

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AASLD	: American Association for the Study of the Liver Disease
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AEG	: Altération de l'Etat Général
AFP	: Alpha-Fœtoprotéine
AFP-L1	: Alpha-foetoprotéine fraction L1
AFP-L2	: Alpha-foetoprotéine fraction L2
AFP-L3	: Alpha-foetoprotéine fraction L3
AL	: Alcoolisation
ALAT	: Alanine aminotransférase
AMG	: Amaigrissement
ARN	: Acide ribonucléique
ASAT	: Aspartate aminotransférase
BCLC	: Barcelona Clinic Liver Cancer
CE	: Chimioembolisation
CHC	: Carcinome Hépatocellulaire
CLIP	: Cancer of the Liver Italian Program
CVC	: Circulation veineuse collatérale
DCP	: Décarboxyprothrombine
EASL	: European Association for the Study of the Liver
ECG	: Electrocardiogramme
EFR	: Exploration fonctionnelle respiratoire
EGF	: Epidermal Growth Factor
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
EH	: Encéphalopathie Hépatique
GGT	: Gamma Glutamyl Transférase
HALT-C	: Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis
HH	: Hémochromatose Héréditaire
HMG	: Hépatomégalie
HTA	: Hypertension Artérielle

HVB	: Hépatite virale B
IC	: Indice de Confiance
IgG	: Immunoglobuline G
IFN	: interféron
IL-6	: Interleukine 6
IMC	: Indice de Masse Corporelle
INR	: International Normalized Ratio
IRM	: Imagerie par Résonnance Magnétique
LCA	: Lectine de l'agglutinine culinaire
LDH	: Lactate déshydrogénase
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
MELD	: Model of End Stage Liver Disease
NAFLD	: Non Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH	: Non Alcoholic Steatohepatitis
NF-KB	: Nuclear Factor-Kappa B
NPI	: National Program on Immunization
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OR	: Odds ratio
ORL	: Oto-Rhino-Laryngologie
PAL	: Phosphatase Alcaline
PEV	: Programme Elargi de Vaccination
PIVKA	: Protein Induced in Vitamin K Absence
pKR	: Protéine Kinase R
pRB1	: Retinoblastoma gene product
PTH	: Parathormone
RF	: Radiofréquence
RH	: Résection hépatique
ROS	: Reactive Oxygen Species
RR	: Risque Relatif
SMG	: Splénomégalie

STAT-3	: Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TDM	: Tomodensitométrie
TGF-β	: Transforming Growth Factor béta
TH	: Transplantation hépatique
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor alpha
TP	: Taux de Prothrombine
VCI	: Veine Cave inférieure
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VHB	: Virus de l'Hépatite B
VHC	: Virus de l'Hépatite C

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : situation du foie dans l'organisme.....	3
Figure 2 : vue antérieure du foie.....	5
Figure 3 : vue inférieure du foie.....	5
Figure 4 : Segmentation du foie selon la nomenclature de COUINAUD.....	8
Figure 5 : Schéma du métabolisme de la bilirubine.....	14
Figure 6 : Action de la diethylnitrosamine sur le foie.....	18
Figure 7 : prévalence des patients porteurs du VHB et répartition du CHC dans le monde.....	21
Figure 8 : CHC de forme expansive unifocale et CHC de forme expansive multinodulaire.....	29
Figure 9 : CHC infiltrant aux limites imprécises s'accompagnant d'un envahissement massif des structures vasculaires.....	29
Figure 10 : CHC fibrolamellaire.....	30
Figure 11 : Carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique.....	37
Figure 12 : Carcinome hépatocellulaire sur foie sain. Scanner sans (a) puis après injection de produit de contraste iodé aux temps artériel(b), portal (c) et tardif(d).....	39
Figure 13 : Carcinome hépatocellulaire typique sur cirrhose. IRM. Séquences pondérées T1 avec saturation du signal de la graisse sans (a)puis après injection de gadolinium aux temps artériel (b), portal (c), tardif (d) ; séquences pondérées T2 (e) et diffusion (f).....	41
Figure 14 : Stratégie de dépistage du carcinome hépatocellulaire.....	46
Figure 15 : Stratégie thérapeutique du CHC en fonction de la classification BCLC.....	62
Figure 16 : Répartition des patients par année d'étude.....	69
Figure 17 : Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe.....	70

Figure 18 : Répartition des patients en fonction des résultats de l'endoscopie digestive haute.....	79
Figure 19 : Etiologies des CHC.....	82
Figure 20 : Répartition des patients en fonction du traitement.....	86

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : classification de Child-Pugh.....	51
Tableau II : Classification BCLC.....	53
Tableau III : Classification Cancer of the Liver Italian Program.....	54
Tableau IV : Classification de Okuda.....	54
Tableau V : Fréquence des différents signes cliniques.....	72
Tableau VI : Résultats des explorations de la fonction hépatique.....	73
Tableau VII : Répartition des patients en fonction du TP et de l'albumine.....	73
Tableau VIII : Résultats de l'Hémogramme.....	74
Tableau IX : Résultats du dosage de l'AFP.....	75
Tableau X : Résultats de l'échographie abdominale.....	77
Tableau XI : Répartition des patients cirrhotiques selon le degré d'insuffisance hépatocellulaire.....	84
Tableau XII : Répartition des patients en fonction classification BCLC.....	85
Tableau XIII : Répartition des patients de différentes études en fonction de l'âge moyen et du sexe ratio.....	91
Tableau XIV : Répartition des patients dans différentes études en fonction signes cliniques.....	93
Tableau XV : Répartition des patients de différentes études en fonction des sérologies.....	102
Tableau XVI : Stades de CHC selon la classification de BCLC dans différentes études.....	108
Tableau XVII : Modalités thérapeutiques au cours du CHC dans différentes études.....	110



TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	3
I. RAPPELS SUR LE FOIE	3
1. ANATOMIE DESCRIPTIVE DU FOIE	3
1.1 SITUATION	3
1.2 CONFIGURATION EXTERNE	3
1.3 SEGMENTATION HEPATIQUE.....	7
1.4 VASCULARISATION ET INNERVATION.....	8
2. RAPPELS HISTOLOGIQUES	9
2.1 LE LOBULE HEPATIQUE	9
2.2 LES CELLULES HEPATIQUES.....	9
3. LES FONCTIONS METABOLIQUES DU FOIE.....	11
3.1 METABOLISME DES GLUCIDES	11
3.2 METABOLISME DES LIPIDES	11
3.3 METABOLISME DES PROTEINES.....	11
3.4 FONCTION HEPATIQUE DE DETOXICATION.....	12
3.5 FONCTION DE STOCKAGE DES VITAMINES	12
3.6 FONCTIONS SANGUINES ET CIRCULATOIRES	12
3.7 FONCTION BILIAIRE	13
II. EPIDEMIOLOGIE DU CHC	15
1. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE	15
1.1 INCIDENCE	15
1.2 MORBIDITE ET MORTALITE	16
1.3 REPARTITION SELON L'AGE	16
1.4 REPARTITION SELON LE SEXE.....	17
2. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE.....	19
2.1 LES FACTEURS DE RISQUE	19
2.2 LES FACTEURS PROTECTEURS	27

III. ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES DU CHC	28
1. ASPECTS MACROSCOPIQUES	28
2. ASPECTS MICROSCOPIQUES	30
2.1 GENERALITES	30
2.2 FORMES PARTICULIERES DE CHC	31
IV. DIAGNOSTIC	32
1. DIAGNOSTIC POSITIF	32
1.1 CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE	32
1.2 ELEMENTS D'ORIENTATION	33
1.3 DIAGNOSTIC DE CERTITUDE	35
1.4 STRATEGIE DIAGNOSTIQUE DU CHC	45
2. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	46
2.1 TUMEURS BENIGNES	46
2.2 CANCERS SECONDAIRES	48
2.3 PARASITOSES HEPATIQUES	48
3. BILAN D'EXTENSION	49
3.1 EXTENSION LOCO REGIONALE	49
3.2 ENVAHISSEMENT A DISTANCE	50
4. BILAN PRE THERAPEUTIQUE	50
4.1 L'ETAT DU FOIE NON TUMORAL	50
4.2 L'ETAT GENERAL	51
4.3 CLASSIFICATIONS	52
V. TRAITEMENT	54
1. TRAITEMENTS CURATIFS	55
1.1 TRANSPLANTATION HEPATIQUE	55
1.2 RESECTION HEPATIQUE	56
1.3 TRAITEMENTS PERCUTANES	56
2. TRAITEMENTS ADJUVANTS	57
3. TRAITEMENTS PALLIATIFS	58
3.1 TRAITEMENTS INTRA-ARTERIELS	58
3.2 TRAITEMENTS MEDICAUX SYSTEMIQUES	59
4. INDICATIONS THERAPEUTIQUES	61
VI. PREVENTION	63
1. PREVENTION PRIMAIRE	63
2. PREVENTION SECONDAIRE	63

2.1 DEPISTAGE DU CHC.....	63
2.2 LA DESTRUCTION DE MACRONODULES.....	65
3. PREVENTION TERTIAIRE	65
DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL.....	66
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE	66
II. PATIENTS ET METHODES	66
1. TYPE ET CADRE DE L'ETUDE	66
1.1 TYPE D'ETUDE	66
1.2 CADRE D'ETUDE.....	66
2. CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION	66
2.1 CRITERES D'INCLUSION.....	66
2.2 CRITERES DE NON INCLUSION	66
3. RECUIEL DE DONNEES	67
III. RESULTATS	69
1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	69
1.1 PREVALENCE.....	69
1.2 AGE ET SEXE	70
1.3 ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES ET TERRAIN	71
2. SIGNES CLINIQUES.....	71
3. PARACLINIQUE	72
3.1 SIGNES BIOLOGIQUES.....	72
3.2 IMAGERIE	75
3.3 ENDOSCOPIE DIGESTIVE HAUTE	78
3.4 PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE.....	79
3.5 STRATEGIE DIAGNOSTIQUE.....	80
4. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE.....	80
4.1 SEROLOGIES	80
4.2 FACTEURS ETIOLOGIQUES	80
5. CARACTERISTIQUES DU CHC EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE	82
5.1 CHC ET VHB	82
5.2 CHC ET VHC	83
5.3 CHC ET COINFECTION VHB/VHC	83
5.4 CHC CHEZ LES PATIENTS AYANT UNE ETIOLOGIE INDETERMINEE.....	83
6. STADIFICATION	84
6.1 ETAT GENERAL (GRADE OMS).....	84

6.2 DEGRE D'INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE	84
6.3 CLASSIFICATION DE BCLC	85
7. TRAITEMENT	85
8. EVOLUTION.....	86
DISCUSSION	87
I. JUSTIFICATIFS ET LIMITES DE L'ETUDE	87
1. JUSTIFICATIFS	87
2. LIMITES	87
II. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE.....	88
1. FREQUENCE	88
2. ÂGE.....	89
3. SEX-RATIO.....	90
4. ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES	91
III. SIGNES CLINIQUES.....	92
IV. PARACLINIQUE	94
1. SIGNES BIOLOGIQUES	94
2. IMAGERIE	96
3. ENDOSCOPIE DIGESTIVE HAUTE.....	99
4. PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE	99
5. RESUME DES MOYENS DIAGNOSTIQUES	100
V. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE	100
1. ETIOLOGIES VIRALES.....	100
2. AUTRES FACTEURS ETIOLOGIQUES.....	103
VI. CARACTERISTIQUES DU CHC EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE VIRALE ..	105
1. CHC ET INFECTION PAR LE VHB.....	105
2. CHC ET INFECTION PAR LE VHC.....	105
VII. STADIFICATION	106
VIII. TRAITEMENT	108
IX. EVOLUTION.....	111
CONCLUSION.....	112
REFERENCES	115
ANNEXES.....	139

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la tumeur primitive du foie la plus fréquente. Il représente le cinquième cancer au monde de par son incidence [45]. En 2012, 782000 nouveaux cas de CHC ont été enregistrés dans le monde et 746000 décès lui ont été attribués, ce qui fait de cette pathologie la deuxième cause de décès liés au cancer dans le monde derrière le cancer du poumon [56].

Cependant, la répartition géographique du CHC est très hétérogène avec une très forte incidence en Afrique et en Asie du Sud Est : 20 nouveaux cas/100000 habitants/an et une faible incidence en Europe et aux Etats Unis : 5 nouveaux cas/100000 habitants/an [102].

Au Sénégal, le CHC représente un véritable problème de santé publique. En effet, selon les données du GLOBOCAN 2012, le CHC est la deuxième (18,3%) cause de cancer dans notre pays chez les hommes (derrière le cancer de la prostate) et la troisième (6,5%) chez les femmes (après les cancers de l'utérus et du sein). Il est également la première (21,1%) cause de décès dus au cancer chez les hommes et la troisième (9,5%) chez les femmes [56].

Le diagnostic de certitude du CHC présente la particularité de pouvoir être retenu sur la base des critères radiologiques couplés ou non aux données biologiques (dosage de l'alpha foeto-protéine), sans recours à l'histologie qui n'est réalisée que lorsque ces moyens ne sont pas contributifs [97].

Le CHC se développe essentiellement sur cirrhose quelqu'en soit l'étiologie [131]. En effet, il survient dans 80 à 90% des cas sur foie cirrhotique [45]. Les autres principaux facteurs de risque sont les virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC), la stéato-hépatite non alcoolique (non alcoholic steatohepatitis [NASH]), la consommation d'alcool, l'aflatoxine, l'hémochromatose, le diabète, le sexe masculin et le tabagisme [105]. Le dépistage systématique du CHC chez les populations à risque (les patients cirrhotiques, portage chronique du VHB, porteurs d'une maladie métabolique) permet de détecter précocement les tumeurs de petite taille et augmente les chances d'un traitement curatif.

La prise en charge du CHC dépend du stade de diagnostic de la maladie, appréciée le plus souvent par la classification de la Barcelone Clinic Liver Cancer (BCLC). Ainsi, pour les tumeurs de découverte précoce un traitement curatif : transplantation, résection chirurgicale, méthodes de destruction locale peut être instauré. Cependant pour les CHC très évolués, le

traitement est palliatif : chimioembolisation, chimiothérapie par le Sorafénib ou uniquement symptomatique.

Le CHC est une tumeur de très mauvais pronostic avec une survie spontanée de l'ordre de 1 à 6 mois après la découverte de la tumeur [25].

Au Sénégal, les derniers travaux sur le cancer du foie au plan épidémiologique, clinique et du pronostic dans un service de Médecine Interne remontent à près de 15 ans avec l'équipe de l'Hôpital Aristide Le Dantec [51].

Le but de notre travail est de réévaluer les aspects épidémiologiques diagnostiques et évolutifs du CHC. Pour se faire, nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive sur une période de 5 ans et demie à l'Hôpital Principal de Dakar.

Après un rappel global sur le CHC, nous donnerons l'exposé du matériel et des méthodes de ce travail avant d'en donner les résultats.

Nous formulerons des recommandations après un chapitre de discussion comparant nos résultats avec des travaux antérieurs réalisés dans notre pays et dans le reste du monde.

REMIERE PARTIE : GENERALITES

I. RAPPELS SUR LE FOIE

1. ANATOMIE DESCRIPTIVE DU FOIE

1.1 SITUATION

Le foie est un organe plein situé dans l'étage susmésocolique. Il occupe l'hypochondre droit mais s'étale également dans la région épigastrique et l'hypochondre gauche. Il est presque entièrement situé sous les côtes. Le foie est séparé des poumons et du cœur par le diaphragme. Il est localisé à droite de l'estomac, au-dessus du duodénum et de l'angle colique droit.

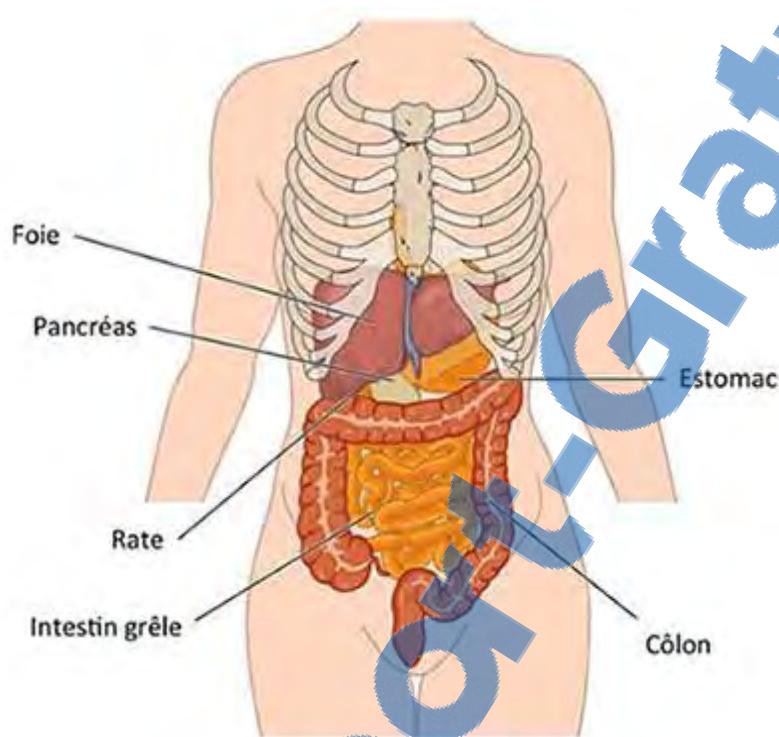


Figure 1 : situation du foie dans l'organisme [29]

1.2 CONFIGURATION EXTERNE

1.2.1 Morphologie

Le foie a la forme d'un demi-ovoïde, orienté transversalement. La partie droite est la plus volumineuse et de forme arrondie. La partie gauche est aplatie et effilée à son extrémité. Il est de couleur rouge brun, de consistance ferme, constitué d'un parenchyme friable entouré d'une capsule fibreuse, la *capsule de Glisson*. Le foie présente 3 faces (diaphragmatique, viscérale caudale et viscérale dorsale)

➤ Faces

- La face diaphragmatique: est divisée en deux lobes, droit et gauche par un repli péritonéal, le ligament suspenseur du foie, tendu de la face supérieure au diaphragme. Le lobe droit est convexe, plus saillant et plus gros que le lobe gauche.

- La face viscérale dorsale: est verticale et présente une concavité transversale très prononcée qui s'adapte à la saillie de la colonne vertébrale. Elle est limitée en bas par le bord postéro-inferieur, en haut par le bord postéro supérieur et se divise en trois segments (droit, moyen ou segment de SPIGEL et gauche) par deux sillons verticaux (sillon de la veine cave inférieure et sillon d'ARANTIUS).

- La face viscérale caudale: est irrégulière, plane, regarde en bas, en arrière et à gauche. A la face inférieure du foie 3 repères doivent être identifiés: la fissure ombilicale en dedans de laquelle se continue le ligament rond, la fossette vésiculaire latéralement et perpendiculairement entre ces deux repères une scissure hilaire transversale. Cette configuration en forme de H définit 2 lobes de chaque côté, le lobe droit et le lobe gauche, et 2 lobes accessoires au milieu, le lobe carré et le lobe caudé en arrière

Le lobe gauche: il est limité à la face postérieure du foie par la scissure ombilicale et à la face supérieure par le ligament falciforme. Il est de forme variable, son axe longitudinal étant parfois sagittal, parfois transversal .La face supérieure est marquée au milieu par la face inférieure du cœur La face inférieure repose sur la petite courbure gastrique à laquelle elle est reliée par le petit épiploon.

Le lobe droit: il est le plus large des 2 lobes principaux et possède 3 faces: la face supérieure comprend une partie convexe moulée par le diaphragme et formant le dôme du foie dont l'accès chirurgical est difficile et une partie inférieure d'orientation antéro-supérieure .La face postérieure est verticale et s'étend du bord droit du foie à la veine cave inférieure. La face inférieure est en rapport avec le côlon en avant et en arrière avec la graisse péri rénale dont il est séparé par un récessus péritonéal, la poche de Morisson (ou une petite quantité de l'ascite peut se collecter et peut être vu en échographie).

Le lobe carré: il est limité par la scissure ombilicale en dedans, la vésicule biliaire en dehors, la scissure hilaire transversale en arrière .Il repose sur l'antre gastrique et sur le duodénum.

Le lobe caudé: il apparaît presque complètement à la face postérieure du foie et repose dans un plan vertical .Il est limité à droite par la veine cave inférieure et à gauche par la scissure du sillon d'Arantius .Son bord inférieur est visible en arrière du hile ou deux tubérosités peuvent être identifiées: la tubérosité caudée à droite qui se dirige vers le lobe droit et le tubercule papillaire à gauche recouvert par le petit épiploon.

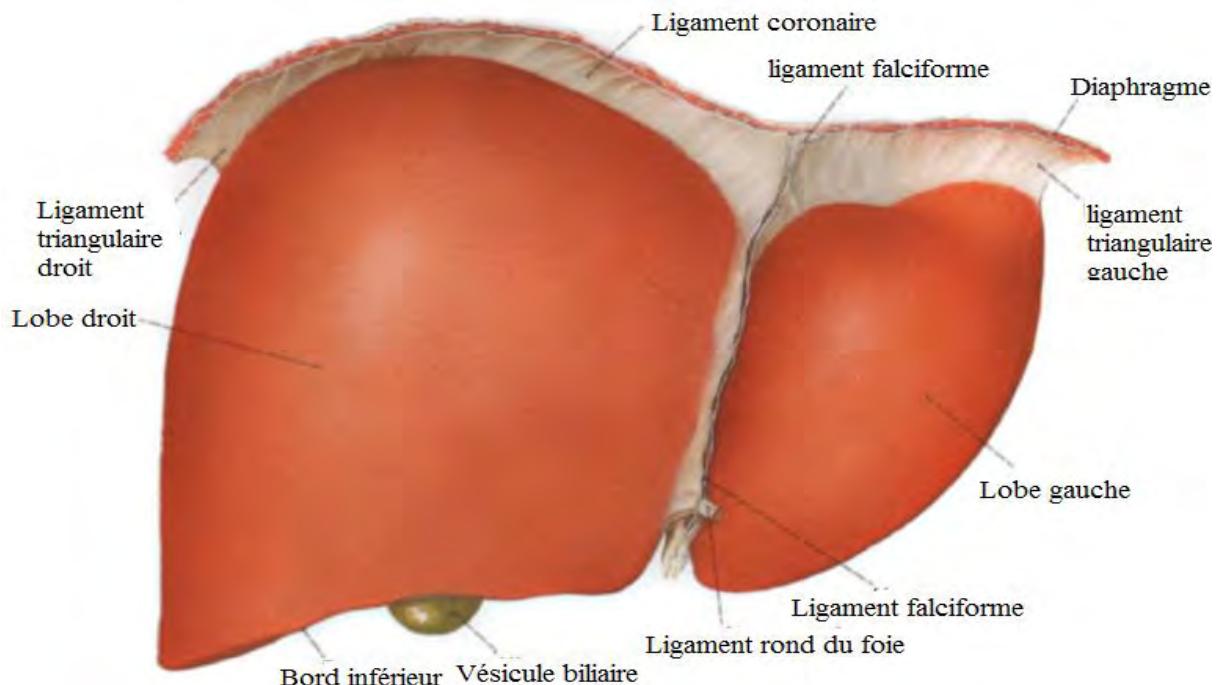


Figure 2 : vue antérieure du foie [14]

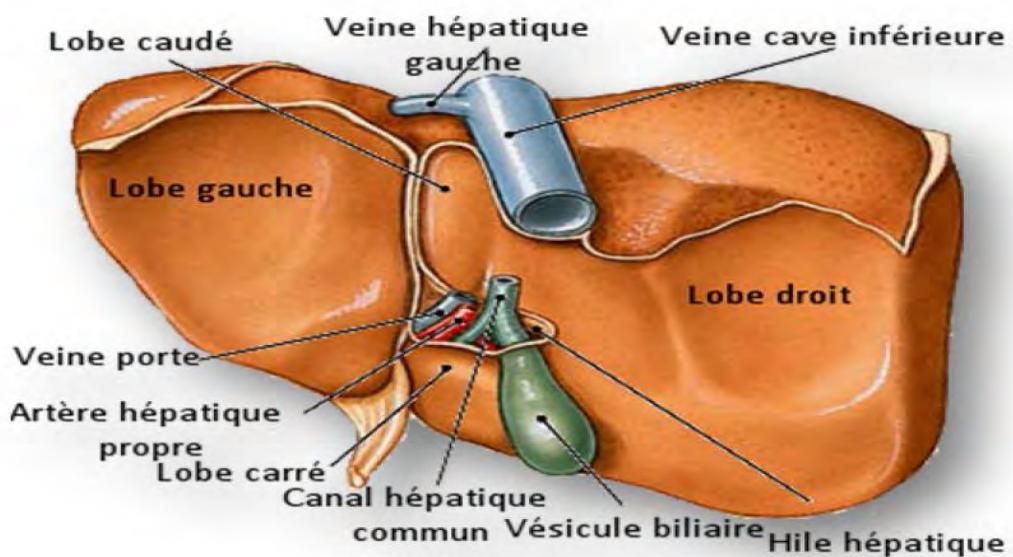


Figure 3 : vue inférieure du foie [14]

➤ Bords

Ces trois faces sont séparées par un bord ventral, un bord dorso-caudal et un bord dorso-crânial.

- Le bord ventral, très aigu présente deux encoches répondant l'une à la vésicule biliaire et l'autre au ligament Rond
- Le bord caudal : très arrondi, présente aussi 2 encoches correspondant l'une à la veine cave caudale et l'autre au ligament veineux

1.2.2 Dimensions

Chez le vivant, le foie est gorgé de sang et pèse 2,4 Kg (autopsie 1,5Kg) avec une largeur de 28 cm, une profondeur de 16 cm et une hauteur de 8 cm.

1.2.3 Fixite

Le foie est fixé par ses pédicules vasculaires et par différentes formations ligamentaires.

➤ Les pédicules vasculaires

- **Le pédicule sus-hépatique** qui contient les veines sus-hépatiques très courtes qui se drainent très vite dans la veine cave inférieure peu avant sa traversée diaphragmatique.
- **Le pédicule sous-hépatique** qui généralement est appelé pédicule hépatique et qui contient la veine porte, l'artère hépatique propre et les voies biliaires extra-hépatiques et se situe dans le bord libre du petit omentum.

➤ Les ligaments

Ils sont au nombre de 3 et constituent une zone dépéritonisée.

- **Le ligament phrénico hépatique** : zone d'adhérence de la partie dorsale du foie à la portion verticale du diaphragme. Il est englobé par le ligament coronaire.
- **Le ligament coronaire** : Tendu transversalement, il unit la portion dorsale du foie au diaphragme. Il est formé de 2 feuillets qui sont considérablement *écartés* à leur partie centrale, plus au contact sur leurs parties latérales *formant les ligaments triangulaires*, droit et gauche. Il englobe puis se poursuit en caudal par le ligament veineux. En crânial, il est en continuité avec le ligament falciforme.

- **Le ligament falciforme** : ou ligament suspenseur du foie est une cloison péritonéale verticale tendue sagittallement de la partie crâniale du foie à la portion horizontale du diaphragme et à la paroi abdominale ventrale. Au niveau du bord ventral du foie, les 2 feuillets du ligament falciforme englobent **le ligament rond** (veine ombilicale) qui va se fixer sur l'ombilic. Au niveau du diaphragme, les 2 feuillets se réfléchissent sur la portion horizontale du diaphragme et sur la paroi abdominale dorsale formant 2 loges sous diaphragmatiques : **les loges inter-hépato-diaphragmatiques**, droite et gauche.

1.3 SEGMENTATION HEPATIQUE

C'est la division du foie en différents territoires fonctionnels, basée sur la notion de territoires vasculaires et biliaires. Les vaisseaux du foie ont à l'intérieur de cet organe une distribution de type terminal, sans aucune anastomose entre eux. Chaque artère terminale tient donc sous sa dépendance un segment hépatique, territoire fonctionnel qui se substitue à celle de lobe qui n'est qu'un aspect purement morphologique. Entre les segments, existent des sortes de scissures mais qui contrairement à celles des poumons ne sont pas matérialisées macroscopiquement par un plan de clivage anatomique et n'apparaissent qu'après clampage de l'artère terminale correspondante qui entraîne un changement de coloration du segment concerné. Les conceptions de la segmentation hépatique sont nombreuses mais pour l'essentiel, elles sont assez proches les unes des autres. Nous retiendrons celle qui a été décrite en premier par le français **COUINAUD**, basée sur la distribution dans le foie de la veine porte et des veines sus-hépatiques. Elle est axée sur une scissure médiane séparant le foie droit et le foie gauche et qu'on appelle la scissure portale principale. Celle-ci va du milieu de la fossette cystique jusqu'au bord gauche de la veine cave caudale. De part et d'autre de cette scissure principale qui contient la veine sus-hépatique moyenne, se trouvent les secteurs paramédians droit et gauche. Chacun est constitué de 2 segments, V et VIII à droite et III et IV à gauche. Aux extrémités du foie se trouvent les secteurs latéraux séparés des secteurs paramédians par une scissure portale, la scissure portale droite qui contient la veine sus-hépatique droite et la scissure portale gauche qui contient la veine sus-hépatique gauche. Le secteur latéral droit comprend 2 segments (VI et VII) alors que le secteur latéral gauche n'en comprend qu'un (segment II). Enfin le lobe caudé constitue le segment I. Il appartient au foie gauche puisque la scissure portale principale passe sur le bord gauche de la veine cave inférieure [29].

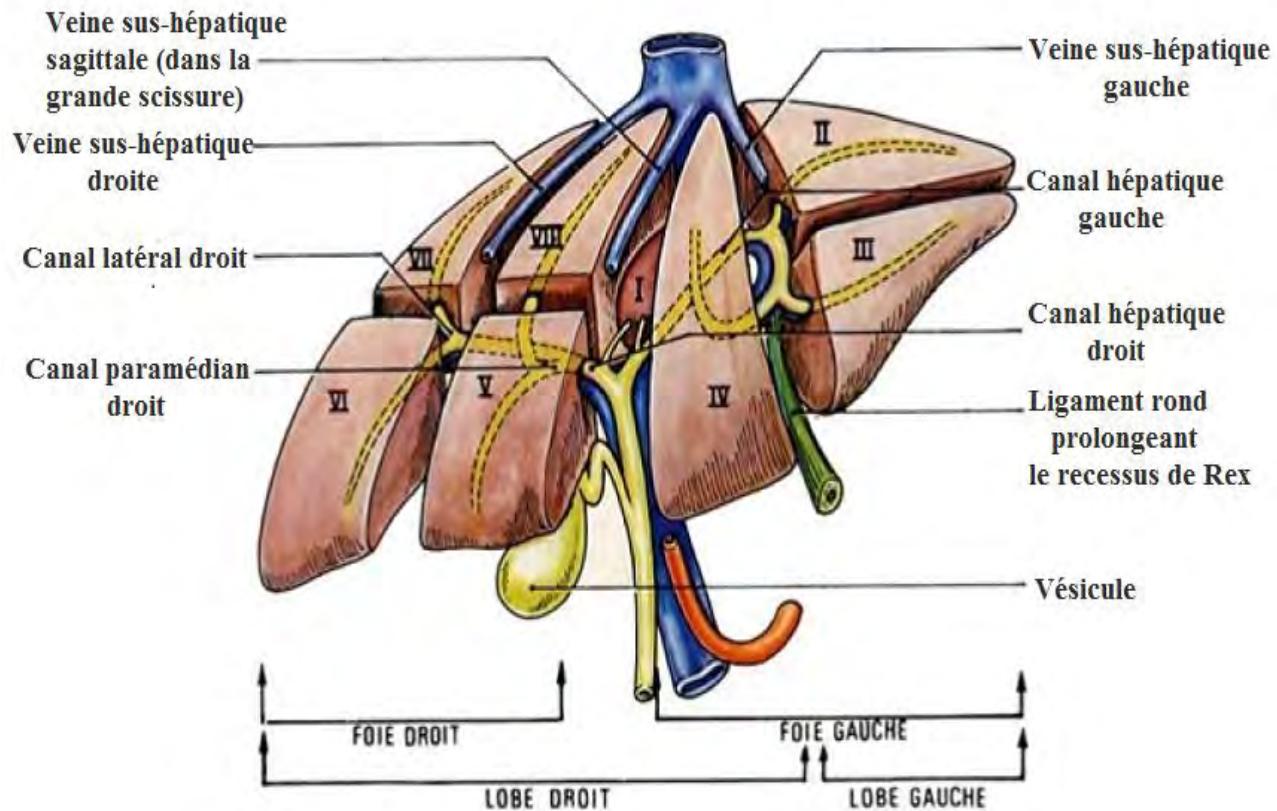


Figure 4 : Segmentation hépatique selon la nomenclature de Couinaud [29]

1.4 VASCULARISATION ET INNERVATION

➤ Les vaisseaux

- **L'Artère hépatique** : elle prend son origine au niveau du tronc céiliaque comme artère hépatique commune puis devient l'artère hépatique propre après avoir donné naissance à l'artère gastroduodénale derrière le duodénum . Dans le pédicule hépatique, elle donne naissance à l'artère cystique habituellement en arrière de la vésicule biliaire. A une distance variable du hile hépatique l'artère se divise en une branche droite et une branche gauche.
- **La veine porte** : elle circule dans le pédicule hépatique après s'être formée par la confluence de la veine splénique et de la veine mésentérique supérieure en arrière du pancréas. A gauche elle reçoit la veine coronaire stomachique qui est une anastomose porte-cave spontanée importante
- **Les veines sus hépatiques** : Les veines intra lobulaires se jettent dans les veines sub-lobulaires qui se réunissent et forment des vaisseaux de plus en plus volumineux pour donner des troncs collecteurs appelés veines sus-hépatiques qui à leurs tour vont se jeter dans la V.CI.

➤ **Les vaisseaux lymphatiques**

On distingue des vaisseaux lymphatiques superficiels (antérieurs, postérieurs et supérieurs) et profonds.

➤ **Les Nerfs**

Le foie reçoit des rameaux du plexus solaire, du pneumogastrique et aussi du nerf phrénique droit, par le plexus diaphragmatique.

2. RAPPELS HISTOLOGIQUES

Le foie apparaît, sur une coupe histologique comme un tissu homogène, très richement vascularisé, au sein duquel se répartissent régulièrement les espaces vasculaires. Le parenchyme hépatique est constitué pour 90 % par des travées unicellulaires d'hépatocytes. Elles sont séparées les unes des autres par des capillaires sinusoïdes.

Les espaces portes comportent un tissu conjonctif de soutien abondant et des structures vasculaires et biliaires : une branche de division de veine porte, une artéiole (issue de l'artère hépatique), un canal bilaire, des vaisseaux lymphatiques et des filets nerveux, mieux visualisés dans les espaces portes les plus volumineux.

2.1 LE LOBULE HEPATIQUE

C'est l'unité fonctionnelle du foie. Il est schématiquement représenté comme un polyèdre avec des espaces portes aux extrémités. Les veinules portes terminales situées dans les septa quittent perpendiculairement, à intervalles réguliers. Elles sont accompagnées par des artéioles et des ductiles biliaires. Lamers a proposé un concept de métabolisme lobulaire dans lequel la zone péricentrolobulaire est circulaire et petite, tandis que la zone périportale à un aspect réticulaire [15]. En 3 dimensions, la structure de la zone centrolobulaire suit les branches de la veine hépatique terminale, tandis que la zone périportale enveloppe le compartiment péricentrolobulaire formant un réseau plus étendu. Dans les sinusoïdes, le flux est unidirectionnel de la zone périportale vers la zone centrolobulaire. Le concept d'hétérogénéité fonctionnel est au moins en partie basé sur cette organisation.

2.2 LES CELLULES HEPATIQUES

Les hépatocytes : Ils sont agencés en travées unicellulaires appelés travées de Remak. Ces travées se ramifient et s'anastomosent entre elles pour former un dédale de cloisonnement entre lesquelles les sinusoïdes s'imbriquent et s'interconnectent en un labyrinthe continu. Les hépatocytes entourant les espaces portes constituent une interface entre le tissu conjonctif

portal et le parenchyme hépatique, formant la lame bordante .Ces cellules représentent environ 80 % de la population cellulaire hépatique.

Les cellules sinusoïdales: Elles représentent environ 6 % du parenchyme lobulaire et 26,5 % de toutes les membranes plasmiques.

Les cellules endothéliales: Elles forment la barrière de la sinusoïde .Elles sont caractérisées par des prolongements très fins, étendus sur une très grande surface, des fenestrations d'un diamètre moyen de 100nm, groupées en tamis permettent le passage des molécules de petits diamètres, de nombreuses vésicules de pinocytoses.

Les cellules de küpffer : Amarrées sur une surface plus ou moins grande à la barrière endothéliale, ces cellules sont situées dans la lumière sinusoïde. Elles contiennent de nombreux lysozymes .Elles phagocytent de nombreuses substances: particules de latex, albumine dénaturée, bactéries, complexes immuns .Les cellules de küpffer libèrent divers médiateurs et agents cytotoxiques en réponse à une stimulation par des immunomodulateurs.

Les cellules étoilées du foie: Antérieurement appelées cellules de Ito, ces cellules stockent la vitamine A et participent à la synthèse de la matière extracellulaire.

Les sinusoïdes: les sinusoïdes sont des capillaires très particuliers avec une barrière endothéliale fenestrée, des cellules de küpffer situées en position « sentinelle à l'entrée des sinusoïdes, des lymphocytes associés du foie dont certains correspondent à de grands lymphocytes granulaires, les cellules étoilées qui stockent la vitamine A .Les sinusoïdes n'ont pas de véritable membrane basale, ceci facilite les échanges entre le sang circulant et les hépatocytes à travers l'espace de Diss, ainsi que les mécanismes de défense immunologiques.

L'espace de Diss : il est situé entre les prolongements de la cellule du foie et la membrane sinusoïde de l'hépatocyte et représente 2 à 4% du parenchyme hépatique. Cet espace est composé de différents types de collagènes, des protéoglycans et de la fibronectine. Il joue le rôle de ciment, de communication intercellulaire et de différentiation cellulaire.

3. LES FONCTIONS METABOLIQUES DU FOIE

3.1 METABOLISME DES GLUCIDES

Le foie assure plusieurs fonctions pour contribuer à maintenir une glycémie normale :

- **stockage du glucose** : lorsque le taux de glucose dans le sang est élevé le foie peut capter le glucose sanguin et le transformer en glycogène. Ce phénomène est sous le contrôle de l'insuline.
- **Glycogénolyse** : à l'inverse, lorsque le taux de sucre dans le sang devient très faible, le foie peut transformer en glucose le glycogène qu'il contient : c'est la glycogénolyse, les unités de glucose ainsi libérées sont déversées dans le sang remontant ainsi la glycémie. Cette action est sous le contrôle du glucagon.
- **Néoglucogenèse**: elle correspond à la conversion, de certains acides aminés et acide lactique en glucose dans le sang. Celle- ci intervient lorsque le taux de glucose dans le sang est bas et que les réserves hépatiques en glycogène sont épuisées.
- **Transformation des sucres** : le foie peut aussi former du glucose à partir d'autres sucres tel que le fructose et le galactose entre autre.

3.2 METABOLISME DES LIPIDES

L'intervention du foie dans le métabolisme des graisses est secondaire. En effet c'est le tissu adipeux qui assure les rôles essentiels de synthèse, de réservoir et de distribution des lipides. Deux sources principales fournissent des acides gras au foie. D'une part, il y'a apport direct par la veine porte de lipides absorbés au niveau intestinal. D'autre part, il existe un apport indirect par le courant sanguin artériel fait de chylomicrons et d'acides gras libres. En raison de la présence d'enzymes spéciales, la cellule hépatique intervient dans trois voies métaboliques particulières : la production des corps cétoniques, le métabolisme du cholestérol et le métabolisme des lipoprotéines plasmatiques.

3.3 METABOLISME DES PROTEINES

Si les acides aminés d'origine alimentaires peuvent directement atteindre les cellules périphériques pour participer à la synthèse des protéines cellulaires, une grande partie est retenue au passage dans le foie, dont le rôle dans le métabolisme des protides est très important.

- **Apport digestif des acides aminés au foie** : Après absorption intestinale, les acides aminés arrivent au foie par la veine porte. Un certain nombre d'acides aminés, dits

essentiels, sont fournis par cette seule voie car ils ne peuvent être synthétisés par les cellules du corps humain.

- **Transformation des acides aminés :** Dans certaines circonstances les acides aminés, après avoir subi la désamination peuvent servir de point de départ à une néoglucogenèse ou à une néo lipogenèse
- **Synthèse protéique :** A partir des acides aminés, le foie synthétise de nombreuses catégories de protéines que sont : les protéines cellulaires hépatiques, les protéines plasmatiques et les facteurs de la coagulation.

3.4 FONCTION HEPATIQUE DE DETOXICATION

Le processus de détoxication hépatique se fait par oxydation, méthylation, acétylation, estérification ou encore par conjugaison. C'est par ces processus que le foie inactive de nombreuses hormones, ainsi qu'un certain nombre de drogues et de médicaments.

3.5 FONCTION DE STOCKAGE DES VITAMINES

Le foie est un des organes où se réalise le métabolisme, l'utilisation et le stockage des vitamines liposolubles : vitamine A, D, E, K et des vitamines hydrosolubles en particulier la vitamine B 12 et l'acide folique.

3.6 FONCTIONS SANGUINES ET CIRCULATOIRES

- **Métabolisme et stockage du fer :** Les cellules de küpffer participent à l'hématopoïèse par le rôle de stockage du fer qu'elles partagent avec les cellules de la moelle osseuse et de la rate captée par phagocytose. Le fer y est entreposé sous forme liée à une protéine de réserve, la ferritine. Pour être utilisé par la moelle, le fer hépatique est remis en circulation dans le plasma, sous forme de fer sérique lié à une protéine de transport la sidérophiline pour former la transferrine qui permet la formation de l'hémoglobine au niveau de la moelle osseuse.
- **Équilibre hydro électrolytique :** Par sa position et par sa masse, le foie intervient dans l'équilibre hydro électrolytique. Son rôle apparaît cependant moins important que celui des reins, des poumons, des surrénales et de l'hypophyse dans le maintien hydrosaline.
- **Fonction circulatoire :** Le foie est un organe spongieux, qui à la demande, peut se gorger ou se vider de sang. Le foie et le poumon forment ainsi un réservoir sanguin où s'accumule 1/5 du volume sanguin.

3.7 FONCTION BILIAIRE

• **Cholérèse** : La bile est une solution complexe formée d'eau, d'électrolytes et de solutés organiques. Les principaux électrolytes (Cl⁻, HCO₃⁻, Na⁺, K⁺) ont une concentration voisine de leur concentration plasmatique. Les principaux composés organiques sont les acides biliaires, les phospholipides, le cholestérol et la bilirubine conjuguée. Les acides biliaires, les phospholipides et le cholestérol sont associés sous formes de micelles grâce auxquelles le cholestérol insoluble dans l'eau est en solution dans la bile. La formation de la bile est liée à deux mécanismes. Le premier est la sécrétion active des acides biliaires dans les canalicules : sa sécrétion crée un gradient osmotique le long duquel filtrent l'eau et les électrolytes. Le second, indépendant de la sécrétion biliaire, est représenté par la sécrétion active de sodium. La sécrétion de bilirubine se fait suivant un mécanisme distinct des deux précédents. Les voies biliaires modifient la bile de 2 façons : d'une part, des phénomènes de réabsorption ont lieu dans la vésicule biliaire, portant sur environ 90 % de l'eau et des électrolytes initialement secrétés par les hépatocytes, d'autre part l'épithélium des voies biliaires secrète une solution riche en électrolytes notamment en bicarbonates ; cette sécrétion est stimulée par la sécrétine. Au total, le volume de bile délivré au duodénum est de 500 à 800 ml / 24h chez l'homme normal.

• **Métabolisme des acides biliaires** : Les acides biliaires primaires, acides choliques et chénodésoxycholique, sont synthétisés par l'hépatocyte à partir du cholestérol circulant puis conjugués à la glycine et à la taurine, et secrétée activement dans les canalicules. Environ 90% des acides biliaires primaires secrétés dans la bile sont réabsorbés par diffusion passive tout le long de l'intestin et par transport actif dans l'iléon terminal. La fraction des acides biliaires qui n'a pas été réabsorbée dans l'intestin grêle, soit environ 10%, parvient au colon où, sous l'action des bactéries, ils subissent une déconjugaison d'une part et une déshydrogénération, d'autre part.

• **Métabolisme de la bilirubine** : La bilirubine est formée à partir des hèmes. Si on administre de la glycine radio marquée, celle-ci est incorporée dans les hèmes nouvellement synthétisés ; la radioactivité apparaît dans la bilirubine du sérum ou de la bile, d'une part précocement, dans les 10 premiers jours qui suivent son administration, (bilirubine « précoce »), d'autre part tardivement, entre le 100ème et le 130ème jour (bilirubine « tardive »). La bilirubine ainsi formée passe dans le sang, où elle est transportée sur l'albumine. Elle est captée par les hépatocytes suivant un processus mal connu. A l'intérieur de l'hépatocyte, la bilirubine est transportée par la

ligandine. Elle est conjuguée à l'acide glucuronique et forme alors de la bilirubine diglucuroconjuguée ; cette conjugaison a lieu dans le réticulum endoplasmique, grâce à une enzyme : la glucuronyl transférase. La bilirubine diglucuroconjuguée, hydrosoluble, est activement éliminée dans les canalicules biliaires. Dans l'intestin, la bilirubine diglucuroconjuguée est transformée par les enzymes bactériennes en une série de dérivés, les urobilinogènes. La plus grande partie de ces urobilinogènes est éliminée dans les matières fécales auxquelles ils donnent leur couleur normale. Une autre partie est réabsorbée par l'intestin ; une fraction est éliminée dans les urines auxquelles elles donnent leur couleur normale ; une fraction est captée par le foie et est éliminée dans la bile.

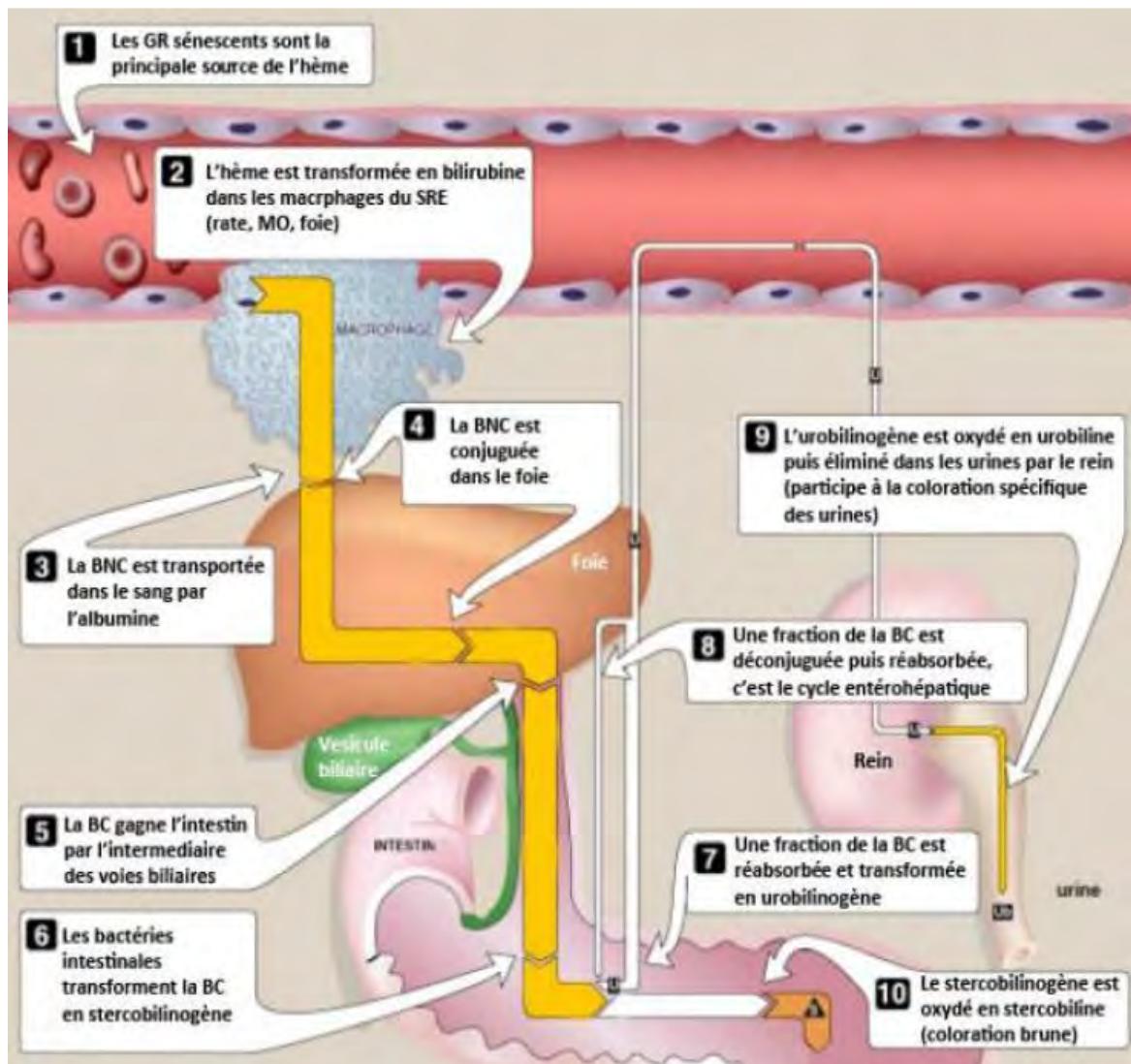


Figure 5 : Schéma du métabolisme de la bilirubine [162]

II. EPIDEMIOLOGIE DU CHC

1. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

1.1 INCIDENCE

1.1.1 Globale

Les cancers primitifs du foie, dominés par le carcinome hépatocellulaire, représentent les cinquième et neuvième cancers les plus fréquents respectivement chez les hommes et les femmes. En effet, selon l'Agence internationale de recherche sur le cancer, 782000 nouveaux cas de CHC ont été enregistrés au courant de l'année 2012 [56].

Cependant, la répartition du CHC ne se fait pas de manière homogène à travers le monde. En effet une plus forte incidence est retrouvée dans les pays d'Afrique Sub-saharienne et de l'Asie de l'Est.

1.1.2 Repartition par continent

➤ Asie

Plus de la moitié des cas de CHC sont retrouvés en Chine seulement. En 2008, le taux d'incidence normalisé selon l'âge était de 37,4 pour 100 000 individus pour les hommes et de 13,7 pour 100 000 individus pour les femmes. L'incidence du CHC en Mongolie et en Corée est également élevée, avec 99 et 49 cas pour 100 000 personnes, respectivement. Le Japon est également une zone de forte incidence avec 40 cas pour 100000 personnes [55,46].

➤ Afrique

Le CHC connaît une très forte incidence en Afrique où environ 50000 nouveaux cas sont enregistrés chaque année. Cependant, ces chiffres malgré qu'ils soient très élevés, ne reflètent pas la véritable réalité. En effet, beaucoup de cas de CHC ne sont pas diagnostiqués (à cause de la faiblesse du plateau technique) ou ne sont tout simplement pas enregistrés [126].

Les plus forts taux sont enregistrés en Afrique de l'Ouest et du Sud. Ainsi, le Mozambique présente les plus fortes incidences avec 112.9 nouveaux cas par 100000 individus chez les hommes et 30.8 par 10000 chez les femmes [73].

➤ Europe

Les plus faibles incidences sont retrouvées en Europe du Nord avec moins de 5 nouveaux cas par 100000 individus [44]. En Europe méditerranéenne (Espagne, Italie, Grèce...) les taux sont plus élevés avec 10 à 20 cas par 100000 individus [19].

Cependant, la plus grande disparité entre les incidences homme/ femme est retrouvée en Europe Centrale avec un sex ratio de 4/1 [82].

➤ Etats Unis

Bien que l'incidence globale du CHC aux États-Unis soit plus faible que dans d'autres régions du monde, le taux d'incidence ajusté en fonction de l'âge a triplé de 1975 à 2005 passant de 1,6 / 100 000 à 4,9 / 100 000 [3].

1.2 MORBIDITE ET MORTALITE

Le CHC survient presque exclusivement au cours de maladie chronique du foie et dans presque 90% des cas la pathologie sous-jacente est une cirrhose [35].

Ainsi, l'évolution du CHC dépend de plusieurs facteurs dont la gravité de la pathologie sous-jacente ainsi que les facteurs de risque environnementaux et comportementaux.

Aux Etats Unis, une étude réalisée en 2011 rapporte qu'il y avait 33642 décès dus à une maladie chronique du foie et 21608 décès à un cancer primitif du foie (CHC et cholangiocarcinome) [112].

Etant donné que la majorité des cancers primitifs du foie sont des CHC et que la plupart des patients atteints de CHC ont une cirrhose, il est donc approximativement possible d'attribuer 40% des décès dans la cirrhose au CHC dans les pays occidentaux [23].

Dans une grande cohorte de patients atteints d'hépatite due au VHB ou au VHC en Australie, le CHC est responsable de plus de la moitié des décès (55,6%) chez ceux infectés par le VHB et du quart (25.2%) chez ceux atteint d'hépatite virale C [164].

La mortalité du CHC dépend fortement du stade au moment du diagnostic et de l'arsenal thérapeutique disponible.

Aux Etats Unis le taux de survie à 5 ans des patients atteints de cancer primitif du foie (CHC et cholangiocarcinome) entre 2003 et 2009 était de 16% [143]. Cependant dans les pays en voie de développement ce taux est très faible (inférieur à 5%) [56].

1.3 REPARTITION SELON L'AGE

L'âge au moment du diagnostic du CHC dépend des régions géographiques et du profil des facteurs de risque.

En effet, dans les pays développés, le diagnostic de CHC se fait rarement chez les patients de moins de 40 ans. Ainsi, l'âge habituel auquel le diagnostic est effectué varie le plus

souvent entre le début de la soixantaine à 75 ans [66]. L'âge moyen de diagnostic du CHC aux États-Unis est de 65 ans; 74% des cas se produisent chez les hommes. La répartition raciale est de 48% chez les individus de race blanche, 13% chez les afro-américains, 15% chez les hispaniques et 24% au niveau des autres minorités (asiatiques, amérindiens...). La plus forte incidence de CHC est observée dans la population asiatique des îles du Pacifique (11,7 / 100000) et la plus faible parmi les blancs (3.9 / 100000) [46].

Cependant, dans les pays à très forte incidence (Asie et Afrique subsaharienne) le diagnostic se fait habituellement chez les patients de moins de 30 ans [77].

Ce phénomène peut être expliqué par l'âge au moment de l'infection, la durée de l'infection par le VHB et/ou le VHC. En effet, dans les pays à très forte prévalence du VHB l'infection se fait à la naissance ou au début de l'enfance [44].

1.4 REPARTITION SELON LE SEXE

Dans toutes les régions géographiques, l'incidence du CHC est plus élevée chez les hommes que chez les femmes bien que le sex-ratio soit un peu faussé dans les zones à très forte prévalence.

Celui-ci est de 3/1 ou 4/1 en Asie et en Afrique subsaharienne ainsi que dans les pays à risque intermédiaire [55].

Cependant, les plus grandes différences entre les incidences chez les hommes et les femmes ne sont pas trouvées chez les populations à haut risque de CHC, mais plutôt parmi les populations de l'Europe centrale et méridionale. Ainsi, les sex-ratios décrits dans le Calvados en France (8,8 : 1), à Genève en Suisse (7 : 1) et Trieste en Italie (4,8 : 1) illustrent parfaitement ce fait [106].

Les raisons pour lesquelles la prévalence du CHC est plus élevée chez les hommes que les femmes ne sont pas encore complètement comprises. Mais, une des explications serait la plus grande prévalence des facteurs de risque tels que l'hépatite virale, la consommation d'alcool et de cigarette chez les hommes [44].

L'histoire naturelle des hépatites virales chroniques diffère aussi selon le sexe. En effet les hommes qui sont porteurs inactifs de VHB ou qui sont AgHbe négatifs sont plus à risque de réactiver le VHB. Les hommes sont aussi moins susceptibles d'obtenir une séroconversion de l'AgHbe ou l'AgHbs [174].

Dans l'hépatite virale C chronique, les hommes évoluent plus vite vers une fibrose et sont moins sensibles au traitement par l'interféron [129].

Le rôle promoteur pour le CHC des androgènes ainsi que le rôle protecteur des œstrogènes a aussi été proposé pour justifier cette différence au niveau des incidences [92].

Le CHC induit par l'exposition à la diéthylnitrosamine dans les modèles chez les souris montre une disparité encore plus frappante entre les deux sexes. Lorsque la diéthylnitrosamine est administrée par voie parentérale à forte dose, presque toutes les souris mâles et environ 30% des souris femelles auront par la suite un CHC. La diéthylnitrosamine est converti par des enzymes dans le foie à une forme électrophile, ce qui endommage l'ADN, causant la mort cellulaire et la régénération du tissu hépatique, ce qui conduit à la formation de CHC (figure). La castration ou l'administration d'œstrogènes réduit le taux de survenue de CHC chez la souris mâle [113].

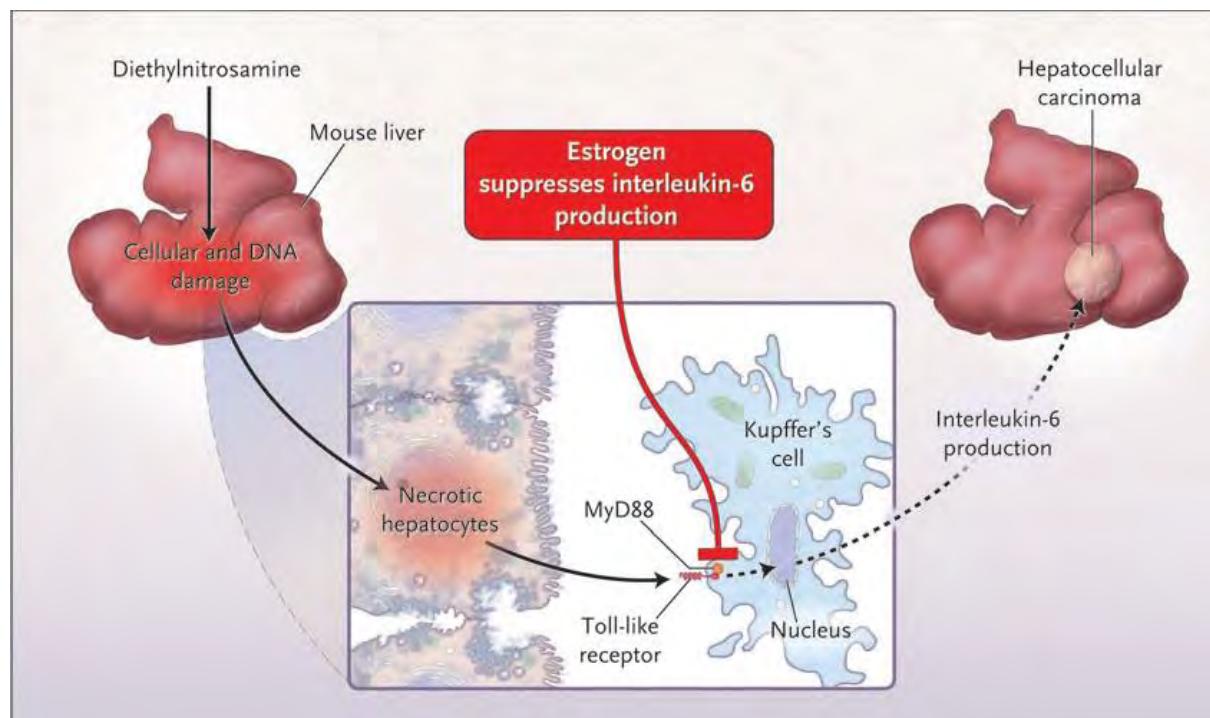


Figure 6 : Action de la diéthylnitrosamine sur le foie [115]

2. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE

2.1 LES FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs de risque du CHC sont bien définis et leur connaissance devrait permettre une prévention efficace. Les CHC se développent essentiellement sur une cirrhose quelle qu'en soit l'étiologie, mais également sur foie sain [131]. L'étiologie virale (VHB, VHC) est le plus souvent trouvée. D'autres facteurs de risque sont aussi incriminées tel que la consommation excessive d'alcool, l'intoxication à l'aflatoxine B1 (AFB1), le diabète de type 2, le tabac, la NASH, les maladies auto-immunes du foie, l'obésité et certaines maladies métaboliques rares (hémochromatose, tyrosinémie, déficit en alpha 1 antitrypsine...) [105].

2.1.1 L'infection au virus de l'hépatite B

L'association entre l'infection par le VHB et le CHC est suggérée par l'augmentation d'incidence de ce cancer dans les zones d'endémie virale, par les études cas-contrôles montrant que les sujets porteurs de l'antigène HBs ou des anticorps anti- HBc présentent plus fréquemment un CHC que les patients sans marqueur viral, avec un risque relatif (RR) de 10 à 100 dans les zones d'endémie [12,100].

Au Sénégal, 57,6% des patients présentant un CHC sont porteurs du virus de l'hépatite B [51].

➤ Mécanismes de l'hépatocarcinogenèse virale B

Les mécanismes de l'hépatocarcinogenèse virale B sont complexes. Ils associent, du fait de l'intégration du génome viral (autorisée par une étape de reverse transcription dans la multiplication du VHB), des réarrangements chromosomiques, des mécanismes de cisactivation d'une part et de transactivation d'autre part.

Les mécanismes de cisactivation sont représentés par la mutagenèse insertionnelle (cisactivation d'un proto-oncogène cellulaire) décrite pour l'insertion dans le gène de la cycline A, le gène du récepteur b de l'acide rétinoïque et le gène codant la mévalonate kinase humaine. Des phénomènes de transactivation sont probables : ainsi, la protéine X du VHB pourrait jouer un rôle de transactivation sur de nombreux promoteurs hétérologues ou homologues. Bien que les mécanismes d'hépatocarcinogenèse virale B soient acquis, il est probable qu'ils interagissent avec d'autres facteurs étiologiques : l'alcool, des cocarcinogènes chimiques, des hormones notamment sexuelles, le VHC ou la cirrhose elle-même [128].

➤ Prévalence

Dans le monde, plus de 350 millions d'individus (environ 3,2% de la population mondiale) sont infectés par le virus de l'hépatite virale B (VHB). Cependant, on note une répartition inégale selon les régions géographiques. En effet moins de 1% des personnes vivants avec le VHB sont retrouvés dans les pays développés (Europe de l'Ouest et Amérique du Nord) [169].

Tandis que 95 millions d'individus porteurs du VHB sont retrouvés en Asie, 75 millions dans les pays d'Afrique et 7 millions en Amérique du Sud [139].

Dans ces zones endémiques (Asie, Afrique) le VHB est souvent transmis à la naissance ou durant l'enfance. Ceci explique pourquoi le CHC se développe environ une décennie plus tôt dans les zones de forte prévalence.

A)



World prevalence of hepatitis B carriers

HBs Ag carriers prevalence

- <2%
- 2-7%
- >8%
- Poorly documented

B)



Annual incidence of primary hepatocellular carcinoma (HCC)

Cases/100 000 population

- 1-3
- 3-10
- 10-150
- Poorly documented

Figure 7 : A) prévalence des patients porteurs du VHB B) répartition du CHC dans le monde

[55]

➤ Génotypes

Il existe 8 génotypes de VHB, classés selon les lettres A à H. Le génome viral de chaque génotype diffère de plus de 8%. Le génotype A se trouve en Afrique subsaharienne, en Afrique de l'Ouest et en Europe du Nord. Le génotype B se trouve principalement au Japon et en Asie de l'Est. Le génotype C est plus fréquemment associé à une maladie hépatique sévère et à un risque accru de CHC que d'autres génotypes et se trouve en Chine, en Corée, au Japon, en Asie du Sud-Est et dans plusieurs pays insulaires du Pacifique Sud. Le génotype D est largement distribué dans toute l'Europe de l'Est, l'Afrique du Nord, la région méditerranéenne, la Russie, le Moyen-Orient, l'Inde et l'Arctique. Le génotype E se trouve principalement en Afrique de l'Ouest. Les génotypes F et H se trouvent en Amérique centrale et en Amérique du Sud. Le génotype C est le plus largement étudié sur ces génotypes [107].

2.1.2 Infection par le virus de l'hépatite C

Avec plus de 150 millions de porteurs du virus (contact sanguin), l'hépatite chronique C est un facteur de risque majeur de carcinome hépatocellulaire. Son éradication réduit l'incidence et la mortalité liées à ce virus [71].

Des études ont montré le rôle de la durée d'infection dans la survenue du cancer, et l'importance de l'hépatopathie sous-jacente. Le virus de l'hépatite C est un virus à ARN dont le cycle intracellulaire est intracytoplasmique, ce qui plaide pour un rôle oncogénique indirect [117].

Une interaction complexe entre inflammation, stress oxydatif, stéatose, insulinorésistance et leurs conséquences semble jouer un rôle dans le développement du CHC chez les patients infectés par le VHC. De plus, plusieurs protéines virales, protéine de capsid, NS3, NS4B, NS5A, ont montré *in vitro* des effets oncogéniques directs et un rôle dans l'augmentation des processus mitotiques [125]. Ces protéines agissent en régulant différentes voies qui mettent en jeu : pRb, p53, Wnt/β-catenin, inhibition de p21/Waf, activation de STAT-3, inhibition de la PKR, activation de la voie NF-κB. L'augmentation de la prolifération cellulaire dans un microenvironnement avec inflammation et stress oxydatif va compromettre la stabilité génétique et chromosomique et participer à l'oncogenèse hépatique [102].

2.1.3 Alcool

L'alcool est métabolisé en acétaldéhyde, un métabolite toxique et un cancérogène connu. La consommation chronique d'alcool produit également une inflammation chronique dans le foie, ce qui augmente le stress oxydatif, les altérations et la diminution de la réparation

de l'ADN [160]. La consommation prolongée et excessive d'alcool entraîne une cirrhose alcoolique, un facteur de risque majeur pour l'hépatocarcinogenèse. En effet, environ 8 à 20% des alcooliques chroniques finissent par développer une cirrhose du foie [180].

Une méta-analyse résumant les résultats d'une cohorte de 19 études a montré que les gros buveurs avaient un risque plus élevé de développer un CHC comparé aux non buveurs [160].

Il y'a une relation dose-effet par rapport à la non consommation d'alcool. En effet, le risque relatif de développer un CHC pour les consommateurs modérés d'alcool était de 0.91 et chez les gros buveurs de 1,16 (avec un intervalle de confiance de 95% entre ...) [160].

2.1.4 Aflatoxine

L'Aflatoxine est une mycotoxine produite dans les climats chauds et humides des pays tropicaux par *Aspergillus parasiticus* ou *Aspergillus flavus*. On trouve cette mycotoxine dans le maïs, les cacahuètes, les graines de coton. En outre, lorsque des aliments contaminés sont ingérés par des animaux producteurs de lait (vache, brebis, chèvre) un métabolite l'aflatoxine M1 est excrété dans le lait.

Les taux les plus élevés sont retrouvés en Chine du Sud et en Afrique subsaharienne. Le niveau quotidien de l'exposition humaine à l'Aflatoxine dans les régions exposées d'Afrique tropicale varie entre 3 et 200 ng par kg de la personne exposée [150].

L'aflatoxine a été classé comme un carcinogène hépatique par l'Agence internationale de recherche sur le cancer. Ainsi, une évaluation des risques à partir de 2010 a révélé que l'aflatoxine est associée à 4,6% à 28,2% de CHC dans le monde entier [64].

Il existe 4 types d'aflatoxines: B1, B2, G1 et G2. L'Aflatoxine B1 (AFB1) s'est révélé être le carcinogène hépatique le plus puissant des 4 [95].

L'AFB1 est métabolisé par l'intermédiaire actif AFB1 exo-8,9-époxyde, qui peut se lier à l'ADN. Ceci induit une mutation avec transversions G:C en T:A sur le codon 249 du gène suppresseur de tumeur TP53 abrogeant ainsi la fonction du gène suppresseur de tumeur et contribuant de ce fait à l'hépatocarcinogenèse [122].

L'AFB1 a un effet synergique avec le VHB et l'alcool sur l'augmentation des risques de CHC. Une étude prospective en Chine a montré que l'excrétion urinaire des métabolites d'AFB1 était associé à un risque 4 fois plus élevé de CHC, alors que ceux qui avaient les

métabolites excrétés de l'AFB1 et étaient VHB positifs avaient une augmentation de 60 fois du risque de survenue de CHC [130].

2.1.5 NASH ou NAFLD

Le NAFLD comprend un éventail de maladies du foie qui vont de la stéatose simple, à la stéatohépatite non alcoolisée caractérisée par une inflammation et une fibrose entraînant une cirrhose. L'inflammation en association avec d'autres éléments du syndrome métabolique tels que le diabète de type 2 et l'obésité peuvent être des causes de l'augmentation du risque de CHC en rapport avec le NAFLD.

Au cours de la dernière décennie, le NAFLD a été reconnu comme la maladie hépatique la plus répandue dans les pays occidentaux et la principale cause de maladie chronique du foie aux États-Unis [109]. Cela affecte 20 à 30% de la population adulte des Etats Unis, 70% des patients atteints de diabète de type 2 et 90% des patients obèses. La NASH, la forme la plus avancée, peut maintenant être identifiée chez 2,7% des adultes dans les sociétés occidentales [175].

Le risque de CHC lié au NAFLD n'est pas carrément validé mais des études épidémiologiques font un lien entre le CHC et la cirrhose liée à la NASH [144].

Aux Etats Unis, une étude a montré que le NAFLD et la NASH sont les facteurs de risque les plus fréquemment retrouvés (environ 59%) chez les patients atteints de CHC devant le diabète de type 2 (36%) et l'infection par le VHC (22%) [137].

La résistance à l'insuline et la maladie du foie gras entraînent des changements inflammatoires et angiogéniques dans le foie. Le tissu adipeux exprime les cyto-kines proinflammatoires TNF-a et IL-6, tous deux dysrégulés dans l'obésité. Ces cytokines sont des promoteurs essentiels du cancer dans la carcinogenèse découlant de l'inflammation. En plus, comme beaucoup d'autres facteurs de risque de CHC, la NASH et le NAFLD favorisent une transformation maligne en CHC de la cirrhose [142].

2.1.6 Diabète de type 2

La résistance à l'insuline dans le cadre d'un syndrome métabolique a été associée au CHC, probablement en raison des changements inflammatoires et angiogéniques observés. En conséquence, le risque de CHC associé au diabète sucré a été étudié. À l'instar de l'obésité, un pourcentage important (70%) de patients atteints de diabète présente un certain degré de NAFLD [116]. Dans une étude longitudinale portant sur 173 643 patients atteints de diabète

sucré et 650 620 sans diabète (98% masculin), les auteurs ont rapporté que le HR du diabète associé à une NAFLD était de 1,98 (IC 95%: 1,88-2,09) et de 2,16 (IC 95%: 1,86-2,52) pour le développement du CHC [47]. Ainsi, le diabète sucré a été reconnu comme un facteur de risque indépendant pour la progression de la maladie chronique du foie et du développement du CHC.

Le diabète induit des dommages au niveau des cellules du foie grâce à la résistance à l'insuline et à l'hyperinsulinémie. L'hyperinsulinémie conduit à un CHC par inflammation, prolifération cellulaire et inhibition de l'apoptose [59]. En outre, l'augmentation des taux d'insuline peut provoquer une diminution de la synthèse hépatique de la protéine 1 de liaison au facteur de croissance de l'insuline, ce qui devrait conduire à une biodisponibilité accrue du facteur de croissance 1 de l'insuline, ainsi qu'une augmentation de la prolifération cellulaire et une inhibition de l'apoptose [2]. L'insuline a également été associée à une augmentation du stress oxydatif et à la génération de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS), contribuant à la mutation de l'ADN. Le traitement du diabète avec de la metformine, un anti diabétique oral qui augmente la sensibilité périphérique de l'insuline, a montré qu'il diminue le risque de développement de CHC [62].

2.1.7 Obésité

Les changements métaboliques qui accompagnent l'excès de poids, tels que le NAFLD, la NASH et le diabète de type 2, peuvent contribuer à la pathogenèse du CHC. Ainsi dans les pays occidentaux, la majeure partie des cas de CHC qui ne sont ni liés au VHB ou VHC sont en rapport avec l'obésité et les autres manifestations du syndrome métabolique [45].

Une méta-analyse de 11 études de cohorte a révélé que l'excès de poids constitue un facteur de risque de développement cancer du foie.

Par rapport au poids normal, le risque relatif était de 1,17 (IC 95%: 1,02-1,34) pour les individus en surpoids (indice de masse corporelle [IMC]: 25-30 kg / m²) et 1,89 (IC 95%: 1,51-2,36) pour les sujets obèses (IMC: \geq 30 kg / m²) [85]. De même, une relation significative entre l'IMC et la mortalité par cancer du foie a été rapportée. Chez les sujets masculins présentant un IMC élevé le risque relatif de décès par cancer du foie était plus élevé que pour tout autre cancer [26].

2.1.8 Hémochromatose

L'hémochromatose héréditaire (HH) est due à la présence d'une mutation dans le produit de synthèse protéique codé par le gène HFE situé sur le chromosome 6. Les mutations

les plus fréquentes sont celles de type C282Y et H63D. La maladie est caractérisée par une absorption excessive de fer par le tractus gastro-intestinal, causant une surcharge en fer. La surcharge en fer causée par HH peut stimuler la fibrogénèse hépatique à travers la production de radicaux libres d'oxygène et la production de cytokines, y compris le facteur de croissance tumoral β . Ainsi, l'HH non traitée entraînera une fibrose qui évoluera vers la cirrhose [86].

2.1.9 Tabac

La fumée du tabac contient plusieurs éléments qui sont suspectés être cancérogènes pour le foie dont : la N-nitrosodiméthylamine, le 4-aminobiphényle, l'arsenic et le chlorure de vinyle. Des études ont révélé que les fumeurs et anciens fumeurs ont un risque plus élevé de développer un CHC que les non-fumeurs [88]. Les fumeurs de tabac étaient environ 1,5 fois plus susceptibles de développer un CHC que les sujets témoins, ce qui est un risque similaire à celui de l'obésité. Comparé aux sujets témoins qui n'ont jamais fumé, le risque relatif de CHC était de 1,51 (IC à 95% 1,37-1,67) chez les fumeurs actuels et 1,12 (IC à 95% 0,78-1,60) chez les anciens fumeurs. C'est ainsi que l'agence internationale de recherche sur le cancer a conclu qu'il y a un lien entre tabac et cancer du foie [63].

2.1.10 Les maladies auto-immunes du foie

La progression vers le CHC au cours d'une maladie auto-immune du foie est anecdotique et est considérée comme relativement faible, bien qu'il existe une pénurie d'études de bonne qualité portant sur l'histoire naturelle de ces maladies.

En effet, dans une série rétrospective de 509 patients atteints de cholangite sclérosante primitive, dont 119 avec une cirrhose et suivi médian de 7 ans, aucun cas de CHC n'a été identifié [176].

L'incidence du CHC dans la cholangite biliaire primitive n'a pas été bien établie, probablement en raison de sa faible prévalence; cependant, il est considéré comme étant un facteur de risque de CHC. Ceci est soutenu par une méta-analyse de 17 études, avec une hétérogénéité significative rapportée, qui a démontré un risque relatif combiné de 18,8 en cas de cholangite biliaire primitive [93].

Le CHC dans l'hépatite auto-immune a récemment été étudié. Il a été montré que le CHC survenait chez les personnes atteintes d'hépatite auto-immune ou de cirrhose auto-immune à un taux compris entre 1,1 et 1,9% par an [38].

2.2 LES FACTEURS PROTECTEURS

2.2.1 La metformine

Deux méta-analyses d'études rétrospectives ont conclu que l'utilisation de la metformine réduit le risque de CHC chez les diabétiques, potentiellement de manière dose-dépendante [178,179]. On ne sait pas si cette diminution du risque est obtenue en améliorant le contrôle diabétique ou si la metformine elle-même possède des propriétés chimio préventives. Des études *in vitro* ont démontré que la metformine peut réduire la prolifération des lignées cellulaires hépatiques en induisant l'arrêt du cycle cellulaire [31]. Cependant, des études prospectives sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

2.2.2 Les statines

Comme pour la metformine, la majorité des preuves des propriétés chimio préventives des statines proviennent d'études rétrospectives.

Une méta-analyse de 10 études avec près de 1,5 million de personnes et 4298 cas de CHC a conclu que les personnes qui utilisaient des statines avaient une réduction de 37% du risque de CHC par rapport à ceux qui n'en avaient pas [145].

2.2.3 Le café

Les bénéfices de la consommation de café pour le foie ont été analysés dans deux méta-analyses distinctes, dont chacune a abouti à des conclusions similaires, à savoir que la consommation de plus de 2 tasses de café par jour peut réduire le risque de CHC jusqu'à 40% même en l'absence de maladie du foie [22,84].

Une récente étude prospective multiethnique aux États-Unis avec 162 022 participants a démontré une réduction de 38% du risque de CHC pour ceux qui ont bu de deux à trois tasses de café par jour, indépendamment des facteurs de risque CHC connus, comme le diabète, le tabagisme, l'appartenance ethnique, le genre, la consommation d'alcool et l'IMC [167].

Une mise à jour récente sur la gestion de la cirrhose a recommandé que tous les patients souffrant de maladie du foie soient encouragés à boire du café; non seulement pour la réduction du risque de CHC, mais aussi pour sa capacité potentielle à améliorer les tests de fonction hépatique, et réduire le degré de stéatohepatite dans la NAFLD et le NASH [157].

2.2.4 La vitamine D

Il existe des preuves évidentes que la vitamine D possède de nombreux rôles différents de ceux du métabolisme du calcium et des os, y compris dans la physiologie du foie. Sa relation avec le CHC a récemment été évaluée dans une étude.

Ainsi, Les patients présentant les taux sériques élevés de 25 (OH) D au départ avaient une réduction de près de 50% du risque de développement de CHC par rapport aux niveaux les plus bas, indépendamment de la maladie du foie sous-jacente ou de l'infection chronique par une hépatite virale [52]. Bien que plusieurs limitations aient été identifiées, cette étude suggère que la carence en vitamine D peut contribuer à l'hépatocarcinogenèse.

III. ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES DU CHC

Le CHC est une tumeur épithéliale maligne dont les cellules tumorales ressemblent morphologiquement et fonctionnellement à des hépatocytes. Il dérive des cellules parenchymateuses et représente plus de 2/3 des cancers du foie.

1. ASPECTS MACROSCOPIQUES

Plusieurs classifications basées sur l'aspect macroscopique des CHC ont été proposées.

En 1984, un groupe de travail international, réuni autour de Okuda [120] a proposé de regrouper les CHC en quatre types : infiltrant, expansif, multifocal, indéterminable dont Nakashima et Kojiro [114] se sont inspirés pour établir une classification qui a l'intérêt de prendre en compte trois des principaux facteurs pronostiques du CHC : l'existence ou non d'une capsule, la présence ou non d'une cirrhose et le développement ou non d'un envahissement veineux portal et/ou sous hépatique. Elle décrit cinq formes de CHC:

- **expansive**: qui consiste en une ou plusieurs tumeurs nodulaires, encapsulées donc bien limitées, qui repoussent le parenchyme hépatique avoisinant sans l'envahir. Les embolies veineuses sont absents dans ce type qui est surtout décrit sur des formes cirrhotiques.
- **infiltrante** : qui correspond à une tumeur unique, aux limites imprécises, non encapsulée et très souvent propagée au système veineux. Il est plus fréquent sur foie non cirrhotique que sur foie cirrhotique ;
- **mixte** : associant un nodule expansif à une infiltration au-delà de la capsule;
- **Diffuse ou multifocale** : qui est constituée de multiples petits nodules de 0,5 à 1 cm de diamètre, répartis dans un foie cirrhotique et ne fusionnant pas. La tumeur semble

remplacer les nodules de cirrhose, à ce point qu'elle est souvent de diagnostic macroscopique difficile ;

➤ **Pédiculée**, exceptionnelle, se développant en dehors du foie.

Le CHC a une consistance molle et est souvent nécrosé avec des remaniements hémorragiques. Il est fréquemment polychrome, avec des zones beiges, jaunes, blanches et verte si les cellules tumorales produisent de la bile. Dans sa forme fibrolamellaire, le CHC réalise une tumeur habituellement unique et bien limitée, avec une fibrose centrale parfois calcifiée.

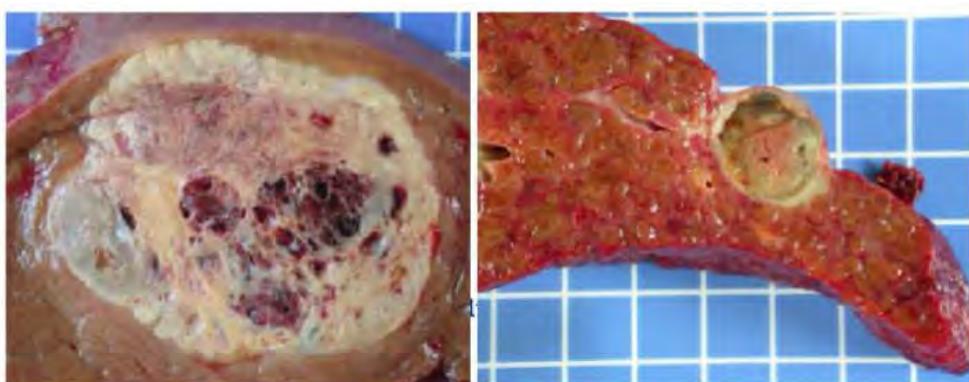


Figure 8 : CHC de forme expansive unifocale et CHC de forme expansive multinodulaire [152]

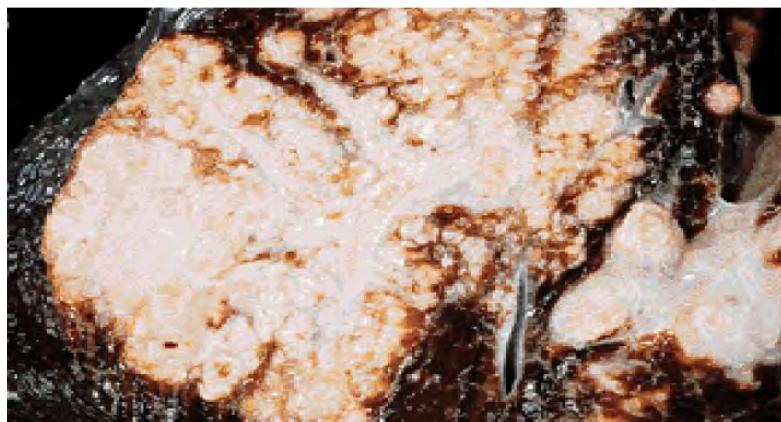


Figure 9 : CHC infiltrant aux limites imprécises s'accompagnant d'un envahissement massif des structures vasculaires. [152]

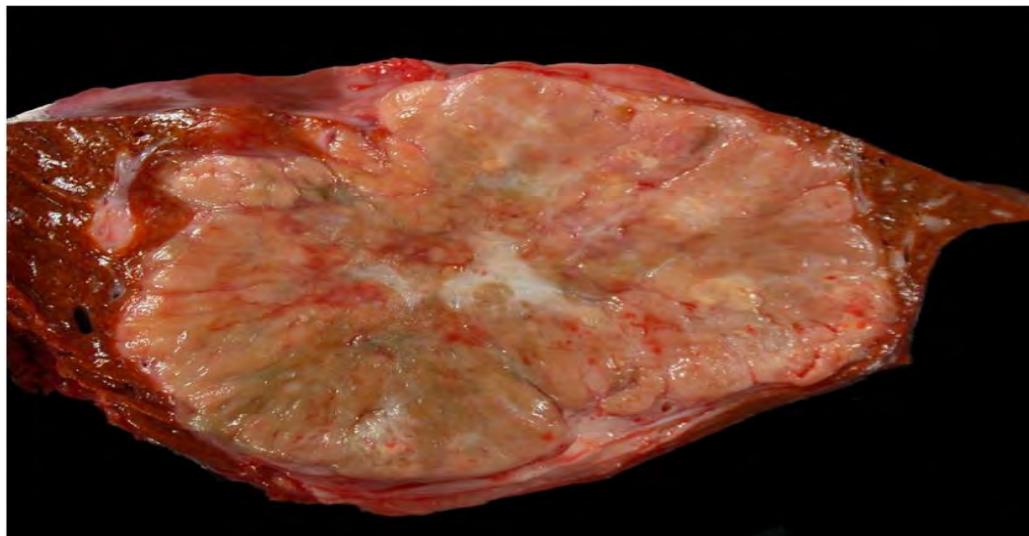


Figure 10 : CHC fibrolamellaire [152]

2. ASPECTS MICROSCOPIQUES

2.1 GENERALITES

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur épithéliale maligne dont les cellules tumorales ressemblent morphologiquement et fonctionnellement à des hépatocytes. Les cellules tumorales sont plus ou moins atypiques. Elles peuvent contenir des corps de Mallory, des globules hyalins, du glycogène, des graisses (cellules tumorales avec stéatose). Elles peuvent également produire de la bile. La production de bile, quand elle existe est spécifique du CHC. Les cellules tumorales ne sont jamais mucosécrétantes. L'architecture de la prolifération tumorale reproduit celle du foie, c'est à dire une organisation en travées séparées par des sinusoïdes. Cependant les travées de cellules tumorales sont plus épaisses que dans du foie normal (supérieures ou égales à 3 cellules) et il existe une diminution du collagène péri-sinusoidal mis en évidence par les colorations de la réticuline (imprégnations argentiques) ou de rouge Sirius.

L'architecture peut également être pseudoglandulaire (formation d'acini par dilatation du canalicule biliaire) ou compacte avec des massifs de cellules tumorales sans travées, ni sinusoïdes. On peut également observer des remaniements à type de péliose (dilatation des sinusoïdes), d'hémorragie ou de nécrose.

Plus le CHC ressemble à du foie normal, plus il est différencié. Le grade histologique d'Edmonson et Steiner classe les CHC en fonction de leur différenciation. Le grade I correspond à un carcinome très bien différencié, et le grade IV à un carcinome peu différencié. Actuellement, l'Organisation Mondiale de la Santé propose plutôt de classer les CHC en bien,

moyennement et peu différenciés. L'intérêt du grade est discuté car dans une même tumeur, l'aspect et le grade peuvent être différents d'une zone à l'autre de la tumeur [65].

2.2 FORMES PARTICULIERES DE CHC

2.2.1 L'hepato-cholangiocarcinome

Il s'agit d'une tumeur très rare avec une double différenciation: une différenciation hépatocellulaire et une différenciation cholangiocellulaire avec production de mucus. Dans une même tumeur, les deux composants sont étroitement liés.

2.2.2 Le CHC fibrolamellaire

Il s'agit également d'une tumeur très rare, survenant chez l'adulte jeune sur un foie non cirrhotique. Le CHC fibrolamellaire a un meilleur pronostic que le CHC classique. Les cellules tumorales sont de grande taille, polygonales, oncocytaires (aspect très éosinophile du cytoplasme). Elles sont organisées en travées ou amas, séparés par d'épaisses laines de collagène hyalinisé. Des aspects fibrolamellaires peuvent être observés dans certains secteurs de CHC par ailleurs tout à fait classique.

2.2.3 Le CHC sclérosant

Les travées de cellules tumorales ne sont pas séparées par des sinusoïdes, mais sont entourées par de la fibrose dense. Les principaux diagnostics différentiels du CHC sclérosant sont le cholangiocarcinome et la métastase hépatique d'un adénocarcinome.

2.2.4 Le CHC à cellules claires

Les cellules tumorales ont un aspect clair par accumulation de glycogène ou de graisses dans le cytoplasme. Les principaux diagnostics différentiels sont la métastase d'un cancer du rein ou de la surrénale.

2.2.5 Le CHC à cellules fusiformes.

Les cellules tumorales sont fusiformes et agencées en faisceaux. Le diagnostic différentiel est celui de sarcome.

2.2.6 Le CHC anaplasique

Les cellules tumorales sont très atypiques, monstrueuses, parfois multinucléées. Il est alors très difficile de reconnaître la différenciation hépatocytaire.

IV. DIAGNOSTIC

1. DIAGNOSTIC POSITIF

1.1 CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

➤ Signes d'alerte orientant vers le diagnostic :

Le foie est masqué par le rebord chondro-costal, seuls les CHC de taille importante peuvent être découverts à l'examen clinique. Le plus souvent les CHC de petite taille sont asymptomatiques. La plupart des CHC découverts sur des signes cliniques sont de taille très importante. Le patient peut présenter :

- ❖ Une altération de l'état général
- ❖ Un syndrome tumoral : évolue sur un mode aigu et/ou Chronique.
 - Mode aigu: une crise douloureuse abdominale pouvant être le premier signe de la maladie et témoigne, soit de remaniements nécrotico-hémorragiques intra tumoraux, d'un hématome sous capsulaire ou d'un hémopéritoine, soit de l'installation ou de l'aggravation d'une hypertension portale par thrombose de la veine porte.
 - Mode chronique : il existe une douleur de l'hypochondre droit irradiant typiquement à l'épaule droite, une hépatomégalie irrégulière, volumineuse, nodulaire et sensible parfois soufflante.
- ❖ Décompensation d'une cirrhose : une greffe néoplasique sur un foie de cirrhose doit être envisagée devant une ascite réfractaire, exsudative ou hémorragique, une cholestase ou devant la survenue d'une hémorragie digestive.
- ❖ Syndrome paranéoplasique : son intérêt réside dans le fait qu'ils peuvent précéder l'expression clinique du CHC et de ce fait alerter à temps le clinicien. Il s'agit le plus souvent de modifications biologiques, sans signes cliniques correspondants, à type d'hypoglycémie, de polyglobulie, d'hypercalcémie et d'hypercholestérolémie. Le syndrome paranéoplasique n'est ni spécifique ni constant.
- Découverte fortuite lors d'une échographie ou une tomodensitométrie abdominale au cours de la surveillance d'une hépatopathie chronique ou lors d'une imagerie réalisée pour une autre raison.
- Au décours d'une complication du CHC : hémorragie intrapéritonéale par rupture tumorale ou une suppuration intra-hépatique [131].

1.2 ELEMENTS D'ORIENTATION

1.2.1 Clinique

➤ Signes généraux :

Ils sont souvent constitués d'un syndrome d'altération de l'état général qui se traduit par une asthénie, un amaigrissement et une anorexie.

Il est possible aussi d'avoir une fièvre mais qui ne révèle qu'exceptionnellement la maladie.

➤ Signes fonctionnels :

- ❖ Une douleur de l'hypochondre droit pouvant évoluer sur un mode aigu ou chronique, elle est à type de pesanteur et irradie vers l'épaule droite.
- ❖ Une hémorragie digestive qui s'extériorise sous la forme d'une hématémèse et/ou d'un méléna et qui témoigne d'une hypertension portale avec rupture de varices œsophagiennes ou gastriques.

➤ Signes Physiques

- ❖ Une hépatomégalie irrégulière, volumineuse, nodulaire et sensible parfois soufflante à bord inférieur mousse
- ❖ Un ictere de type cholestatique avec prurit, urines foncées et selles décolorées
- ❖ Un œdème des membres inférieurs mou indolore bilatéral prenant le godet
- ❖ Des signes d'hypertension portale avec la splénomégalie, l'ascite d'abondance variable qui peut être composé d'un liquide hématique le plus souvent transsudatif, et une circulation veineuse collatérale de type porto-cave.
- ❖ Une encéphalopathie hépatique et d'autres signes d'insuffisance hépatocellulaire tels que l'erythroose palmaire et l'hippocratisme digital.

1.2.2 Signes biologiques non spécifiques

➤ Explorations fonctionnelles hépatiques

Elles sont le plus souvent anormales mais sans aucune spécificité. En cas de cirrhose associée, il est identique à celui des sujets atteints de cirrhose non cancérisée. Paradoxalement, les tests de cytolysé sont inconstants, non ou peu perturbés même lorsque la nécrobiose est intense. L'augmentation des phosphatases alcalines, en dehors de tout ictere, apparaît comme un témoin fréquent du processus néoplasique. Le profil protidique dans le cas du CHC sans cirrhose est comparable à celui des sujets sains.

Ainsi, il peut y avoir :

- ❖ Un syndrome de cholestase qui résulte d'une obstruction des voies biliaires et se traduit par une augmentation des PAL, des GGT et de la bilirubine.
- ❖ Une cytolysé hépatique due à une nécrose hépatocytaire avec libération dans le sang des molécules cytoplasmiques hépatiques: ASAT, ALAT, GGT, Ferritine, LDH.
- ❖ Une insuffisance hépatocellulaire : Il y existe une baisse des fonctions de synthèse hépatique, avec baisse des TP et Facteur V, et de l'albumine.

➤ Syndromes paranéoplasiques

Il a été décrit d'assez nombreux syndromes paranéoplasiques au cours du CHC. Il s'agit le plus souvent de modifications biologiques sans signes cliniques correspondants. Les quatre syndromes les plus fréquents sont : l'hypoglycémie, la polyglobulie, l'hypercalcémie, et l'hypercholestérolémie. Les autres sont beaucoup plus rares voire discutés. Le syndrome paranéoplasique n'est ni spécifique de la néoplasie hépatique ni constant.

L'hypoglycémie, son mécanisme est discuté: les anomalies du métabolisme du glucose au sein des cellules tumorales, une hyperconsommation du glucose par la tumeur et la sécrétion d'une substance insuline like par les hépatocytes néoplasiques. Sa fréquence au cours du CHC est variable allant de 4,6% à 27% des cas selon les séries [50].

La polyglobulie, serait le plus souvent due à la sécrétion, par les cellules tumorales d'une substance érythropoïétine-like. Elle est observée dans 3 à 12% des CHC [50].

L'hypercalcémie, serait plus souvent secondaire à des métastases osseuses qu'à un véritable syndrome paranéoplasique par sécrétion tumorale de substances PTH-like ou de molécules à action ostéoclastique.

L'hypercholestérolémie, serait évocatrice d'une greffe cancéreuse lorsqu'elle apparaît en l'absence de cholestase chez un cirrhotique. Elle pourrait être en rapport avec un défaut de récepteurs pour les chylomicrons à la surface des cellules tumorales. Elle est décrite dans 38% des cas de CHC [50].

1.3 DIAGNOSTIC DE CERTITUDE

1.3.1 Alpha-foetoprotéine

L’α-foetoprotéine (AFP) est le marqueur sérique le plus fréquemment utilisé pour la surveillance du CHC dans le monde, bien que tous les CHC ne libèrent pas de l’AFP dans la circulation sanguine. Sa valeur diagnostique est plus sujette à controverse. Dans le passé, une concentration significative d’AFP dans le sérum d’un patient ayant une cirrhose et une masse suspecte dans le foie de plus de 2 cm était suffisante pour diagnostiquer le CHC [24]. Une étude randomisée et contrôlée menée dans une population de haut risque en Chine a montré que le dépistage par mesure de l’AFP a conduit à un diagnostic plus précoce de CHC, mais n’avait aucun impact sur la mortalité [32].

Le dépistage semestriel du CHC par la mesure de l’AFP dans une étude basée sur la population en Alaska a été efficace pour détecter le CHC à un stade précoce et augmenter significativement les taux de survie [108]. Selon l’EASL (European Association for the Study of the Liver), la sensibilité de cette analyse varie de 39 à 65 %, et sa spécificité de 76 à 94 % pour la détection du CHC dans différentes cohortes de patients [49]. Dans deux récentes méta-analyses sur la performance de l’AFP dans le diagnostic du CHC incluant respectivement sept et dix études, la sensibilité combinée était de 66 et 51,9% avec une spécificité de 86 et 94%, et des aires sous la courbe (AUC) de 0,87 et 0,81 [165,171].

Un inconvénient majeur de l’AFP comme outil de surveillance est que les taux sériques sont influencés par l’activité de la maladie hépatique sous-jacente et par conséquent augmentés chez les patients présentant des taux élevés d’alanine-aminotransférase (ALAT), même en l’absence de CHC, comme le montre le HALT- C dans cette étude [132]. La divergence dans la sensibilité et la spécificité de l’AFP dans ces études est probablement liée à une variété de facteurs, comme des étiologies différentes, des critères d’inclusion et des seuils de positivité variables. La notion de seuils de positivité de l’AFP pour le dépistage de CHC sur un foie cirrhotique est importante à considérer. À des seuils de 10-20 ng/ml, la sensibilité diagnostique pour les tumeurs précoce est de seulement 48 % [90]. Des concentrations d’AFP élevées et supérieures à 400 ng/ml ont été retenues comme diagnostiques pour le CHC chez les patients atteints de cirrhose (recommandations de l’EASL) [49].

Cependant, le taux d’AFP est un peu élevé chez la femme enceinte ainsi que dans d’autres pathologies telles que les tumeurs embryonnaires de l’ovaire et le cancer du testicule.

1.3.2 Imagerie

L'amélioration du pronostic des CHC relève, au moins en partie, de leur détection à un stade précoce. Le diagnostic par des méthodes non invasives repose sur l'échographie, la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Le problème le plus difficile est représenté par le diagnostic de la nature d'une lésion focale dans un foie de cirrhose. En effet un CHC peut coexister avec des nodules ne présentant aucun caractère de malignité (nodules de régénération, nodules dysplasiques), une tumeur bénigne (angiome, hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique) ou des pseudos nodules en rapport avec des anomalies hémodynamiques. Le seul élément susceptible d'apporter un facteur de présomption en faveur d'un CHC est la mise en évidence d'un envahissement du système porte. En cas de doute, la biopsie permet de faire le diagnostic de la nature de la lésion.

➤ L'échographie

L'échographie est l'examen qui devrait découvrir le plus grand nombre de carcinomes hépatocellulaires puisqu'il s'agit de l'examen de dépistage utilisé lors de la surveillance semestrielle d'une cirrhose. Il doit donc être appliqué à la recherche de l'apparition de nouveaux nodules ou de la modification de l'aspect de nodules connus.

Après l'échographie conventionnelle, l'échographie de contraste n'est plus reconnue comme élément de diagnostic non invasif par les récentes recommandations internationales.

Elle demeure toutefois utile lors de la surveillance de cirrhose pour différencier un nodule de régénération d'un petit carcinome hépatocellulaire, ou lors de la ponction diagnostique ou du traitement percutané pour repérer avec certitude le nodule à ponctionner ou à traiter. L'échographie permet de détecter les nodules en précisant le nombre, la localisation selon la segmentation de Couinaud, la taille, les contours et l'échostructure. Les CHC nodulaires de taille inférieure à 3cm sont souvent hypo-échogènes homogènes sans liseré périphérique associé. Les nodules peuvent également être hyperéchogènes, traduisant une dégénérescence graisseuse, une hémorragie ou une dilatation sinusoïdale intra tumorale. Ils sont alors moins bien limités pouvant prendre un aspect en mosaïque, mélangeant des zones hypo et hyperéchogènes, en raison du cloisonnement de la tumeur par des septa fibreux.

La sensibilité de l'échographie pour la détection de CHC à un stade précoce a été rapportée de seulement 63 % dans ce contexte [32].

Le diagnostic des petits nodules de CHC peut être difficile, du fait de la difficulté de différencier les lésions bénignes des lésions malignes dans le contexte de la cirrhose nodulaire.

De plus, l'échographie dépend de l'opérateur et a une sensibilité limitée chez les patients obèses.

Le doppler pulsé permet de différencier le CHC des nodules de régénération, des nodules dysplasiques et des angiomes qui n'ont pas de signal doppler.

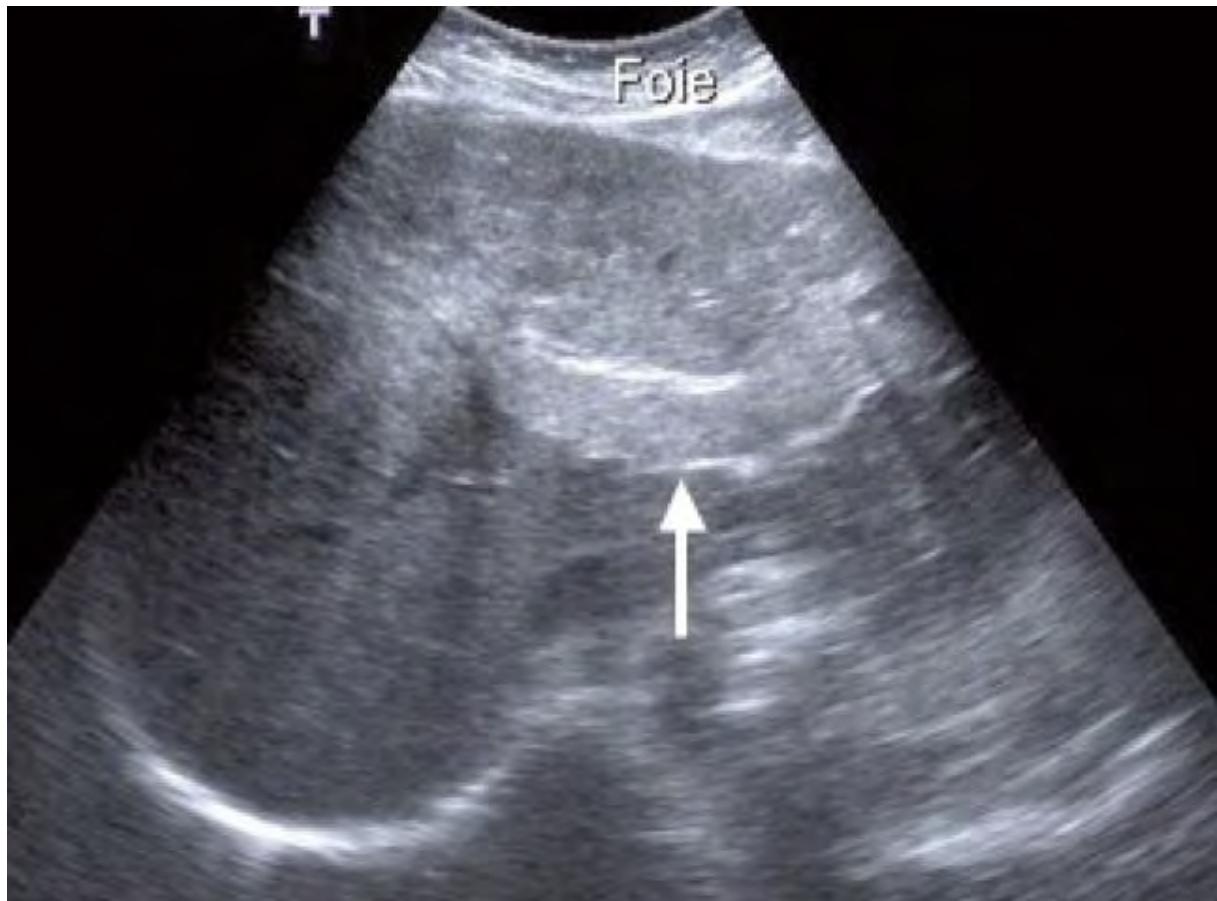


Figure 11 : Carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique [28]

➤ La TDM

L'exploration hépatique dans le cadre du diagnostic de carcinome hépatocellulaire doit comprendre quatre phases : une phase sans injection de produit de contraste et trois phases après injection de produit de contraste l'une au temps artériel (30 à 35 secondes après le début de l'injection), une au temps portal (75 à 90 secondes) et une au temps tardif (3 minutes). La phase portale doit couvrir l'ensemble de la cavité abdominale et pelvienne afin de faire le bilan d'extension et de rechercher des signes d'hypertension portale. Une exploration thoracique devra être faite lors de la phase artérielle.

Avant l'injection de produit de contraste iodé, le CHC est habituellement hypodense. Plus rarement, il apparaît isodense par rapport au parenchyme hépatique, dépisté alors sur les modifications des contours. Le nodule de CHC peut apparaître hyperdense en cas d'hémorragie intra-nodulaire récente ou lorsqu'il survient sur un foie de surcharge stéatosique.

L'aspect caractéristique du CHC est la vascularisation du nodule, due à la néo-angiogenèse artérielle qui progressivement va substituer une vascularisation artérielle à la vascularisation portale du nodule de régénération. Ainsi, le carcinome hépatocellulaire dans sa forme typique montre une hyper-vascularisation à la phase artérielle suivie d'une hypodensité à la phase portale et/ou à la phase tardive. Cet aspect d'hypodensité définit le lavage lésionnel (ou wash out). Le lavage lésionnel est défini comme une hypodensité comparativement au parenchyme avoisinant survenant au temps portal et/ou au temps tardif, et faisant suite à une hypervasculisation artérielle. Cette définition est importante car elle est un des éléments clés du diagnostic non invasif de CHC tels qu'édicte par les recommandations internationales. Cet aspect typique est d'autant plus fréquent que la lésion a une taille supérieure à 2 centimètres.

Il existe cependant des atypies de nombre, de forme ou de rehaussement. Ainsi le CHC peut être d'emblée multinodulaire. Il peut être hypo- ou isodense au temps artériel ou au temps portal, ne présentant pas ainsi le rehaussement caractéristique. Enfin, il existe des formes infiltratives, souvent mal limitées et dans ce cas souvent peu hypervascularisées à la phase artérielle. Ces atypies représentent 15 à 20 % des carcinomes hépatocellulaires.

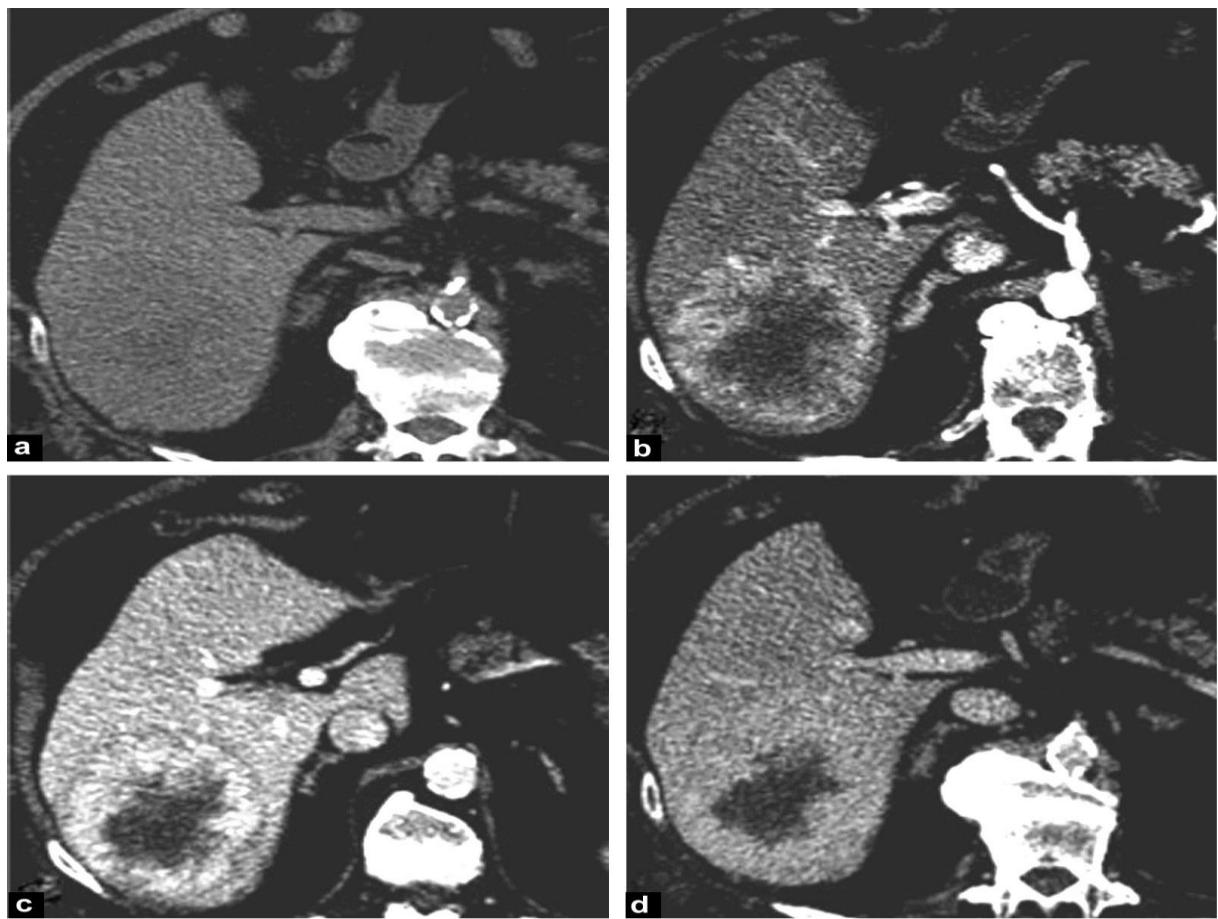


Figure 12 : Carcinome hépatocellulaire sur foie sain. Scanner sans (a) puis après injection de produit de contraste iodé aux temps artériel(b), portal (c) et tardif (d). [28]

➤ L'IRM

La détection précoce des nodules dysplasiques avec de petites zones de CHC est fondamentale pour un traitement efficace. C'est pourquoi, une imagerie plus performante est recommandée à partir d'un scanner multi-détecteurs à 4 phases ou d'une IRM renforcée par contraste dynamique.

L'IRM demeure l'examen le plus performant pour la détection et la caractérisation des différents nodules sur cirrhose. L'exploration comprendra une acquisition en spin écho rapide pondéré T2 avec saturation de graisse (la saturation de graisse permettant d'augmenter le contraste lésionnel), une séquence en écho de gradient T1 en phase et en opposition de phase afin de rechercher une composante graisseuse de la tumeur, une acquisition en diffusion avec un b à environ 600 mm/sec 2 pour améliorer la détection des petites lésions et aider à la caractérisation, des séquences T1 avec suppression de graisse sans injection, puis après injection et acquisition aux temps artériel, portal et tardif. Dans l'idéal, s'il existe une ascite abondante, celle-ci doit être ponctionnée au préalable afin de limiter les artefacts de mouvements.

La sensibilité de l'IRM standard à base de gadolinium est d'environ 90%, avec une spécificité d'au moins 95% pour la détection d'un CHC supérieur à 2 cm de diamètre [168]. L'IRM dynamique apparaît supérieure à la TDM pour la détection de CHC nodulaire [79], mais sa sensibilité est fortement affectée par la taille de la lésion, soit jusqu'à 30% dans le cas de lésions de moins de 2 cm [43].

Des agents de contraste spécifiques ont été développés pour améliorer la sensibilité de l'IRM pour le CHC. Ainsi, l'IRM améliorée pourrait être plus sensible pour les lésions inférieures à 1 cm [78].

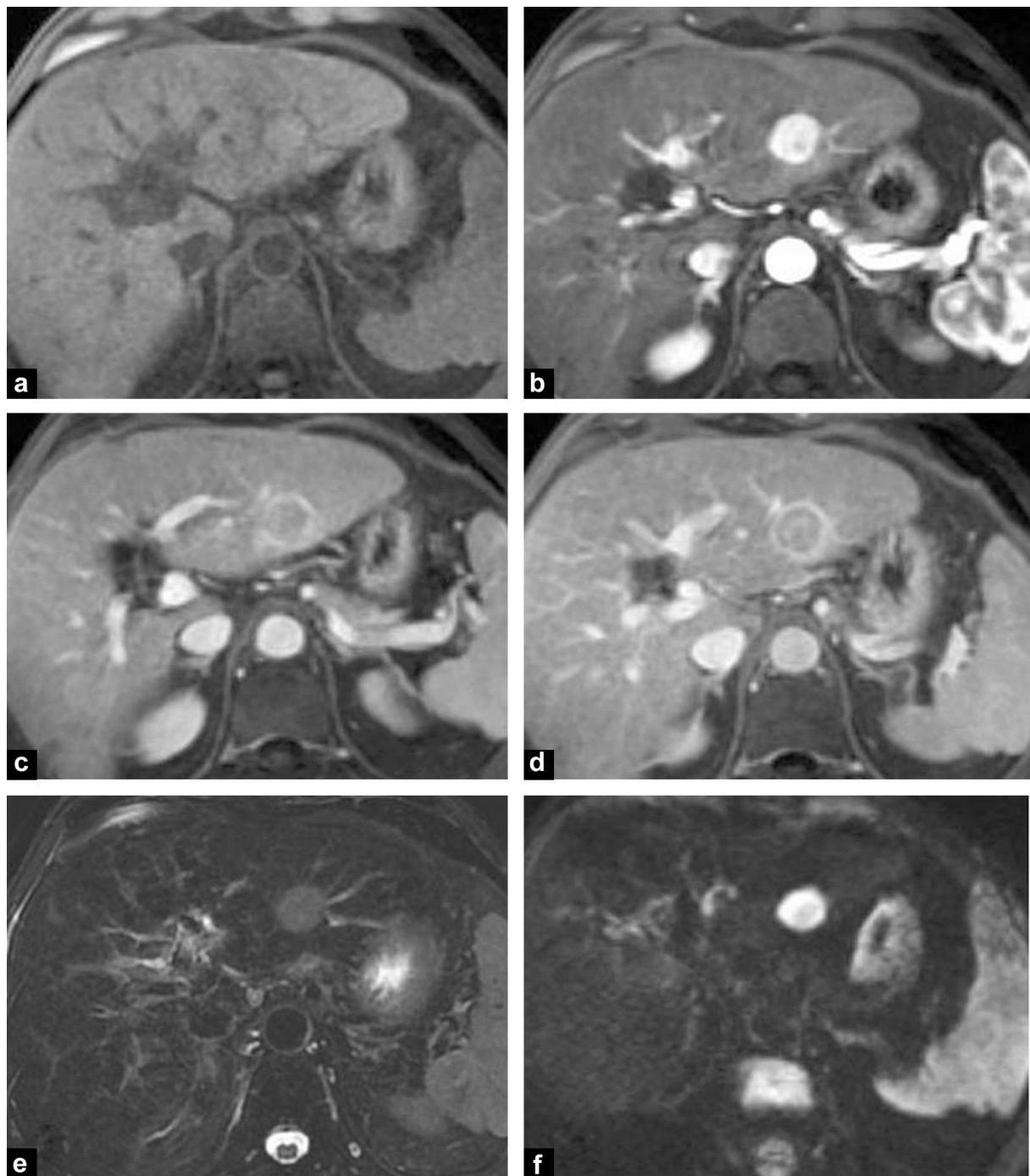


Figure 13 : Carcinome hépatocellulaire typique sur cirrhose. IRM. Séquences pondérées T1 avec saturation du signal de la graisse sans (a) puis après injection de gadolinium aux temps artériel (b), portal (c), tardif (d) ; séquences pondérées T2 (e) et diffusion (f). [28]

1.3.3 La ponction biopsie hépatique

La ponction biopsie intratumorale n'est indiquée que lorsque le diagnostic de CHC n'est pas évident après évaluation clinique, biologique et morphologique [151]. La réalisation d'une biopsie ne peut être contre indiquée si le TP est inférieur à 50% et/ou le taux de plaquettes est inférieur à 100000/mm³.

Elle n'est donc possible que chez un nombre restreint de patients atteints de cirrhose.

Il faudrait que la zone à ponctionner soit bien repérée échographiquement (sans risque de blessure vasculaire ou vésiculaire) et qu'il existe, entre la tumeur et l'orifice d'entrée de l'aiguille, une zone de parenchyme non tumoral susceptible de faire l'hémostase. La biopsie doit être faite au travers d'une épaisseur notable de parenchyme non tumoral et, surtout si une transplantation est envisagée, avec une protection du trajet pariétal (aiguille co-axiale).

La biopsie utilisant des aiguilles de 14 à 18 G, qui fournit un matériel tissulaire permettant une analyse histologique, doit être préférée à la ponction aspiration à l'aiguille fine de 20 à 25 G qui ne permet qu'une analyse cytologique. Il est essentiel, chaque fois que c'est possible, de comparer des fragments de foie tumoral et non tumoral [163].

L'étude anatomo-pathologique 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 et 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), l'invasion vasculaire et éventuellement un phénotypage avec des marqueurs d'agressivité (CK7, CK19).

En pratique, il est important de noter qu'une biopsie « négative » n'élimine pas le diagnostic de CHC.

1.3.4 Les autres biomarqueurs

D'autres marqueurs ont été étudiés afin d'améliorer la sensibilité et la spécificité du dépistage précoce du CHC.

- L'AFP glycosylée (fraction L3)

L'AFP existe sous la forme de trois glycoformes, chacune ayant une capacité de liaison différente pour la lectine de l'agglutinine culinaire (LCA): AFP-L1 (fraction non liante), AFP-L2 (faible fraction de liaison) et AFP-L3 (fraction de liaison). L'AFP-L1 est augmentée dans l'hépatite chronique et la cirrhose du foie, alors que l'AFP-L3 est spécifiquement augmentée dans le CHC. L'AFP-L3 est dérivée uniquement de cellules cancéreuses, avec des concentrations bien correlées au taux d'AFP, mais avec une spécificité supérieure, d'où son intérêt [146].

Pour la détection du CHC, le seuil d'AFP-L3 actuellement utilisé est de 10%. Une vaste étude prospective multicentrique a rapporté que la spécificité approche de 92%, mais une sensibilité d'environ 37% de ce seuil pour le CHC à n'importe quel stade [148].

L'intérêt de l'AFP-L3 dans la prédition précoce de la survenue d'un CHC chez les patients ayant une infection chronique par le VHB ou le VHC a été évalué dans une étude japonaise. Chez des sujets avec des concentrations faibles d'AFP et sans résultat échographique suspect, une élévation de la hs-AFP-L3 permettait de prédire le développement du CHC un an avant le diagnostic (34,3 % des patients) [147].

Ainsi, la faible sensibilité de l'AFP-L3 limite son potentiel en tant que biomarqueur pour le CHC, même si sa spécificité est extrêmement élevée. Par ailleurs, l'AFP-L3 n'est généralement pas détecté lorsque les niveaux d'AFP sont <20 ng /ml, ce qui rend son dosage non pertinent pour le diagnostic de CHC chez les patients ayant une concentration totale en AFP <20 ng /ml [158].

- La des-gamma-carboxyprothrombine (DCP)

La des-gamma-carboxyprothrombine (DCP), également connue sous le nom de prothrombine induite en l'absence de vitamine K II (PIVKA II), est un autre marqueur sérique utilisé pour la surveillance des patients à risque et le diagnostic des CHC, y compris dans les premiers stades [94]. La protéine PIVKA-II est une forme immature de la prothrombine aussi connue sous le nom de DCP. Elle est formée par un défaut de gamma-carboxylation de la prothrombine. En l'absence de vitamine K ou lorsque son action est inhibée, la PIVKA-II ou DCP est libérée dans le sang. Des concentrations sériques et tissulaires anormalement élevées

de PIVKA-II ont été associées à la présence d'une invasion tumorale micro-vasculaire [69], qui est un facteur de risque majeur de récidive tumorale et de mortalité du CHC malgré l'absence de définition consensuelle [134]. Plusieurs études ont évalué l'intérêt diagnostique chez les patients atteints de CHC, des concentrations sériques élevées de DCP ou PIVKA-II, seules ou en association avec l'AFP, principalement dans les pays asiatiques [155]. Les études dans les populations occidentales sont encore rares, aux Etats Unis ou en Europe. Différentes valeurs de seuil de détection ont été rapportées entre 40 et 150 mAU/mL avec des sensibilités diagnostiques variant de 29 % à 89 % et des spécificités autour de 87-95 % pour le DCP dans le diagnostic de CHC [61]. Les valeurs seuils en Europe semblent nettement supérieures au seuil de 40 mAU/mL utilisé dans les pays asiatiques. Malgré une bonne spécificité, la sensibilité semble trop faible pour un dépistage en masse du CHC. D'autres études avec une taille d'échantillons plus grande sont nécessaires pour confirmer ces valeurs seuils [127].

Cependant, comme pour l'AFP, plusieurs facteurs ont été décrits pour influencer les concentrations sériques du marqueur : le sexe, l'origine ethnique, l'étiologie de la maladie du foie, l'insuffisance hépatique et surtout le stade du cancer. La présence d'une maladie hépatique avancée ainsi qu'une albuminémie diminuée, un rapport ASAT/ ALAT élevé ou une sévérité attestée par un score Child-Pugh élevé ont été associés à des concentrations modérément élevées de DCP chez les patients témoins atteints d'hépatite chronique ou fibrose avancée sans CHC [147].

En revanche, les concentrations de DCP ne différaient pas avec la gravité de la cirrhose chez les patients atteints de CHC suggérant que le bio-marqueur DCP pourrait être un marqueur plus objectif de CHC quelle que soit la gravité de la cirrhose [149].

Certaines études ont étudié la performance diagnostique combinée des trois bio-marqueurs non invasifs les plus utilisés dans le CHC, à savoir l'AFP, l'AFP-L3 et le DCP.

En effet, certaines tumeurs peuvent sécréter l'AFP seule, tandis que d'autres ne sécrètent que le DCP, les deux marqueurs ou aucun des deux. En comparant 164 patients européens atteints de CHC à 422 sujets atteints d'une maladie hépatique chronique, une augmentation significative des concentrations sériques de l'AFP a été trouvée chez les patients atteints de CHC avancé et d'hépatite virale, tandis que la DCP était plus fréquemment élevée chez les patients atteints de CHC de stade précoce ou un CHC développé sur une NASH [127].

Cependant, aucun des deux paramètres, s'il était considéré seul, ne pouvait identifier indépendamment plus de 30 % des patients atteints de CHC ; mais l'association de l'AFP à un

seuil de 10 ng/mL et de DCP à un seuil de 5 ng/mL a montré une sensibilité de 55 % pour le CHC à un stade précoce et de 78 % pour tous les stades [48].

Une augmentation de la sensibilité jusqu'à 84 % a été observée en ajoutant l'AFPL3 [58].

❖ Les bio-marqueurs génétiques

Des bio-marqueurs génétiques ont été décrits récemment et sont en cours d'évaluation. Une classification moléculaire du CHC, basée sur les signatures génétiques ou des anomalies moléculaires, est de description récente et prometteuse pour une amélioration de la prise en charge des patients. Cependant, elle n'est pas suffisamment avancée pour être appliquée à la pratique clinique. Un certain nombre de voies de transduction de signal ont été reconnues comme des acteurs critiques de la pathophysiologie de la carcinogenèse hépatique. Les principales sont la voie Wnt/β-caténine, les voies impliquant la protéine p53 ou la protéine du rétinoblastome pRb1, la voie de la protéine-kinase activée par un mitogène (MAPK), la voie Ras/AKT/STAT, les mécanismes de réponse au stress cellulaire, comme les protéines de choc thermique, et les voies de signalisation impliquant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF) et le TGF- β (« transforming growth factor- β ») [6].

1.4 STRATEGIE DIAGNOSTIQUE DU CHC

Le diagnostic précoce est crucial pour faire bénéficier aux patients des traitements curatifs que sont la résection chirurgicale, l'ablation par radiofréquence et la transplantation hépatique. Ainsi, il est recommandé de faire une surveillance des patients cirrhotiques par échographie abdominale tous les 6 mois, pour un dépistage précoce du CHC.

La référence est constituée par l'examen histologie d'une pièce de biopsie de la lésion tumorale. Cependant, du fait de son caractère invasif, mais aussi de la performance des examens d'imagerie, des algorithmes diagnostiques pour le CHC, ont été établis et validés par les sociétés savantes. Ceux-ci reposent actuellement sur des caractéristiques radiologiques typiques dans l'imagerie par contraste dynamique, tandis que l'utilisation de l'α-foetoprotéine (AFP) comme outil indépendant pour la surveillance du CHC n'est pas recommandée par les directives actuelles en raison de sa faible sensibilité et spécificité. D'autres bio-marqueurs sériques et des sous-classifications histo-moléculaires basées sur des signatures ou des anomalies génétiques sont prometteurs pour une amélioration de la prise en charge des patients. Les critères diagnostiques ont fait l'objet de recommandations par de grandes sociétés scientifiques d'hépatologie. Selon l'EASL (2012), le diagnostic de CHC chez un patient

cirrhotique, pouvait être retenu devant une lésion nodulaire de plus de 2 cm présentant un caractère hypervasculaire avec « wah-out » au scanner ou à l'IRM, tandis que pour les lésions comprises entre 1 et 2 cm, deux techniques d'imagerie (scanner et IRM), sont nécessaires au diagnostic. Les lésions de moins de 1 cm doivent bénéficier d'une surveillance. Ainsi une échographie de contrôle doit être réalisée chaque 3 mois [49].

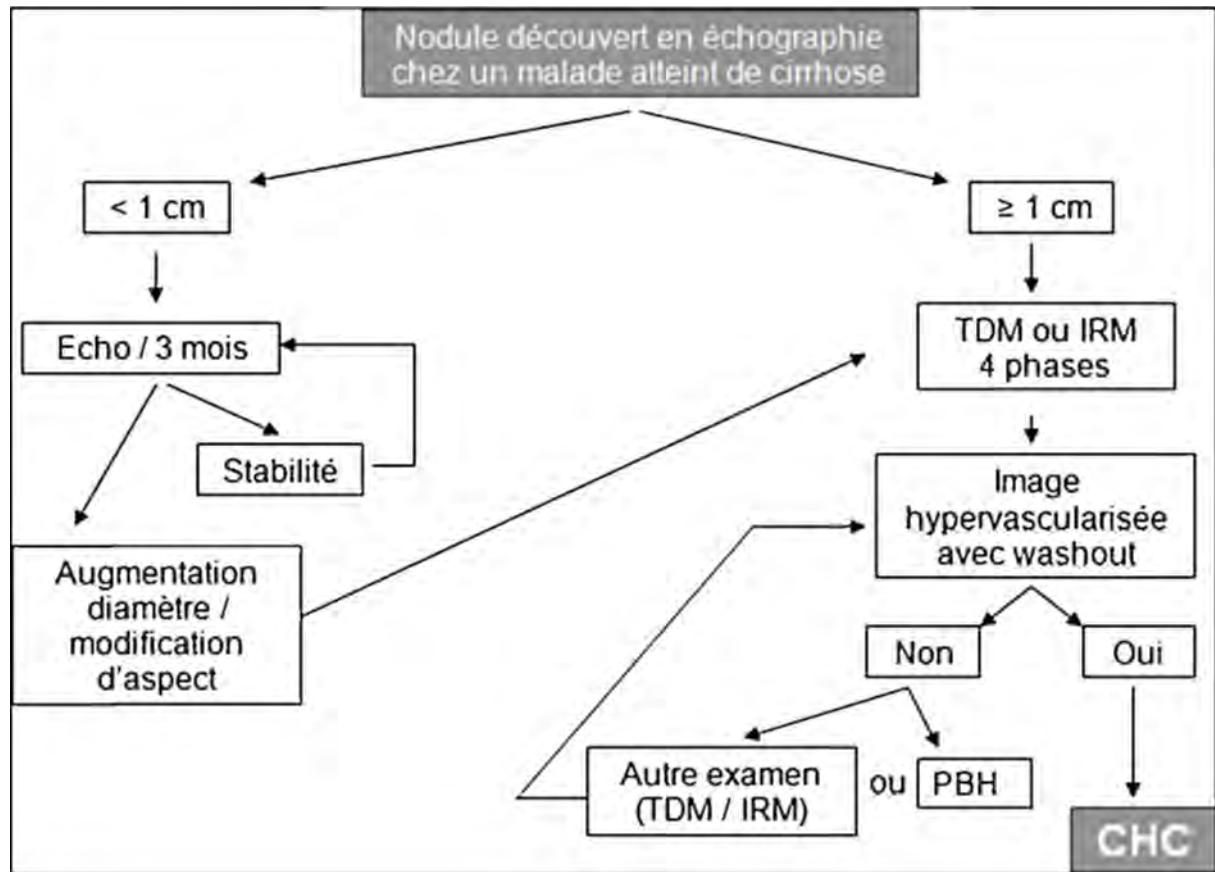


Figure 14 : Stratégie de dépistage du carcinome hépatocellulaire

2. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

2.1 TUMEURS BENIGNES

La découverte est habituellement fortuite à l'échographie. Leur diagnostic repose sur les données de l'imagerie et à défaut sur les résultats de la biopsie hépatique.

2.1.1 Adénome

Il s'agit d'une prolifération bénigne d'hépatocytes dans l'architecture du foie. Elle est hypervascularisée avec des vaisseaux qui peuvent se rompre, elle est le plus souvent encapsulée et présente une dysplasie dans 10% des cas avec évolution vers le cancer dans moins de 1 % des cas. Elle survient chez la jeune femme sous oestroprogesteratifs au long cours.

A la Clinique l'adénome est symptomatique dans 50% des cas avec un syndrome dououreux abdominal de l'hypochondre droit (tumeur saignant avec hémorragies et nécroses). L'échographie montre une tumeur discrètement hypoéchogène. Le scanner montre avant injection une lésion hypo ou isodense et après injection une hypervasculisation homogène immédiate. L'IRM montre un très discret hyposignal sans hypersignal central.

2.1.2 Angiomes

Il s'agit d'une lésion vasculaire correspondant à la prolifération de cellules endothéliales, s'organisant pour limiter des foyers vasculaires remplis de sang. Elles sont souvent accolées à une veine sus-hépatique.

Le diagnostic repose sur :

- l'échographie : la lésion est hyperéchogène, homogène, ronde bien limitée souvent accolée à une veine sus-hépatique. C'est une zone hyperéchogène bien délimitée mais moins nette si le volume est important.
- le scanner : la lésion est hypodense avant injection et après injection il y a une opacification tardive à point de départ périphérique.

Deux caractères sémiologiques permettent cependant de le distinguer d'un hépatocarcinome: d'une part, sur la spirale artérielle, son rehaussement est beaucoup plus intense que celui d'un hépatocarcinome il est de type artériel identique à l'aorte et d'autre part il suit le rehaussement aortique à tous les stades de l'injection, c'est-à-dire à la phase portale comme à la phase tardive.

- l'IRM permet le diagnostic des angiomes atypiques avec un hypersignal très intense en T2.

2.1.3 Hyperplasie nodulaire focale

C'est une tumeur rare caractérisée par un centre fibreux (avec des artères) d'où partent des cloisons fibreuses constituant des nodules.

L'échographie montre un aspect variable : le plus souvent la lésion est isoéchogène, parfois hypoéchogène, rarement hyperéchogène mais bien limitée et homogène (critères de bénignité).

Le scanner montre avant injection une tumeur hypo ou isodense et après injection une hypervasculisation précoce d'un bloc avec image de cicatrice centrale ne prenant pas le produit de contraste.

L'IRM montre un hyposignal avec cicatrice fibreuse centrale hyperintense en T2 qui fait le diagnostic.

2.1.4 Kystes

Ils se caractérisent par une absence de symptômes cliniques sauf en cas de complications. L'échographie montre une lésion anéchogène.

2.2 CANCERS SECONDAIRES

Le foie est l'organe le plus atteint par la dissémination des cancers : plus d'un tiers de tous les cancers donnent des métastases hépatiques [151].

Le diagnostic est facile dans le cas du bilan d'extension ou la surveillance d'un cancer primitif connu et difficile si la localisation hépatique est révélatrice.

L'examen fondamental est l'échographie hépatique. Elle permet de mettre en évidence dans le foie une ou plusieurs masses dont l'échogénicité diffère du reste du parenchyme, la masse peut être hypervascularisée et/ou hypoéchogène ; l'aspect le plus typique est celui d'une image en cocarde.

Les autres examens d'imagerie présentent le même intérêt que l'échographie hépatique.

La ponction biopsie hépatique, en l'absence des contre-indications habituelles permet seule le diagnostic de certitude.

Divers examens complémentaires pourront être pratiqués à la recherche du cancer primitif.

2.3 PARASITOSES HEPATIQUES

2.3.1 Abcès du foie

Le diagnostic différentiel se pose en cas de forme pseudo suppurative de CHC. La ponction à l'aiguille fine après repérage échographique de l'abcès collecté fait le diagnostic en ramenant un pus dont les caractères macroscopiques sont variables selon l'étiologie.

2.3.2 Les distomatoses hépatobiliaires

Le diagnostic différentiel se pose dans les formes cliniques de distomatoses à *Fasciola hepatica* (ce sont les formes pseudosuppuratives).

3. BILAN D'EXTENSION

Les CHC sont des tumeurs dont l'évolution reste très longtemps locorégionale avec des métastases assez rares et plutôt tardives. Le bilan d'extension est donc surtout focalisé sur l'extension intrahépatique. La recherche de diffusion à distance apprécie la région du hile hépatique à la recherche de ganglions métastatiques, les surrénales (siège assez fréquent de métastases), les os et les poumons.

3.1 EXTENSION LOCO REGIONALE

Il consiste à évaluer le volume de la tumeur (taille et nombre), l'extension locale à l'un ou aux deux lobes hépatiques, l'extension vasculaire (branches et tronc porte). Pour se faire, l'échographie reste l'examen essentiel.

L'envahissement le plus fréquent est l'envahissement vasculaire. La micro-invasion vasculaire n'est pas accessible en imagerie. Elle est proportionnelle à la taille de la tumeur.

L'existence de nodules satellites d'une tumeur volumineuse est un signe de cet envahissement micro-vasculaire [28]. L'envahissement le plus fréquemment rencontré est l'envahissement portal. Le thrombus tumoral peut présenter les mêmes caractéristiques que la tumeur, à savoir un aspect hypervascularisé au temps artériel et un lavage lésionnel au temps portal. L'envahissement vasculaire du tronc porte peut se manifester par une fistule artéio-portale. Ainsi, la découverte d'une fistule artéio-portale chez un patient cirrhotique, même si elle peut être de cause non tumorale, doit inciter à rechercher un carcinome hépatocellulaire ; ce d'autant que la tumeur peut être principalement endoportale, avec une masse parenchymateuse de très petite taille et volontiers de forme infiltrative, et donc plus difficile à identifier. À l'opposé, le thrombus associé à un carcinome hépatocellulaire n'est pas forcément tumoral. Il peut être cruorique, et donc de pronostic différent. Pour différencier thrombus cruorique et tumoral, on cherchera à mettre en évidence une vascularisation dans le thrombus qui sera en faveur d'un envahissement tumoral. Celle-ci peut être recherchée en échographie de contraste ou en scanner et IRM sur les séquences après injection de produit de contraste. En cas de doute, une biopsie dans le thrombus d'une des branches porte est possible pour préciser la nature du thrombus. L'envahissement des veines sus-hépatiques est plus rare mais doit être systématiquement recherché. Il peut atteindre la veine cave inférieure. L'envahissement biliaire est lui aussi rare. Il existe toutefois des formes avec un développement endobiliaire prédominant. L'hépatopathie sous-jacente, l'aspect de masse endobiliaire plutôt que d'infiltration doit faire suspecter le diagnostic de CHC plutôt que de cholangiocarcinome.

Seule la biopsie permettra un diagnostic de certitude. L’envahissement de la capsule hépatique et des structures de voisinage (notamment pariétales) doit être recherché bien que peu fréquent.

3.2 ENVAHISSEMENT A DISTANCE

Les métastases sont principalement pulmonaires, ganglionnaires abdominales et osseuses. Toutefois, la nature envahie ou non des adénopathies notamment hilaire doit être considérée avec prudence car les adénopathies inflammatoires sont fréquentes en cas d’étiologie virale.

Ainsi donc le bilan comporte un examen physique des aires ganglionnaires (Troisier), une TDM thoraco abdomino pelvienne, une scintigraphie osseuse en cas de signe d’appel [131].

4. BILAN PRE THERAPEUTIQUE

4.1 L’ETAT DU FOIE NON TUMORAL

L’état histologique du foie non tumoral, c’est-à-dire le degré de fibrose, doit être connu. Il faut rechercher la cause de l’hépatopathie, les indications thérapeutiques pouvant dépendre de l’étiologie. En cas de fibrose sévère, cirrhose ou score Metavir F3, il convient d’évaluer la sévérité de l’hépatopathie : évaluation clinique, biologique (TP, albuminémie, bilirubinémie, ALAT/ASAT), détermination du score de Child-Pugh (tableau I) en cas de cirrhose, détermination du score MELD (Model for End-stage Liver Disease) si une transplantation est envisagée, recherche de signes d’hypertension portale (endoscopie, échographie Doppler, numération plaquettaires). Lorsqu’une résection est envisagée, certains tests « fonctionnels » peuvent être réalisés : clairance du vert d’indocyanine, évaluation de l’hypertrophie du futur foie restant au décours d’une embolisation portale et en l’absence de signes endoscopiques d’hypertension portale une mesure de la pression portale par cathétérisme sus-hépatique [16,131].

Tableau I : classification de Child-Pugh

	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine (μmol/l)	<35	35-50	>50
Albumine (g/l)	>35	28-35	<28
TP	>50%	40-50%	<40%
INR	<1.7	1.7-2.2	>2.2
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1 ou 2)	Sévère (stade 3 ou 4)

Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du nombre total des points

Child A : score à 5-6 points

Child B : score à 7-9 points

Child C : score à 10-15 points

4.2 L'ETAT GENERAL

- L'état général et l'activité doit être évalué (grade OMS) ;
- Les comorbidités et carcinomes liés au terrain doivent être recherchés, en particulier en cas de cirrhose alcoolique et/ou de tabagisme associé, notamment si une transplantation est envisagée : insuffisance cardiaque et respiratoire, carcinomes broncho-pulmonaires, ORL et du tractus digestif supérieur.
 - Les éléments du syndrome dysmétabolique (HTA, diabète, dyslipidémie) et ses complications (en particulier les coronaropathies), doivent être recherchés car fréquemment associés au CHC et sources possibles de difficultés dans la prise en charge (risque opératoire, traitement par antiagrégants plaquettaires, stents actifs...) ;
 - Une évaluation préopératoire en concertation avec l'anesthésiste (EFR, gazométrie, ECG, échocardiographie, scintigraphie myocardique...) doit être effectuée si la chirurgie est envisagée. Les contre-indications au sorafenib doivent être recherchées en cas d'orientation vers un traitement palliatif. Si une chimioembolisation par doxorubicine est envisagée, une échocardiographie doit être effectuée.

4.3 CLASSIFICATIONS

Les classifications pronostiques des carcinomes hépatocellulaires sur cirrhose sont nombreuses.

Cependant la plus utilisée est la classification de la BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) qui sert actuellement de base à toutes les études thérapeutiques. Elle prend en compte l'état général du patient (selon la classification de l'OMS), le stade de la cirrhose (selon la classification de Child-Pugh) et des critères tumoraux : nombre, localisation et taille des nodules tumoraux, thrombose porte et métastases extrahépatiques (tableau II). Elle permet de reconnaître aisément les formes très sévères (stades terminaux), définies soit par une atteinte de l'état général (OMS stade 3, 4), soit par une cirrhose sévère (stade C de Child-Pugh) qui ne relèvent que de soins de confort. Les formes de début sont définies par un bon état général, une cirrhose bien compensée et un à trois nodules tumoraux de petite taille ; ces formes de bon pronostic peuvent bénéficier de traitements à visée curative. Les formes dites « intermédiaires » sont surtout caractérisées par une maladie plurifocale et peuvent bénéficier de traitements locorégionaux, particulièrement des chimioembolisations. Enfin, le stade dit «avancé » est marqué par un état général correct et une cirrhose peu décompensée mais avec une maladie soit métastatique (aux ganglions ou à des organes), soit compliquée d'une thrombose porte. Ce stade qui, jusqu'à il y a peu, n'avait pas de traitement reconnu, est l'indication actuelle des thérapies ciblées.

Tableau II : Classification BCLC

Stade		OMS	Tumeur	Okuda	Fonction hépatique
Précoce	A1	0	Unique, <5cm	I	HTP(-), bili N
	A2	0	Unique, <5cm	I	HTP(+), bili N
	A3	0	Unique, <5cm	I	HTP(+), bili>N
	A4	0	3 lésions, <3cm	I-II	HTP(+), Child A-B
Intermédiaire	B	0	Multinodulaire	I-II	Child A-B
Evolué	C	1-2	Invasion vx, métas	I-II	Child A-B
Terminal	D	3-4	Indifférente	III	Child C
Stade A et B tous les critères doivent être remplis Stade C et D un seul critère suffit					

En dehors de tout traitement, la survie globale est supérieure à 60 mois chez les patients présentant un CHC de stade A selon la classification BCLC, alors qu'il est de 11 mois pour le stade C et inférieur à 3 mois pour le stade D [49].

La classification du CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) prend en compte quatre paramètres (la sévérité de la cirrhose appréciée par la classification de Child-Pugh, la taille et la morphologie tumorale, l'état du tronc porte et le taux d'AFP) et donne un score associé à un pronostic médian (tableau III) [131,127].

Tableau III: Classification Cancer of the Liver Italian Program

Clip 1= 0 ; Clip 2= 1 ; Clip 3= 2 ; Clip 4= 3 ; Clip 5= 4 à 6

Critères	Score		
	0	1	2
Child-Pugh	A	B	C
Morphologie Tumeur	Unilobulaire avec Extension <50%	Multinodulaire avec Extension <50%	Massive ou extension >50%
AFP (ng/ml)	<400	>400	---
Thrombose Porte	Non	Oui	---

La classification d'Okuda (tableau IV) quant à elle distingue trois stades. Cette classification utilise des critères purement hépatologiques (ascite, bilirubinémie, albuminémie) et un critère tumoral (masse tumorale par rapport au volume hépatique total) [9].

Tableau IV: Classification de Okuda

Critères	Score	
	0 point	1 point
Taille de la tumeur/taille foie	<50%	>50%
Ascite	-	+
Albuminémie (g/l)	>30	<30
Bilirubinémie (mg/l)	<30	>30

V. TRAITEMENT

Les buts du traitement sont : guérir la maladie ou ralentir sa progression, améliorer la survie et la qualité de vie du malade, prévenir les récidives tumorales. La chirurgie et les procédés de destruction focalisée (alcoolisation et radiofréquence) visent à éradiquer la tumeur. D'autres consistent à contrôler l'évolution tumorale, ce sont les traitements intra-artériels et médicaux. La difficulté tient au fait qu'il faut tenir compte des 2 maladies du CHC d'une part et de la cirrhose d'autre part qui chacune a son propre impact sur la survie.

1. TRAITEMENTS CURATIFS

1.1 TRANSPLANTATION HEPATIQUE

La transplantation hépatique réalise une hépatectomie totale permettant de traiter la maladie tumorale et la maladie de foie sous-jacente. La survie à 5 ans dans cette indication est proche de 70 % et le taux de récidive se situe aux environs de 15 % [21].

Bien entendu, les indications de transplantation sont limitées pour réduire les risques de récidives. La mortalité péri-opératoire et à un an est estimée à respectivement 3% et moins de 10% [49].

Malheureusement, il existe une pénurie de greffons issus de donneurs cadavériques, ce qui impose une sélection très stricte des patients atteints de carcinome hépatocellulaire pouvant accéder à la transplantation hépatique en réservant cette indication aux patients ayant la meilleure espérance de vie.

Jusqu'à récemment, la majorité des équipes utilisait les critères de Milan : une tumeur de taille inférieure à 5 cm ou au plus trois tumeurs de moins de 3 cm. Certaines équipes ont utilisé des critères plus élargis sans que cette extension ne semble associée à un plus mauvais pronostic et une grande étude rétrospective semble le confirmer [104]. Les indications actuelles ont donc tendance à s'élargir, en utilisant les critères « up to seven » : la transplantation semble raisonnable chez des patients pour lesquels la somme du nombre de tumeurs et du diamètre en centimètres de la plus grosse tumeur ne dépasse pas le chiffre 7.

Deux questions restent sans réponse claire.

La première est celle du contrôle de la maladie pendant la période d'attente. Il est indiqué si le délai d'attente est supérieur à 6 mois. Plusieurs options sont possibles : destruction percutanée de la tumeur, résection chirurgicale d'attente (idéalement sous cœlioscopie pour simplifier le geste secondaire de transplantation), chimioembolisation.

La seconde est celle de la possibilité de ramener dans les critères une maladie qui ne permettait pas d'emblée une transplantation du fait, soit d'une tumeur trop volumineuse, soit d'un nombre de nodules trop important. Certaines équipes en sont très partisanes mais les résultats des études, en général rétrospectives, et leur interprétation restent très controversés. Il existe un manque évident d'études randomisées.

1.2 RESECTION HEPATIQUE

Après la transplantation hépatique, c'est la meilleure option. Elle nécessite une fonction hépatique conservée (score Child-Pugh A) et que l'hypertension portale ne soit pas trop importante. Cette dernière est estimée au mieux par la mesure du gradient porto-sus hépatique par cathétérisme de la veine hépatique. La taille de la tumeur, voire le nombre de tumeurs ne sont réellement des obstacles, tant que la taille du foie résiduel non tumoral demeure supérieure à 1 % de la masse corporelle [25]. Il est souvent nécessaire de recourir à l'embolisation portale de la région qui sera réséquée afin d'obtenir une hypertrophie du foie restant qui rendra alors l'intervention possible. Cette hypertrophie peut être rapide même sur un foie pathologique. Elle retarde de quelques semaines le traitement sans que la régénération hépatique désirée ne stimule la croissance tumorale. Dans ces conditions, la mortalité postopératoire est de moins de 5 %, et les taux à 5 ans de survie globale et sans récidive sont respectivement d'environ 50 % et 30 % [136 ;131].

Cependant, les patients proposés pour une résection chirurgicale sont soigneusement évalués pour déterminer la resécabilité. Cette évaluation est basée sur des considérations anatomiques, la fonction hépatique et l'état général du patient.

Le succès d'une hépatectomie partielle dépend de la capacité à réaliser une résection complète avec des marges négatives tout en ayant un foie restant capable d'assurer ses fonctions.

1.3 TRAITEMENTS PERCUTANES

1.3.1 Injections percutanées

Leur principe est simple puisqu'il s'agit d'injecter dans la tumeur un produit localement毒ique. Il s'agit essentiellement d'alcool à 98 % ou d'acide acétique. L'acide acétique aurait l'avantage de mieux diffuser dans la tumeur. Ces injections sont réalisées sans anesthésie générale et peuvent être menées au cours d'une brève hospitalisation ou d'une hospitalisation de jour. Le volume maximal à injecter par séance est fonction du diamètre de la tumeur. Plusieurs injections sont en général nécessaires à un intervalle de 1 semaine. Cette technique permet la destruction totale de la tumeur dans plus de 80 % des cas ; le risque de récidive est semblable à celui observé avec la chirurgie de résection. Leur efficacité est limitée aux tumeurs de 2 à 3 cm de diamètre au maximum [131].

1.3.2 Radiofréquence

Cette technique est actuellement très utilisée [96]. Sous contrôle échographique et usuellement sous anesthésie générale, une sonde est positionnée au centre de la tumeur et la radiofréquence permet de « chauffer » la tumeur. Il existe plusieurs types de sondes (aiguille unique, aiguilles multiples s'ouvrant en parapluie) permettant de traiter des tumeurs de taille et de forme variables. Cette technique peut permettre la destruction de tumeurs allant jusqu'à 5 cm de diamètre. En revanche, elle nécessite un repérage échographique de la tumeur mais ce geste peut être également effectué sous contrôle scannographique. Elle peut être dangereuse en cas de tumeurs sous capsulaires (risque de rupture tumorale ou perforation d'organe creux proche) et son efficacité est limitée lorsque la tumeur est au contact d'un gros vaisseau qui va diminuer l'hyperthermie obtenue et donc l'efficacité. Les complications à type de greffe tumorale au niveau de l'orifice de ponction sont exceptionnelles (moins de 1 %) [141]. Dans certains cas, il est possible de réaliser la destruction de deux, voire trois lésions. Une seule séance suffit dans la majorité des cas. Ses avantages par rapport aux injections sont une plus grande efficacité, notamment pour les tumeurs de plus de 2 cm de diamètre et ceci en un moins grand nombre de séances. Les résultats dans les petites tumeurs opérables sont excellents et semblent comparables à ceux de la chirurgie [96].

2. TRAITEMENTS ADJUVANTS

Après un traitement à visée curative par résection ou destruction percutanée, il y a un risque très élevé de récidive locale par échec du traitement ou à distance par l'apparition d'un nouveau CHC. Cela pose le problème d'un éventuel traitement adjuvant. Un essai randomisé suggère l'intérêt de l'injection intra-artérielle hépatique de Lipiodol radioactif (Lipiocis®) [87]; néanmoins, du fait de sa toxicité, en particulier pulmonaire, le lipiocis n'est plus disponible en France. D'autres essais préliminaires suggèrent l'efficacité de l'immunothérapie passive et de l'administration de rétinoïdes. L'intérêt du sorafenib en situation adjuvante fait l'objet d'une étude randomisée de phase III dont les résultats ne sont pas encore disponibles [16]. Cependant, il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander actuellement un traitement adjuvant [17 ; 156]. En revanche, il est certain que la prise en charge parallèle de l'hépatopathie chronique améliore son pronostic et il est possible que cela réduise le risque de récidive tumorale. Cette prise en charge concerne le traitement étiologique, la prise en charge des comorbidités et, en cas de cirrhose, la prévention des complications de l'hypertension portale.

3. TRAITEMENTS PALLIATIFS

3.1 TRAITEMENTS INTRA-ARTERIELS

Les particularités de la vascularisation des CHC (hypervasculisation artérielle et hypovascularisation portale) rendent possibles des traitements injectés par voie intra-artérielle puisque ces traitements sont alors principalement délivrés au niveau des tumeurs. En outre, le foie reçoit son apport sanguin de l'artère mais surtout de la veine porte qui en assure plus de 60 %. Actuellement, deux principales options thérapeutiques utilisent cette voie, la chimioembolisation et l'injection de produits radioactifs.

3.1.1 La chimioembolisation

Elle consiste à injecter dans l'artère hépatique un produit de chimiothérapie, usuellement la doxorubicine ou le cisplatine couplé à une huile, le Lipiodol. Il sert de vecteur et ralentit le relargage local de l'agent chimiothérapique. Il se termine en embolisant, jusqu'à obtention d'un arrêt du flux sanguin, l'artère par un produit résorbable. Le foie échappe à l'ischémie du fait du flux portal, la résorption rapide du matériel d'embolisation permet d'éviter le développement de voies de dérivation artérielles. Idéalement, la tolérance et l'efficacité sont meilleures si l'embolisation est sélective, portant essentiellement sur le territoire tumoral. Cette technique est déjà ancienne mais des progrès récents ont permis d'en standardiser la réalisation et probablement d'en améliorer les résultats en utilisant des « éponges » à chimiothérapie qui jouent à la fois le rôle d'agent embolique et d'agent retenant sur place et relâchant lentement le produit de chimiothérapie [83].

La chimioembolisation est probablement un des traitements les plus largement utilisés du CHC, son efficacité est toujours sujette à caution. Dans la littérature, au moins sept essais randomisés ont comparé la chimioembolisation à de simples soins de confort ou à un placebo et uniquement deux ont été positifs. Ces études ont essentiellement concerné des patients en parfait état général [131]. Cependant, les méta-analyses récentes sont positives mettant globalement en évidence un bénéfice modéré avec une survie médiane estimée passant de 14-16 mois aux alentours de 19 mois [97]. Quoi qu'il en soit, ces dernières années, la tolérance qui a longtemps été médiocre s'améliore, probablement du fait d'une meilleure sélection des patients (cirrhose compensée, moins de localisations tumorales) et d'un traitement plus souvent délivré de façon sélective ou supersélective permettant de mettre le foie à l'abri d'une décompensation, fréquente antérieurement. Les principales complications actuelles sont les syndromes postembolisations, très fréquents (douleurs, fièvre, asthénie) mais rarement très sévères, les accidents ischémiques (cholécystites, ulcérations gastroduodénales) et les ruptures

tumorales, bien rares. Il est évident que les modalités de réalisation excluent de ce traitement les patients ayant une thrombose porte tumorale ou crurique du fait du risque d'hépatite ischémique [131].

3.1.2 La radioembolisation

Cette nouvelle méthode de traitement consiste en l'injection intra-artérielle hépatique de microsphères porteuses d'yttrium 90, émettrices de rayonnement bêta, associant donc une radiothérapie « interne » et une micro-embolisation. L'intérêt de cette méthode est l'absence de nécessité d'isoler le patient en chambre plombée. La thrombose portale n'est plus une contre-indication car il s'agit d'une micro-embolisation. L'extension tumorale portale en fait une indication privilégiée. Cette technique coûteuse nécessite deux artéiographies, la première occluant la collatéralité artérielle et permettant lors de la seconde, d'injecter les microsphères uniquement dans le foie. Dans des études rétrospectives, le taux de réponse était de 40 à 50 % et la durée médiane de survie globale était de 20 mois, ce qui est comparable à la chimioembolisation. Dans deux études rétrospectives comparatives, la radioembolisation entraînait un temps à progression supérieur et un taux de complication moindre que la chimioembolisation, mais il n'était pas constaté de différence de survie globale entre les deux méthodes. La place de la radioembolisation dans la stratégie thérapeutique n'est pas encore définie et le traitement est actuellement évalué dans des essais thérapeutiques. Des essais randomisés contrôlés sont en cours afin de déterminer l'avantage éventuel de ce dispositif sur la chimioembolisation, voire sur le sorafénib. Un travail rétrospectif utilisant l'analyse par score de propension ne trouvait pas d'avantage évident de la radioembolisation sur le sorafénib [136].

3.2 TRAITEMENTS MEDICAUX SYSTEMIQUES

Le CHC diffère de la majorité des cancers solides par sa résistance aux chimiothérapies et par la mauvaise tolérance usuelle du foie (entier) à l'irradiation. Les différentes chimiothérapies sont inefficaces et toxiques. Les hormonothérapies, logiques du fait de la présence de divers récepteurs à la surface cellulaire, ont toutes échoué (antiandrogènes, tamoxifène, somatostatine) à démontrer leur intérêt. Les progrès les plus récents de la biologie moléculaire ont permis de cerner les divers processus de la cancérogenèse et de repérer des cibles dont l'inhibition pouvait entraîner soit la mort cellulaire (apoptose), soit limiter l'apport ou l'efficacité des stimulants de la croissance tumorale. Comme pour les autres tumeurs, plusieurs pistes ont été développées : des anticorps visant soit les facteurs de croissance, soit leurs récepteurs (leur portion extracellulaire) et des petites molécules inhibitrices de certaines

kinases ciblant soit ces mêmes récepteurs, soit des voies intracellulaires de transduction du signal.

3.2.1 Sorafénib (Nexavar®)

Le sorafénib est, à l'heure actuelle, le seul traitement systémique ayant fait la preuve de son efficacité dans les CHC [1]. Ce produit est un inhibiteur de plusieurs tyrosines kinases ayant comme résultante un effet antiprolifératif, proapoptotique et antiangiogène. Un grand essai multicentrique international a permis de prouver un gain significatif en survie de près de 3 mois, passant de moins de 8 mois sous placebo à près de 11 mois sous sorafénib, la survie sans progression a presque doublé, passant de 2,8 mois sous placebo à 5,5 mois sous sorafénib [99]. Ces résultats ont été confirmés par une autre grande étude de phase III en Asie [34]. La tolérance de ce traitement est correcte, marquée principalement par des diarrhées et des lésions cutanées des paumes des mains et des plantes des pieds qui peuvent s'avérer invalidantes chez près de 15 % des patients. Son coût est très élevé.

De par son mécanisme d'action, le sorafénib pourrait être efficace dans d'autres indications. Il est actuellement testé en adjuvant après chirurgie de résection pour diminuer le risque de récidive et en association avec la chimioembolisation. Son intérêt en tant que traitement de la période d'attente avant transplantation est également évoqué [131].

3.2.2 La radiothérapie externe

Pendant longtemps, l'irradiation hépatique était considérée comme dangereuse et inefficace dans le traitement du carcinome hépatocellulaire. En effet, la dose maximale pour le foie entier était de 35 Gy par fractions de 2 Gy, qui permettent de diminuer le risque d'hépatopathie radio-induite. Les progrès de la radiothérapie conformationnelle, puis stéréotaxique, en font une thérapie souvent pratiquée, notamment en Asie.

Les travaux pionniers de l'équipe de Lyon ont montré l'intérêt de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle en délivrant 66 Gy par fractions de 2 Gy dans des masses tumorales moyennes. Le taux de réponse complète était important avec 22 % de récidives dans la zone irradiée et 41 % dans la zone non irradiée après un suivi de 30 mois. Les résultats étaient moins bons chez les patients atteints de cirrhose de score Child-Pugh B avec des effets secondaires de grade 4 [111]. Dans l'ensemble, la disponibilité de radiothérapie conformationnelle, la possibilité de traiter des lésions multiples de manière non invasive, ainsi que les résultats favorables dans la littérature doivent inciter à utiliser cette approche thérapeutique pour les patients non éligibles pour les interventions curatives.

La radiothérapie stéréotaxique est une voie plus récente et limitée aux centres équipés. Ces traitements nécessitent des systèmes d'imagerie embarquée permettant de réaliser des techniques de « gating » respiratoire ou de « tracking hépatique » (techniques permettant la synchronisation des faisceaux d'irradiation aux mouvements respiratoires) [136].

3.2.3 Autres thérapies ciblées

Plusieurs thérapies ciblées sont actuellement à l'étude. Sont en phase II ou III des anticorps monoclonaux anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) (antiangiogènes, le bévacizumab – Avastin®) ou antiepidermal growth factor receptor (EGFR) (le cétximab – Erbitux®), des petites molécules principalement antiangiogènes (sunitinib, brivanib...) ou ciblant la voie de l'EGFR (erlotinib). Ces produits sont testés soit seuls, soit en association. Il est évident que la connaissance de paramètres associés à une plus grande efficacité sera déterminante dans les prochaines années [131].

4. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Elles se complexifient bien sûr depuis l'arrivée de nouveaux traitements et de nouveaux concepts. Pour les positionner, la classification du BCLC précédemment décrite est utilisée. La situation est très particulière puisque, à côté des paramètres tumoraux, il faut ici prendre en compte des paramètres hépatiques et généraux. Les indications thérapeutiques sont au mieux posées dans des réunions multidisciplinaires (réunissant hépatologues, chirurgiens, oncologues, radiologues interventionnels, pathologistes...) consacrées aux CHC qui existent actuellement dans certains grands centres.

Pour les patients des stades précoce ou très précoce (une à trois petites ou très petites tumeurs), le choix entre résection hépatique, traitements percutanés (dominés par la radiofréquence) et transplantation repose sur les antécédents du patient, sur la présence ou non d'une hypertension portale, sur la taille et la localisation des tumeurs. Les indications ne peuvent dans ces cas être posées qu'après avis multidisciplinaire et la guérison est envisageable pour un bon nombre de patients.

Pour les patients ayant des tumeurs multifocales de stade intermédiaire (cirrhose bien ou assez bien compensée, état général correct), l'option privilégiée est représentée par les traitements intra-artériels. Il est cependant raisonnable de penser que ce groupe très hétérogène pourra bientôt être divisé car certains patients pourraient bénéficier, après amélioration sous traitements intra-artériels, de traitements à visée curative (résection-transplantation) alors qu'à l'autre extrémité de ce groupe, les traitements systémiques semblent plus indiqués.

Les traitements des formes avancées sont ceux qui ont le plus profité des avancées récentes. Là où auparavant il n'y avait aucune possibilité thérapeutique alors que l'état général et la fonction hépatique étaient parfois parfaits, nous disposons actuellement du sorafénib et de nombreuses autres molécules sont en développement.

Pour les patients en stade préterminal: cirrhose décompensée ou mauvais état général, les indications actuelles se limitent aux simples soins de confort.

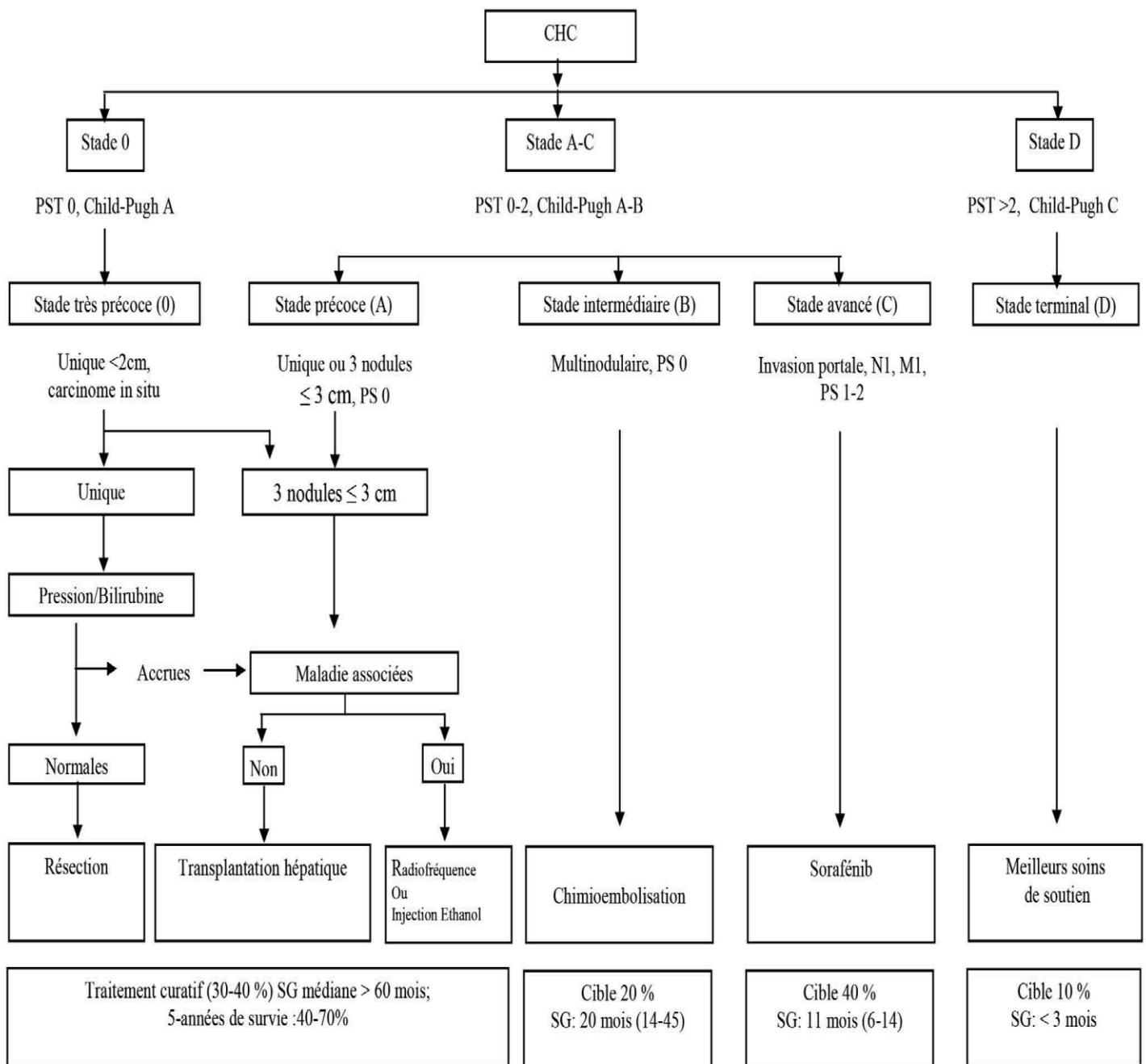


Figure 15 : Stratégie thérapeutique du CHC en fonction de la classification BCLC

VI. PREVENTION

1. PREVENTION PRIMAIRE

Lorsque des traitements potentiellement curatifs ne sont pas à disposition, la prévention primaire est très importante afin de réduire le risque de développer un CHC.

Elle est axée sur plusieurs points.

➤ La vaccination contre l'hépatite B

La stratégie de vaccination contre l'hépatite virale B (HBV) devrait s'étendre à l'ensemble de la planète. A l'heure actuelle, la vaccination contre HBV a été introduite dans 152 pays ; elle est appuyée par des organisations non-gouvernementales (ONG). Au Nigéria, la vaccination contre l'HBV coûte moins d'un dollar et la vaccination y est gratuite pour les bébés dans les hôpitaux publics et dans les centres de vaccination du programme national de vaccination (National Program on Immunization (NPI)) [54]. Au Sénégal, la vaccination universelle des nourrissons a été intégrée dans le Programme élargi de vaccination (Pev) en 2004 et les taux de couverture élevés ont été atteints et la vaccination de la dose de naissance a été introduite en 2016.

- Les campagnes d'information sur les hépatites virales B et C devraient insister sur les modes de transmission en relation avec les pratiques locales comportant des contacts avec le sang : la circoncision, la scarification, les signes tribaux et les tatouages, en relation avec les soins des plaies ouvertes et la réutilisation d'instruments d'extraction dentaire, et la réutilisation des aiguilles (ou l'utilisation de flacons multidoses).
- L'éducation et la sensibilisation sur l'abus d'alcool et sa prévention,
- Traitement des patients atteints d'hépatite virale B et d'hépatite virale C
- Le dépistage et le traitement de l'hémochromatose génétique

2. PREVENTION SECONDAIRE

2.1 DEPISTAGE DU CHC

Le CHC est la troisième cause de décès par cancer dans le monde, due principalement au manque de thérapies curatives pour la majorité des patients au moment du diagnostic. En effet, les approches curatives telles que la résection ou la transplantation ne sont applicables que pour les CHC dont le stade de développement est précoce. Malgré une amélioration continue de la prise en charge du CHC, son pronostic demeure médiocre, avec un taux de survie globale à 1 an de 47 %. Par conséquent, des outils précis permettant un diagnostic précoce du

CHC chez les patients à haut risque, c'est-à-dire les patients atteints de cirrhose, sont nécessaires [127].

2.1.1 La population soumise au dépistage

Comme la plupart des CHC se développent sur foie cirrhotique, la surveillance des patients atteints de maladie hépatique chronique avancée est fortement recommandée. Ce dépistage doit s'adresser en priorité aux patients cirrhotiques. Le dépistage s'adresse également à des patients non cirrhotiques s'ils sont porteurs du VHB avec une hépatite active ou avec des antécédents familiaux de CHC. Chez les patients ayant eu une fibrose extensive, l'éradication virale, en particulier avec les antiviraux directs, diminue le risque de survenue du CHC mais ne l'élimine pas.

2.1.2 La place de l'imagerie

➤ L'échographie abdominale semestrielle

Si la cirrhose est reconnue avant l'apparition du cancer, les patients peuvent être inclus dans un programme de dépistage à l'aide d'un outil simple et non invasif : une échographie hépatique semestrielle. Le dépistage semestriel par échographie, visant à détecter les tumeurs à un stade précoce accessible à un traitement curatif, est recommandé par l'Association française pour l'étude du foie, ainsi que par toutes les organisations internationales [49].

Cependant, la pertinence de ces recommandations a été remise en question par une revue systématique de la littérature publiée en 2014. Dans ce travail, les auteurs concluaient que, s'il était bien documenté que le dépistage permettait le diagnostic du carcinome hépatocellulaire à un stade plus précoce, le niveau de preuve concernant l'amélioration de la survie était insuffisant [70]. Il n'existe qu'une étude randomisée montrant un bénéfice en termes de survie associé à un dépistage par échographie tous les 6 mois, comparé à l'absence de dépistage. Et cette étude souffre de nombreux biais méthodologiques [177]. De plus, la majorité des études rétrospectives analysées par Kansagara et al. ne prend pas en compte le biais d'avance au diagnostic. Cependant, depuis, plusieurs études rétrospectives ont montré que le dépistage par échographie est associé au diagnostic du carcinome hépatocellulaire à un stade plus précoce et est un facteur prédictif indépendant de survie, même en prenant en compte les biais classiques associés au dépistage [110]. Dans ces études, la définition du dépistage pouvait comprendre un intervalle supérieur à 6 mois. Une large étude asiatique rétrospective a montré que la durée de l'intervalle entre les échographies de dépistage a un impact sur la survie: dans ce travail, la réduction de la mortalité globale était d'autant plus importante que le délai entre les échographies de dépistage était court (le délai minimal était 0–6 mois) [170]. Enfin, une

étude prospective française a montré qu'un intervalle de 3mois n'améliorait pas le pronostic global par rapport à un intervalle de 6mois. Le dépistage du carcinome hépatocellulaire doit donc reposer sur une échographie tous les six mois chez les patients à risque [37].

2.1.3 La place des biomarqueurs

Le dosage du taux d'alpha-foetoprotéïne (AFP) n'est pas recommandé dans le cadre du dépistage du carcinome hépatocellulaire en raison de taux élevés de faux positifs et faux négatifs [140]. Associé à l'échographie, le dosage de l'AFP permet d'identifier des lésions non vues en échographie dans seulement 6 à 8% des cas. En effet, seul un faible pourcentage de carcinomes hépatocellulaires de petite taille sont associés à une élévation du taux d'AFP. Or ce sont justement ces tumeurs précoces, accessibles à un traitement curatif, qui doivent être détectés par l'outil de dépistage utilisé.

2.2 LA DESTRUCTION DE MACRONODULES

Cette hypothèse ne paraît pas illogique (surtout lorsque les macronodules s'associent à une dysplasie hépatocytaire). Mais aucune étude n'a, à ce jour, testé le bien-fondé de cette attitude.

3. PREVENTION TERTIAIRE

Une récidive de CHC peut résulter d'une tumeur multifocale ou d'un traitement initial insuffisant. La prévention d'une récidive de CHC nécessite un diagnostic précoce et une résection totale des lésions primaires du CHC.

Il n'existe actuellement pas de preuve de l'efficacité d'une prévention tertiaire du CHC, y compris par une chimiothérapie, le traitement des hépatites B et C ou par l'interféron (IFN) [54].

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les objectifs de notre étude étaient de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs des carcinomes hépatocellulaires (CHC) à l'Hôpital Principal de Dakar.

II. PATIENTS ET METHODES

1. TYPE ET CADRE DE L'ETUDE

1.1 TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective et monocentrique incluant des patients hospitalisés dans les services de médecine interne de l'Hôpital Principal de Dakar durant la période allant du 1 Janvier 2012 au 30 Juin 2017.

1.2 CADRE D'ETUDE

L'Hôpital Principal de Dakar est un établissement public de santé de niveau 3, en même temps un hôpital d'instruction des armées. C'est une structure de 400 lits. Il dispose de deux services de médecine interne et d'hépatogastroentérologie de 21 lits chacun.

2. CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION

2.1 CRITERES D'INCLUSION

Nous avons inclus tous les patients hospitalisés durant cette période dans les services de médecine et ayant comme diagnostic de sortie un CHC.

Le diagnostic de CHC était retenu pour notre étude sur la base d'une preuve histologique, ou de l'association de 2 critères morphologiques (lésion typique à l'échographie, au scanner ou à l'IRM : hypervascularisation au temps artériel, lavage précoce (« wash-out ») au temps portal ou tardif), ou d'un critère morphologique associé à une élévation du taux d'alpha foetoprotéine supérieur à 400 ng/ml.

2.2 CRITERES DE NON INCLUSION

Nous n'avons pas inclus dans notre étude les patients présentant une autre tumeur primitive du foie (Cholangiocarcinome, angiosarcome, hépatoblastome, hémangio-endothéliome épithélioïde), ou une tumeur secondaire, ainsi que ceux présentant un dossier médical inexploitable ou incomplet.

3. RECUEIL DE DONNEES

Les patients étaient recrutés à partir des registres d'hospitalisation des 2 services, et de la base de données du service des archives. Les données étaient recueillies uniquement sur le dossier médical.

➤ Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques recherchées étaient :

- L'âge
- Le sexe
- Les antécédents personnels et familiaux d'hépatopathie aigue ou chronique (cirrhose ou cancer du foie)
- La consommation d'alcool
- La consommation de tabac
- Le terrain : diabète, HTA

➤ Les signes Cliniques :

- Interrogatoire : douleur abdominale, vomissements, dyspepsie, amaigrissement, asthénie, anorexie, hémorragie digestive (hématémèse, rectorragies, méléna)
- Constantes à l'entrée : poids, taille, calcul de l'indice de masse corporelle (IMC)
- Existence d'un syndrome tumoral abdominal : hépatomégalie
- Existence de signes d'hypertension portale : ascite, circulation veineuse collatérale (CVC), splénomégalie.

➤ Données biologiques

Plusieurs paramètres étaient recherchés :

- Constantes biologiques : hémogramme (taux d'hémoglobine, VGM, leucocytes, PNN, taux de plaquettes) crase sanguine (TP, INR)
- Constantes biochimiques : ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubinémie totale et directe, albuminémie, électrophorèse des protéines sériques, glycémie, calcémie, créatinémie, cholestérol total
- Marqueurs tumoraux : dosage de l'alpha foetoprotéine (AFP)
- Sérologies : AgHBs, sérologie rétrovirale, recherche des anticorps anti VHC et anti VHD, quantification de l'ARN du VHC et de l'ADN du VHB

- Les données de l'imagerie concernés les résultats de l'échographie abdominale, la TDM ou l'IRM abdominale

Les paramètres recherchés étaient :

- L'aspect de la lésion tumorale : nodulaire (uni ou multinodulaire) ou infiltratif, taille, échogénicité.
- L'aspect du parenchyme non tumoral : aspect cirrhotique ou non.
- L'existence de lésions associées : thrombose de la veine porte, métastases à distance, ascite.

- L'endoscopie

Les données endoscopiques étaient notées pour les patients qui en avaient bénéficié et s'intéressaient surtout à la présence ou non de signes d'hypertension portale : varices oesophagiennes, varices gastriques, gastropathie d'hypertension portale...

- L'histologie

Ponction biopsie hépatique, à la recherche d'un aspect compatible avec un CHC

- La stadification

En fonction des données de l'examen clinique, des explorations biologiques et de l'imagerie, nous avons classé les patients selon le score OMS pour l'état général, selon le score de Child-Pugh pour les cirrhotiques et en fonction du stade de la classification de la BCLC.

- Le Traitement à visée curative (résection hépatique, alcoolisation, radiofréquence), palliative (chimioembolisation) ou symptomatique (traitement antalgique, ponction d'ascite)
- L'évolution favorable, en précisant la survie, ou défavorable (décès).

Le recueil des informations a été réalisé au moyen d'une fiche d'exploitation anonyme (Annexe I). Les données recueillies ont été ensuite codées, saisies à l'aide du logiciel Excel Microsoft Office, puis validées pour être analysées par le logiciel Epi info version 7.1.

III. RESULTATS

1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1.1 PREVALENCE

Nous avons colligé 205 dossiers de patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire hospitalisés durant notre période d'étude. La répartition des patients suivants les années est représentée sur la figure 16. Ainsi, il y avait en moyenne 37 cas par an avec des extrêmes de 36 et 44 cas.

Au cours de la même période, 61819 patients ont été hospitalisés à l'Hôpital Principal de Dakar, soit une prévalence hospitalière de 0,33%. Dans les deux services de médecine interne et d'hépato-gastroentérologie, 6509 patients ont été hospitalisés durant cette période, soit une prévalence de 3,15% du CHC.

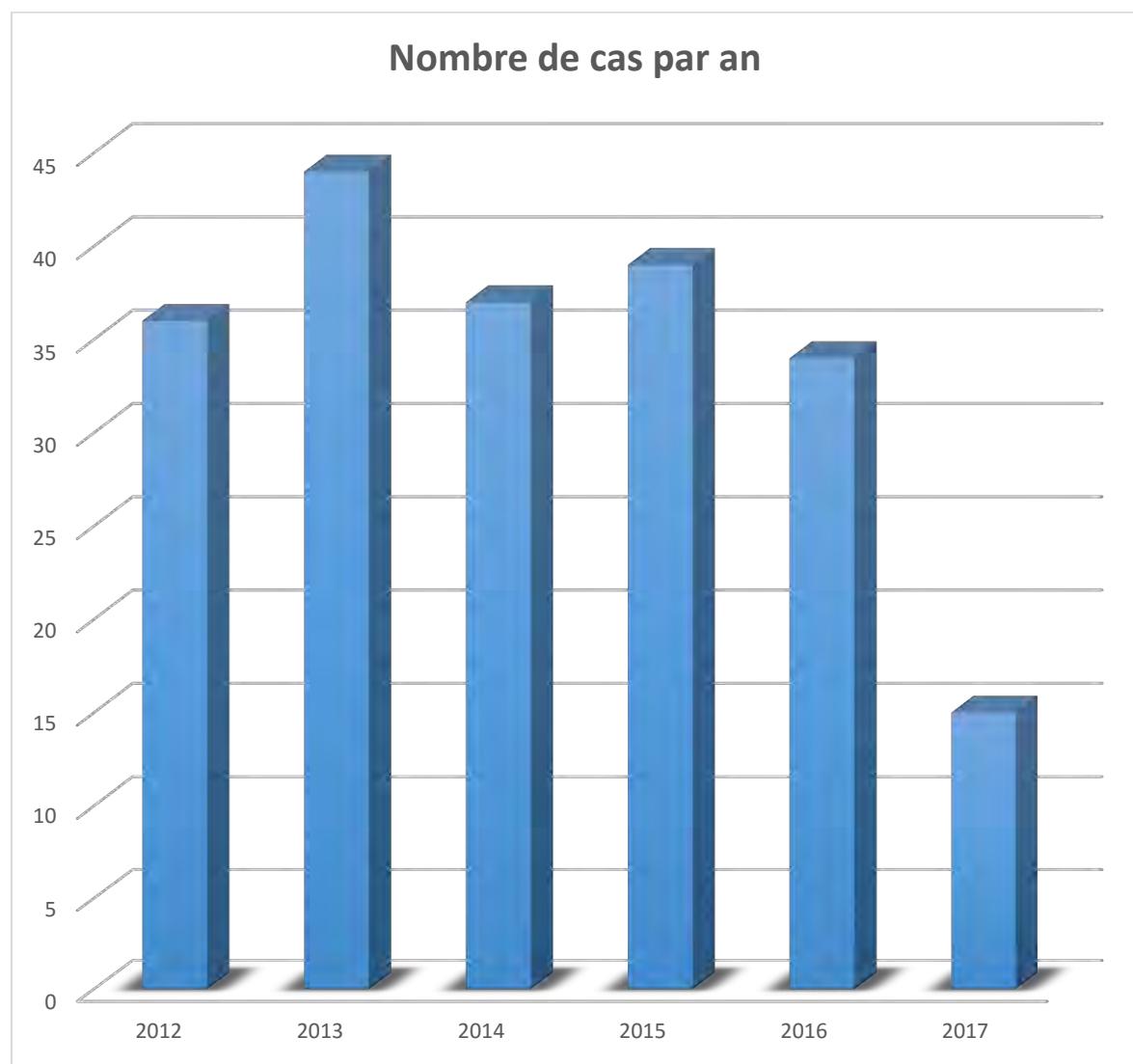


Figure 16 : Répartition des patients par année d'étude

1.2 AGE ET SEXE

L'âge moyen des patients était de 47,3 ans avec des extrêmes de 21 ans et 87 ans. Le pic de fréquence le plus élevé était retrouvé au niveau de la tranche d'âge des 40-49 ans (55 cas) (figure 17). Parmi notre population d'étude, 66 patients (32,2%) avaient moins de 40 ans.

Le sex-ratio était de 6,9/1 avec 179 patients de sexe masculin (87,3%) et 26 de sexe féminin (12,7%). La moyenne d'âge était de 47, ans chez les hommes et de 49,2 ans chez les femmes, sans une différence statistiquement significative. Parmi les patients de moins de 40 ans, il y avait 58 hommes et 8 femmes, soit un sex-ratio de 7,25.

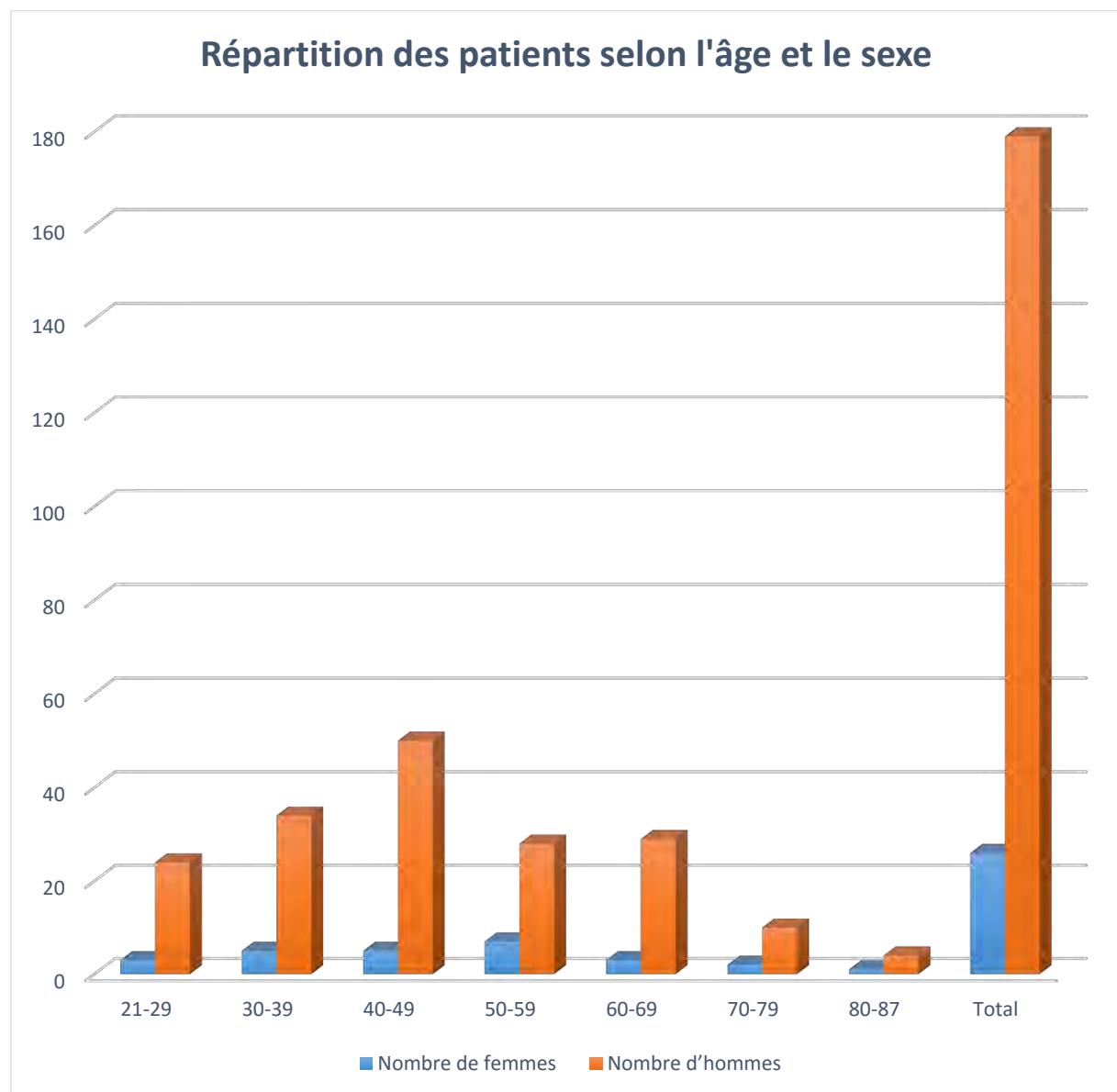


Figure 17 : Répartition des patients en fonction de l'âge et du sexe

1.3 ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES ET TERRAIN

Dans notre étude, 9 patients (4,43%) signalait un portage chronique du VHB connu dans la famille, 10 malades (4,9%) signalait un antécédent d'hépatopathie chronique (cirrhose ou cancer) chez un parent au premier degré.

Un diabète sucré était trouvé chez 18 patients (8,78%).

Par ailleurs, 18 patients (8,78%) consommaient régulièrement de l'alcool (quantité et type d'alcool non précisé) et 48 (23,4%) étaient tabagiques.

Une hépatopathie chronique connue était trouvée chez 90 patients (43,9%) dont 86 patients avec un portage chronique de l'AgHBs. Neuf patients (4,4%) étaient sous traitement par analogues nucléot(s)idiques (lamividine chez un patient et ténofovir diproxil fumarate chez les autres). Il y avait 1 cas d'hépatite virale C, 2 malades suivis pour une cirrhose alcoolique et 1 patient suivi pour une cirrhose auto-immune.

2. SIGNES CLINIQUES

Sur le plan clinique, la symptomatologie fonctionnelle était dominée par une douleur abdominale trouvée chez 191 patients (93,7%).

Les signes généraux étaient dominés par une altération de l'état général chez 176 patients (85,8%).

L'examen physique trouvait une hépatomégalie dans 157 cas (76,58%) et un ictere dans 136 cas (66,34%). Des signes d'hypertension portale étaient trouvés chez 107 patients (52,19%), avec une ascite dans 70 cas, une splénomégalie dans 28 cas, une circulation veineuse collatérale (CVC) dans 36 cas.

Les autres signes cliniques sont résumés dans le tableau V. Aucun patient n'a présenté une hématémèse en cours d'hospitalisation.

Tableau V : Fréquence des différents signes cliniques

Signes Cliniques	Nombre	%
Douleurs abdominales	191	93,17
Altération de l'état général	176	85,85
Hépatomégalie	157	76,58
Ictère	136	66,34
Œdème des membres inférieurs	89	43,41
Ascite	70	34,15
Circulation veineuse collatérale	36	17,56
Splénomégalie	28	13,66
Encéphalopathie hépatique	11	5,36

3. PARACLINIQUE

3.1 SIGNES BIOLOGIQUES

3.1.1 Explorations fonctionnelles hépatiques

Dans notre série, 195 patients (95,1%) présentaient une cytolysé avec des taux d'aminotransférase (ASAT et ALAT) supérieurs à la normale, dont 33 (16,9%) avaient un taux inférieur à deux fois la normale, 75 (38,5%) un taux inférieur à cinq fois la normale et 87 (44,6%) un taux supérieur à 5 fois la normale.

La cholestase biologique était présente chez 77 patients (37,5%) (élévation conjointe des PAL et des GGT). 25 patients (12,2%) présentaient une hyperbilirubinémie isolée en rapport avec la bilirubine conjuguée dans 16 cas (64%) et libre dans 9 cas (36%).

Les valeurs minimales, maximales et moyennes des explorations fonctionnelles hépatiques sont représentées dans le tableau VI.

Tableau VI : Résultats des explorations de la fonction hépatique

Bilan hépatique	Min.	Max.	Moy.
ASAT (UI/l)	15	999	255,83
ALAT (UI/l)	4	922	114,45
Bilirubine totale (mg/l)	1,8	409	63,15
Bilirubine conjuguée (mg/l)	0	296	45,54
TP (%)	10	100	65,2
GGT (UI/l)	25	1248	362,32
PAL (UI/l)	29	1095	297,07
Albumine (g/l)	11,5	47,9	29,07

Par ailleurs, 120 patients (58,53%) présentaient un taux de prothrombine inférieur à 70% et parmi eux 37 (18,6%) avaient un TP inférieur à 50%. L'albuminémie était inférieure à 28g/L chez 74 patients (49%), comprise entre 28 et 35g/l dans 42 cas (27,8%) et supérieure à 35g dans 35 cas (23,8%). Il y avait 15 patients qui présentaient à la fois un TP inférieur à 50% et une albuminémie inférieure à 28g/l. La répartition des patients selon les différentes valeurs du TP et de l'albumine est représentée dans le tableau VII

Tableau VII: Répartition des patients en fonction du TP et de l'albumine

		Nombre de patients	Pourcentage
TP (%)	<50	37	18,6
	50-70	83	41,7
	>70	79	37,7
Albumine (g/l)	<28	74	49
	28-35	42	27,8
	>35	35	23,2

3.1.2 Biologie non spécifique

➤ Calcémie

Le dosage de la calcémie a été effectué chez 139 patients. La valeur moyenne était de 92,7mg/l avec des extrêmes à 70 et 159 mg/l. Une hypercalcémie était retrouvée chez 26 patients (18,70%).

➤ Cholestérolémie

Le dosage de la cholestérolémie totale, réalisée chez 13 patients (%) a trouvé une hypercholestérolémie dans 4 cas avec un taux supérieur à 2,5g/l.

➤ Hémogramme

Une anémie était trouvée chez 96 patients (46,83%) et une thrombopénie chez 42 patients (20,5%). Aucun patient ne présentait une polyglobulie.

Le reste des résultats est présenté dans le tableau VIII

Tableau VIII : Résultats de l'Hémogramme

Hémogramme	Min.	Max.	Moy.
Hémoglobine (g/dl)	4,3	16,1	10,9448
VGM (fl)	52,1	113,6	83,432
Globules Blancs	2150	31660	9361,8593
Polynucléaires Neutrophiles	820	27500	6711,6667
Plaquettes	35000	999000	286111,111

Vingt-un de nos patients (10,24%) présentaient une insuffisance rénale avec une créatinémie supérieure à 14 mg/l, dont 7 (33,33%) avaient également une ascite.

3.1.3 Alpha-foetoprotéine

Le dosage de l'alpha-foetoprotéine a été réalisé chez tous nos patients. Le seuil normal était de 12 ng/ml. La valeur moyenne était de 5341,5 ng/ml avec des extrêmes allant de 1 à 105 000 ng/ml. Cependant plusieurs patients avaient uniquement un dosage qualitatif avec une valeur seuil de 2000 ng/ml. En effet, dans certains laboratoires, dès que le résultat trouvé était supérieur à 2000 ng/ml, le rendu précisait uniquement : supérieur à 2000 ng/ml.

Parmi nos patients, 23 (11,22%) avaient un taux d'alpha-foetoprotéine normal, 40 (19,51%) avaient un taux compris entre 12 et 400ng/ml tandis que 142 (69,27%) avaient un taux supérieur à 400 ng/ml. (Tableau IX)

Tableau IX : Résultats du dosage de l'AFP

Taux Alpha-foetoprotéine (ng/ml)	Nombre	Pourcentage %
1-12	23	11,22
12-400	40	19,51
400-105000	142	69,27
total	205	100

3.2 IMAGERIE

3.2.1 Echographie abdominale

Les données de l'échographie abdominale ont pu être exploitées chez 162 patients (79,02%). Ainsi, cet examen mettait en évidence les différents caractères des lésions de CHC, l'aspect du parenchyme hépatique non tumoral et les lésions associées (tableau X).

3.2.1.1 Aspects échographiques du CHC :

- L'échographie abdominale a mis en évidence des lésions nodulaires du foie compatibles avec un CHC chez 108 patients (66,67%) :
 - 54 patients (26,3%) avaient une lésion tumorale uni nodulaire avec une taille moyenne des nodules à 6,48 cm, et des extrêmes de 1,2 cm et 17 cm.
 - 10 patients (6,17%) présentaient 2 nodules tumoraux hépatiques.
 - 1 patient (0,6%) avait un foie avec 3 nodules dont le plus gros mesurait 2,5 cm de diamètre, et un autre (0,6%) présentait un foie avec 4 nodules dont le plus gros mesurait 4,5 cm de diamètre.
 - Dans 42 cas (25,92%), l'échographie trouvait un foie multinodulaire avec des nodules de taille non précisée.
- Une forme infiltrative de CHC était trouvée chez 19 patients (11,73%) : 8 avaient une atteinte diffuse, 6 une atteinte du lobe droit, et 5 une atteinte du lobe gauche.

- 35 patients (21,6%) n'avaient pas de lésion nodulaire : le foie était dysmorphique dans 33 cas (20,4%) et était normal dans 2 cas (1,23%).

3.2.1.2 Aspect du parenchyme hépatique non tumoral :

En dehors de la lésion tumorale, l'échographie a permis d'évaluer morphologiquement le reste du parenchyme hépatique et de chercher des lésions associées. Ainsi, parmi les 162 patients dont les résultats de l'échographie étaient disponibles, 117 (72,2%) présentaient une dysmorphie du foie non tumoral, et 45 (27,8%) avaient un foie morphologiquement normal.

3.2.1.3 Lésions associées :

L'échographie trouvait une thrombose porte chez 69 patients (42,59%), une ascite dans 76 cas (46,91%), et une hypertension portale à type de dilatation du tronc porte ou de splénomégalie chez 36 patients (22,22%).

Tableau X : Résultats de l'échographie abdominale

Aspects Echographiques		Nombre	Pourcentage (%)
CHC Nodulaire	1	54	26,34
	2	10	4,88
	3	1	0,49
	Plus	42	20,49
CHC infiltrant	Foie droit	8	3,9
	Foie gauche	6	2,9
	Atteinte diffuse	5	2,4
Reste du Parenchyme hépatique	Cirrhotique	117	57,07
	Normal	45	21,95
Lésions associées	Thrombose porte	69	33,66
	Hypertension portale	36	17,56
	Ascite	76	37,07

3.2.2 Scanner abdominal

Le scanner a été réalisé chez 116 patients (56,6%), parmi lesquels 73 avaient eu une échographie. Cette dernière ne trouvait aucune lésion tumorale dans 27 cas.

Il montrait des lésions compatibles avec un CHC avec un aspect de « wash-out » et permettait de confirmer ou de poser le diagnostic dans 101 cas (87,1%).

Chez 7 patients (6%), le scanner montrait un foie de cirrhose avec présence d'une thrombose porte et d'une hypertension portale, sans lésion focale. Trois patients (2,6%) avaient un foie d'allure secondaire à la tomodensitométrie abdominale. Chez 4 malades (5,7%) le scanner retrouvait une lésion focale tissulaire non spécifique. Seul un seul malade (0,9%) présentait un scanner abdominal normal.

Chez certains patients ayant eu à bénéficier d'un bilan d'extension, l'imagerie retrouvait des métastases pulmonaires dans 17 cas (8,3%), des métastases rachidiennes et osseuses dans 3 cas (1,5%) ainsi qu'une carcinose péritoneale chez 4 malades (1,9%).

3.2.3 IRM abdominale

L'IRM a été réalisée chez 10 patients. Elle avait permis de poser le diagnostic chez 9 malades (90%). Pour les patients chez qui une IRM a été réalisée, 4 n'avaient pas bénéficié d'un scanner, et chez les 6 autres les autres techniques d'imagerie réalisées (écho, scanner) n'avaient pas permis de poser le diagnostic. Ainsi, chez le patient ayant eu un scanner abdominal normal l'IRM est revenue en faveur d'un CHC infiltrant.

3.3 ENDOSCOPIE DIGESTIVE HAUTE

Dans notre étude, 97 patients (47,3%) avaient bénéficié d'une endoscopie digestive haute. Celle-ci était normale chez 52 patients (53,6%). Elle trouvait des varices oesophagiennes (VO) grade I dans 15 cas (15,46%), grade II dans 23 cas (23,71%), de grade III dans 10 cas (10,3%), des varices gastriques chez 3 patients (3,09%) et une gastropathie d'hypertension portale dans 9 cas (9,27%). Ces résultats sont représentés dans la figure 18.

Résultats de l'endoscopie digestive haute

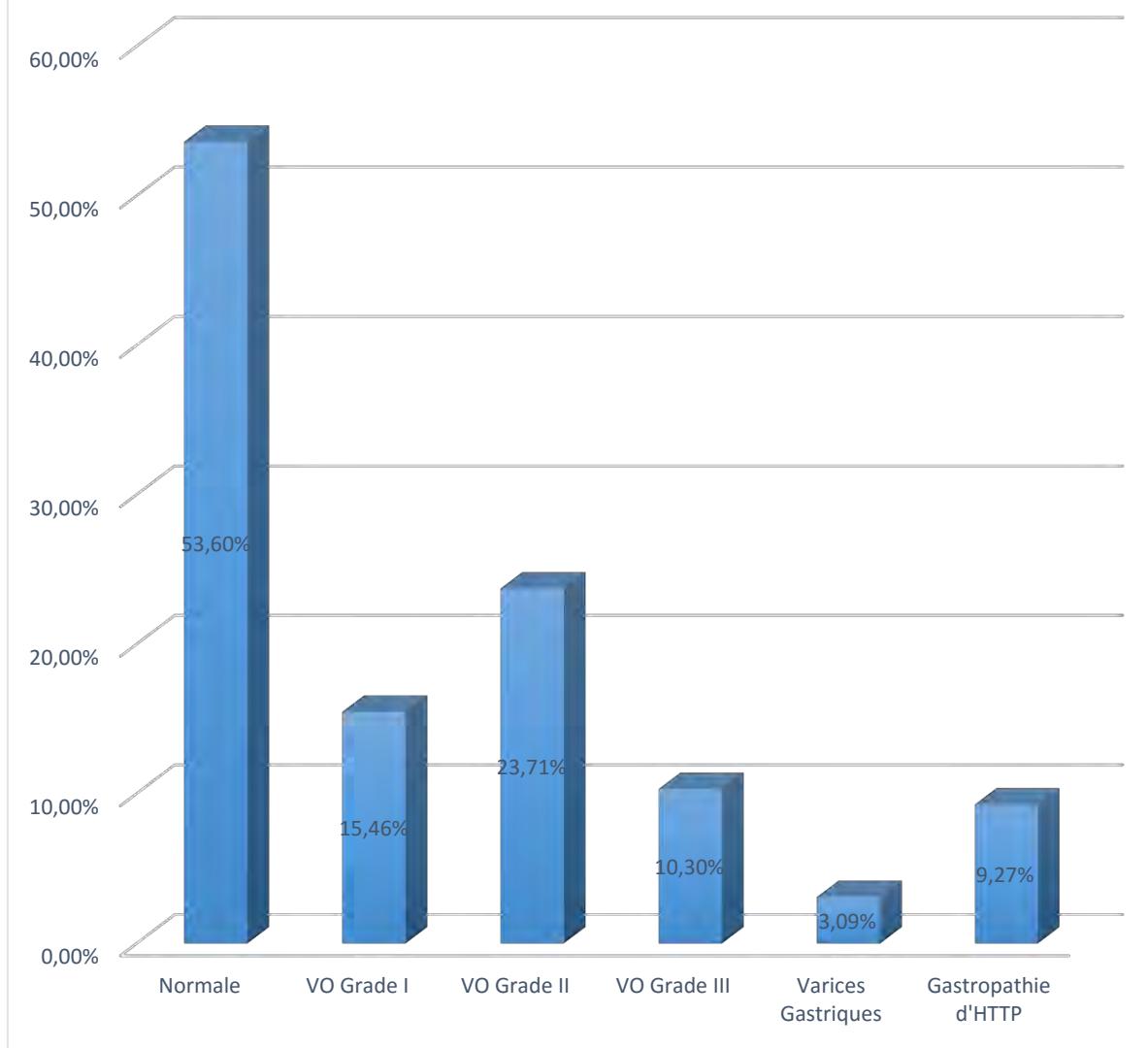


Figure 18 : Répartition des patients en fonction des résultats de l'endoscopie digestive haute

3.4 PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE

Dans notre étude la ponction biopsie hépatique a permis de poser le diagnostic dans deux cas (0,97%). L'examen histologique montrait chez l'un un CHC moyennement différencié, chez ce patient l'IRM réalisée ne permettait pas de poser le diagnostic. Chez l'autre l'histologie revenait en faveur d'un CHC bien différencié.

3.5 STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic de CHC était retenu sur la base de :

- Une échographie abdominale montrant des lésions évocatrices associées à un taux d'alpha-foetoprotéine élevé dans 86 cas (41,95%).
- Un scanner abdominal évocateur et un taux d'alpha foetoprotéine élevé dans 52 cas (25,36%).
- L'IRM a permis de poser le diagnostic dans 7 cas (3,41%).
- Chez les patients présentant un taux d'alpha foetoprotéine inférieur à 400ng/ml, le diagnostic était retenu à l'aide de:
 - Une échographie associée à l'IRM et/ou au scanner dans 36 cas (17,56%).
 - Un scanner associé à l'IRM chez 1 patient (0,49%).
 - Un scanner chez 21 malades (10,24%).
- L'histologie permettait de poser le diagnostic chez 2 malades (0,97%).

4. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

4.1 SEROLOGIES

La recherche de l'AgHBs était positive chez 143 patients (69,76%) et parmi eux 2 (0,97%) avaient une coinfection avec le VHC et 2 (0,97%) avec le VIH. Les Ac anti-VHC étaient retrouvés seuls chez 3 patients (1,5%). Parmi les 5 patients présentant des Ac anti-VHC positifs, la quantification de l'ARN virale n'a été effectuée que dans un seul cas. Aucun patient ne présentait une co-infection par le VHD. Les sérologies virales du VHB et du VHC, étaient négatives chez 50 patients (24,39%). Cependant, ces patients n'ont pas bénéficié de la recherche d'Ac anti-HBc. L'exploitation des dossiers n'a pas permis de trouver des sérologies effectuées chez 9 patients (4,4%).

4.2 FACTEURS ETIOLOGIQUES

- Le CHC était survenu sur un foie cirrhotique chez 117 malades (57,1%) dont l'origine était :
 - Virale B dans 86 cas (73,5%).
 - Virale B et C dans 2 cas (1,7%).
 - Virale C dans 3 cas (2,6%).

- Auto-immune chez 1 patient (0,9%).
 - Alcoolique dans 2 cas (1,7%).
 - Inconnue pour le reste (19,7%).
- Un diabète sucré était trouvé chez 18 malades (8,78%) : parmi eux la recherche de l'Ag HBs était positive dans 11 cas et la recherche d'Ac anti-VHC positive dans 1 cas. Chez les 6 patients restants, aucun autre facteur étiologique n'a été retrouvé.
- Une surcharge pondérale était trouvée chez 7 patients (3,41%) avec un IMC compris entre 25 et 30 kg/m² et une obésité chez 4 patients (1,95%) avec un IMC supérieur à 30 kg/m². Parmi ces patients, la recherche de l'Ag HBs était positive dans 9 cas..
- 18 patients (8,78%) consommaient régulièrement de l'alcool et parmi eux 11 avaient un AgHBs positif. Un tabagisme chez les patients était trouvé dans 48 cas (23,41%).
- Chez 46 patients (22,44%), aucun facteur étiologique n'était trouvé. Cependant le caractère rétrospectif de notre étude ne nous a pas permis d'effectuer une enquête exhaustive.

Les facteurs étiologiques de CHC dans notre population d'étude sont retrouvés dans la figure 19.

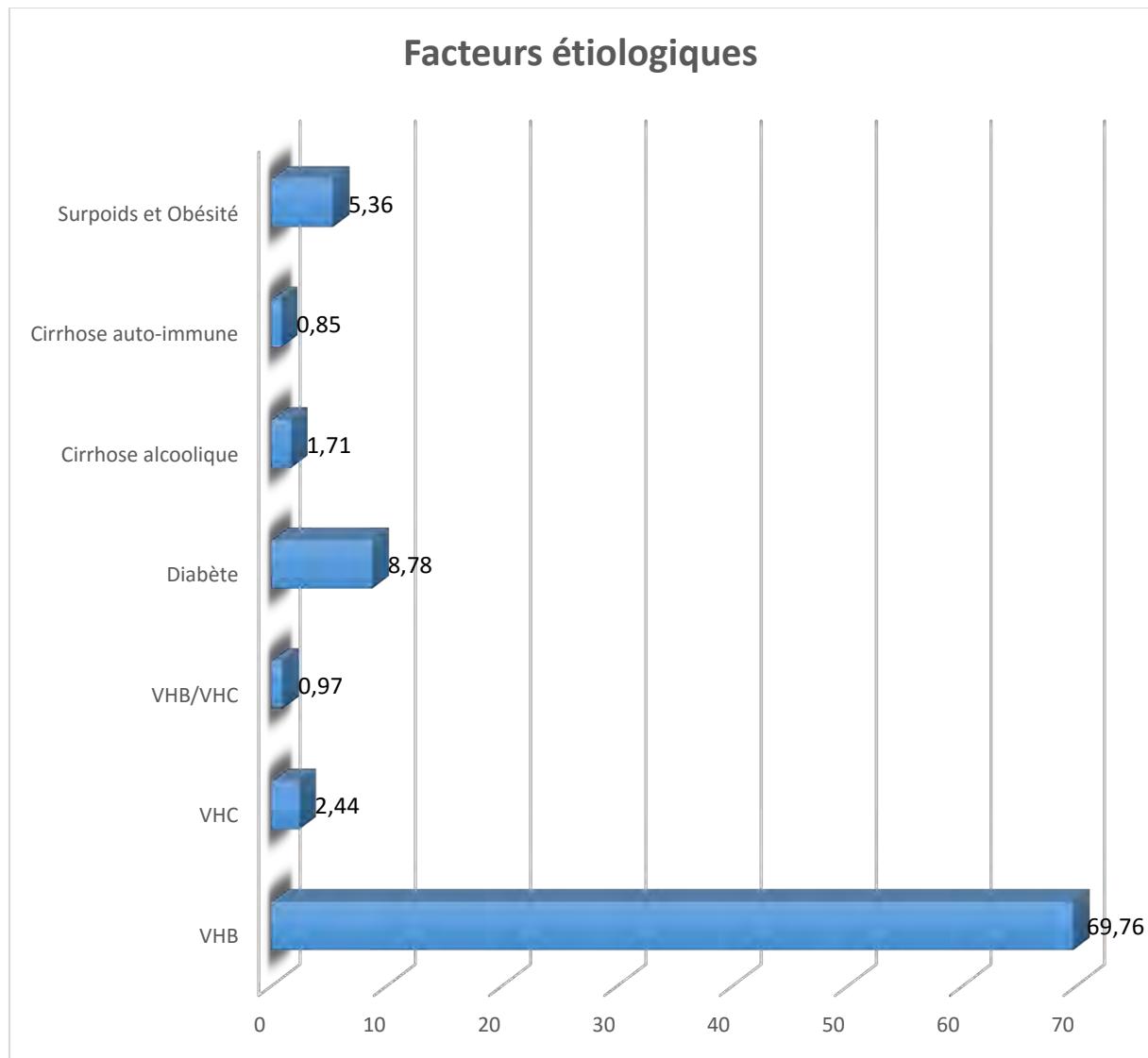


Figure 19 : Etiologies des CHC

5. CARACTERISTIQUES DU CHC EN FONCTION DE L'ETOLOGIE

5.1 CHC ET VHB

Chez les patients ayant un CHC secondaire au VHB, l'âge moyen était de 43 ans, avec des extrêmes de 21 ans et 86 ans. Le sex-ratio était de 8,53/1.

Le taux d'AFP était normal dans 13 cas (9,21%), compris entre 12 et 400ng dans 27 cas (19,15%) et supérieur à 400ng dans 101 cas (71,63%). L'imagerie échographique trouvait un nodule dans 70 cas et un CHC infiltratif dans 14 cas. Parmi les 70 patients présentant un CHC nodulaire, 37 (52,8%) présentaient un foie uninodulaire avec une taille moyenne de 6,65cm et des extrêmes à 1,2 et 17cm ; 8 (11,4%) avaient un foie avec 2 nodules de CHC ; 1

patient (1,4%) présentait un foie avec 3 nodules ; 4 nodules étaient retrouvés chez un seul malade (1,4%), 23 patients (32,8%) avaient un foie multinodulaire.

Le CHC survenait sur foie cirrhotique dans 86 cas (78,18%) et sur foie non cirrhotique dans 24 cas (21,82%).

5.2 CHC ET VHC

Chez les patients ayant un CHC secondaire au VHC, l'âge moyen était de 57,33 ans avec des extrêmes de 54 ans et 63 ans. Le sex-ratio était de 2 hommes pour une femme.

Le taux d'AFP était élevé chez l'ensemble des patients avec cependant un taux supérieur à 400ng/ml dans un cas. L'imagerie trouvait un CHC nodulaire dans 2 cas (66,66%) et un CHC infiltratif chez un patient. Le CHC survenait sur foie de cirrhose dans les 3 cas.

5.3 CHC ET COINFECTION VHB/VHC

Parmi nos patients, 2 avaient à la fois une coinfection VHB/VHC. Ces patients étaient âgés de 44 et 74 ans. Ils étaient tous de sexe masculin.

Le taux d'AFP était normal dans 1 cas et supérieur à 400ng/ml chez l'autre. L'imagerie trouvait un CHC nodulaire chez les 2 malades et ils avaient tous un foie cirrhotique.

5.4 CHC CHEZ LES PATIENTS AYANT UNE ETIOLOGIE INDETERMINEE

Chez 59 patients (28,78%) aucun facteur étiologique n'a pu être mis en cause avec certitude. Chez ces derniers, la moyenne d'âge était de 57,12 ans avec des extrêmes de 35 ans et 87 ans. 49 patients (83,05%) étaient des hommes et 10 des femmes (16,95%), avec un sex ratio de 4,9.

Le taux d'AFP était normal chez 9 patients (15,25%), compris entre 12 et 400ng/ml chez 11 patients (18,64%) et supérieur à 400ng/ml chez 39 malades (19,02%). L'imagerie échographique retrouvait un CHC nodulaire dans 35 cas, un CHC infiltratif dans 5 cas.

6. STADIFICATION

6.1 ETAT GENERAL (GRADE OMS)

L'évaluation de l'état général a été effectuée chez 184 patients selon la classification de l'OMS.

La répartition est la suivante :

- OMS 0 : 8 patients (4,35%).
- OMS 1 : 39 patients (21,19%).
- OMS 2 : 47 patients (25,54%).
- OMS 3 : 62 patients (33,69%).
- OMS 4 : 28 patients (15,22%).

6.2 DEGRE D'INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE

Il a été évalué selon la classification de Child-Pugh. Cependant, chez certains patients la classification n'a pu être effectuée du fait de l'absence de certains résultats biologiques dans leur dossier. La répartition des patients présentant une cirrhose en fonction du stade est représentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau XI : Répartition des patients cirrhotiques selon le degré d'insuffisance hépatocellulaire

Classification Child-Pugh	Nombre de cas	Pourcentage %
Child A	14	17,7
Child B	49	62
Child C	16	20,3
Total	79	100

6.3 CLASSIFICATION DE BCLC

Selon la classification BCLC, la grande majorité de nos patients étaient au stade terminal au moment de leur diagnostic. La répartition des patients selon le stade est présentée dans le tableau XII.

Tableau XII : Répartition des patients en fonction classification BCLC

Classification BCLC	Nombre de cas	Pourcentage %
Stade A (précoce)	6	3,1%
Stade B (intermédiaire)	2	1%
Stade C (évolué)	88	45,1%
Stade D (terminal)	99	50,8%
Total	195	100%

7. TRAITEMENT

Dans notre série, un traitement à visée curative a intéressé 10 patients (4,9%) : une hépatectomie chez 4 patients, une destruction par radiofréquence dans 2 cas et 4 d'une alcoolisation (figure 20). Un traitement palliatif a été réalisé chez 6 patients (2,9%) et consistait dans chaque cas à une chimioembolisation.

- Les autres patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique qui variait entre le tramadol et la morphine orale.

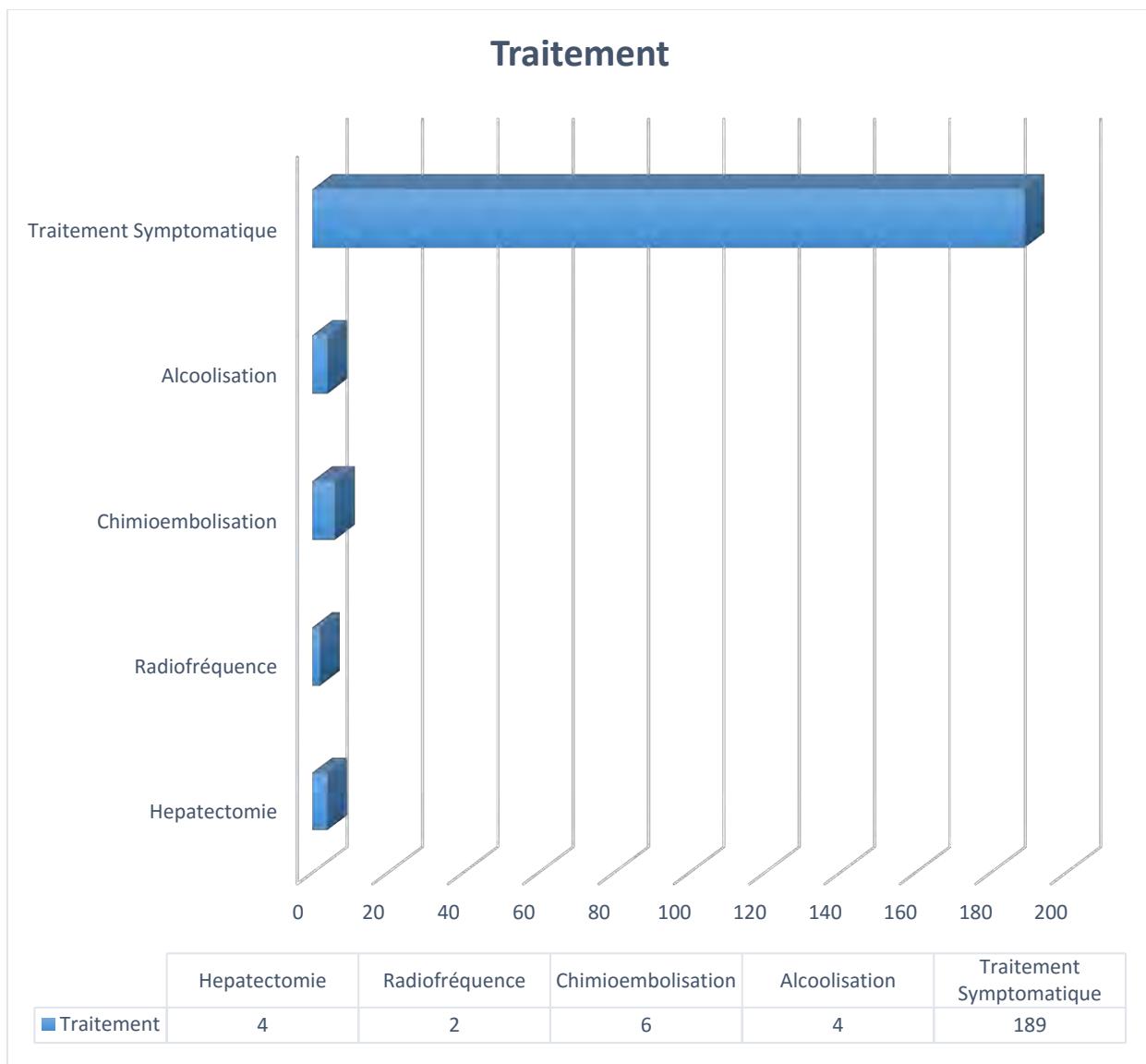


Figure 20 : Répartition des patients en fonction du traitement

8. EVOLUTION

- L'évolution était favorable chez 5 patients (2,4%)
 - 3 après avoir subi une hépatectomie, avec une survie actuellement à 1, 2 et 4 ans.
 - 1 après radiofréquence, survie à 2 ans actuellement
 - 1 après alcoolisation, survie à 1 an actuellement
- 81 malades (39,51%) sont décédés en cours d'hospitalisation.
- 119 patients ont été perdus de vue.

DISCUSSION

I. JUSTIFICATIFS ET LIMITES DE L'ETUDE

1. JUSTIFICATIFS

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive sur 5 ans et demi des patients hospitalisés pour carcinome hépatocellulaire (CHC) à l'Hôpital Principal de Dakar. Le CHC constitue un véritable problème de santé publique au Sénégal. Cependant, des données nationales sur cette pathologie dans notre pays, après une revue de la littérature, remonte à plus de 20 ans [41 ; 68]. C'est ainsi que notre étude se fixait comme objectif la description de la prévalence hospitalière du CHC mais également ses aspects cliniques, paracliniques et évolutifs.

Sur le plan clinique, il existe à côté des formes nodulaires de CHC, des formes infiltratives qui ne rentrent pas dans les critères de prise en charge par les sociétés savantes, et dont la fréquence n'est pas estimée. C'est le cas également des CHC sur foie morphologiquement normal ou sur foie cirrhotique.

L'étiologie du CHC au Sénégal est globalement liée au VHB. Cependant, il n'existe pas de donnée récente sur l'importance de ce virus dans l'incidence de cette pathologie dans notre pays. Cette étude a ainsi comme autre objectif d'évaluer le taux de prévalence du VHB chez les patients atteints de CHC.

2. LIMITES

Il s'agit d'une étude rétrospective, avec tous les biais liés à l'absence de certaines données dans les dossiers. En effet, du fait de son pronostic qui est très mauvais, le diagnostic du CHC à un stade avancé ou terminal entraîne souvent une abstention d'explorations complémentaires qui entraînent un surcoût sans pour autant avoir un impact sur la prise en charge du patient.

Par ailleurs, notre étude est unicentrique, dans une structure de niveau 3 dont l'accessibilité sur le plan financier peut être difficile pour une certaine couche de la population. Ainsi, nous rapportons des données hospitalières qui ne reflètent pas réellement l'importance du CHC dans notre pays.

II. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

1. FREQUENCE

Notre étude rapporte une incidence dans un hôpital de niveau 3, avec 205 patients hospitalisés pour CHC en 5 ans et demi. Elle était de 37 cas par an, soit une prévalence hospitalière de 0,33%, et une prévalence dans les services de gastroentérologie de 3,15%. Ces chiffres ne prennent pas en compte les patients suivis uniquement en ambulatoire, faute de moyens pour une prise en charge hospitalière ou chez qui en accord avec la famille un traitement symptomatique était proposé. Selon le registre des cancers de l'Hôpital Principal de Dakar de janvier 2001 à décembre 2014, le CHC représentait 13,2% de l'ensemble des cancers hospitalisés durant cette période et 30,4% des cancers digestifs [40].

Biram Diop estimait en 1981 l'incidence du CHC à 30 pour 100 000 habitants [41], après une étude réalisée à l'Hôpital Aristide Le Dantec. Selon les résultats du GLOBOCAN 2012, au Sénégal, le CHC est le deuxième cancer chez les hommes derrière le cancer de la prostate, et le 3^{ème} chez les femmes derrière ceux de l'utérus et du sein, avec une incidence globale de 12,2 pour 100 000 habitants [56]. Le carcinome hépatocellulaire constitue ainsi un véritable problème de santé publique dans notre pays. Son incidence est variable, et reflète globalement la répartition géographique des hépatites virales B et C. Cette incidence est plus élevée dans les pays en voie de développement, estimée entre 29 et 99 pour 100 000 habitants en Asie, et 20 pour 100 000 habitants en Afrique subsaharienne, alors qu'en Europe et en Amérique du Nord, elle tourne entre moins de 5 à 20 pour 100 000 habitants [121].

Ainsi, notre prévalence hospitalière du CHC de 0,33%, est très élevée par rapport aux taux retrouvés dans les pays d'Amérique du Nord. En effet, aux Etats Unis une étude réalisée par R.Jinjuvadia trouvait une prévalence hospitalière de 0,07% en 2002 et 0,14% en 2011 [67]. Cependant, ces chiffres ne reflètent pas véritablement l'incidence du CHC dans nos régions. Du fait de la sous-médicalisation, beaucoup de cas ne sont pas diagnostiqués.

L'absence de registre des cancers dans la plupart des pays de l'Afrique subsaharienne constitue un facteur limitant quant à l'évaluation correcte de cette incidence. Ainsi, les études réalisées en Afrique subsaharienne, comme la nôtre ne rapportent que des séries hospitalières.

2. ÂGE

Dans notre étude l'âge moyen des patients était de 47,31 ans avec des extrêmes de 21 et 87ans. Il y avait 66 patients qui avaient moins de 40 ans soit 32,2% de notre population d'étude. L'âge moyen de nos patients est supérieur à celui des patients de l'étude de Diop qui était de 38 ans, en 1981 [41], avec une différence de 9 ans. Nos données sont sensiblement similaires aux résultats des différentes études réalisées en Afrique Subsaharienne. Ainsi, une étude multicentrique, réalisée dans des centres hospitaliers du Nigéria, du Ghana, de la Côte d'Ivoire, de la Tanzanie, du Malawi et du Soudan et portant sur 1552 cas de CHC enregistrés entre 2000 et 2013, montrait un âge moyen de 45 ans, avec une proportion de 40% de patients qui avaient moins de 40 ans [173]. Une autre étude réalisée en Gambie trouvait un âge moyen de 49 ans, [161] et une autre en Centrafrique trouvait une moyenne d'âge de 47 ans [13].

Par contre l'âge moyen est plus élevé en Afrique du Nord, au Japon, en Europe Occidentale et Amérique du Nord. Une étude multicentrique réalisée en 2011 au Maroc, en Algérie et en Tunisie, trouvait un âge moyen de 62 ans [8] et en Egypte, il était de 58 ans [173].

Dans l'étude BRIDGE, incluant 18 031 cas de CHC provenant de 14 pays d'Asie, d'Europe et d'Amérique du Nord (aucun cas provenant d'Afrique), l'âge moyen au diagnostic dans les différents pays variait entre 52 et 69 ans [124].

En Asie, l'âge moyen était de 51 ans en Inde [81], 60 ans au Japon [119], et 57 ans en Corée du Sud [123]. Aux Etats Unis, un âge moyen de 65 ans était rapporté [44]. En Europe, il atteignait 70 ans dans l'étude de Fenoglio en Italie [53], 65,7 ans en Allemagne [138], et 66,6 ans en Espagne [133]. L'âge moyen retrouvable dans les différentes études est représenté dans le tableau XI.

Le CHC en Afrique subsaharienne est une maladie de l'adulte jeune. Ceci serait dû au fait que ces régions représentent des zones d'endémie du VHB et que la contamination se fait le plus souvent à un très jeune âge. En Occident, et dans certains pays asiatiques, les CHC liées au VHC ou à l'alcool sont plus fréquents [72].

Par ailleurs, l'âge moyen varie également selon le sexe. Les hommes atteints de CHC sont le plus souvent plus jeunes. En effet dans notre étude, celui-ci était de 47 ans chez les hommes et de 49 ans chez les femmes. Cette différence était plus importante dans la série de Yang en Afrique subsaharienne qui trouvait 43 et 48 ans respectivement [173]. En Occident, il existe également cette différence même si elle n'est pas significative [138].

3. SEX-RATIO

Nous avons trouvé dans notre étude une forte prédominance masculine chez les patients atteints de CHC avec un sexe ratio à 6,9. Ceci confirme la prédominance masculine chez les patients ayant un CHC au Sénégal. En effet, en 1984, Touré trouvait une incidence selon le sexe à 22,3 pour 100 000 chez les hommes et 8,3 pour 100 000 chez la femme [154]. Les résultats du GLOBOCAN en 2012 trouvaient une incidence de 16,5 et 8,5 pour 100 000 habitants respectivement chez les hommes et les femmes [56].

Cette prédominance masculine concorde également avec les résultats des différentes études réalisées à travers le monde que ça soit dans les zones à faible ou forte prévalence mais selon des proportions différentes (Tableau XIII).

En effet, le CHC est 4 et 8 fois plus fréquent chez l'homme respectivement dans les zones de faible et de forte prévalence, indépendamment de la race et de la zone géographique [89]. En Afrique subsaharienne, l'étude multicentrique de Yang trouvait un sex-ratio de 2,5 [173]. Le sex-ratio était de 1,3 en République Centrafricaine [13], 3,11 au Burkina Faso [118] et 4 en Gambie [161]. Ces résultats semblent paradoxaux par rapport à notre pays situé dans la même zone géographique.

Au Maghreb, les résultats sont aussi discordants avec un sex-ratio estimé à 1,53 dans une étude multicentrique [8], 4 au Maroc [5], 1,4 en Tunisie [7], et 3,54 en Egypte [173].

En Asie, le sex-ratio était de 3,6 en Corée du Sud [123], 6,14 en Chine, 1,77 au Japon, 2,57 à Taïwan [124] et en Inde, Kumar rapportait un sex-ratio de 5,16 [81]. Au Brésil, ce sex-ratio était de 3,54 [27].

En Europe, Fenoglio trouvait un sex-ratio de 2,5 en Italie [53] et il était de 4 en Allemagne [138] de même que en Espagne [133]. Ainsi, cette grande disparité de la prévalence pour le CHC entre les hommes et les femmes reste obscure. De nombreux facteurs sont évoqués tels que le rôle protecteur des hormones féminines (œstrogènes) [115] mais également un taux élevé de récepteurs androgéniques retrouvé dans les cellules malignes et les cellules hépatiques des hommes ayant un CHC [42]. Des facteurs environnementaux tels que la consommation d'alcool, le tabagisme sont également suggérés pour expliquer cette disparité.

Tableau XIII : Répartition des patients de différentes études en fonction de l'âge moyen et du sexe ratio

Etudes		Âge moyen	Sexe ratio
Afrique subsaharienne	Gambie [161]	49	4
	Burkina Faso [118]	45,6	3,11
	Centre Afrique [13]	47	1,3
	Maroc [5]	63,6	4
Afrique du Nord	Tunisie [7]	62	1,4
	Egypte [173]	58	3,54
	Taïwan [124]	61	2,57
Asie	Chine [124]	52	6,14
	Japon [124]	69	1,77
	Inde [81]	52	5,16
	Allemagne [138]	65,7	2,5
Europe	Italie [53]	70	4
	Espagne [133]	66,62	4
	Amérique du Nord [124]	62	3,31
Brésil [27]		59	3,54
Notre étude		47	6,79

4. ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES

Des antécédents familiaux de maladie hépatique étaient trouvés chez 19 patients (9,2%) : 9 cas (4,43%) de portage chronique du VHB connu dans la famille, et 10 cas (4,9%) d'hépatopathie chronique (cirrhose ou cancer) chez un parent de premier degré.

Les antécédents familiaux de maladie hépatique (cirrhose ou cancer) constituent un facteur de risque de survenue du CHC. La proportion est variable selon les séries. En effet, elle

est de 10% dans la série gambienne [161], 2,4% à Taïwan [101], et 7,2% en Corée [123]. Dans deux études de type cas-contrôle, l’Odd-Ratio pour la survenue d’un CHC lorsqu’il existait un antécédent familial au premier degré de cancer du foie était de 4,1 (95% CI, 1.3–12.9) aux Etats-Unis, [60] et de 2.38 (95% CI, 1.01-5.58) en Italie [159]. Lorsqu’il existait en plus de cet antécédent familial un portage chronique du VHB ou du VHC, l’Odd-Ratio pour la survenue d’un CHC était estimé à 72.48 (95% CI, 21.92-239.73) dans l’étude italienne (méta-analyse de 13 études regroupant 3627 cas de CHC) [159] et à 61.9 [95% CI, 6.6–579.7] dans l’étude américaine [60]. Le CHC survenait à un âge plus jeune chez les patients ayant un antécédent familial de CHC et qui étaient porteurs du VHB [123 ; 101]. Ainsi, l’existence d’un antécédent familial de CHC doit entraîner une surveillance plus précoce et plus régulière chez les porteurs chroniques du VHB.

III. SIGNES CLINIQUES

La principale manifestation clinique reste l’hépatomégalie tumorale douloureuse. Ceci témoigne d’un diagnostic à un stade avancé du CHC dans notre étude, ainsi qu’en Afrique subsaharienne. Les principaux signes cliniques trouvés sont : la douleur abdominale (présente chez 93,7% des malades), l’altération de l’état général (85,8%), l’hépatomégalie (76,58%), et l’ictère (66,34%). Ces résultats sont similaires à ceux trouvés dans des études réalisées en Afrique. En République centrafricaine, une hépatomégalie douloureuse et un amaigrissement étaient présents dans 100% des cas [13] Au Burkina Faso, une masse abdominale était trouvée dans 69% des cas, une douleur abdominale dans 84% des cas et un amaigrissement chez 80% des patients [118]. En Gambie la douleur abdominale était présente dans 94% des cas, une hépatomégalie dans 93% des cas et un amaigrissement chez 95% des patients [161]. La fréquence de ces manifestations cliniques au cours de ces différentes études est représentée dans le tableau XIV.

A côté de ces signes spécifiques de CHC, on trouvait d’autres signes témoignant d’une HTP avec une ascite (34,15%), une circulation veineuse collatérale (17,56%), et une splénomégalie (13,66%). Cependant, l’ascite peut également rentrer dans le cadre d’une insuffisance hépatocellulaire ou d’un envahissement tumoral.

L’encéphalopathie hépatique était uniquement trouvée dans 5, 36 % des cas.

Au Maghreb, ces symptômes étaient moins fréquents que dans les études réalisées en Afrique subsaharienne. Ainsi, au Maroc et en Algérie, la douleur abdominale était présente

entre moins de 50% à 75% des cas, tandis que l'altération de l'état général variait entre 37 et 50% des cas et l'hépatomégalie entre 20 et 35% [37, 5].

Par contre en occident, 50% des patients allemands étaient asymptomatiques au moment du diagnostic [138]. En effet, le diagnostic était fait au cours d'un dépistage. Ceci montre l'intérêt du dépistage précoce chez les patients à risque.

Tableau XIV : Répartition des patients dans différentes études en fonction signes cliniques

Signes fonctionnels	Hépatalgie	HMG	AEG	Ictère	ascite	CVC	SMG	EH
Inde [81]	68%	84%	----	35%	51%	----	31%	-----
Maroc [5]	80%	80%	40%	25%	30%	20%	20%	5%
Bangui [13]	100%	57,14 %	--	36,7%	48,6%	12,6%	--	--
Gambie [161]	94%	93%	-----	22%	29%	36%	13%	-----
B.Faso [118]	---	86,5%	--	35,1%	51,4%	---	--	--
Notre étude	93,7%	76,58 %	85,8%	66,34 %	34,15 %	17,56 %	13,66 %	5,36 %

HMG= hépatomégalie

AEG= Altération de l'état général

CVC= Circulation veineuse collatérale

SMG= splénomégalie

EH= Encéphalopathie Hépatique

IV. PARACLINIQUE

1. SIGNES BIOLOGIQUES

1.1 ALPHA-FOETOPROTEINE

Le dosage de l'alpha-foetoprotéine a permis de poser le diagnostic de CHC dans 69,27% des cas de notre série, avec un taux supérieur à 400 ng/ml. Cependant, 11,22% des patients avaient un taux d'AFP normal, et 19,61% un taux élevé mais inférieur à 400 ng/ml. Ce qui nous donne une sensibilité de l'AFP pour le diagnostic de CHC égale à 88,8%.

Ce taux d'AFP normal est élevé par rapport aux données retrouvées dans la littérature. En effet, dans l'étude de Bekondi en République Centrafricaine, seuls 5,7% des patients avaient un taux d'AFP normal [13], et dans la série gambienne, tous les patients avaient un taux élevé d'AFP [161].

Par contre en Allemagne, 15,5% des patients présentaient un taux d'AFP normal [138], alors que 59,3% n'avaient pas un taux atteignant les critères diagnostiques de l'EASL et en Italie, un taux normal était retrouvé dans 48% des cas [53]. Dans l'étude BRIDGE, les patients originaires d'Amérique du Nord, d'Europe, du Japon ou de Taïwan avaient un taux d'AFP moyen de 17–25 ng/ml, alors qu'il était de 101 ng/ml pour les sud-coréens et 219 ng/ml pour les chinois [124]. Ces patients avaient également une tumeur découverte le plus souvent au cours d'une surveillance avec une taille variant entre 2,5 et 3,8 cm en moyenne au moment du diagnostic. En Inde, 17% des patients de Kumar avaient un taux d'AFP normal, malgré le fait que les trois-quarts de la population avaient une lésion avancée [81].

Cette différence avec notre étude pourrait s'expliquer par le diagnostic tardif du CHC dans notre contexte. Par ailleurs, un taux élevé d'alanine-aminotransférase (ALAT) majore l'alpha-foetoprotéine [132] et 195 de nos patients (95,1%) présentaient une cytolysé. Selon certains auteurs, la sécrétion de l'AFP au cours du CHC dépend du degré de différenciation tumorale [81]. Ainsi, l'AFP est un mauvais marqueur pour dépister les tumeurs de petite taille. En effet, selon l'EASL la sensibilité de l'AFP pour le dépistage du CHC varie entre 39 et 65%, et son dosage n'est plus utilisé dans les stratégies [49].

1.2 SIGNES BIOLOGIQUES NON SPECIFIQUES

Chez nos patients nous avons trouvé un syndrome d'insuffisance hépatocellulaire (32,19%), une cholestase (37,56%), et une cytolysé (95,12%). Ces perturbations sont polymorphes et ne sont pas spécifiques du CHC. Elles traduisent le degré d'évolution de l'hépatopathie, et l'importance de l'insuffisance hépatocellulaire.

En dehors des anomalies des explorations fonctionnelles hépatiques, l'anémie était fréquente et trouvée chez 46,83% des patients.

Chez les malades atteints de cirrhose, la survenue d'une anémie est fréquente, d'autant plus que la maladie hépatique est sévère [57]. L'origine de cette anémie est multifactorielle : hypersplénisme, hémodilution, hémolyse, et déficits en vitamine B12 et en acide folique [57]. En cas de cirrhose, il existe un syndrome hyperkinétique systémique et splanchnique qui gêne l'absorption des nutriments [33]. Ce syndrome est d'autant plus marqué que l'insuffisance hépatocellulaire est sévère [33] et que les anastomoses porto systémiques sont développées [10].

Aucun cas de polyglobulie n'a été trouvé dans notre étude.

Une thrombopénie était trouvée dans 20,5% des cas. Les causes habituelles de thrombopénie dans les maladies du foie aiguës et chroniques sont l'augmentation de la séquestration splénique, le défaut de production par la moelle osseuse, le déficit en acide folique, l'augmentation de la destruction par mécanisme immun ou coagulation intravasculaire, et la septicémie. En cas d'hypertension portale, jusqu'à 90 % des plaquettes peuvent être séquestrées dans la rate et ensuite détruites par les cellules réticuloendothéliales. Dans la cirrhose, un mécanisme immun a été évoqué pour expliquer l'augmentation de la destruction splénique qui serait favorisée par la fixation non spécifique d'IgG sur les plaquettes [103; 4]. Dans certains cas cependant, la thrombopénie ne peut être expliquée par la séquestration splénique. Une cytokine, la thrombopoïétine, joue un rôle essentiel dans la régulation et la production des mégacaryocytes et des plaquettes. La thrombopoïétine est synthétisée dans le foie et dans d'autres tissus [39] et une diminution de son taux plasmatique a été observée chez des patients atteints d'hépatite, de cirrhose ou de CHC.

Cependant, la fréquence et les mécanismes de l'anémie et de la thrombopénie n'ont pas été étudiés dans les autres études que nous avons consultées.

Une hypercalcémie a été retrouvée dans notre étude chez 18,7% des cas.

Le taux de cholestérol dosé chez 13 patients, était élevé chez 4 malades (30,77%).

La présence d'au moins un syndrome paranéoplasique était trouvée chez 27,8% des patients d'une série chinoise, avec une hypercholesterolemie, une hypercalcémie, et une

polyglobulie respectivement dans 24.5%, 5.3%, et 3.9% [30]. Ce syndrome paranéoplasique était significativement plus fréquent chez les patients ayant un taux d'AFP supérieur à 12 000 ng/ml et chez ceux ayant une maladie avancée, et constituait un facteur indépendant affectant la survie des patients [30].

2. IMAGERIE

2.1 ECHOGRAPHIE ABDOMINALE

✓ Aspects du CHC à l'imagerie

Dans notre étude, les résultats de l'échographie étaient en faveur d'images typiques de CHC nodulaire ou infiltrant dans 78,39 % des cas. Ceci confirme les résultats de l'étude réalisée au Burkina Faso qui trouvait une sensibilité de l'échographie de 78,3% [118], et les données retrouvées dans la littérature qui rapportent une sensibilité de l'échographie standard pour le diagnostic du CHC comprise entre 65 et 80% [18].

Les formes nodulaires du CHC étaient les plus fréquentes dans notre étude avec une lésion tumorale uninodulaire dans 26,3% des cas et multinodulaire dans 26% des cas. Dans la littérature, les formes nodulaires de CHC sont plus fréquentes avec une nette prédominance des formes uninodulaires. Par contre, en Afrique subsaharienne, deux études réalisées montraient une prédominance des formes multinodulaires avec 66% en Gambie [161], et 67,2% au Burkina Faso [118].

Les résultats étaient similaires à ceux trouvés au Maghreb. En effet, des formes nodulaires étaient trouvées dans 50% et 31,7% des cas respectivement au Maroc [5] et en Tunisie [7].

En Occident, Fenoglio en Italie trouvait 47,7% de formes unifocales [53]. Au Brésil, la lésion était uninodulaire dans 53% des cas [27].

Cependant, la sensibilité de l'échographie pour la détection des nodules de CHC varie en fonction de la taille.

Dans notre étude, la plupart des CHC uninodulaires était de grande taille avec un diamètre moyen de 6,48 cm, témoin du diagnostic tardif. Ceci explique la performance de l'échographie dans le diagnostic (78,39%) dans notre étude. En effet, pour les lésions hépatiques tumorales de moins de 3 cm, la sensibilité de l'échographie descend à 50% [151]. A cela, il faut ajouter le caractère opérateur dépendant qui a pu probablement jouer un rôle dans le fait que 16,7% de nos patients avaient une échographie abdominale normale, alors que le scanner a permis de retrouver une lésion de CHC.

Par ailleurs 11,7% de nos patients avaient une forme infiltrative. Cette forme de CHC pose problème quant à l'application des critères de résécabilité.

✓ Aspect du parenchyme hépatique non tumoral

Le CHC peut survenir aussi bien sur foie sain que sur foie cirrhotique. Au cours de notre étude, en dehors de la lésion tumorale, 72,2% des patients avaient un foie cirrhotique et 27,8% avaient un foie morphologiquement normal. Un foie cirrhotique était trouvé dans 62% des cas en Gambie [161], au Maghreb, une cirrhose était trouvée dans 80% des cas au Maroc [5], et 81% des cas dans l'étude multicentrique de Bahri intéressant le Maroc, la Tunisie et l'Algérie [8].

En Europe, un foie cirrhotique était trouvé dans 80,8% des cas en Allemagne, 93,8% des cas en Espagne [133], et 91,4% des cas en Italie [53]. Au Brésil, ce pourcentage était de 98% [27].

Cette différence observée entre l'Europe, l'Amérique et le Maghreb d'une part et l'Afrique subsaharienne d'autre part pourrait s'expliquer par les différences de facteurs étiologiques. Si en Afrique subsaharienne le facteur étiologique prédominant est le VHB, en Occident et au Maghreb, les CHC d'origine alcoolique ou liés au VHC sont les plus fréquents. L'alcool ou le VHC entraînent un CHC en passant par l'étape de cirrhose, alors que le VHB est un oncogène direct pouvant entraîner un CHC sans passer par l'étape de cirrhose.

✓ Lésions associées

Le CHC est souvent associée à de multiples lésions en imagerie. La thrombose porte qui est un élément d'orientation diagnostique était trouvée chez 42,6% de nos patients. Au Burkina Faso, Zachari trouvait une prévalence de 56,8% [118].

Dans l'étude BRIDGE, sa prévalence était variable en fonction du pays : 10% au Japon et à Taïwan, 14% en Europe, 19% en Amérique du Nord, 23% en Chine et 29% en Corée du Sud [124]. Au Brésil, Carrilho trouvait une prévalence de 21% [27], tandis qu'en Allemagne, celle-ci était de 29,7% [138], en Italie de 11,3% [53], et 14% en Egypte [173]. La thrombose porte témoigne ainsi du stade avancé du CHC au diagnostic en Afrique subsaharienne. Cependant, il faut souligner que cette thrombose peut ne pas être néoplasique mais fibrinocruorique dans ce contexte de tumeur ou de cirrhose.

2.2 SCANNER ABDOMINAL

Dans notre étude, le scanner était réalisé chez 116 patients et des images typiques de CHC étaient trouvées dans 87% des cas. Ce qui confirme les données de la littérature où on rapporte une sensibilité comprise entre 68 et 93% de la TDM pour le diagnostic du CHC [151].

Le scanner abdominal est beaucoup plus sensible que l'échographie pour détecter les lésions de CHC. Chez 27 patients (16,7%) qui avaient eu une échographie abdominale normale, le scanner a permis de redresser le diagnostic.

Par ailleurs, les métastases à distance sont rarement décrites au cours du CHC. Dans notre étude, il y avait 4 cas de carcinose péritonéale, 17 cas de métastases pulmonaires et 3 localisations osseuses. Des constatations similaires ont été faites dans d'autres études. En Afrique, la carcinose péritonéale était trouvée dans 3,4% des cas par Zachari au Burkina Faso [118], et Yang en trouvait dans 18% des cas en Afrique subsaharienne et 8% en Egypte [173]. En Allemagne, la carcinose péritonéale était trouvée dans 1,54% des cas [138]. Quant aux autres localisations à distance, leur fréquence était de 24% en Allemagne, dominées par les métastases pulmonaires et osseuses et 7,4% en Italie mais leur siège n'était pas précisé [53]. Dans l'étude BRIDGE, la présence de localisations extra-hépatiques variait entre 2 et 8% [124].

Cette recherche de localisation à distance n'a pas été faite chez la grande majorité de nos patients. Ceci s'explique par l'état général du patient, et le stade avancé de la maladie ne permettant aucune thérapeutique à visée curative.

2.3 IRM ABDOMINALE

L'IRM constitue un examen de référence dans le diagnostic du CHC. Cependant du fait de sa disponibilité réduite dans notre pays, cet examen est surtout réservé aux cas douteux et à la caractérisation des lésions de petite taille. Dans notre série l'IRM a été réalisée chez 10 patients et a permis de retenir le diagnostic de CHC chez 9 (90%) d'entre eux. Parmi ces patients, l'échographie et/ou le scanner n'était pas contributif dans 6 cas (66,7%). Ceci témoigne de la plus grande sensibilité de l'IRM par rapport aux autres techniques d'imagerie pour le diagnostic du CHC.

3. ENDOSCOPIE DIGESTIVE HAUTE

Dans notre étude, 97 patients (47,3%) ont eu une endoscopie digestive haute, et celle-ci était normale chez 52 patients (53,6%). Elle trouvait des varices œsophagiennes (VO) grade I dans 15 cas (15,46%), grade II dans 23 cas (23,71%), de grade III dans 10 cas (10,3%), des varices gastriques chez 3 patients (3,09%) et une gastropathie d'hypertension portale dans 9 cas (9,27%). Dans la majorité des études que nous avons consultées, la réalisation d'une endoscopie digestive haute n'est pas rapportée, et lorsqu'elle est faite, elle l'est dans des proportions variables. Elle était réalisée dans 74,9% des cas en Allemagne [138] et 33% des cas en Inde [81], et trouvait des signes d'hypertension portale respectivement dans 46,1 et 70% des cas.

La recherche de signes endoscopiques d'hypertension portale constitue un élément important dans l'évaluation préthérapeutique, notamment lorsqu'un traitement chirurgical est envisagé. La prise en charge d'une HTP permet également de prévenir le risque d'hémorragie digestive par rupture de varice, et d'améliorer la qualité de vie des patients.

4. PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE

L'utilisation de la biopsie hépatique pour le diagnostic de CHC est variable selon les études et les pays. Chez nos patients la ponction biopsie hépatique n'a été réalisée que dans deux cas (0,98%). Ceci s'explique par le fait que le diagnostic était posé par l'imagerie et/ou la biologie (élévation du taux d'AFP). Dans de rares cas la présence d'une ascite ou l'altération des fonctions hépatiques contre-indiquaient la réalisation de ce geste.

Dans les études en Afrique subsaharienne, Békondi avait réalisé une cytoponction dans 19,5% des cas pour le diagnostic en République Centrafricaine [13], et Faye dans sa thèse à Dakar avait réalisé une cytologie dans 91,67% [51]. Mais il s'agissait d'études prospectives avec systématiquement une cytoponction de la masse tumorale si le patient était inclus et consentant.

La biopsie hépatique a permis de poser le diagnostic de CHC dans 50% des cas au Maroc, 5% en Inde, 15% de cas au Brésil, 21,4% en Italie, 63% des cas en Allemagne. Dans ces pays, la biopsie était réalisée devant des lésions de petite taille, sans élévation de l'AFP.

Vue actuellement la performance des examens d'imagerie pour le diagnostic de CHC, et l'adoption de recommandations par différentes sociétés savantes, la place de la biopsie dans le diagnostic du CHC est actuellement considérablement réduite. Une étude en Allemagne a montré que l'utilisation de l'histologie comme moyen diagnostique du CHC est passée de 94%

entre 1994–1998 à 63% en 2009–2011 [138]. Les mêmes proportions sont trouvées au Brésil avec 91% de diagnostic par l’histologie en 1997, contre 15% en 2010 [27].

Ainsi, les principales indications de la biopsie hépatique dans les différentes études étaient l’existence de petites lésions de CHC avec un taux d’AFP souvent normal.

5. RESUME DES MOYENS DIAGNOSTIQUES

Au cours de notre étude, le diagnostic de CHC était réalisé par :

- un examen d’imagerie (échographie, scanner ou IRM) associé à une élévation significative du taux d’AFP dans 70,7% des cas,
- l’association de 2 examens d’imagerie avec un taux d’AFP en dessous des valeurs seuils requis (< 400 ng/ml) dans 18% des cas,
- l’aspect seul du scanner dans 10,2% des cas
- l’examen histologique chez 0,97% des patients.

Ainsi, l’échographie, couplée au dosage de l’AFP, est suffisante pour poser le diagnostic chez 70% des patients. Ceci est probablement lié au stade avancé des lésions tumorales que nous rencontrons. En effet, dans l’étude brésilienne, l’association d’une imagerie et d’une élévation de l’AFP (> 200 ng/ml), n’a permis le diagnostic que dans 22% des cas, et l’imagerie seule (un ou deux examens) a permis le diagnostic dans 63% des cas. Le reste des patients (15%), ont dû bénéficier d’une biopsie hépatique [27]. Les proportions sont inversées en Allemagne où 66,77% des patients ont eu un diagnostic histologique contre 22,15% pour un diagnostic à l’aide de l’imagerie selon les critères de l’EASL et une élévation de l’AFP. Mais dans cette étude, seuls 40% des patients avaient un taux d’AFP supérieur à 200 ng/ml.

Ainsi, les recommandations de l’EASL et de l’AASLD pour le dépistage du CHC reposent actuellement uniquement sur l’imagerie : une technique d’imagerie suffit pour le diagnostic des lésions de plus de 2 cm, ou 1 – 2 cm, et deux méthodes radiologiques pour les lésions infracentimétriques. En cas de doute, la biopsie est recommandée. Le dosage de l’AFP n’est plus recommandé pour le dépistage, mais peut avoir son utilité dans notre contexte.

V. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

1. ETIOLOGIES VIRALES

Les étiologies du CHC sont variables en fonction de la région géographique. La majorité de nos patients était porteur de l’AgHBs (69,76%), ce qui confirme les données trouvées dans les études réalisées en Afrique subsaharienne (Tableau XV). En effet en Gambie

56 à 61% des patients atteints de CHC sont porteurs du VHB [80]. En Afrique du Sud on trouve un taux de 71% [76] et au Burkina Faso 75,5% [118]. Dans l'étude multicentrique de Yang qui avait inclus 8 pays d'Afrique subsaharienne, le portage chronique du VHB était trouvé dans 55% des cas [173].

L'Afrique subsaharienne constitue une zone de très forte prévalence de l'hépatite virale B. Ainsi L'infection chronique au VHB constitue la cause majeure de CHC dans ces zones. [75]. L'infection au virus se fait à un très jeune âge du fait de la transmission horizontale et périnatale. [20]

Dans l'étude multicentrique de Bahri au Maghreb, 17,9% des patients étaient infectés par le VHB [8]. En Europe, en Amérique du Nord et du Sud le taux de patients atteints de CHC porteur de VHB est moins élevé. En effet, aux Etats Unis ce taux est à 10%, 3% en Suède, entre 8,2 et 19% en Italie, 3,6% en Allemagne, 11,03% en Espagne et 13% au Brésil. [44, 133, 53, 138, 27].

Dans les pays asiatiques, à l'exception du Japon, on trouve une forte prévalence du VHB chez les patients atteints de CHC. En effet, dans l'étude BRIDGE, cette prévalence du VHB était de 77% en Chine, 75% en Corée du Sud, 63% à Taïwan, et seulement de 14% au Japon [124].

Par contre, la séroprévalence du VHC chez nos patients, est très faible (1,5%). Le Sénégal est un pays de faible prévalence du VHC, avec un taux variant entre 1 et 3%. En Afrique, les prévalences des Ac anti-VHC chez les patients atteints de CHC sont variables : 13,6% au Burkina [118], 1,71% en République Centrafricaine [13], 14% en Gambie [161], 6% en Afrique subsaharienne et 84% en Egypte [173]. Cette disparité en Afrique subsaharienne pourrait être liée à une plus forte prévalence du VHC dans certains pays, mais également à l'existence de faux positifs. A l'exception de l'étude de Yang, les autres n'ont pas réalisé une recherche d'ARN du VHC. Par ailleurs, l'Egypte compte la plus forte prévalence mondiale du VHC. Il faut aussi noter que parmi les pays d'Afrique centrale ayant une forte prévalence du VHC, seul le Cameroun était inclus dans cette étude de Yang.

On trouve un très grand nombre de cas de CHC associés à une infection par le VHC au Maghreb, dans les pays du Nord et dans certains pays asiatiques [44]. En effet, au Maghreb, les Ac anti-VHC étaient positifs dans 60% des cas de l'étude de Bahri avec une ARN du VHC détectable chez 91% parmi eux [8]. Ces taux élevés étaient également trouvés dans les études européennes et américaines : 38,97% en Espagne, 13,7% en Allemagne, 52,3% en Italie 46% en Europe et 39% en Amérique du Nord [133, 138, 53, 124], et 39% au Brésil 39% [27].

Dans les pays asiatiques, la prévalence du VHC est également variable : 3% en Chine, 10% en Corée du Sud, 34% Taïwan et 64% au Japon [124].

La co-infection VHB-VHC est également trouvée dans notre étude même si elle est très faible (0,97%). Elle est également faible dans les autres études : 1% en Gambie [161], 3% en Afrique subsaharienne [173] 2% au Brésil [27], 0,74% en Espagne [133], et 3,1% en Italie [53].

Au vu de notre étude et de la revue de la littérature, nous pouvons affirmer que le principal facteur étiologique du CHC reste le VHB en Afrique subsaharienne et en Asie à l'exception du Japon, et le VHC au Maghreb, en Europe et en Amérique du Nord.

Tableau XV : Répartition des patients de différentes études en fonction des sérologies

		VHB	VHC	Coinfection VHB/VHC
Afrique subsaharienne	Gambie [161]	36,8%	10,4%	----
	Centre Afrique [13]	41%	1,71%	-----
	Burkina Faso [118]	75,5%	13,6%	-----
Afrique du Nord	Egypte [173]	1%	84%	2%
	Maroc [5]	37%	45%	-----
	Tunisie [7]	34,8%	41,4%	-----
Europe	Multicentrique [124]	10%	46%	-----
	Allemagne [138]	3,6%	13%	-----
	Italie [53]	8,2%	52,3%	-----
	Espagne [133]	11%	40%	-----
Amérique du Nord [124]		23%	39%	-----
Brésil [27]		12%	39%	2%
Asie	Inde [81]	73%	15%	4,1%
	Taiwan [124]	63%	31%	-----
	Chine [124]	77%	3%	-----
	Corée du sud [124]	75%	10%	-----
	Japon [124]	14%	64%	-----
Notre étude		69,8%	1,5%	1%

2. AUTRES FACTEURS ETIOLOGIQUES

2.1 CIRRHOSE

Dans notre série, une cirrhose était trouvée dans 57 % des cas avec comme facteur étiologique prédominant le VHB (73,5%). Ceci confirme les données des études réalisées en Afrique Subsaharienne qui montrent que le CHC se développe dans 66% des cas sur une cirrhose [173].

En Afrique du Nord, en Europe et au Japon, la prévalence de la cirrhose est plus marquée au cours du CHC : 99,97% en Egypte [173], 80% en Italie et 90% au Japon [82]. Cette grande différence pourrait s'expliquer en partie par la forte prévalence de l'infection au VHC ou à la maladie alcoolique du foie dans la survenue du CHC dans ces pays.

2.2 DIABETE ET OBESITE

Chez nos patients ayant un diabète (2,92%) ou un surpoids (0,97%) comme seul facteur étiologique, l'affirmation d'un CHC secondaire à une NASH n'a pu être établie. En effet, une enquête étiologique exhaustive éliminant les causes métaboliques ou auto-immunes n'a pas été réalisée.

Un diabète sucré était trouvé chez 18 patients (8,78%). Le diabète est décrit par certains auteurs comme un facteur de risque indépendant de survenue du CHC. Dans une étude cas-control en Chine, Li trouvait une prévalence de 8,4% de diabète de type 2 chez les patients atteints de CHC. Cette prévalence était plus élevée chez les femmes infectées par le VHB, avec un odds ratio à 1.9 (1.1-3.4). Par contre chez les femmes indemnes de cirrhose l'association était plus significative avec un odds ratio à 5.6 (95% CI 2.2-14.1) [91]. Dans une étude allemande, le diabète était considéré comme cofacteur significatif chez 52% des patients atteints de CHC [138]. Dans notre étude, cette association diabète, sexe féminin et portage chronique du VHB n'est pas trouvée. Les patients diabétiques étaient majoritairement de sexe masculin (88,9%) et les 2 femmes diabétiques n'étaient pas infectées par le VHB.

Un surpoids ou une obésité a été noté chez 11 (5,36%) de nos patients. Ceci est faible par rapport aux allemands chez lesquels, 25,5% des patients étaient obèses et 65,1% en surpoids [138]. Nous n'avons pas pu confirmer un syndrome métabolique dans notre série. Ce syndrome peut être responsable d'un CHC avec un OR de 2.13 (95% CI 1.96– 2.31) [138].

2.3 CONSOMMATION D'ALCOOL

Dans notre étude, 18 patients (8,78%), consommaient régulièrement de l'alcool et 48 (23,4%) étaient tabagiques. L'alcool, facteur étiologique de cirrhose, constitue ainsi une cause de CHC. Son rôle dans l'étiologie du CHC est prédominant au Maghreb avec des taux de 17,6% [8]. Dans l'étude BRIDGE, le CHC était lié à l'alcool dans 21% des cas en Amérique du Nord, 37% en Europe [124]. D'autres études en Europe trouvaient une consommation d'alcool dans 18,7% en Italie [53], 22,79% en Espagne [133] et 52,2% en Allemagne [138]. En Asie, la prévalence du CHC liée à la maladie alcoolique est plus faible avec 4% à Taïwan, 5% en Chine, 9% en Corée du Sud et 13% au Japon [124].

Cependant, il faut une consommation prolongée et abondante (80 g/j) pour aboutir à une cirrhose et à un CHC. Une consommation de plus de 10 ans augmente ce risque [75]. Chez nos patients, du fait du caractère rétrospectif de l'étude, nous n'avons pas pu apprécier l'importance de cette consommation.

Il faut noter que parmi nos 18 patients (8,78%) qui consommaient de l'alcool, 11 étaient infectés par le VHB. Pour les 7 patients restants, aucun autre facteur étiologique n'a été trouvé. Chez les patients atteints de CHC d'origine alcoolique, il est souvent trouvé une infection par le VHB ou le VHC. Celle-ci était présente dans 5,8% des cas en Italie [53], et 13,99% en Espagne [133].

2.4 CHC SANS FACTEUR DE RISQUE TROUVE

Par ailleurs, il existait une proportion importante de CHC sans facteur de risque retrouvé dans notre étude. Ceci était le cas chez 46 patients (22,44%). Des taux identiques sont trouvés en Gambie avec 18%, environ 20% dans les pays subsahariens de Yang, et 12% en Egypte dans la même étude, 11% en Inde [81]. Ce taux est faible au Brésil (3%) [27]. Par contre en Occident, un facteur de risque est trouvé dans toutes les études chez les patients atteints de CHC.

Les patients chez qui aucun facteur étiologique n'avait été trouvé n'avaient pas bénéficié d'enquête virologique exhaustive. En effet, ils n'avaient pas bénéficié de la recherche d'Ac anti-Hbc et le dosage de la charge virale pour éliminer une hépatite B occulte et dans le cas du VHC, de l'ARN du VHC. Par contre dans notre pays où il existe une forte consommation d'arachide la recherche d'aflatoxine qui n'est pas de pratique courante n'avait pas été réalisée.

VI. CARACTERISTIQUES DU CHC EN FONCTION DE L'ETOIOLOGIE VIRALE

1. CHC ET INFECTION PAR LE VHB

Nous avons étudié la particularité du CHC chez les patients infectés par le VHB. Ils étaient nettement prédominants (69,76%), et avec un âge moyen plus jeune (42,8 ans), comparativement à ceux qui n'étaient pas infectés par ce virus. Ceci s'explique par la précocité de l'infection par le VHB dans notre pays, qui survient dans plus de 90% des cas dans la petite enfance [11]. La prédominance masculine est plus plus marquée avec un sex ratio à 8,35. Cette grande disparité entre les sexes dans le risque de CHC peut s'expliquer par une protection des femmes par l'œstrogène via une voie complexe impliquant le facteur nucléaire 4 α des hépatocytes [166].

Le taux d'alpha foetoprotéine était normal dans 9,21% des cas, ce qui est moindre par rapport aux autres cas.

L'imagerie trouvait un foie de cirrhose dans 78,18% des cas, en rapport probablement avec la précocité de l'infection au VHB. Dans l'étude gambienne, la taille de la tumeur était plus importante chez les patients infectés par le VHB contrairement à ceux infectés par le VHC (10,2 cm vs 8,2 cm) [161].

Ainsi, les patients de sexe masculin infectés par le virus de l'hépatite B doivent particulièrement être surveillés pour éviter l'évolution vers un CHC.

2. CHC ET INFECTION PAR LE VHC

Dans notre série, l'âge moyen des patients étaient de 47 ans. Par contre celui des patients infectés par le VHC était de 57 ans, avec une différence de 10 ans. Ceci confirme les données de la littérature. En effet, chez les populations infectées par le VHC, l'âge de survenue du CHC est plus élevé. Ainsi au Japon, l'âge moyen au diagnostic est de 62 ans [74].

L'imagerie trouvait un foie cirrhotique chez l'ensemble des malades. En effet, au cours de l'infection par le VHC, le CHC survient au cours de la cirrhose, le VHC n'étant pas lui-même oncogène. Même si le CHC a été décrit chez des patients avec un stade de fibrose débutante (F2), la majorité des cas de CHC liés au VHC survient chez des patients atteints de fibrose avancée ou de cirrhose (F3-F4) [153].

VII. STADIFICATION

Dans notre étude, seuls 4,35% des patients avaient un bon état général (OMS 0 et 1), et près de la moitié des malades avaient un statut OMS à 3 ou 4. Ce qui témoigne d'un diagnostic à un stade avancé lorsque les malades sont symptomatiques. C'est le cas également dans les autres séries en Afrique subsaharienne avec 34% de stade OMS 3 ou 4 dans l'étude de Yang [173].

Le score de Child-Pugh n'a pu être évalué que chez 79 patients (38,5%) : 14 (17,7%) stade A, 49 (62%) stade B, 16 (20,3%) stade C. Chez les autres, il manquait au minimum un paramètre biologique (le plus souvent le taux d'albumine), pour calculer ce score. Cependant, la présence d'un ictere dans 136 cas (66,3%), et d'une hypertension portale chez 107 patients (52,2%), témoignent de la sévérité de la maladie sous-jacente. Dans la série de Yang, les patients avaient un score de Child-Pugh en Afrique subsaharienne de respectivement 7%, 66% et 27% pour les stades A, B et C, contrairement à l'Egypte où c'était 36%, 66% et 2% [173]. Dans l'étude BRIDGE, la grande majorité des patients avait un score de Child-Pugh A dans 71 à 92% des cas [124].

L'évaluation du stade de la maladie selon plusieurs classifications est une étape importante dans l'évaluation préthérapeutique, orientant les choix. Celle qui est la plus utilisée est la classification de Barcelone (BCLC). La classification BCLC de nos patients montrait que 31% étaient à un stade précoce (A), 1% à un stade intermédiaire (B), 451% à un stade évolué (C), 50,8% à un stade terminal (D).

En Gambie, même si la classification BCLC n'a pas été faite, seuls 16% des patients avaient un CHC de petite taille (moins de 3 tumeurs de moins de 3 cm ; ou une tumeur unique de moins de 5 cm) au moment du diagnostic. Et parmi eux, 90% avaient déjà une cirrhose [161]. Dans l'étude de Yang, seuls 5% des patients originaires de l'Afrique au sud du Sahara étaient à un stade BCLC A ou B [173].

Ces résultats contrastent avec les données maghrébines, européennes et américaines où le diagnostic est fait à un stade précoce (tableau XVI). En effet, au Maghreb, les patients étaient classés BCLC A dans 20% des cas en Tunisie [7], et 25,3% des cas en Algérie [36].

En Europe, le diagnostic précoce du CHC était encore meilleur : en Espagne 8,8% de stade 0 et 49,3% de stade A [133], en Allemagne 15,8% stade A [138], en Italie 7,4% de stade 0 et 34,7% de stade A [53]. En Amérique du Nord il y avait 7% de stade 0 et 30% de stade A [124].

En Asie, le diagnostic au stade précoce est plus fréquent. Ainsi, au Japon et à Taïwan où les programmes de dépistage sont bien élaborés et suivis, le diagnostic aux stades 0 de la BCLC était respectivement de 25 et 15% et le diagnostic au stade A respectivement de 48% et 55% [124]. Par contre en Chine et en Corée du Sud, ces taux étaient plus faibles avec respectivement 3 et 7% au stade 0 et 30% et 25% au stade A [124].

Le diagnostic du CHC chez les patients qui sont régulièrement suivis avec une surveillance échographique tous les 6 mois en cas de cirrhose, est le plus souvent plus précoce, c'est le cas au Japon et à Taïwan. Dans l'étude italienne, où 23,8% des patients ayant un CHC étaient dépistés au cours de la surveillance d'une cirrhose, le diagnostic précoce était plus probable en cas de suivi échographique semestriel régulier [53].

La moitié de nos patients ayant bénéficié de traitement à visée curative (2,4%) était dépistée dans le cadre d'un suivi échographique régulier.

Tableau XVI : Stades de CHC selon la classification de BCLC dans différentes études

Etudes	Nombre de cas	Stades (BCLC)					
		0	A	B	C	D	
Afrique Subsaharienne [173]	1315	----	5%	23%	72%		
Afrique du Nord	Maroc [5]	20	----	40%	20%	20%	20%
	Tunisie [7]	138	----	20%	20%	28%	32%
	Egypte [173]	1251	----	31%	62%	7%	
Europe	Multicentrique [124]	3673	4%	26%	11%	51%	8%
	Italie [53]	256	7,4%	34,7%	42,6%	10,6%	4,7%
	Espagne [133]	136	8,8%	49,3%	21,3%	12,5%	8,1%
Asie [124]	Taiwan	1587	15%	55%	12%	17%	1%
	Chine	8683	3%	30%	9%	55%	2%
	Corée du Sud	1227	7%	25%	13%	53%	2%
	Japon	534	25	48	14	12	1
Amérique du Nord [124]	2326	7%	30%	10%	42%	11%	
Brésil [27]	1405	----	43%	35%	22%	-----	
Notre étude	205	-----	3,1%	1%	45,1%	50,8%	

VIII. TRAITEMENT

Compte tenu du stade de diagnostic tardif et du stade avancé de la maladie seulement 7,8 % des malades ont bénéficié d'un traitement spécifique : hépatectomie chez 4 patients, destruction percutanée par radiofréquence dans 2 cas, alcoolisation chez 4 patients et chimioembolisation chez 6 patients. Ces données sont similaires aux résultats des études en Afrique Subsaharienne où moins d'un pour cent des patients ont bénéficié d'un traitement spécifique [173]. En effet, dans l'étude de Yang, 8 cas de résection tumorale ont été notés (0,61%) et 35 cas de traitements palliatifs (2,7%) [173]. En Gambie, aucun patient n'avait

bénéficié de traitement spécifique [161]. Aucun cas de transplantation hépatique pour CHC n'a été rapporté en Afrique subsaharienne.

Au Maghreb, les proportions de patients ayant bénéficié d'un traitement spécifique sont plus importantes. Dans leurs thèses, Aoudad et Chikhi rapportent respectivement au Maroc et en Algérie, 80 et 46,7% de traitement spécifique (à visée curative dans 30 et 20% des cas et palliative dans 50 et 37,1% des cas) [5 ; 36], avec même un cas de transplantation hépatique en Algérie. En Egypte, un traitement curatif était réalisé chez 35% des patients, avec 10 cas de transplantation hépatique, et un traitement palliatif dans 41,1% des cas [173].

Dans les études occidentales et en Asie, du fait d'un dépistage plus précoce, des taux importants de traitement curatif sont rapportés. En effet, dans l'étude BRIDGE, un traitement curatif était réalisé dans 38% des cas en Amérique du Nord, 48% en Europe, 34% en Chine, 56% au Japon et 65% à Taïwan [124]. Dans d'autres études en Europe, la proportion de patients traités à visée curative ou palliative était respectivement de 45,6% et 22,8% en Espagne [133], 33,4% et 42,2% en Italie [53], et 26% et 49% en France [135].

Au Brésil, il existait également une proportion importante de patients ayant bénéficié d'un traitement curatif (39%), avec 19% de patients qui ont bénéficié d'une transplantation hépatique en première ou deuxième ligne thérapeutique [27]. Dans la même étude, 37% des patients avaient eu un traitement palliatif [27].

Les différentes modalités thérapeutiques, ainsi que celles utilisées dans notre étude, sont représentées dans le tableau XVII

Tableau XVII : Modalités thérapeutiques au cours du CHC dans différentes études

Etudes	Traitement curatif			Traitement palliatif (CE, Soraf)	Traitement symptomatique
	TH	RH	AL ou RF		
Afrique subsaharienne [173]	0	0,6%	0	2,7%	96,7%
Afrique du nord	Algérie [36]	0,55%	8,3%	11,1%	37,1%
	Maroc [5]	-----	25%	10%	45%
	Egypte [173]	0,8%	1,6%	32,5%	41,1%
Europe	Multicentrique [124]	4%	16%	28%	43%
	Espagne [133]	6,7%	11,8%	33,6%	22,8%
	Italie [53]	0,8%	5,5%	27,5%	42,2%
Asie [124]	Taiwan	1%	52%	12%	31%
	Chine	1%	30%	3%	57%
	Corée du sud	5%	16%	7%	62%
	Japon	-----	13%	43%	44%
Amérique du Nord [124]	2%	18%	18%	51%	11%
Brésil [27]	17,2%	6,2%	11,7%	33,7%	31,1%
Notre étude	-----	1,9%	2,9%	2,9%	92,2%

Ainsi, à la lumière de ces différentes études, pour pouvoir proposer un traitement à visée curative (transplantation hépatique, résection chirurgicale, destruction par radiofréquence ou alcoolisation) au cours du CHC, il faut un diagnostic précoce. Ceci souligne l'importance des stratégies de dépistage qu'il faut mettre en place dans notre pays mais également en Afrique subsaharienne. Par ailleurs, le développement de la chirurgie hépatique, la mise en place d'unités de radiofréquence et la vulgarisation de l'alcoolisation, contribueront à améliorer la prise en charge de ces patients.

IX. EVOLUTION

Dans notre étude, 2,4% de nos patients avaient eu une évolution favorable. Ceci confirme le mauvais pronostic du CHC qui est décrit dans la littérature. Dans les pays en voie de développement, la survie à 5 ans est très faible, inférieur à 5% [56]. La survie à un an était de 1,1% en Afrique subsaharienne dans l'étude de Yang et de 14,9% en Egypte [173]. Elle était de 39% à un an et 8% à 5 ans en Algérie [36]. Un taux de survie à 5 ans de 16% est trouvé aux Etats Unis [143]. Dans l'étude BRIDGE, la survie à un et cinq ans était respectivement de 55,4% et 3,2% en Amérique du Nord, de 57,3% et 2,9% en Europe, de 52,2% et 2,6% en Chine, 76,2% et 6,9% au Japon et de 77% et 5% à Taïwan [124].

Si le diagnostic du CHC est fait précocement, le taux de survie peut aller jusqu'à 60% à 5 ans comme c'est le cas au Japon [119].

Si nous prenons en compte uniquement les patients ayant bénéficié d'un traitement spécifique dans notre étude, nous notons que le taux de survie actuel est de 31,25%, (deux ayant une survie à 1 an, deux à 2 ans et 1 à 4 ans). Ainsi, nous pouvons en déduire qu'une meilleure survie au cours du CHC est associé à un diagnostic précoce.

CONCLUSION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est l'un des cancers les plus fréquents au monde. Son incidence est en constante progression. Ceci est lié au degré de prévalence des hépatites virales B et C et la forte augmentation des cirrhoses non virales liées surtout à la stéatose hépatique non alcoolique (NASH).

Au Sénégal, cette pathologie représente un problème de santé publique majeur. En effet, dans nos régions le CHC est le troisième cancer en termes d'incidence et le deuxième en termes de mortalité.

Notre étude est une analyse rétrospective descriptive de 205 cas de CHC colligés dans les services de médecine interne et d'hépatogastroentérologie de l'Hôpital Principal de Dakar sur une période de cinq ans et demi allant de Janvier 2012 à Juin 2017.

Il ressort de notre travail les résultats suivants :

- Sur le plan épidémiologique : 179 hommes et 26 femmes ont été inclus dans cette étude soit un sex-ratio de 6,9. L'âge moyen des patients était de 47,21 ans, avec des extrêmes de 21 et 87 ans.
- Sur le plan diagnostique :
 - La majorité de nos patients étaient déjà symptomatiques au moment de leur diagnostic. Les signes cliniques les plus fréquents étaient la douleur abdominale (93,7%), l'altération de l'état général (85,8%), l'hépatomégalie (76,58%), et l'ictère (66,34%).
 - En ce qui concerne les signes biologiques, le taux d'alpha-fetoprotéine était élevé chez 88% des malades.
 - L'échographie abdominale permettait de mettre en évidence les lésions de CHC qui étaient dans la majorité des cas nodulaires (66,67%) mais également l'état du reste du parenchyme hépatique qui était cirrhotique dans 72,2% des cas. Elle permettait aussi de mettre en évidence des signes d'envahissement vasculaire (en particulier portale avec une thrombose porte dans 42,57% des cas). Les autres techniques d'imagerie telles que le scanner et l'IRM avaient permis de poser le diagnostic dans les cas de CHC de petite taille et la majorité des cas de CHC infiltrant. Elles s'avèrent ainsi des techniques de très grande sensibilité pour le CHC avec respectivement 86% et 90%.

- L'histologie permettait de poser le diagnostic dans 0,97% des cas
- Sur le plan étiologique : le VHB était retrouvé comme étant le facteur étiologique prédominant (69,76%), suivi de l'alcool, du diabète et l'obésité. Les autres facteurs étiologiques tels que la stéatohépatite non alcoolique (NASH) ou l'aflatoxine n'ont pu être établis avec certitude.
- Sur le plan pronostic : la majorité de nos patients étaient à un stade avancé au moment du diagnostic. En effet, 50,8% étaient à un stade terminal (BCLC D) et 45,1% à un stade évolué (BCLC C)
- Sur le plan thérapeutique : 7,8% des patients avaient bénéficié d'un traitement spécifique dont seulement 62,5% avaient un traitement curatif (hépatectomie, alcoolisation, radiofréquence). Ainsi, Le traitement restait symptomatique tendant à améliorer le confort des malades dans pratiquement tous les cas.
- Sur le plan évolutif : 39,5% des malades étaient décédés en cours d'hospitalisation et seulement 2,34% avaient présenté une évolution favorable.

Ainsi, à la lumière des résultats obtenus dans ce travail rétrospectif, nous pouvons en conclure que dans nos régions le CHC est une affection qui touche préférentiellement les adultes d'âge moyen avec une nette prédominance chez les hommes. Elle évolue à bas bruit et n'est diagnostiquée qu'à un stade avancé. Dans notre contexte, le principal facteur étiologique demeure l'infection par le VHB. Du fait du diagnostic tardif, seul un faible nombre de patients bénéficie d'un traitement spécifique. De ce fait, le CHC est une maladie au pronostic très sombre avec une mortalité élevée dans nos régions

RECOMMANDATIONS

A l'issue de ce travail, nous formulons les recommandations suivantes :

- Sur le plan épidémiologique :
- Etablir un état des lieux sur l'incidence du CHC dans notre pays par l'amélioration et la bonne tenue des registres des cancers ouverts dans les hôpitaux par la désignation d'un régistreur.
- Sensibiliser les médecins sur le programme de dépistage du CHC de tout patient suivi pour une cirrhose hépatique en pratiquant une échographie par un radiologue averti et dosage de l'AFP tous les 6 mois.

- Nécessité de créer des circuits de dépistage et de prise en charge incluant les hépatogastroentérologues, les radiologues et les chirurgiens afin de pouvoir réaliser un traitement précoce des patients atteints de carcinome hépatocellulaire.
- Nécessité de développer la radiologie interventionnelle (Alcoolisation, acétisation radiofréquence percutanée, chimioembolisation).
- Sur le plan préventif :
 - Améliorer l'accès aux examens paracliniques des malades porteurs chroniques des virus des hépatites B et C afin de pouvoir les évaluer rapidement et initier si nécessaire un traitement
 - Poursuivre la politique de vaccination contre l'hépatite B.
 - Prévenir et prendre en charge le syndrome métabolique en sensibilisant les populations sur le mode de vie.

REFERENCES

1. **ABOU-ALFA GK, SCHWARTZ L, RICCI S et al.**

Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. **J Clin Oncol** 2006;24:4293-300.
2. **ALEXIA C, FALLOT G, LASFER M, et al.**

An evaluation of the role of insulin-like growth factors (IGF) and of type-I IGF receptor signalling in hepatocarcinogenesis and in the resistance of hepatocarcinoma cells against drug-induced apoptosis. **Bio-chem Pharmacol** 2004;68(6):1003–15
3. **ALTEKRUSE S, MCGLYNN K, REICHMAN M.**

Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. **J Clin Oncol** 2009;27(9):1485–91
4. **AOKI Y, HIRAI K, TANIKAWA K.**

Mechanism of thrombocytopenia in liver cirrhosis : Kinetics of indium-111 tropolone labelled platelets. **Eur J Nucl Med** 1993 ; 20 : 123-9.
5. **AOUDAD M**

Le Carcinome Hepatocellulaire : expérience de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. Thèse pour l'obtention du Doctorat en médecine Université Sidi Mohammed Ben Abdellah Faculté De Médecine Et De Pharmacie Fes. 03/2017
6. **ARAVELLI RN, STEER CJ, CRESSMAN EN.**

Molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma. **Hepatology** 2008 ; 48 : 2047-2063.
7. **ATALLAH A.**

Le carcinome hépatocellulaire en Tunisie : étude bicentrique rétrospective. Thèse en médecine 2012.

8. BAHRI O, EZZIKOURI S, ALAYA-BOUAFIF N et al.

First multicenter study for risk factors for hepatocellular carcinoma development in North Africa. **World J Hepatol.** January 2011 27; 3(1): 24-30

9. BARBARE JC.

Traitements du carcinome hépatocellulaire, **EMC (Elsevier Masson SAS, Paris),** 2014

10. BARDI G, JOHANSSON B, PANDIS N et al.

Cytogenetic findings in three primary hepatocellular carcinoma. **Cancer Genet Cytogenet** 1991;58:191-5.

11. BARIN F, PERRIN J, CHOTARD J, DENIS F et al.

Cross-sectional and longitudinal epidemiology of hepatitis B in Senegal. **Prog Med Virol.** 1981;27:148–62.

12. BEASLEY RP, LIN CC, HWANG LY, CHIEN CS.

Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22 707 men in Taiwan. **Lancet** 1981;2:1129-33.

13. BEKONDI C, MOBIMA T, OUAVENE JO et al.

Étiopathologie du carcinome hépatocellulaire à Bangui, République centrafricaine: Caractéristiques cliniques, biologiques et aspects virologiques des patients. **Pathol Biol.** 2010;58(2):152–5.

14. BENHAMOU JP

Santé Médecine : l'appareil digestif.

<http://e-santemedecine.blogspot.sn/2013/07/lappareil-digestif-le-foie.html> URL
consulté le 06/05/2017

15. BENHAMOU J. P., JOHANNES B., NEIL M. I. et al.

Hépatologie clinique, 2ème édition Paris : Flammarion Médecines- sciences, 2002 ; 33p.

16. BLANC JF, BARBARE JC, BOIGE V et al.

«Carcinome hépatocellulaire». **Thésaurus National de Cancérologie Digestive**, mars 2014, <http://www.tncd.org>

17. BOLONDI, L., GAIANI S et al.

"Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma." **Hepatology** 2005 42(1): 27-34.

18. BOLONDI L, SOFIA S., SIRINGO S. et al.

Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma : a cost effectiveness analysis, **Gut** 48 (2) (2001) 251-269.

19. BOSCH F, RIBES J, CLERIES R et al.

Epidemiology of hepatocellular carcinoma. **Clin Liver Dis** 2005;9(2):191–211.

20. BOTHA FJ, RITCHIE MJJ, DUSHEIKO GM et al.

Hepatitis B virus carrier state in Black children in Ovamboland: Role of perinatal and horizontal transmission. **Lancet** 1984; 1: 1210-2

21. BOUDJEMA K, COMPAGNON P, DUPONT-BIERRE E et al.

Transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire. **Cancer Radiother** 2005;9:458-63

22. BRAVI F, BOSETTI C, TAVANI A et al.

Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. **Clin Gastroenterol Hepatol** 2013;11:1413-21

23. BRUIX J, GORES GJ, MAZZAFERRO V.

Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. **Gut** 2014;63:844-55

24. BRUIX J, SHERMAN M.

Management of hepatocellular carcinoma. **Hepatology** 2005 ; 42 : 1208-1236

25. BRUIX J, SHERMAN M.

Management of hepatocellular carcinoma : an update. **Hepatology** 2011 ; 53:1020-2

26. CALLE EE, RODRIGUEZ C, WALKER-THURMOND K et al.

Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. **N Engl J Med** 2003 348(17):1625–1638

27. CARRILHO FJ, KIKUCHI IL, BRANCO IIF et al.

Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. **CLINICS** 2010;65(12):1285-1290

28. CARTIER V, AUBE C

Diagnostic du carcinome hépatocellulaire. **J Radiol Diagnostique Interv.** 2014;95(7):697–707.

29. CASTAING D, VEILHAN L

Anatomie du foie et des voies biliaires. **Hépatologie**. 2008;3(4):1–14.

30. CHANG PE, ONG WC, LUI HF et al.

Epidemiology and prognosis of paraneoplastic syndromes in hepatocellular carcinoma. **ISRN Oncol.** 11 Dec 2013:684026. eCollection 2013

31. CHEN HP, SHIEH JJ, CHANG CC et al.

Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. **Gut** 2013;62:606-15.

32. CHEN JG, PARKIN DM, CHEN QG et al.

Screening for liver cancer : results of a randomised controlled trial in Qidong, China. **J Med Screen** 2003 ; 10 : 204-209

33. CHEN MF, HWANG TL, TSAO KC et al.

Flow cytometric DNA of hepatocellular carcinoma: preliminary report. **Surgery** 1991; 109:455-8

34. CHENG AL, KANG YK, CHEN Z et al.

Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. **Lancet Oncol** 2009;10:25-34.

35. CHIESA R, DONATO F, TAGGER A et al.

Etiology of hepatocellular carcinoma in Italian patients with and without cirrhosis. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2000;9:213-16

36. CHIKHI Y.

Carcinomes hepatocellulaires caractéristiques anatomo-cliniques et évolutives. Thèse pour l'obtention du diplôme de Docteur en Sciences Médicales, 2016, Université d'Alger.

37. COSTENTIN C.

Le dépistage du carcinome hépatocellulaire. **Presse Med**. 2017.

38. CZAJA AJ.

Hepatocellular carcinoma and other malignancies in autoimmune hepatitis. **Dig Dis Sci** 2013;58:1459-76

39. DE SAUVAGE FJ, HASS PE, SPENCER SD et al.

Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-mpl ligand. **Nature** 1994 ; 369 : 533-8

40. **DIAGNE GUEYE NM, NADIELE LP, KANE R et al.**
Le registre des cancers à l'Hôpital Principal de Dakar. Communication orale.
16èmes Journées médicales de l'Hôpital Principal de Dakar.
41. **DIOP B, DENIS F, BARIN F et al.**
Epidemiology of primary hepatocellular carcinoma in Senegal. *Progr Med Virol* 1981; 27: 35-40.
42. **DOHMEN K, SHIGEMATSU H, IRIE K et al.**
Longer survival in female than male with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 267- 72
43. **EBARA M, OHTO M, WATANABE Y et al.**
Diagnosis of small hepatocellular carcinoma: correlation of MR imaging and tumor histologic studies. *Radiology* 1986; 159: 371-377.
44. **EL-SERAGG HB.**
Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma.
Gastroenterology. 2012;142(6):1264–1273
45. **EL-SERAGG HB.**
Hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 2011 ;365 :1118-27.
46. **EL-SERAGG HB, RUDOLPH K.**
Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis.
Gastroenterology 2007;132(7):2557–76
47. **EL-SERAGG HB, TRAN T, EVERHART J.**
Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126(2):460–8.
48. **ERTLE JM, HEIDER D, WICHERT M et al.**
A combination of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin is superior in detection of hepatocellular carcinoma. *Digestion* 2013 ; 87 ; 121-131

49. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER,

European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC
clinical practice guidelines : management of hepatocellular carcinoma. **J Hepatol** 2012 ; 56 : 908-943.

50. FARTOUX L, DESBOIS-MOUTON C, ROSMORDUC O.

Carcinome hépatocellulaire : épidémiologie, physiopathologie et diagnostic.
EMC Hépatologie. 2009. 1155-1976

51. FAYE GML.

Le carcinome hépatocellulaire au Sénégal mise au point sur les aspects
diagnostiques et évolutifs étude prospective dans le service de médecine interne
du CHU Aristide Le Dantec, **Thèse Med UCAD** 30 Avril 2002 N°03

52. FEDIRKO V, DUARTE-SALLES T, BAMIA C et al.

Pre-diagnostic circulating vitamin D levels and risk of hepatocellular carcinoma
in European populations: a nested case-control study. **Hepatology**
2014;60(4):1222-30.

53. FENOGLIO L, SERRAINO C, CASTAGNA E et al.

Epidemiology , clinical-treatment patterns and outcome in 256 hepatocellular
carcinoma cases. **World J Gastroenterol** 2013 June 7; 19(21): 3207-3216

54. FERENCY P , FRIED M, LABRECQUE M et al.

Carcinome hépatocellulaire (CHC): une approche globale. **WGO Glob
Guideline.** Novembre 2009.

<http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines>

55. FERLAY J, SHIN H, BRAY F et al.

Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. **Int J
Cancer.** 2010;127:2893–2917

56. FERLAY J, SOERJOMATARAM I, ERVIK M et al.

Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide.

GLOBOCAN 2012 v1.0. <http://www-dep.iarc.fr>. Accessed

57. FUJIMOTO J, OKAMOTO E, YAMANAKA N et al

Flow cytometric DNA analysis of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1991;67:939-44

58. HADZIYANNIS E, SIALEVRIS K, GEORGIOU A et al.

Analysis of serum alpha-fetoprotein-L3% and des-gamma-carboxyprothrombin markers in cases with misleading hepatocellular carcinoma total alpha-fetoprotein levels. *Oncol Rep* 2013 ; 29 : 835-839.

59. HARRISON S.

Liver disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(1):68-76

60. HASSAN MM, SPITZ MR, THOMAS MB et al.

The association of family history of liver cancer with hepatocellular carcinoma: a case-control study in the United States. *J Hepatol*. 2009 Feb; 50(2):334-41.

61. HU B, TIAN X, SUN J et al.

Evaluation of individual and combined applications for serum biomarkers for diagnosis of hepatocellular carcinoma : a meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2013 ; 14 : 23559-23580.

62. HU W, FENG Z, EVELEIGH J et al.

The major lipid peroxidation product, trans-4-hydroxy-2-nonenal, preferentially forms DNA adducts at codon 249 of human p53 gene, a unique mutational hotspot in hepatocellular carcinoma. *Carcino-genesis* 2002;23(11):1781-9.

63. HUMANS IWGOTEOCRT

Tobacco smoke and involuntarysmoking. **IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum** 2004 83:1–1438

64. IARC WORKING GROUP.

Aflatoxins. **IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum** 2002; 82:171–300.

65. ISHAK KG, ANTHONY PP, SOBIN LH et al.

Histological typing of tumours of the liver, second édition. New-York, 1994

66. JEMAL A, BRAY F, CENTER MM et al.

Global cancer statistics. **Carcinogenesis**. 2011;61:69–90.

67. JINJUVADIA R, SALAMI A, LENHART A et al.

Hepatocellular carcinoma : hospitalizations and financial burden of a Decade in United States. **Am J Med Sci**. 2017;

<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2017.05.016>

68. KA MM, HERVE P, LEGUENNO B et al.

Low prevalence of ant-hepatitis c virus antibodies in hepatocellular carcinoma in Senegal. **Ann Gastroenterol Hepatol (Paris)**. Nov-Dec 1996;31(6):329-32.

69. KAIBORI M, ISHIZAKI M, MATSUI K et al.

Predictors of microvascular invasion before hepatectomy for hepatocellular carcinoma. **J Surg Oncol** 2010 ; 102 : 462-468

70. KANSAGARA D, PAPAK J, PASHA A S et al.

Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. **Ann Intern Med** 2014;161(4):261–9.

71. KASAHARA A, HAYASHI N, MOCHIZUKI K et al.

Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology** 1998;27:1394– 402.

72. KEW MC.

Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. **Pathol Biol (Paris)**. 2010;58:273–277.

73. KEW MC.

Epidemiology of HBV infection and HBV-related hepatocellular carcinoma in Africa : natural history and clinical outcome. **ISBT Science Series** 2006;84–8.

74. KEW MC.

Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma in developing and developed countries. **Viral Hepatit Rev.** 1998;4:259–269.

75. KEW MC.

Hepatocellular carcinoma in Africa. In: About Cancer in Africa. Institut National Du Cancer, Boulogne Bilancourt Cedex, France; 2007.

76. KEW MC, DESMYTER J, BRADBOURNE AF et al.

Hepatitis B virus infection in southern African Blacks with hepatocellular carcinoma. **J Natl Cancer Inst** 1979; 62:517–520

77. KEW MC, MACEROLLO P.

The effect of age on the role of hepatitis B virus in hepatocellular carcinoma in blacks. **Gastroenterology**. 1988;94: 439–442.

78. KIM SH, KIM SH, LEE J et al.

Gadoxetic acid-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. **AJR Am J Roentgenol** 2009; 192: 1675-1681

79. KIM YK, KIM CS, CHUNG GH et al.

Comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced dynamic MRI and 16-MDCT for the detection of hepatocellular carcinoma. **AJR Am J Roentgenol** 2006; 186: 149-157,30

80. KIRK GD, LESI OA, MENDY M et al.

The Gambia liver cancer study: Infection with hepatitis B and C and the risk of hepatocellular carcinoma in West Africa. **Hepatology** 2004; 39 :211–219

81. KUMAR R, SARASWAT MK, SHARMA BC et al.

Characteristics of hepatocellular carcinoma in India : a retrospective analysis of 191 cases. **Q J Med** 2008; 101:479–485

82. LAFARO KJ, DEMIRJIAN AN, PAWLICK TM.

Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma Hepatitis C Incidence Risk factors Aflatoxin. 2015;24:1–17.

83. LAMMER J, MALAGARI K, VOGL T et al.

Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study.

Cardiovasc Intervent Radiol 2010;33: 41-52.

84. LARSSON SC, WOLK A.

Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis.

Gastroenterology 2007;132:1740-5

85. LARSSON SC, WOLK A

Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies.

Br J Cancer 2007 97(7):1005–1008.

86. LATA J.

Chronic liver diseases as liver tumor precursors. **Dig Dis** 2010;28(4–5): 596–9.

87. LAU, W. Y., E. C. LAI et al.

"Adjuvant intra-arterial iodine-131-labeled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial-update on 5-year and 10-year survival." **Ann Surg** (2008); 247(1): 43-48.

88. LEE YC, COHET C, YANG YC et al.

Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer.

Int J Epidemiol 2009 38(6):1497–1511.

89. LEONG TY-M, LEONG AS-Y.

Epidemiology and carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. **Hpb** 2005;7(1):5–

15. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1365182X15308388>

90. LI C, ZHANG Z, ZHANG P et al.

Diagnostic accuracy of des-gamma-carboxy prothrombin versus alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma : a systematic review. **Hepatol Res** 2014 ; 44 : 11-25

91. LI Q, LI WW, YANG X, et al

Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: a case-control study in patients with chronic hepatitis B. **Int J Cancer**. 2012 Sep 1;131(5):1197-202

92. LI Z, TUTEJA G, SCHUG J, et al.

Foxa1 and Foxa2 are essential for sexual dimorphism in liver cancer. **Cell** 2012;148:72-83

93. LIANG Y, YANG Z, ZHONG R.

Primary biliary cirrhosis and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. **Hepatology** 2012;56: 1409-17

94. LIEBMAN HA, FURIE BC, TONG MJ et al.

Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. **N Engl J Med** 1984 ; 310 : 1427-1431.

95. LIU Y, WU F.

Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. **Environ Health Perspect** 2010;118(6):818-24.

96. LIVRAGHI T, MELONI F, DI SM et al.

Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? **Hepatology** 2008; 47:82-9

97. LLOVET JM, BRUIX J.

Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. **Hepatology** 2003;37:429-42.

98. LLOVET JM, DUCREUX M.

clinical practice guide-lines: management of hepatocellular carcinoma. **J Hepatol** 2012;56:908-43

99. LLOVET JM, RICCI S, MAZZAFERRO V et al.

Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. **N Engl J Med** 2008; 359:378-90

100. LOK AS, MCMAHON BJ.

Chronic hepatitis B. **Hepatology** 2007;45: 507-39.

101. LOOMBA R, RIU J, YANG H et al.

Synergistic Effects of Family History of Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis B Virus Infection on Risk for Incident Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Décembre 2013 ; 11(12): 1636–45.

102. MAILLARD E.

Épidémiologie, Histoire Naturelle Et Pathogenèse Du Carcinome Hépatocellulaire. **Cancer/Radiotherapie**. 2011;15(1):3–6.

103. MAMMEN EF.

Coagulation abnormalities in liver disease. In : Perplexing thrombotic and hemorrhagic disorders. *Hematology/ Oncology Clinics of North America* 1992 ; 6 : 1247-57

104. MAZZAFERRO V, LLOVET JM, MICELI R et al.

Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis.

Lancet Oncol 2009;10:35-43

105. MCGLYNN KA, LONDON WT.

The Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: Present and Future. *Clin Liver Dis*. 2011;15(2):223–43.

106. MCGLYNN KA, TSAO L, HSING AW et al.

International trends and patterns of primary liver cancer. **Int J Cancer** 2001; 94: 290–296

107. MCMAHON B.

The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. **Hepatol Int** 2009;3(2):334–42.

108. MCMAHON BJ, BULKOW L, HARPSTER A et al.

Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B : a 16-year population-based study. **Hepatology** 2000 ; 32 : 842-846

109. MITTAL S, EL-SERAG HB

Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. **J Clin Gastroenterol** 2013 47(1): 1-10.

110. MITTAL S, KANWAL F, YING J et al.

Effectiveness of surveillance for hepatocellular carcinoma in clinical practice: a United States cohort. **J Hepatol** 2016.

111. MORNEX F, GIRARD N, BEZIAT C et al.

Feasibility and efficacy of high-dose three-dimensional-conformal radiotherapy in cirrho-tic patients with small-size hepatocellular carcinoma non-eligible for curative therapies—mature results of the French Phase II RTF-1 trial. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2006;66:1152-8.

112. MURPHY SL, XU J, KOCHANEK KD.

Deaths: final data for 2010. **Natl Vital Stat Rep** 2013;61:1-117

113. NAKATANI T, ROY G, FUJIMOTO N et al.

Sex hormone dependency of diethylnitrosamine-induced liver tumors in mice and chemoprevention by leuprorelin. **Jpn J Cancer Res** 2001;92:249-56.

114. NAKASHIMA T., KOJIRO M.

Pathologic characteristics of hepatocellular carcinoma. **Semin. Liver Dis.**, 1986; 6: 259-266

115. NAUGLER WE, SAKURAI T, KIM S, et al.

Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. **Science** 2007;317:121-4

116. NEUSCHWANDER-TETRI B, CALDWELL S.

Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference.

Hepatology 2003;37(5):1202–19

117. NIEDERAU C, LANGE S, HEINTGES T et al.

Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study.

Hepatology 1998;28:1687–95

118. NIKIÈMA Z, SAWADOGO A, KYELEM CG et al.

Carcinomes hépatocellulaires en milieu africain burkinabè: contribution de l'échographie, à propos de 58 cas. **Pan Afr Med J.** 2010;7:10.

119. OKITA K.

Clinical Aspects of Hepatocellular Carcinoma in Japan. **The Jap soc of Inter Med** 2006;229–33.

120. OKUDA K, NOGUCHI T, KUBO Y et al.

A clinical and pathological study of diffuse type of hepatocellular carcinoma.

Liver 1981 ; 1 : 280-9

121. OZAKYOL A.

Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. **J Gastrointest Cancer.** Jun 2017

122. OZTURK M.

Mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. **Lancet** 1991;338(8779):1356–9. p53

123. PARK C, JEONG S, YIM H et al.

Family history influences the early onset of hepatocellular carcinoma. **World J Gastroenterol** 2012 June 7; 18(21): 2661-2667

124. PARK J, CHEN M, COLOMBO M et al.

Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death : the BRIDGE Study. **Liv Inter.** Avril 2015:2155–66.

125. PARK JS, YANG JM, MIN MK.

Hepatitis C virus nonstructural protein NS4B transforms NIH3T3 cells in cooperation with the Ha-ras oncogene. **Biochem Biophys Res Commun** 2000;267:581–7.

126. PARKIN DM

Cancer Occurrence in Developing Countries. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications No. 75), 1986

127. PHAM P, SUYBENG V, TAKKA M et al.

Cirrhose et carcinome hépatocellulaire : diagnostic et suivi biologique. **Rev Francoph des Lab.** 2017(490):64–71.

128. POL S, MALLET V, VALLET-PICHARD A et al.

Carcinome hépatocellulaire et hépatocarcinogenèse virale. **EMC - Hépatologie.** 2010;5(4):1–7.

129. POYNARD T, BEDOSSA P, OPOLON P.

Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The obsvirc, metavir, clinivir, and dosvirc groups. **Lancet** 1997;349:825-32

130. QIAN G, ROSS R, YU M, et al.

A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 1994;3(1):3–10

131. **RAOUL J.-L., LATOURNERIE M., GUILLYGOMARC'H A. et al.**

Carcinome hépatocellulaire, *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos*, 2011.

132. **RICHARDSON P, DUAN Z, KRAMER J et al.**

Determinants of serum alphafetoprotein levels in hepatitis C-infected patients.

Clin Gastroenterol Hepatol 2012 ; 10 : 428-433.

133. **RODRIGUEZ RG, GUTIERREZ MR, GONZALEZ DE FRUTOS C et al.**

Características clínicas, estadificación y tratamiento de los pacientes con carcinoma hepatocelular en la práctica clínica. Estudio prospectivo de una serie de 136 pacientes. **Gastroenterología Hepatología**. 2011;34(8):524-531

134. **RODRIGUEZ-PERALVAREZ M, LUONG TV, ANDREANA L et al.**

A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma : diagnosis and prognostic variability. **Ann Surg Oncol** 2013 ; 20 : 325-339.

135. **ROSA I, DENIS J, RENARD P et al.**

Étude longitudinale descriptive de la prise en charge des CHC en France : CHANGH. Résultats préliminaires (résumé). JFHOD 2010.

136. **RUIZ I, FERAY C.**

Prise en charge du carcinome hépatocellulaire. **Cancer/Radiothérapie**. 2015;19(6):410–5.

137. **SANYAL A, POKLEPOVIC A, MOYNEUR E et al.**

Population-based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective.

Curr Med Res Opin 2010 26(9):2183–2191

138. **SCHÜTTE K, KIPPER M, KAHL S et al.**

Clinical Characteristics and Time Trends in Etiology of Hepatocellular Cancer in Germany. **Digestion** 2013;87:147–159

139. SCHWEITZER A, HORN J, MIKOLAJCZYK RT et al.

Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. **Lancet** 2015 386(10003):1546–1555.

140. SHERMAN M.

Alpha-fetoprotein : an obituary. **J Hepatol** 2001;34(4):603–5.

141. SHIINA S, TERATANI T, OBI S et al.

A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology** 2005; 129:122-30

142. SHIMIZU M, TANAKA T, MORIWAKI H.

Obesity and hepatocellular carcinoma: targeting obesity-related inflammation for chemoprevention of liver carcinogenesis. **Semin Immunopathol** 2013;35(2):191–202.

143. SIEGEL R, MA J, ZOU Z et al.

Cancer statistics, 2014. **CA Cancer J Clin** 2014;64: 9-29

144. SINGAL AG, EL-SERAGG HB

Hepatocellular carcinoma from epidemiology to prevention: Translating knowledge into practice. **Clin Gastroenterol Hepatol** 2015 13(12):2140–2151.

145. SINGH S, SINGH PP, SINGH AG et al.

Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. **Gastroenterology** 2013;144:323-32.

146. SPANGENBERG HC, THIMME R, BLUM HE.

Serum markers of hepatocellular carcinoma. **Semin Liver Dis** 2006; 26: 385-390

147. STERLING RK, JEFFERS L, GORDON F et al.

Clinical utility of AFP-L3% measurement in North American patients with HCV-related cirrhosis. **Am J Gastroenterol** 2007 ; 102 : 2196-2205.

148. STERLING RK, JEFFERS L, GORDON F et al.

Utility of Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein and des-gammacarboxy prothrombin, alone or in combination, as biomarkers for hepatocellular carcinoma. **Clin Gastroenterol Hepatol** 2009; 7: 104-113

149. SULTANIK P, GINGUAY A, VANDAME J et al.

Diagnostic accuracy of desgamma-carboxy-prothrombin for hepatocellular carcinoma in a French cohort using the Lumipulse G600 analyser. **J Viral Hepat** 2017;24 : 80-85

150. SUN CA, WU DM, WANG LY et al.

Determinants of formation of aflatoxin-albumin adducts: a seven-township study in Taiwan. **Br J Cancer** 2002;87:966–70.

151. TASU J, VIALLE R.

Diagnostic du carcinome hépatocellulaire : apport de l'imagerie. **Hépatologie**. 2011;6(3):1-11.

152. TIDADINI ZC.

Aspects Anatomopathologiques CHC

http://www.jle.com/e-docs/00/02/4B/79/texte_alt_fig3.gif URL consulté le 07/05/2017

153. TONG MJ, LAI LP, MURAKAMI-MORI K.

Development of hepatocellular carcinoma after clearance of hepatitis C virus with interferon therapy. **West J Med** 1997;167:103–105

154. TOURÉ P.

Epidemiology of primary cancer of the liver in Senegal. IARC Sci Publ. 1984;(63):97-110.

155. TOYODA H, KUMADA T, OSAKI Y et al.

Staging hepatocellular carcinoma by a novel scoring system (BALAD score) based on serum markers. **Clin Gastroenterol Hepatol** 2006 ; 4 : 1528-1536

156. TRINCHET J.C.

Carcinome hépatocellulaire : une incidence croissante, une prise en charge « optimisée ». **Hépatologie** 2009 ; 830-9

157. TSOCHATZIS EA, BOSCH J, BURROUGHS AK.

Future treatments of cirrhosis. **Expert Rev Gastroenterol Hepatol** 2014;8:571-81

158. TSUCHIYA N, SAWADA Y, ENDO I et al.

Advances in Hepatocellular Carcinoma Biomarkers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. **World J Gastroenterol.** Octobre 2015 7; 21(37): 10573-10583

159. TURATI F, EDEFONTI V, TALAMINI R et al.

Family History of Liver Cancer and Hepatocellular Carcinoma. **Hepatology** 2011;1416–25.

160. TURATI F, GALEONE C, ROTA M et al.

Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. **Ann Oncol** 2014 25(8):1526–1535.

161. UMOH NJ, LESI OA, MENDY M et al.

Etiological differences in demographical, clinical and pathological characteristics of hepatocarcinoma in The Gambia. **Liver Int** 2011; 31: 215-21

162. **VASILESCU S**

Métabolisme de la bilirubine.

<http://img.xooimage.com/files72/0/6/1/37-bilirubine-2d126f4.jpg> URL consulté le 06/05/2017

163. **VULLIERME M-P, PARADIS V, CHIRICA M et al.**

Hepatocellular carcinoma--what's new? **J Visc Surg.** Fevrier 2010;147(1):e1-12.

164. **WALTER SR, THEIN HH, AMIN J et al.**

Trends in mortality after diagnosis of hepatitis B or C infection: 1992-2006. **J Hepatol** 2011;54:879-86

165. **WAN HG, XU H, GU YM et al.**

Comparison osteopontin vs AFP for the diagnostic of HCC : a meta-analysis.
Clin Res Hepatol Gastroenterol 2014 ; 38 : 706-714.

166. **WANG SH, YEH SH, LIN WH et al.**

Estrogen receptor α represses transcription of HBV genes via interaction with hepatocyte nuclear factor 4a. **Gastroenterology** 2012;142(4):989–98

167. **WENDY SETIAWAN V, WILKENS LR, LU SC et al.**

Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. **Gastroenterology** 2015; 148(1):118-25

168. **WILLATT JM, HUSSAIN HK, ADUSUMILLI S et al.**

MR Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. **Radiology** 2008; 247: 311-3

169. WORLD HEALTH ORGANIZATION

Hepatitis B fact sheet. 2016 URL consulté le 15/05/2017:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.

170. WU CY, HSU YC, HO HJ et al.

Association between ultrasonography screening and mortality in patients with hepatocellular carcinoma : a nationwide cohort study. **Gut** 2016;65(4):693–701.

171. XU C, YAN Z, ZHOU L et al.

A comparison of glypican-3 with alphafetoprotein as a serum marker for hepatocellular carcinoma. **J Cancer Res Clin Oncol** 2013 ; 139 : 1417-1424

172. YANG JD, GYEDU A, YEBOAH M et al.

Hepatocellular Carcinoma Occurs at an Earlier Age in Africans, Particularly in Association With Chronic Hepatitis B. **Am J Gastro**. 2017 ; 42 :1629-31

173. YANG JD, MOHAMED EA, ASHRAF OA et al.

Characteristics, management, and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in Africa: a multicountry observational study from the Africa Liver Cancer Consortium. **Lancet Gastroenterol Hepatol** 2017; 2: 103–11

174. YEH SH, CHEN PJ.

Gender disparity of hepatocellular carcinoma: the roles of sex hormones. **Oncology** 2010;78(Suppl 1): 172-9

175. YOUNOSSI ZM, KOENIG AB, ABDELATIF D et al.

Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. **Hepatology** 2015

176.ZENOZI R, WEISMULLER TJ, HUBENER P et al.

Low risk of hepatocellular carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis with cirrhosis. **Clin Gastroenterol Hepatol** 2014;12(10):1733-8

177.ZHANG BH, YANG BH, TANG ZY.

Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. **J Cancer Res Clin Oncol** 2004;130:417-22.

178.ZHANG H, GAO C, FANG L, et al.

Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a meta-analysis. **Scand J Gastroenterol** 2013;48:78-87.

179.ZHANG ZJ, ZHENG ZJ, SHI R, et al.

Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab** 2012;97:2347-53.

180.ZHU H, JIA Z, MISRA H, et al.

Oxidative stress and redox signaling mechanisms of alcoholic liver disease: updated experimental and clinical evidence. **J Dig Dis** 2012;13(3):133-42.

ANNEXES

Aspects descriptifs du carcinome hépatocellulaire à l'Hôpital Principal de Dakar

N° :

ETAT CIVIL :

Nom et Prénoms :

Date de naissance :

Sexe :

ANTECEDENTS - TERRAIN

Alcool : Oui Si oui quantité : Non

Tabac :

Diabète :

Hépatopathie chronique connue

Portage connu du VHB dans la famille : Oui Non

Hépatopathie chronique (Cancer, cirrhose) un parent du 1^{er} degré : Oui

Non

Autres :

SYMPTOMATOLOGIE

EG(OMS)	BMI	T°	TA	pouls
---------	-----	----	----	-------

Douleurs abdominales :

Ictère : Oui Non

OMI : Oui Non

CVC : Oui Non

Ictère : Oui Non

Hépatomégalie : Splénomégalie

Encéphalopathie (stade)

Altération de l'état général :

Autre :

BIOLOGIE

ALAT (xlsn)=

ASAT (xlsn)=

GGT (xlsn) =

PAL (xlsn)=

Bil Tot (xlsn) =

Bil Conj (xlsn) =

TP =

INR =

NFS : Hb =

VGM =

Plaquettes =

GB =

PNN =

Lympho =

Prot =

Albumine =

Gamma =

α FP =

Calcémie =

Glycémie =

Protéinurie :

Créatinine =

Triglycérides =

Cholestérol total =

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le Président du jury

Vu :

Pour le Doyen

Vu et Permis d'imprimer

Pour le Recteur, Président de l'Assemblée d'Université Cheikh Anta Diop de Dakar
et par délégation

Le Doyen