]. Une des réserves concernant la chimiothérapie intra-artérielle hépatique est l'hypertension portale et les thromboses porte fréquemment associées. En outre, une thrombose de l'artère hépatique qui irrigue dans ces cas, à elle seule, le foie et qui serait favorisée par la mise en place du cathéter de chimiothérapie peut avoir des conséquences très graves [84]. Dans l'avenir, la chimiothérapie intra-artérielle pourrait éventuellement avoir une place en tant que traitement néo-adjuvant ou adjuvant, notamment par l'administration postopératoire de lipiodol intra-artériel hépatique contenant de l'adriamycine et de mitomycine C, qui a montré une augmentation de la survie sans récidive dans un essai, mais pas de la survie globale [84,85].

c- Lipiodol radioactif

Etant donné que le Lipiodol injecté dans l'artère hépatique, se localise préférentiellement dans la tumeur et peut y rester séquestré pendant une longue période, ce produit a également été utilisé comme vecteur d'agents radioactifs, en particulier l'iode 131. Cette procédure nécessite un isolement du patient dans une chambre plombé pendant 6 jours [43]. La dose injectée est de 900–2400 mBq dans 3 ml de lipiodol. Plus de 75 % de l'activité est retrouvée dans le foie. Les doses sont de 12,5 à 70 Gy dans la tumeur, de 2 à 15 Gy dans le foie sain.

Chez les malades ayant une thrombose du tronc porte, l'injection artérielle hépatique de lipiodol radioactif (Lipiocis®) est possible [50].

L'influence de ce traitement sur la survie reste cependant incertaine. Le gain de survie par rapport à l'abstention n'a été démontré que dans un seul essai déjà ancien ayant inclus un faible nombre de malades [50].

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

c- La chimiothérapie systémique [34,50]

Les drogues qui peuvent être utilisés sont : la doxirubicine, le 5fluoro-uracile, la cisplatine .

La chimiothérapie a une place très limitée dans le traitement du CHC, du fait de sa toxicité importante qui l'emporte sur ses bénéfices, et par l'expression de gènes de résistance aux antimitotiques par le CHC .Elle a fait l'objet de très nombreux essais, dont Un essai randomisé asiatique qui a montré un gain de survie minime au prix d'effets secondaires majeurs lors de l'utilisation de la doxirubicine. Dans les essais ayant testé d'autres drogues ou associations, les taux de réponse objective ne dépassaient pas 20 %, la toxicité était importante et aucun gain de survie n'était démontré.

La chimiothérapie ne peut être discutée que dans le cadre d'essais thérapeutiques, chez des malades jeunes et demandeurs ayant des localisations extra-hépatiques et/ou une thrombose portale, avec une fonction hépatique préservée.

d- La radiothérapie

Le carcinome hépatocellulaire a longtemps était considéré comme résistant à la radiothérapie, Les doses tumorales supérieures à 50 Gy peuvent causer des complications importantes. On peut dire que la radiothérapie externe classique est considérée comme peu efficace et potentiellement toxique surtout chez les patients cirrhotiques. Ainsi, L'irradiation hépatique n'est pas une approche fréquente du traitement de ces tumeurs ; elle n'est presque plus utilisée en Europe et aux États-Unis, sauf pour traiter les métastases osseuses ou cérébrales de ces cancers .dernièrement Les avancées de l'imagerie, qu'il s'agisse de la préparation ou de la réalisation, ont facilité la délivrance d'une radiothérapie conformation elle dans le carcinome hépatocellulaire. , qui autorise, en épargnant le parenchyme hépatique non tumoral, et en limitant ainsi les risques iatrogènes de l'irradiation, la délivrance d'une dose d'irradiation suffisante pour stériliser les lésions de carcinome hépatocellulaire, et ceci, après mise au point, des technologies et des outils requis pour délivrer la radiothérapie en sécurité [84].

Diverse doses et fractionnements ont été utilisés pour irradier le carcinome hépatocellulaire et la radiothérapie était souvent utilisée en combinaison avec d'autres thérapeutiques, comme la chimioembolisation artérielle hépatique. Les résultats obtenus avec la

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

radiothérapie, exclusive ou en combinaison avec la chimioembolisation, semblent meilleurs que ceux de la chimioembolisation exclusive, mais des essais randomisés sont nécessaires. Le premier site de récidive après la radiothérapie est le plus souvent hépatique, à distance du volume irradié à forte dose, ce qui incite à proposer d'associer la radiothérapie et une thérapeutique régionale ou systémique. Étant donné la vascularisation du carcinome hépatocellulaire, la combinaison de la radiothérapie et d'une thérapeutique ciblée anti-VEGF pourrait aussi améliorer les résultats [85].

e- L'Hormonothérapie (le tamoxifène) [34, 43,50]

L'utilisation du tamoxifène dans le traitement de CHC, repose sur l'existence, de quantités faibles, de récepteurs aux œstrogènes dans le foie tumoral et extra tumoral [34, 43].

Douze essais contrôlés randomisés ont concerné ce traitement hormonal .Leur résultats ont été regroupés dans 2 méta-analyses récentes qui ont inclus respectivement 689 et 1709 malades. La survie à 1 an ou la médiane de survie n'était pas améliorée avec le tamoxifène par rapport à un placebo ou un traitement symptomatique. Ces résultats ne sont pas surprenants dans la mesure où le tamoxifène n'induit pas de réponse tumorale objective. La qualité de vie, évaluée dans deux essais ne semblait pas être améliorée par le tamoxifène. En plus, l'adjonction du tamoxifène à d'autres modalités thérapeutiques (alcoolisation, chimioembolisation...) n'augmente pas non plus la survie. Ainsi Nowak et al. Concluent dans leur méta-analyse que le tamoxifène n'est pas indiqué dans le traitement du CHC évolué et que son administration dans un groupe témoin dans le cadre de futurs essais thérapeutique n'est pas justifiée [50].

– Les autres traitements hormonaux sont représentés par :

Les antiandrogènes : dont le principe repose sur l'expression de récepteurs Androgéniques dans 70% des CHC dans une étude japonaise .3 essais contrôlés l'ont évalué, qui ont tous été tous négatifs [50].

Les analogues de la somatostatine (L'octréotide) : possèdent des propriétés anti-angiogéniques bien documentées in vitro. Ils ont été évalués dans 3 essais contrôlés randomisés. Le premier essai grec qui a montré une augmentation de la médiane de survie à 1 an par rapport au groupe témoin

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

(13 mois vs 4 mois et 56 % vs 13%). Ces résultats n'ont pas été confirmés dans les 2 autres études qui ont montré l'absence d'amélioration de la survie chez les malades traités par rapport au groupe placebo (survie médiane de 6,5 mois vs 7,3 mois). En revanche, le traitement était bien toléré avec une seule hypoglycémie symptomatique [50].

Les analogues de la vitamine D (Le Séocalcitol) : possèdent des propriétés antiprolifératives in vitro et chez l'animal. Le Séocalcitol a été évalué dans un vaste essai multicentrique contrôlé en double aveugle. La survie à 1 an ne différait pas de façon significative entre les groupes traité et placebo quel que soit le stade du CHC (stade B : 80 % vs 80 % et stade C : 27 % vs 23 %), le taux de réponse objective étant inférieur à 10 % dans les 2 groupes [50].

On peut dire que la majorité des essais randomisés ayant étudié l'effet des substances hormonales sur la survie avaient des résultats soit négatifs, soit ambigus.

f- Les autres traitements [33, 43, 44,60]

Les futurs traitements médicaux du carcinome hépatocellulaire devront s'appuyer sur les données de la biologie moléculaire et s'adresser à des malades sélectionnés en tenant compte de deux limitations incontournables. Premièrement, les traitements actifs sur la tumeur risquent d'avoir un effet délétère sur le foie non tumoral, ce qui exige d'exclure les malades présentant une insuffisance hépatocellulaire. Deuxièmement, les malades éligibles pour un traitement par voie générale ont généralement une maladie évoluée ou de très forte malignité pour laquelle l'action d'un agent unique risque d'être transitoire ou incomplète. On peut donc envisager dans le futur de réaliser un traitement « à la carte » ciblé sur les anomalies moléculaires, et des traitements associant plusieurs molécules agissant conjointement sur plusieurs cibles moléculaires pour une meilleure efficacité [43].

Au cours du CHC, les altérations des voies de signalisation sont multiples et concernent les voies de survie, de prolifération, de la voie Wnt-p-caténine, de la fonction du protéasome ou encore la réexpression de la télomérase. Les voies dépendantes des facteurs de croissance hépatocytaires sont des cibles de choix, non seulement parce qu'elles sont fréquemment

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

activées mais surtout parce qu'elles sont accessibles à des inhibiteurs pharmacologiques puissants [60].

Les principales thérapies qu'on peut citer comme titre d'exemple :

-Inhibiteur de le VEGF (AVASTIN®) : L'expression du VEGF, principal facteur angiogénique, était fortement augmentée dans le foie cirrhotique et dans le CHC et le récepteur VEGF-R2 était un modulateur important du développement tumoral et de l'angiogenèse du CHC. Mais les réponses observées dans les études de phase II ont été modestes en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie conventionnelle, confirmant que le ciblage d'une seule voie de signalisation ne permettait pas un contrôle suffisant de la maladie tumoral [60]. Donc, il est apparu évident que l'utilisation de molécules pharmacologiques ciblant simultanément plusieurs voies de signalisation pourrait améliorer le contrôle tumoral, exemple Le sorafenib qui est une véritables thérapies «multicibles» dans le CHC.

-Le sorafenib(NEXAVAR) : Cette molécule était capables d'inhiber simultanément plusieurs protéines -kinase (Raf kinase ,PDGFR-B,c-Kit,RET , FLT3, VEGF-R1, R2 et R3) ayant 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) induisant un puissant effet anti-prolifératif et anti-angiogénique [33]. Après les réponses modestes observées dans les études de phase II utilisant cette molécule (survie sans progression de 4,2 mois et la survie globale de 9,2 mois), l'étude internationale SHARP a montré pour la première fois une efficacité en terme de survie (survie globale de 10,7 mois ,et survie sans progression de 5,5 mois) malgré une réponse tumorale objective à nouveau faible (2,3 %) chez les malades traités par sorafenib pour un CHC avancé . Ces résultats valident l'approche «multicibles » dans cette maladie mais remettent aussi en question la réponse tumorale comme critère d'évaluation de l'efficacité de ces traitements [60].

Les indications de prescription du sorafénib sont les suivantes : [33]

- CHC non éligible en première intention pour un traitement spécifique (transplantation hépatique, résection chirurgicale, destruction percutanée, chimioembolisation) ou en récidive après traitement spécifique ;
- Child-PughA;
- grade OMS 0–2. (OMS 0 : activité physique normale, OMS 1 : activité physique diminuée , OMS 2 : incapable de travailler).

3- Les indications

3-1 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, ictere 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) [47,79].

a- Cirrhose assymptomatique (=Child Pugh A)

a-1 Petit CHC

C'est l'indication d'une transplantation hépatique en dehors des contre indications évidentes (âge, maladie extra-hépatique sévère, infection VIH non contrôlée, obstruction portale tronculaire néoplasique) [80]. Selon les équipes, trois stratégies peuvent être discutées : a) mise sur liste d'attente sans traitement néo adjuvant si le délai d'attente prévisible est court ; b) traitement local (résection hépatique, destruction percutanée, CEL, éventuellement Lipiocis®) et mise sur liste d'attente ; c) traitement local à visée curative, transplantation «de sauvetage»

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

discutée en cas de récidive, option à privilégier en cas de CHC inférieur à 2-3 cm de diamètre [47].

Si le malade est non transplantable, on peut proposer une résection hépatique(en absence de signes biologique d'IHC et de signes d'HTP) ou un traitement percutané. La discussion se fait au cas par cas en réunion multidisciplinaire selon des critères : la morphologie et la localisation de la tumeur, l'opérabilité du malade, l'agressivité de la tumeur, l'existence d'une insuffisance hépatocellulaire et / ou d'une hypertension portale [47,79].

Si le malade est non opérable et ne pouvant pas recevoir un traitement percutané, on peut proposer une chimioembolisation surtout en cas de tumeur hypervascularisée et bien limitée, ou le lipiocis® en cas de thrombose portale [47].

a-2 Gros CHC

Le traitement proposé est une chimioembolisation, en cas de contre-indication (N+, M+, anomalie du flux portal) ou d'échec c'est l'indication du sorafénib [47,79].

La Résection peut être aussi discutée en l'absence de signe biologique d'insuffisance hépatocellulaire. En cas de thrombose portale, c'est l'indication de la chimiothérapie intrartérielle lipiodolée [47,79].

b- cirrhose symptomatique (=child pugh B ou C)

b-1 petit CHC (=1 nodule < 5 cm ou 2 à 3 nodules < 3 cm)

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

Le traitement idéal est la transplantation hépatique pour cirrhose grave. A défaut, une destruction percutanée est proposée pour les malades de la classe B de Child-Pugh n'ayant pas d'ascite [80].

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) [47].

b-2 gros CHC ou CHC métastatique

La preuve histologique du diagnostic de CHC n'est pas indispensable. Aucun traitement carcinologique n'est recommandé. L'octréotide n'a pas répondu aux espoirs et les chimiothérapies classiques restent du domaine des études de phase II le traitement est donc symptomatique [47,80].

3-2 CHC sur foie non cirrhotique

La résection est le traitement de référence. 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 [47,79].

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 [79].

VIII. PREVENTION

Il est évident qu'environ 90% des CHC se développent sur foie cirrhotique, dont l'étiologie est virale B ou C dans 80% des cas. Alors on peut dire que la prise en charge de ces étiologies constituent une prévention contre l'évolution vers CHC [40].

1– L'hépatite virale B

L'infection par le VHB est considérée comme la cause la plus fréquente de CHC dans le monde .par conséquent le meilleur moyen de prévention contre CHC reste la prévention contre l'HVB par la généralisation de la vaccination chez tous les nouveau-nés.

Ceci a été démontré dans une étude Taïwanaise (figure 23) faite sur des enfants, qui a

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

montrée que l'incidence annuelle moyenne des cancers du foie a diminué de 0,70 pour 100,000 entre 1981 et 1986 à 0.57 entre 1986 et 1990, jusqu'à 0.36 entre 1990 et 1994 ($P < 0.01$) pour la tranche d'âge de 6-14 ans .cette diminution de l'incidence a coïncidé avec la mise en place d'un programme national de vaccination contre l'HVB pour les nouveau-nés et les enfants en 1984, il a été noté aussi une diminution du taux des porteurs d'Aghbs de 9.8% en 1984 à 1.3% en 1994 et 0.7% en 1999 chez les sujets âgés de moins de 15 ans [72].

Pour les 350 millions personnes estimées avoir une HVB chronique dans le monde, la vaccination n'est pas efficace pour prévenir la survenue de CHC. La meilleure stratégie de prévention consiste à traiter les patients par des agents qui stoppent la réplication virale et réduisent les lésions hépatiques nécrotico-inflammatoires, comme l'interféron [40].

L'interféron a été évalué par une metanalyse de 7 études, ainsi qu'une étude randomisée ayant objectivé une diminution de l'incidence de CHC chez les patients traités par interféron, comparés à d'autres études non randomisée et des séries de cas. En se basant sur ces données disponibles, le traitement par interféron de l'hépatite chronique B n'a aucun ou un effet minime sur prévention de CHC, mais un effet bénéfique peut être attendu chez les répondeurs, en particulier ceux avec un haut risque de survenue de CHC [72].

Actuellement avec le développement de nouveaux traitements antiviral, comme lamivudine, adefovir et entecavir ; on peut réduire encore l'incidence de CHC. Une seule étude contrôlée randomisée a montré l'efficacité de la lamivudine dans la prévention de CHC. Mais le seul problème c'est que la moitié des patients traité par lamivudine ont développé des résistances virales conduisant progressivement à des lésions hépatiques .donc, il faut faire plus d'études en utilisant des agents antivirales entraînant moins de résistances pour confirmer ces résultats obtenus [40].

Impact of Universal HBV Vaccination on HBV Infection and HCC in Taiwanese Children

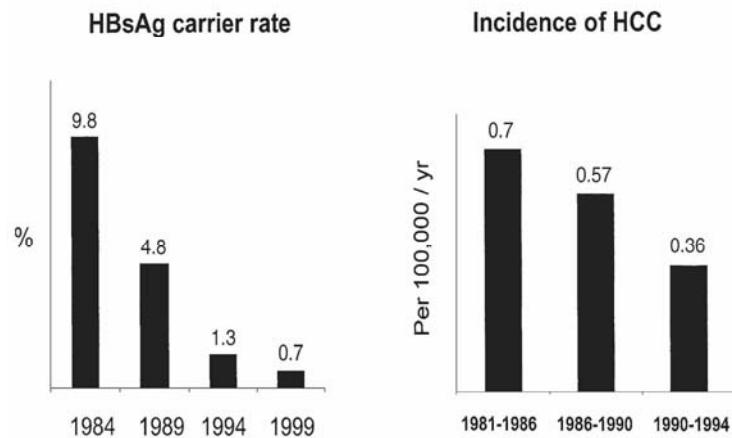


Figure 23: impact de la généralisation de la vaccination contre le VHB chez les enfants Taïwanais sur l'infection virale B et la survenue de CHC

2- L'hépatite virale C

2-1 Prévention primaire

Représentée essentiellement par l'interféron .le bénéfice de ce traitement dans la prévention de CHC peut être du à la prévention de la cirrhose par l'interruption de l'inflammation et la nécrose qui accompagnent les hépatites virales. L'interféron présente aussi une action antitumorale par son effet antiprolifératif direct, en plus, son activité antivirale peut diminuer l'effet carcinogène induit par la réplication virale. La combinaison de l'interféron pegylé et la ribavirine entraîne une amélioration dans le taux de réponse virologique par rapport au traitement par l'interféron seul [67].

Toutes les études prospectives et rétrospectives faites ont suggéré qu'un traitement avec succès de l'HVC chronique réduira le taux de CHC, et la prévention sera plus efficace si le traitement est réalisé avant le stade de cirrhose. Malheureusement un traitement optimal de l'HVC chronique est cher, peu toléré et efficace dans seulement 50% à 60% des cas. Finalement une meilleure prévention de CHC chez des patients atteints d'HVC dépendra du développement de nouveaux traitements efficaces et mieux tolérés et moins coûteux [40,67].

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

Il a aussi été démontré par des études faites, que la consommation de café est inversement liée au risque de survenue de CHC, mais le mécanisme d'action n'est pas encore élucidé [40].

2-2 Prévention secondaire

Elle se fait chez des patients ayant déjà reçu une résection chirurgicale ou ablation locale, pour prévenir le risque de récidive ou l'apparition d'un cancer de novo.2 agents sont reportés réduire le risque de récidive cancéreuse après résection chirurgicale : L'interféron (alfa ou bêta), acide polyprenoïque dont l'efficacité a été suggérée dans une étude prospective randomisée [67].

a- Interféron Beta

Il a été évalué par une étude comportant seulement 20 patients traités par résection hépatique ou injection percutanée d'éthanol, et ayant reçu ou non de l'interféron bêta à la dose de 6 million unités 2 fois par semaine pendant 36 mois .après un suivi de 2,5 années ,il n'y a pas de récurrence chez les patients traitée, par contre ceux non traités le taux de récurrence était à 100%.les patients témoins avaient un âge moyen élevé par rapport à ceux traités, en plus aucune information n' a été donnée sur le traitement antiviral antérieur qui pouvait affecter les résultats [67].

b- Interféron Alfa

Il a été évalué par 2 études contrôlées randomisées au japon chez des patients ayant subi une résection chirurgicale ou ablation locale pour CHC .la première a montré que le taux de récurrence était identique dans les 2 groupes au cours des 2 premières années ,mais devient significativement bas par la suite(80% chez les témoins et 35% chez les patients traités après 4-5ans).la deuxième étude a montré que le taux de récurrence la première fois était identique dans les 2 groupes ,mais devient bas chez les patients traités lors de la deuxième et troisième récurrence. La survie globale est la même dans les 2 groupes dans les 3 premières années, mais devient différente après 7 ans (48% chez les malades traités contre 23% chez les témoins).l'analyse des sous groupes a montré que le bénéfice en matière d'amélioration de la survie et de diminution du taux de récurrence est important chez les patients une meilleur réponse virale au traitement par interféron [67].

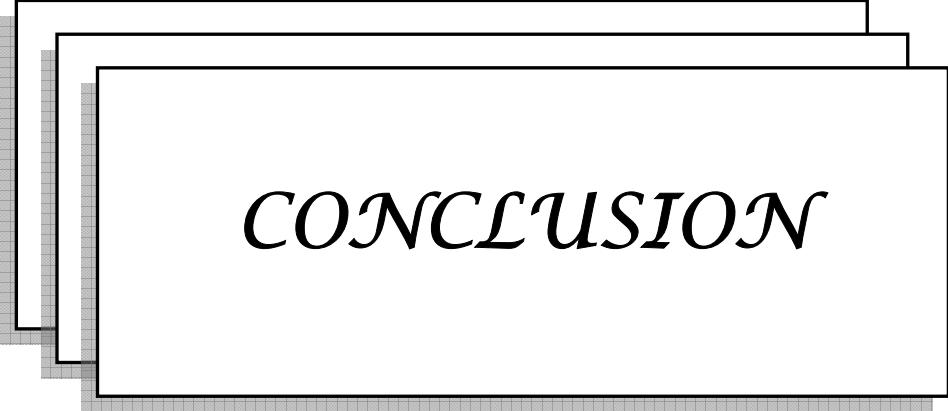
3- autres modalités de prévention

Repose sur le traitement étiologique de la cirrhose s'il est connu :

- Arrêt de l'intoxication complet et définitif pour la cirrhose alcoolique
- Traitement antiviral par l'interféron et/ou la Lamivudine en cas de cirrhose post-hépatitique B, par l'interféron standard ou pégylé associé éventuellement à la Ribavirine en cas de cirrhose post hépatitique C
- Traitement par corticoïdes et azathioprine en cas de cirrhose due à une hépatite chronique active auto-immune, généralement moins efficace que lorsque le patient n'est pas au stade de cirrhose
- Acide ursodesoxycholique (Délursan 250 : 10 à 15 mg/kg/jour, soit 3 à 4 cps/jour) en cas de cirrhose biliaire primitive, quel qu'en soit le stade [81].

Prise en charge des facteurs de risques modifiables qui, associés à une hépatite virale augmentent le risque de survenue de CHC :

- suppression de l'alcool
- vaccination contre l'hépatite virale B en cas d'hépatite virale C (coinfection HVB et HVC)
- arrêt de tabac
- éducation à propos de des risques de l'obésité et du diabète [67].



CONCLUSION

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) qui représente 85 à 90% des tumeurs primitives du foie, est le cinquième cancer le plus commun dans le monde.

Son incidence annuelle sur la cirrhose est d'environ 5%, et cette incidence va augmenter dans les prochaines années en raison de l'épidémie de l'hépatite virale C.

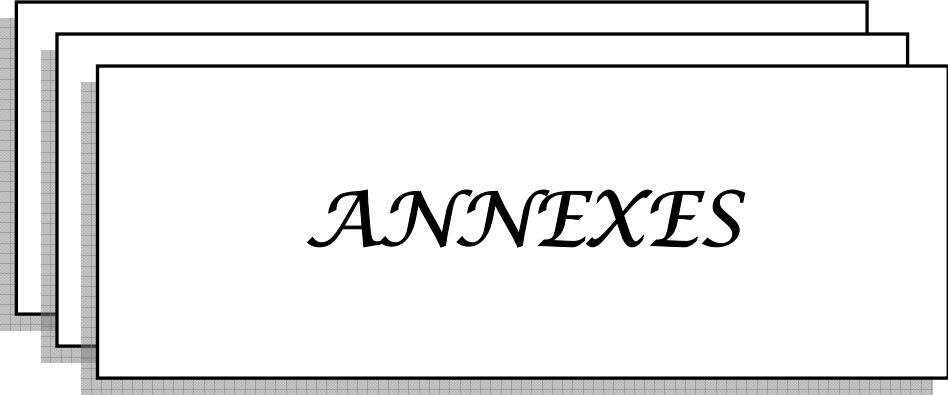
Il survient dans 90% des cas sur une cirrhose, d'étiologie virale B et C dans 80% des cas, ou alcoolique.

C'est une tumeur de pronostic péjoratif pour laquelle l'efficacité du traitement, dépend beaucoup de la précocité du diagnostic.

Les traitements dans les formes limitées sont représentés par la transplantation hépatique, la résection chirurgicale et les traitements percutanés (l'alcoolisation et la radiofréquence), dans les formes évoluées, la chimioembolisation semble satisfaisante alors qu'aucune chimiothérapie ou traitement médical n'a fait la preuve de son efficacité y compris le tamoxifène. Actuellement, d'autres traitements médicaux visant les anomalies moléculaires observées au cours du CHC « thérapie à la cible » ont été développés comme le Sorafenib, qui a montré une efficacité en terme de survie, mais malgré ces progrès le CHC reste encore de mauvais pronostic du fait d'un diagnostic à un stade avancé.

D'où l'intérêt du dépistage systématique du CHC chez les patients cirrhotiques asymptomatiques. La stratégie du dépistage repose sur la réalisation d'une échographie et d'un dosage sérique de l'AFP, à un rythme de 3 à 6 mois.

Le vrai traitement du CHC est préventif reposant sur la prévention de l'alcoolisme chronique, la vaccination contre l'hépatite virale B, la prévention de l'HVB et HVC grâce à une éducation sanitaire, ainsi que le dépistage des hépatites virales chroniques et leur traitement.



ANNEXES

Fiche d'exploration du carcinome hépatocellulaire

I. IDENTITE

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe :

NSE :

Numéro de dossier :

II. MOTIF DE CONSULTATION

Asthénie

Anorexie

Amaigrissement

Douleurs abdominale (aigue ou chronique ; siège)

Hémorragie digestive

Ictère

Masse abdominale

Ascite

Trouble de transit

Fièvre

Autres:.....

III. FACTEUR ETIOLOGIQUES

Antécédents: Connus cirrhotique

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

Hépatite virale : B ou C

Transfusion

Ictère

Habitudes toxiques :
- alcoolisme (.....1/jour)
- Tabagisme (.....paquets/année)

Adénome hépatique

Prise médicamenteuse :

- Contraceptifs oraux
- Androgènes
- Hypoglycémiant oraux
- Isoniazide
- Méthotrexate
- Methyl-l-dopa

Diabète, TBK

Autres :

VI. Signe physique :

-AEG : amaigrissement++++

-Ascite

-HPM

-Ictère

-Signes d'http : SPM

Circulation collatérale

-Signes d'Insuffisance hépatocellulaire.....

-Fièvre prolongée

-Autres :.....

V. Examens para cliniques :

A) Bilan biologique :

a) Anomalies fonctionnelles hépatiques :

- Enzyme hépatique :
 - PAL
 - Bilirubine conjugué
 - Bilirubine non conjugué
 - Transaminases :
 - ALAT
 - ASAT
 - GGT
- Syndrome inflammatoire :
 - VS
 - Gamma globuline mie
- Syndrome d'Insuffisance hépatocellulaire :
 - TP
 - albuminémie

b) Manifestations paranéoplasiques :

- NFS
- Glycémie
- Calcémie
- cholestérolémie

c) Marqueur tumoraux :

- Alfa foeto protéine
- Autres

B) Bilan morphologique :

a) Echographie :

- Nodule (s) : taille
- Echostructure
- Envahissement veineux
- Extension biliaire
- Extension régionale

b) Echodoppler :

- Vascularisation intra tumorale
- Vascularisation périphérique
- Extension vasculaire

c) TDM SCANNER SPIRALER :

- Diagnostic+
- Extension locorégionale

d) IRM

e) PBF

f) sérologie HVC :

- AC anti-HVC
- ARN HVC
- AgHbs, Ac anti HBC

g) autres

VI. EVOLUTION /PRONOSTIC :

- Classification de child-pugh
- Classification d'OKUDA
- Extension vasculaire

VII. TRAITEMENT :

A) Chirurgical

B) Non chirurgical

C) Abstention

VIII. Evolution

- survie
- complications

Tableau – Classification de Child-Pugh.

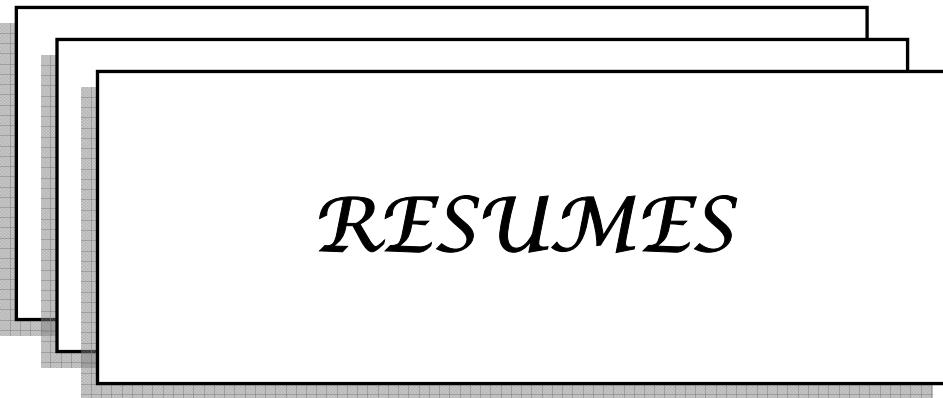
Variable	Sévérité	Score
Encéphalopathie	Absente	1
	Modérée I-II	2
	Importante III-IV	3
Ascite	Absente	1
	Modérée	2
	Importante	3
Bilirubinémie (μmol/litre)	< 34mmol/l	1
	34 à 51mmol/l	2
	> 51mmol/l	3
Albuminémie (g/L)	> 35	1
	28 à 35	2
	< 28	3
Taux de prothrombine	> 50%	1
	40 à 50 %	2
	<40 %	3

A = 5-6, B = 7-9, C = 10-15.

Tableau – Classification d'Okuda .

Variable	0 point	1 point
Taille de la tumeur	< 50 % du volume du foie	≥ 50 % du volume du foie
Ascite	Absente	Présente
Albuminémie	> 30 g/L	< 30g/L
Bilirubinémie	< 50 mmol/L	> 50 mmol/L

Stade I = 0 point, Stade II = 1 ou 2 points, Stade III = 3 ou 4 points



RESUMES

Résumé

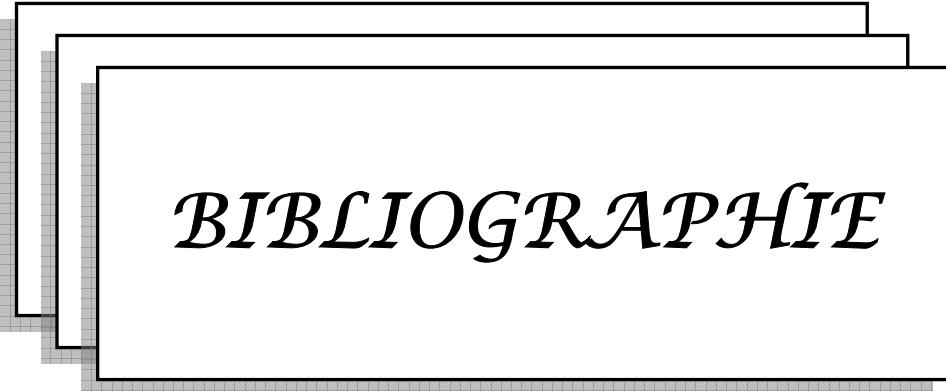
Notre travail est une analyse rétrospective de 20 cas de carcinomes hépatocellulaire colligés au service d'hépato-gastroentérologie du CHU Mohamed VI entre janvier 2004 et décembre 2007. Le but de notre étude est de tracer le profil épidémiologique ainsi que la prise en charge thérapeutique du carcinome hépatocellulaire, qui représente 1,12% des patients hospitalisés sur la même période. Il s'agissait de 16 hommes et 4 femmes avec un âge moyen de 60 ans. La cirrhose est l'étiologie prédominante (75%), d'origine virale C (20%), virale B (5%), virale C et éthylique (5%), éthylique (5%) biliaire primitive (5%), stéatose hépatique (5%). Les autres étiologies sont une hépatite virale C sans cirrhose (5%), ainsi qu'une hépatite virale B (5%). Tous les patients étaient symptomatiques au moment du diagnostic, qui s'est basé dans 35% des cas sur l'histologie(PBF), et dans les cas restants sur des données morphologiques (échographie, TDM faites chez tous nos malades, IRM) et biologiques (AFP réalisée chez tous les malades avec un taux $>200\text{ng/ml}$ dans 60% des cas) caractéristiques. Le pronostic est évalué par la classification de Child Pugh (Child A dans 4 cas, B dans 3 cas, C dans 4 cas, non précisé dans 4 cas), la taille tumorale, le degré d'extension de la tumeur (thrombose porte (10%), adénopathies hilaires (5%), métastases vertébrales lombaires (5%)) et par la classification d'OKUDA(stade I dans 1 cas, stade II dans 13 cas, stade III dans 5 cas et non précisé dans 1 cas). Le traitement était palliatif chez la plupart de nos malades (85%), dont 45% ont reçu une chimiothérapie systémique, 40% une abstention thérapeutique, en dehors de 3 cas qui ont eu une radiofréquence comme traitement curatif. Après la chimiothérapie, l'évolution a été marquée par une amélioration de l'état général avec diminution de la taille des lésions à la TDM de contrôle dans un cas, un décès après quelques semaines est survenu dans 2 cas, alors que 6 cas ont été perdus de vue, de même que les 3 cas ayant reçu une radiofréquence.

ABSTRACT

Our work is a retrospective analysis of 20 cases of hepatocellular carcinoma gathered at the department of gastroenterology and hepatology of Mohammed VI University Hospital Complex of Marrakech from January 2004 and December 2007. The aim of our study is to draw the epidemiological profile as therapeutic management well as taking care of the hepatocellular carcinoma which represents 1,12 % of the patients hospitalized over the same period. There were 16 men and 4 women with a mean age of 60 years. The cirrhosis is the main etiology (75 %), of viral origin C (20%), viral B (5 %), viral C and alcoholic (5%), alcoholic (5%), biliary primitive cirrhosis (5 %), hepatic steatosis(5 %). Other etiologies are viral hepatitis C without cirrhosis (5 %), and hepatitis B (5 %). All patients were symptomatic at the time of the diagnosis, which was based in 35 % of cases on histology (PBF), and in remaining cases on characteristics morphological (ultrasound scan, computerized tomography made at all our patients, magnetic resonance imaging) and biological data (AFP practiced in all our patients with a rate > 200ng / ml in 60 % of cases). The prognosis is evaluated by the classification of Child Pugh (Child A in 4 cases, Child B in 3 cases, C in 4 cases, imprecise in 4 cases), tumour size, degree of extension of tumour (portal thrombosis (10 %), hilar adenopathy (5 %), lumbar vertebral metastasis (5 %) and by the classification of OKUDA (stadium I in 1 case, stadium II in 13 cases, stadium III in 5 cases and not specified in 1 case). The treatment was palliative in the most part of our ill (85 %), from which 45 % received a systematic chemotherapy, 40 % a therapeutic abstention, apart from 3 cases which had a radiofrequency ablation as a curative treatment. After the chemotherapy, the evolution was marked by an improvement of the general condition with reduction of the size of lesions in computerized tomography of control in a case, a death after some weeks in 2 cases, while 6 cases were lost of view, as well as the 3 cases which received a radiofrequency ablation.

ملخص

يتعلق عملنا بتحليل استرجاعي ل 20 حالة سرطان الكبدي الخلوي بمصلحة أمراض الكبد و الجهاز الهضمي بالمركز لاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش في الفترة المترابطة بين يناير 2004 و ديسمبر 2007. من خلال هذه الدراسة قمنا بتحديد الصور الوبائية و كذلك التكفل العلاجي لسرطان الكبدي الخلوي الذي يمثل (1.12%) من المرضى في نفس المدة. شملت الدراسة 16 رجلا و 4 نساء بمتوسط عمر يناهز 60 سنة. يعد تشمع الكبد السبب الرئيسي لهذا السرطان (75%) و يتعلق الأمر بتشمع بعد التهاب كبدي "س" (20%), التهاب كبدي "ب" (5%), التهاب كبدي "س" و اثيلية (5%), اثيلية (5%), بعد تشحّم كبدي (5%) وبعد تشمع صفراوي أولي (5%), أما الأسباب الأخرى، فهي الالتهاب الكبدي "س" من دون أن يتتطور إلى تشمع بنسبة (5%) وكذلك الالتهاب الكبدي "ب". التشخيص بين وجود أعراض عند جميع المرضى، وقد ارتكز على المعطيات النسيجية عند (35%) من الحالات، أما في الحالات الأخرى فقد اعتمد على معطيات مورفولوجية (فحص البطن بخطيط الصدى، التصخيص المقطعي للذان أنجزا عند جميع المرضى و الرنين المغناطيسي) وتحاليل مخبرية (تقدير جرعة AFP أنجزت عند جميع المرضى حيث 60% منها كانت عنده نسبة تفوق 200ng/ml) مميزة. تم اعتماد عدة معايير لتقدير التكهن بسير المرض، منها تصنيف تشايبلد بوك (تشايبلد "ا" في 4 حالات، "ب" في ثلاثة حالات، "س" في أربع حالات، غير محدد في 4 حالات)، قياس الورم، درجة امتداد الورم (تخثر الوريد البابي (10%), عقد منافية (5%), نقال في الفقرات القطنية (5%)) وتصنيف اوكيدا (دور 1 في حالة واحدة دور 2 عند 13 حالة، دور 3 عند 5 حالات غير محددة في حالة واحدة). العلاج كان ملطفا في اغلب الحالات (68.5%)، منها تلقت علاجا كيميائيا، أما عند (40%) من الحالات فقد تم الامتناع عن العلاج، في حين تم اعتماد العلاج الشافي بواسطة التردد الاشعاعي عند 3 حالات. تميز التطور بعد اعلاح الكيميائي بتحسن في الحالة العامة، و نقص في قياس الورم من خلال التصوير المقطعي في حالة واحدة، تسجيل حالي وفاة بعد أسبوعين من تشخيص المرض و اختفاء ست حالات، و كذا الأمر بالنسبة للحالات الثلاثة التي عولجت بالتردد الاشعاعي.



BIBLIOGRAPHIE

1. **But DYK, Lai CL, Yuen MF.**

Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma,
World journal of gastroenterology, 2008; 14(11): 1652-1656

2. **Mazzanti R, Gramantieri L, Bolondi L.**

Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and clinical aspects
Molecular Aspects of Medicine, 2008; 29(1-2): 130-143

3. **EL-SERAG HB, RUDOLPH LK.**

Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis
Gastroenterology, 2007; 132(7): 2557-76.

4. **GUERBAOUI M.**

Le cancer au Maroc
El Jadida : Najah ; 1^{ère} édition 2000;250p :119-25.

5. **BOUVIER AM, REMONTET L, JOUGLA E, LAUNOY G**

Incidence of gastrointestinal cancers in France
Gastroenterol Clin Biol, 2004;28:877-881.

6. **CAUMES JL, NOUSBAUM JB, BESSAGUET C, FAYÇAL J, ROBASZKIEWICZ M, GOUÉROU H.**

Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Finistère Prospective study from June 2002 to May 2003

Gastroenterol Clin Biol, 2007; 31: 259-264.

7. **BINDER-FOUCARD F, DOFFÖEL M, VELTEN M**

Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Bas-Rhin: analysis of all incident cases from 1990 to 1999

Gastroenterol Clin Biol, 2007; 31: 838-843.

8. **Merle P**

Epidémiologie, Histoire naturelle et pathogenèse du carcinome hépatocellulaire.

Cancer/Radiothérapie, 2005; 9(6-7): 452-457.

9. **Groopman JD, Johnson D, Kensler TW**

Aflatoxin and hepatitis B virus biomarkers: a paradigm for complex environmental exposures and cancer risk.

Cancer biomark, 2005; 1(1): 5-14.

10. **ElSaadany S, Giulivi A,**

Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Canada, 1995: Analysis of death certificates

Chronic diseases in Canada, 2006; 27(3), 125-29

11. **Bon C, Brillard B, Gelineau MC, Mailliavin A, Trepo C, Pichot J**

La decarboxyprothrombine : intérêt dans le diagnostic du carcinome hépatocellulaire

Annales de biologie clinique, 1998; 56(2): 175-81

12. **Hagymàsi K, Tulassay Z**

Epidemiology, risk factors and molecular pathogenesis of primary liver cancer

Orv Hetil, 2008; 149(12): 541-8.

Carcinome hépatocellulaire : Approche épidémiologique et prise en charge

13. Benhamou Y, Erlinger S

Maladies du foie et des voies biliaires (4ème édition)

Flammarion, paris: 2000

14. Christa L

Nouveautés sur la régénération hépatique et implications cliniques.¹

Masson, 2006; 30(5): 700 - 700.

15. Leong TY, Leong AS

Epidemiology and carcinogenesis of hepatocellular carcinoma,

HPB (Oxford), 2005; 7(1): 5-15.

16. SAINT-PAUL MC

Tumeurs du foie

Polycopié d'anatomie-pathologique, Faculté de Médecine de Nice 2000,

<http://anapath.unice.fr>

17. Thèse : Carcinome hépatocellulaire : étude rétrospective à propos de 31 cas.

Casablanca 2000; 383

18. Maxwell Parkin D

Global cancer statistics in the year 2000

Lancet oncol 2001; 2: 533-43.

19. YUN ZHAI, GANGQIAO ZHOU, GUOHONG DENG, WEIMIN XIE, XIAOJIA DONG.

Estrogen Receptor α polymorphisms Associated With Susceptibility to
Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B virus Carriers.

Gastroenterology, 2006, 130, 2001-09.

20. **POLLICINO T, SQUADRITO G, CERENZIA G, CACCIOLA I, RAFFA G, CRAX A.**

Quel est l'impact des hépatites B occultes dans le développement du carcinome hépatocellulaire ?

Gastroenterol Clin Biol, 2004; 28: 415–416.

21. **Liu CJ, Kao JH**

Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: Epidemiology and Pathogenic Role of Viral Factors.

Journal of the Chinese Medical Association, 2007; 70: 141–45.

22. **Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB**

Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma

Journal of Hepatology, 2007; 47: 506–513.

23. **BLANC JF, BIOULAC-SAGE P, TRILLAUD H, ZUCMAN-ROSSI J, BALABAUD C**

Les lésions précancéreuses sur foie cirrhotique et non cirrhotique

gastroenterol clin biol, 2004; 28:158–170.

24. **PEYRIN-BIROULET L, BARRAUD H, DARFEUIL F, LEFEBVRE M, BIGARD MA, CUEANT JL, BRONOWICKI JP**

Anomalies épigénétiques et carcinogenèse hépatique

Gastroenterol Clin Biol, 2006; 30: 1354–1359.

25. **DEUGNIER Y, DUVAUFERRIER R, GUYADER D.**

Carcinome hépatocellulaire : épidémiologie, physiopathologie, pathologie, expression et diagnostic

Encycl. Med. Chir. (Paris, France), foie-pancréas, 1990; 7-083 -A10:16p

26. **TALWALKAR JA, GORES GJ**

Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma

Gastroenterology 2004; 127:126-132.

27. **Correas JM, Vallet-Pichard A, Pol S , Hélénon O**

La place de l'échographie de contraste dans la détection du carcinome hépatocellulaire

J Radiol, 2004; 85: 690-703.

28. **TRINCHET JC, GANNE-CARRIÉ A,**

Faut-il dépister le carcinome hépatocellulaire ?

Gastroenterol Clin Biol 2006; 30: 880-886.

29. **Luciani A, Allice O, Zegai B , Djabbari M, Anglade MC, Rahmouni A, Cherqui D, Tran-Van-Nhieu J, Aubé C**

Nodules sur foie de cirrhose : quelle imagerie ? pourquoi ? comment ?

J Radiol, 2007; 88:1073-90

30. **Cholet F, Nousbaum JB, Lagarde N, Turlin B**

Tumeurs hépatiques malignes primitives en dehors du carcinome hépatocellulaire,

EMC-Hépato-Gastroentérologie, 2005 ; 2 : 19-27.

31. **Métairie S, Lucidi V, Castaing D**

Le cholangiocarcinome intra-hépatique

J.Chir, 2004;141(5): 315-21.

32. **Pham P, Saffroy R, Reffas M, Takka M, Lemoine A, Debuire B**
DÉPISTAGE, DIAGNOSTIC ET SUM BIOLOGIQUE DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE
Revue Francophone des Laboratoires, 2006; 387:73-77.

33. **Boige V, Barbare JC, Rosmorduc O**
Utilisation du sorafénib (Nexavar®) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire : recommandations Prodigie Afef
Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2008; 32: 3-7.

34. **Hourmand-Ollivier I, Chiche L**
Traitement du carcinome hépatocellulaire sur cirrhose
J Chir, 2004; 141(2): 71-84.

35. **SEROR O, N'KONTCHOU G, TIN TIN HTAR M, DURAND-ZALESKI I, TRINCHET JC, SELLIER N, BEAUGRAND M**
Ethanol *versus* radiofrequency ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: A rétrospective study of efficacy and cost
Gastroenterol Clin Biol, 2006; 30: 1265-1273.

36. **Conférence de consensus organisée avec la participation de l'HAS.**
Indications de la transplantation hépatique Texte des recommandations – version longue
Gastroenterol Clin Biol 2005; 29: 577-589.

37. **DUVOUX C,**
Transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire la vie est elle possible en dehors de Milan ?
Gastroenterol Clin Biol, 2006; 30: 1343-45.

38. **Baron RL, Peterson MS**

Screening the cirrhotic liver for hepatocellular carcinoma with CT and MR imaging: opportunities and pitfalls.

Radiographics, 2001; 21: 117-32.

39. **Colagrande S, Farnoli R, Dal Pozzo F, Bindi A, Rega L, Villari N.**

Value of hepatic arterial phase CT versus lipiodol ultrafluid CT in the detection of hepatocellular carcinoma.

J Comput Assist Tomogr, 2000; 24: 878-83.

40. **Marrero CR, Marrero JA.**

Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma.

Archives of medical research, 2007; 38: 612-620.

41. **McGlynn KA, London WT**

Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma,

Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2005; 19(1): 3-23.

42. **Pelletier G**

Peut-on se passer de la biopsie hépatique pour la prise en charge des maladies diffuses du foie

Presse Med, 2003; 32: 98-100.

43. **Beaugrand M, Trinchet JC,**

Traitement non chirurgical du carcinome hépatocellulaire, une vision d'ensemble

Cancer/Radiothérapie, 2005; 9: 464-469.

44. **El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Rajender Reddy K**
Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma
Gastroenterology, 2008; 134: 1752-1763.

45. **FATTOVICH G, STROFFOLINI T, ZAGNI I, DONATO F**
Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Incidence and Risk Factors
Gastrienterology, 2004; 127: 35-50.

46. **GIOVANNINI M**
Le traitement percutané du carcinome hépato-cellulaire Quelle technique choisir ?
Gastroenterol Clin Biol, 2007; 31: 347-353.

47. **BARBARE JC, BOIGE V, BOUDJEMA K, LESCESNE R, TRINCHET JC**
Hepatocellular carcinoma (primary cancer of the liver)
Gastroenterol Clin Biol 2006; 30: 2557-2561

48. **Garrean S, Hering J, Saled A, Helton WS, Espat NJ**
Radiofrequency ablation of primary and metastatic liver tumors: a critical review of the literature
The American Journal of Surgery, 2008; 195: 508-520.

49. **Sitruk V, Seror O, Trinchet JC**
Traitement percutané du carcinome hépatocellulaire,
EMC-Hépatologie, 2004; 1: 123-130.

50. **DOFFOËL M, ANANNA A**
Traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire,
Gastroenterol clin boil, 2006; 30: 887-90

51. YU MC, YUAN JM

Environmental Factors and Risk for Hepatocellular Carcinoma

Gastroenterology, 2004; 127: 72-78.

52. Mermite E, Aubé C, Pessaux P, Arnaud JP

thermoablation par radiofréquence des tumeurs hépatiques

Presse med, 2007; 36: 1127-34.

53. Buffet C

Augmentation de la survie des malades atteints de carcinome hépatocellulaire après chimioembolisation

Presse Med, 2003; 32: 1261-2.

54. Hussain SM, Zondervan PE, IJzermans JN, Schalm SW, Man RA, Krestin GP.

Benign versus malignant hepatic nodules: MR imaging findings with pathologic correlation.

Radiographics 2002; 22: 1023-1036.

55. CALDWELL SH, CRESPO DM, SCOTT KANG H, AL-OSAIMI Abdullah MS

Obesity and Hepatocellular Carcinoma

Gastroenterology, 2004; 127: 97-103

56. SEFIANI S, MAHASSINI N, CHERRADI N, BERNOUSSI Z, BENKIRANE L, ZOUAIDIA F, LARAKI

L, JELTHI A, MANSOURI F, ELHACHIMI A

Le carcinome hépatocellulaire, aspects anatomo-pathologiques, a propos de 108 cas,

Medecine du Maghreb, 1999; 78: 7-12.

57. **BENCHEROUN R, DUVOUX C, LUCIANI A, ZAFRANI ES, DHUMEAUX D**

Carcinome hépatocellulaire en l'absence de cirrhose au cours d'une stéatohépatite non alcoolique.

Gastroenterol Clin Biol, 2004; 28: 497-99.

58. **BARBARE JC**

Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie)

Thesaurus National de Cancérologie digestive, 2007, <http://www.snfge.asso.fr>

59. **RIVOIRE M**

Diagnostiquer une tumeur de foie primitive et secondaire

Polycopié nationale de cancerologie, 2005, <http://cancero.unice.fr>

60. **EDITORIAL**

Thérapies ciblées et CHC: la brèche est ouverte

Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2008; 32: 1—2.

61. **GUENOT C, HALLER C, ROSSO R**

Hémangiome caverneux pédiculé géant du foie : à propos d'un cas et revue de la littérature

Gastroenterol Clin Biol, 2004; 28: 807-810.

62. **MATHIEU D**

Tumeurs bénignes du foie

Hôpital Henri Mondor - Crêteil, 1995, <http://www.med.univ-rennes1.fr>

63. **Bioulac-Sage P, Balabaud C, Zucman-Rossi J**

Les tumeurs hépatocytaires bénignes — des connaissances récentes: de la biologie moléculaire au diagnostic

Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2008; 32: 296—303.

64. Vilgrain L

Diagnostic radiologique des tumeurs hépatocytaires bénignes

Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2008; 32: 304—309.

65. Cherqui D

Prise en charge clinique des tumeurs hépatocytaires bénignes

Gastroentérologie Clinique et Biologique 2008; 32: 310—313.

66. Marin-Hargreaves G, Azoulay D, Bismut H

Hepatocellular carcinoma: surgical indications and results,

Critical Reviews in Oncology/Haematology, 2003; 47: 13—27.

67. JENNY HEATHCOTE E

Prevention of Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma

Gastroenterology, 2004; 127: 294—302.

68. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanus G

Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma

Ann Surg, 2004; 239: 150—9.

69. Yamazaki S, Takayama T

Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: Evidence-based outcomes,

World J of Gastroenterol, 2008; 14(5): 685—69.

70. C. Machado MA, Herman P, Figueira ERR, Bacchella T, Machado MCC

Intrahepatic Glissonian access for segmental liver resection in cirrhotic patients

The American Journal of Surgery, 2006; 192(3): 388—392.

71. **Capussotti L, Ferrero A, Vigano L, Polastri R, Tabone M**

Liver resection for HCC with cirrhosis: Surgical perspectives out of EASL/AASLD guidelines,

European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2009; 35(1): 11–15.

72. **LOK ASF**

Prevention of Hepatitis B Virus–Related Hepatocellular Carcinoma

Gastroenterology, 2004; 127(5): 303–309.

73. **Correas JM, Vallet–Pichard A, Pol S, Hélenon O**

La place de l'échographie de contraste dans la détection du carcinome hépatocellulaire,

J Radiol, 2004; 85: 690–70.

74. **Luciani A, Allice O, Zegai B, Djabbari M, Anglade MC, Rahmouni A, Cherqui D J Tran–Van– Nhieu et C Aubé,**

Nodules sur foie de cirrhose : quelle imagerie ? pourquoi ? comment ?

j radiol, 2007; 88:1073–90.

75. **DILOU N, PATOUILLARD B, AUDIGIER JC**

Les classifications de prédition de survie du carcinome hépatocellulaire

Gastroenterol Clin Biol, 2004; 28: 359–366.

76. **Poynard T**

Faut-il encore faire des biopsies du foie ?

La Revue de médecine interne, 2007; 28: 67–70.

77. **Cazals-Hatem D, Bedossa P**

Apport du pathologiste au diagnostic en hépatologie

EMC-Hépato-Gastroentérologie, 2005; 2: 284-296.

78. **Loustaud-Ratti V**

À propos des recommandations pour la pratique clinique : «ponction-biopsie hépatique »

La Revue de médecine interne, 2003; 24: 1-3.

79. **BARBARE JC, TRINCHET JC , BOUDJEMA K, BOIGE V, LESESNE R, SELVES J**

Carcinome hépatocellulaire

Thesaurus de cancérologie digestive SNFGE, 2006, <http://www.snfge.asso.fr>

80. **LEGOUX JL, BEDENNE L, SEITZ JF, PEZET D, ROUGIER P**

Quels changements dans le Thésaurus National de Cancérologie Digestive en 2005 ?

Gastroenterol Clin Biol, 2006; 30: 1191-1195.

81. **ZARSKI JP**

Cirrhose et étiologies des cirrhoses

Site internet d'enseignement de la faculté de médecine de Grenoble, 2005,

<http://www-sante.ujf-grenoble.fr>

82. **Girard MN, Merle P, Béziat C, Kubas A, Wautot V, Khodri M, Trepo C**

Tolérance et efficacité de la radiothérapie de conformation en cas de carcinome hépatocellulaire chez le patient cirrhotique. Résultats de l'essai de phase II RTFI

Cancer/Radiothérapie, 2005: 470-476.

83. L.A. Dawson

The evolving role of radiation therapy in hepatocellular carcinoma

Cancer/Radiothérapie, 2008: p6.

84. Rougier P, Ducreux M, Seitz JF

Place de la chimiothérapie dans la stratégie thérapeutique des cancers Digestifs

John Libbey Eurotext, France : 2001 "<http://www.jle.com>"

85. Bendahmane A, Jouhadi H, Badre W, Bellabah A, Alaoui R, Benider A, Cherkaoui A

Traitemet médical du carcinome hépatocellulaire

Les cahiers du medecin, 2006; 92: 30-32