



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2017

Thèse N° 052/17

LE CARCINOME HEPATOCELLULAIRE : Expérience de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/03/2017

PAR

M. AOUDAD Mohamed

Né le 29 Septembre 1990 à Taza

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

CHC - Cirrhose - Diagnostic - Chirurgie - Thérapie ciblée

JURY

- | | |
|---|-------------------------|
| M. CHOHO ABDELKRIM | PRESIDENT ET RAPPORTEUR |
| Professeur de Chirurgie Générale | |
| M. TAHIRI MOULAY EL HASSAN | } JUGES |
| Professeur de Chirurgie Générale | |
| M. ZAINOUN BRAHIM | |
| Professeur agrégé de Radiologie | |
| M. FETOHI MOHAMED..... | } MEMBRE ASSOCIÉ |
| Professeur agrégé d'Oncologie Médicale | |
| M. BAZINE AZIZ | |
| Professeur assistant d'Oncologie Médicale | |

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS :	6
INTRODUCTION :	8
RAPPEL ET GENERALITES :	11
I. EMBRYOLOGIE :	12
II. ANATOMIE :	13
1. Morphologie externe :	13
2. Moyens de fixité :	17
2.1. Pédicules vasculaires :	17
2.2. Ligaments :	17
3. Anatomie fonctionnelle :	18
3.1. Segmentation portale :	18
3.2. Segmentation sus-hépatique :	20
4. Vascularisation :	21
III. HISTOLOGIE :	23
1. Organisation générale :	23
2. Les cellules hépatiques :	23
2-1. L'hépatocyte :	23
2-2. Les cellules endothéliales des capillaires sinusoides :	24
2-3. Les cellules de Küpffer :	24
2-4. Les cellules de Ito :	25
2-5. Les cellules des canaux biliaires :	25
IV. EPIDEMIOLOGIE :	27
1. CHC dans le monde :	27
2. CHC au Maroc :	29
3. Facteurs de risque :	29
3.1. Infection par le virus de l'hépatite B :	29

3.2. Infection par le virus de l'hépatite C :.....	32
3.3. Aflatoxine B1 :	33
3.4. Consommation d'alcool :.....	33
3.5. Stéatose dysmétabolique non alcoolique (NASH) :	34
3.6. Obésité et le diabète type 2 :.....	35
3.7. Tabac :.....	36
3.8. Hémochromatose :	36
3.9. Autres :.....	37
4. Facteurs protecteurs :	38
V. ANATOMOPATHOLOGIE :	39
1. Généralités :	39
2. Macroscopie :.....	41
3. Microscopie :	41
4. Formes particulières de carcinomes hépatocellulaires :.....	42
4.1. Hépto-cholangiocarcinome :	42
4.2. CHC fibrolamellaire :	42
4.3. CHC sclérosant :.....	43
4.4. CHC à cellules claires :	43
4.5. CHC à cellules fusiformes :.....	43
4.6. CHC anaplasique :.....	43
VI. DIAGNOSTIC POSITIF :	44
1. Clinique :.....	44
1.1. Circonstances de découverte :.....	44
1.2. Signes cliniques :.....	45
1.2.1. Signes généraux :	45
1.2.2. Signes fonctionnels :	45

1.2.3. Signes physiques :	45
2. Examens complémentaires :	47
2.1. Biologie :	47
2.2. Imagerie :	49
2.2.1. Echographie :	49
2.2.2. Tomodensitométrie :	54
2.2.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :	57
2.3. Ponction biopsie du foie tumoral :	58
2.4. Critères et démarche diagnostic du CHC :	60
2.4.1. Critères de diagnostic :	60
2.4.2. Démarche de diagnostic :	62
2.5. Bilan de tolérance et d'extension :	68
2.5.1. Evaluation du foie non tumoral :	68
2.5.2. Evaluation de l'état général du patient et du terrain :	69
2.5.3. Evaluation de l'extension tumorale :	70
VII. PRONOSTIC ET CLASSIFICATIONS PRÉ THÉRAPEUTIQUES :	72
VIII. TRAITEMENT:	74
1. But :	74
2. Moyens :	74
2.1. Traitements curatifs :	74
2.1.1. Transplantation hépatique :	74
2.1.2. Résection chirurgicale :	81
2.1.3. Techniques ablatives percutanées:	91
2.2. Traitements palliatifs :	97
2.2.1. Techniques endovasculaires artérielles:	97
2.2.2. Radiothérapie externe :	105

2.2.3. Traitement médical :.....	108
3. Indications :.....	121
IX. PREVENTION :.....	126
X. SURVEILLANCE :	127
PATIENTS ET METHODES :	129
RESULTATS :	131
DISCUSSION :	150
CONCLUSION :.....	162
RESUME :	165
ANNEXES :.....	169
BIBLIOGRAPHIE :	177

LISTE DES ABREVIATIONS

3-DCRT	: Radiothérapie Conformationnelle Tridimensionnelle
AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AEG	: Altération de l'Etat Général
AFC	: Association française de chirurgie
AFP	: Alpha Foeto Protéine
AMG	: Amaigrissement
BCLC	: Barcelona Clinic Liver Cancer
CHC	: Carcinome Hépatocellulaire
CLIP	: Cancer of the Liver Italian Program
CMH	: complexe majeur d'histocompatibilité
CO	: Contraception Orale
CTLA-4	: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
DEB-TACE	: Chimio Embolisation Transartérielle par billes chargées
DPC	: Décarboxyprothrombine
EASL	: European Association for the Study of the Liver
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPO	: Erythropoïétine
ERK	: Extracellular signal-Regulated kinase
GGT	: Gamma Glutamyl Transférase
HH	: Hémochromatose Héritaire
HIF-1 α	: Hypoxia Inducible-Factor 1 α
HIFU	: High-Intensity Focused Ultrasound
HTA	: Hypertension Artérielle
HTP	: Hypertension Portale
IFN γ	: interféron gamma
IFN γ -R	: récepteur de l'interféron gamma
IHC	: Insuffisance Hépatocellulaire

IMC	: Indice de Masse Corporelle
INR	: International Normalized Ratio
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
JSH	: Société Japonaise d'Hépatologie
MEK	: Mitogen-Extracellular signalregulated kinase
MELD	: Model of End Stage Liver Disease
NASH	: Non Alcoholic Steatohepatitis
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PD-1	: Programmed cell Death receptor
PDGFR- β	: Platelet Derived Growth Factor Receptor β
PD-L1/2	: Programmed cell Death Ligand 1/2
PEI	: Injection Percutanée d'Ethanol
PTH-rp	: Parathyroid hormone-related protein
Raf	: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RFA	: Ablation par Radiofréquence
RR	: Risque Relatif
SBRT	: Stereotactic Body Radiotherapy
SHARP	: Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol
SIRT	: Selective Internal Radiation Therapy
TACE	: Chimio Embolisation Transartérielle
TCR	: T Cell Receptor
TDM	: Tomodensitométrie
TH	: Transplantation Hépatique
UCSF	: University of California San Francisco
VEGFR-2/-3	: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VHB	: Virus de l'Hépatite B
VHC	: Virus de l'Hépatite C

INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la forme la plus fréquente du cancer du foie chez les adultes, généralement de 50 ans ou plus. Il est le cinquième cancer le plus fréquent chez les hommes (554,000 cas, 7.5% du nombre total des cancers) et le neuvième chez les femmes dans le monde (228,000 cas, 3.4%), il est classé au deuxième rang en matière de mortalité liée au cancer dans le monde (746,000 décès en 2012, 9.1% du nombre total des décès par cancer) [1, 2].

Le CHC présente plusieurs caractéristiques épidémiologiques notamment il existe de grandes différences de distribution entre les régions géographiques, les groupes ethniques, mais aussi en fonction du sexe et de la présence de plusieurs facteurs de risque liés à l'environnement.

L'épidémiologie du CHC est étroitement liée à celles des principales causes des hépatopathies chroniques, le principal facteur de risque reste la cirrhose, quel que soit son origine, puisque le CHC survient dans 80% à 90% des cas sur un foie cirrhotique [3]. Les autres principaux facteurs de risque sont les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C, la stéato-hépatite non alcoolique (non alcoholic steatohepatitis [NASH]), la consommation d'alcool, l'hémochromatose, le diabète, le sexe masculin et le tabagisme [4,5]. Les données récentes montrent que 80% des CHC déclarés proviennent d'une fibrose avancée due aux hépatites virales ou à l'alcool [6].

Le dépistage systématique du CHC chez la population à risque (les patients cirrhotiques, porteurs du VHB, porteurs d'une maladie métabolique) permet de détecter précocement les tumeurs de petites tailles et augmente les chances d'un traitement curatif. Le diagnostic positif de CHC sur cirrhose repose sur des critères non invasifs. L'examen anatomopathologique est réalisé quand les critères d'imagerie sont insuffisants.

Le traitement du CHC s'est modifié profondément du fait de la mise en œuvre de nouvelles méthodes thérapeutiques : la transplantation hépatique, la résection

chirurgicale et les méthodes de destruction locale (alcoolisation, radiofréquence uni- et multipolaire, micro-ondes, cryothérapie) qui demeurent les meilleurs traitements (plus de 50 % de survie à 5 ans) mais ne sont applicables que pour des petits CHC. Lorsque l'état général et/ou la fonction hépatique sont très altérés ou si la tumeur est évoluée, les patients relèvent uniquement des traitements palliatifs. Parmi lesquels, la chimioembolisation et les thérapies ciblées comme le sorafénib. Le dépistage et la surveillance des cirrhoses sont certainement les mesures majeures permettant des thérapies potentiellement curatives [7]. Le pronostic de ce cancer reste très défavorable avec une survie spontanée de l'ordre de 1 à 6 mois après la découverte de la tumeur [8].

Le but de notre travail est d'analyser les aspects épidémiologiques du carcinome hépatocellulaire et d'étudier ses caractéristiques cliniques et paracliniques ainsi que ses modalités thérapeutiques et évolutives à travers une étude rétrospective descriptive concernant 20 cas de CHC, suivis aux services de chirurgie viscérale et d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de six ans du janvier 2011 au décembre 2016.

***RAPPEL ET
GENERALITES***

I. EMBRYOLOGIE

Le foie dérive de l'endoderme de la future région duodénale. L'ébauche, le bourgeon hépatique, apparaît à 24 jours. Le bourgeon hépatique est induit par le mésoderme cardiaque, en particulier le sinus venosus, et par le mésoderme du septum transversum, un dérivé des lames latérales (figure 1). Le bourgeon hépatique se scinde rapidement en un bourgeon hépatique proprement dit qui donne naissance aux hépatocytes et aux cellules épithéliales des conduits biliaires intrahépatiques, et un bourgeon biliaire. Les cellules endothéliales viennent du septum transversum. Le lobe droit se développe plus que le gauche, amorçant la bascule du duodénum vers la droite et de l'estomac vers la gauche. Avec la croissance ventrale du foie, le cœlome intraembryonnaire (futurs cavités pleurale et péritonéale) est divisé en deux gouttières pleuropéritonéales. Le cœlome va se développer vers l'avant pour séparer le foie de la paroi ventrale. Le feuillet viscéral du mésoderme du septum transversum entoure presque complètement le foie formant la capsule de Glisson, laissant toutefois persister une zone non couverte (aire nue du foie), correspondant aux ligaments falciforme et coronaire [9].

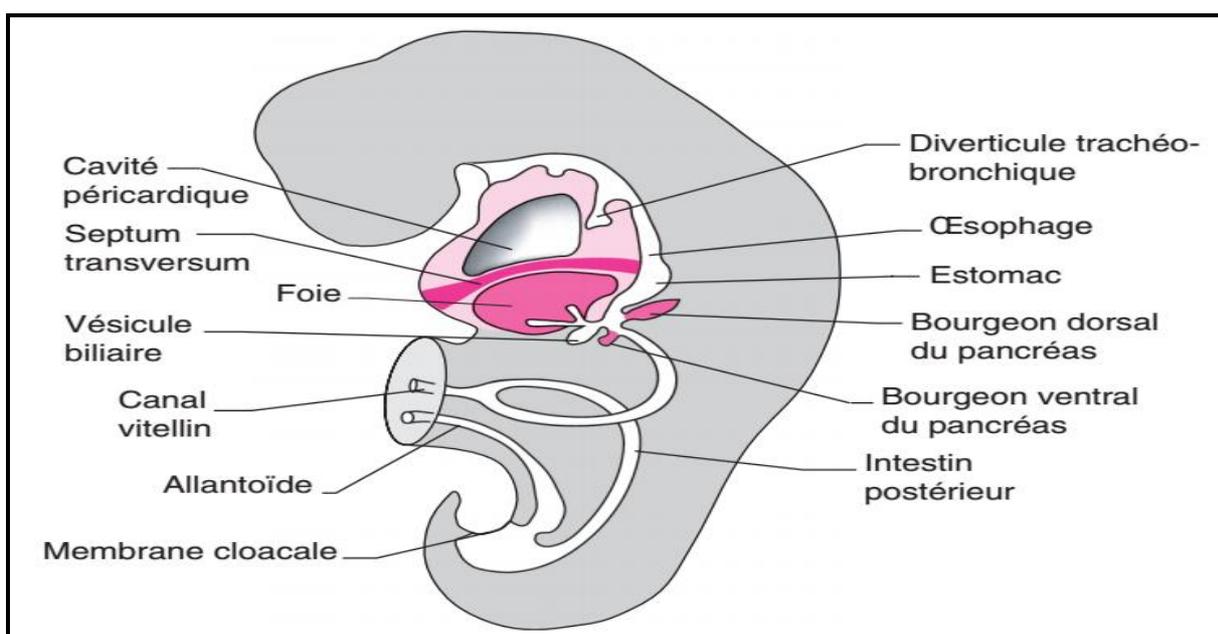


Figure 1 : Ébauches hépatobiliaires et pancréatiques (à environ 35 jours) [9].

II. ANATOMIE :

1. Morphologie externe :

Le foie est de couleur rouge-brun, homogène. Sa surface, recouverte en grande partie de péritoine et d'une capsule fibreuse, est lisse. Il est de consistance ferme, discrètement élastique. Le foie pèse environ 2 % du poids corporel (en moyenne 1,5 kg). Sa densité est estimée à 1, ce qui permet d'évaluer son volume.

Il est situé dans l'étage sus-mésocolique, dans l'hypochondre droit et une partie de l'épigastre, sous la coupole diaphragmatique droite et une partie de la gauche.

Ovoïde asymétrique, très développé à droite, il est à grand axe transversal, mesurant environ 28 cm de large, 8 cm de haut et 16 cm d'avant en arrière.

On décrit trois bords (dont le bord antérieur ventral, fin et parfois palpable sous le rebord costal), et trois faces (diaphragmatique, viscérale dorsale, viscérale caudale) (figure 2 et 3) :

- La face diaphragmatique, convexe (le dôme), lisse, épousant la forme du diaphragme, est divisée par l'insertion du ligament falciforme ;
- La face viscérale (figure 4) est divisée en une partie antérieure dite caudale et une partie postérieure dite dorsale :

ü *La face viscérale caudale* est irrégulière et marquée par trois sillons :

- le sillon gauche, constitué par la fissure du ligament rond en avant du hile hépatique et par le ligament veineux en arrière,
- le sillon droit, constitué par le lit vésiculaire qui unit le bord antérieur du foie au hile hépatique,
- le sillon transverse, constitué par le hile qui unit les sillons droit et gauche.

On définit ainsi le lobe gauche en dedans du sillon gauche, le lobe droit en

dehors du sillon droit et entre ces deux sillons le lobe carré en avant du sillon transverse et le lobe caudé en arrière.

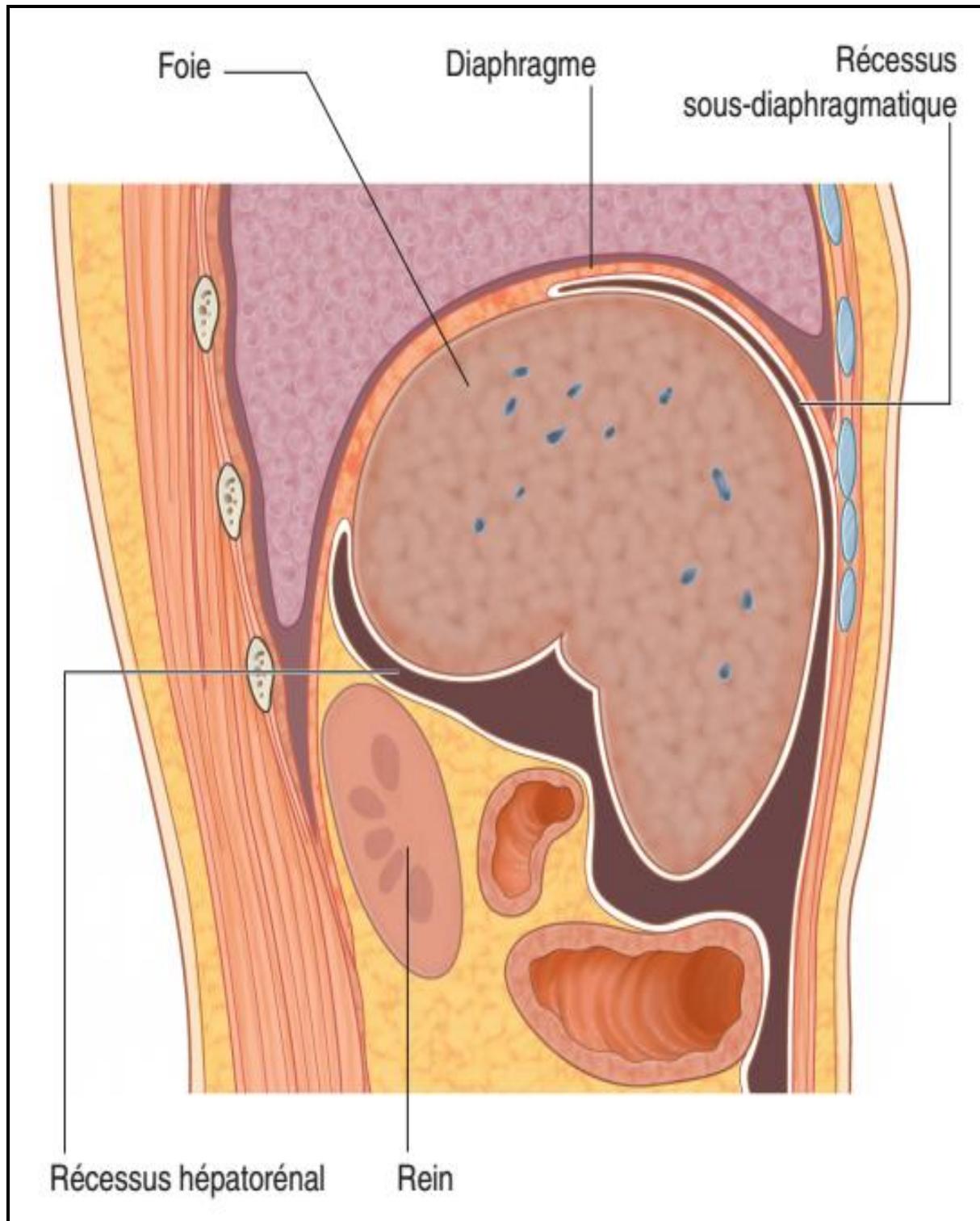


Figure 2 : Faces du foie et récessus associés au foie [9].

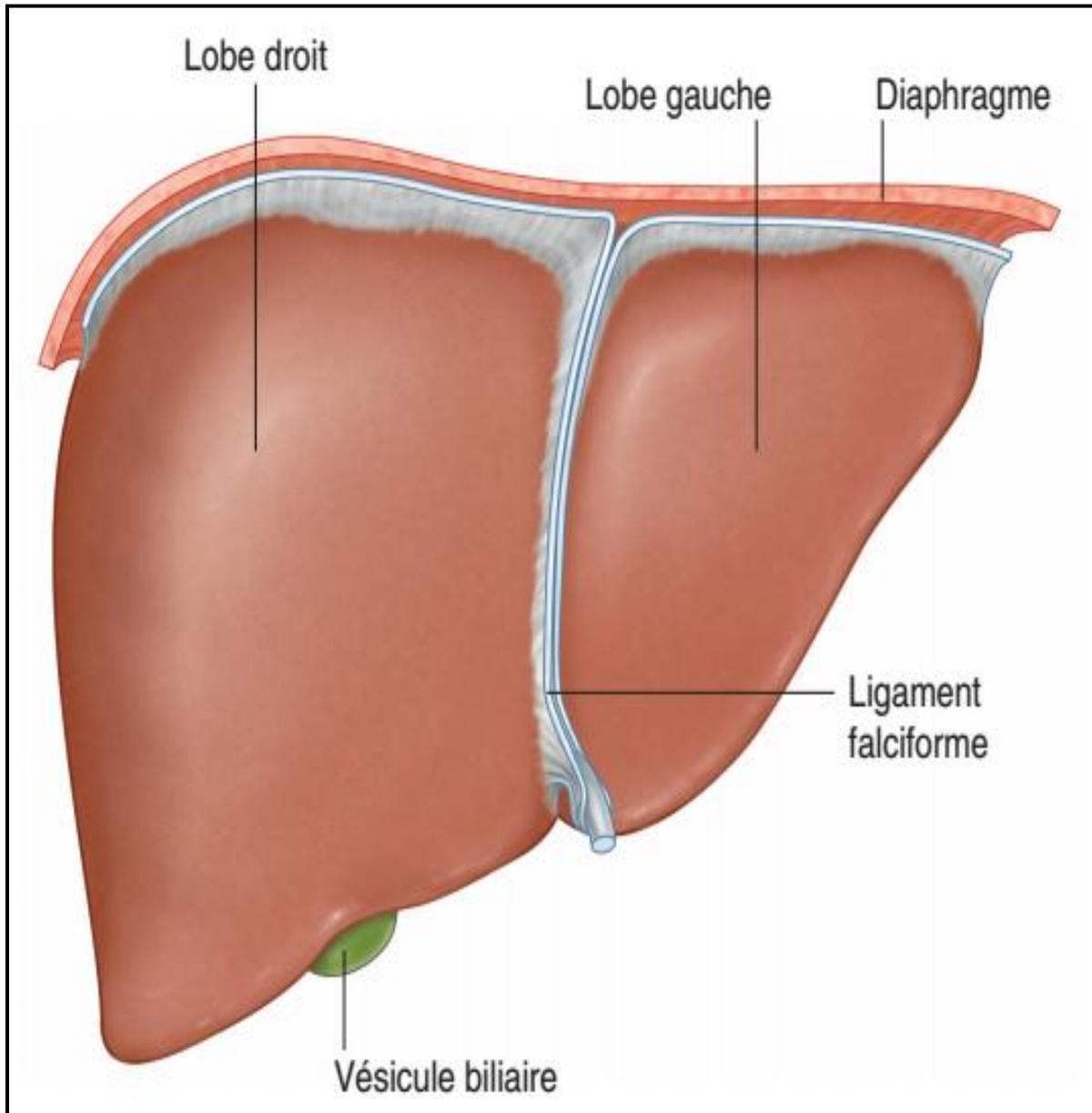


Figure 3 : Face diaphragmatique du foie [9].

ü *La face viscérale dorsale* est verticale, marquée latéralement par un sillon vertical large entourant parfois complètement la veine cave inférieure et en dedans par le sillon du ligament veineux (sillon d'Arantius). Les deux sillons délimitent le lobe caudé (lobe de Spiegel). Une grande partie de cette face est dépourvue de péritoine entre les lignes de réflexion péritonéales formant ainsi le ligament coronaire.

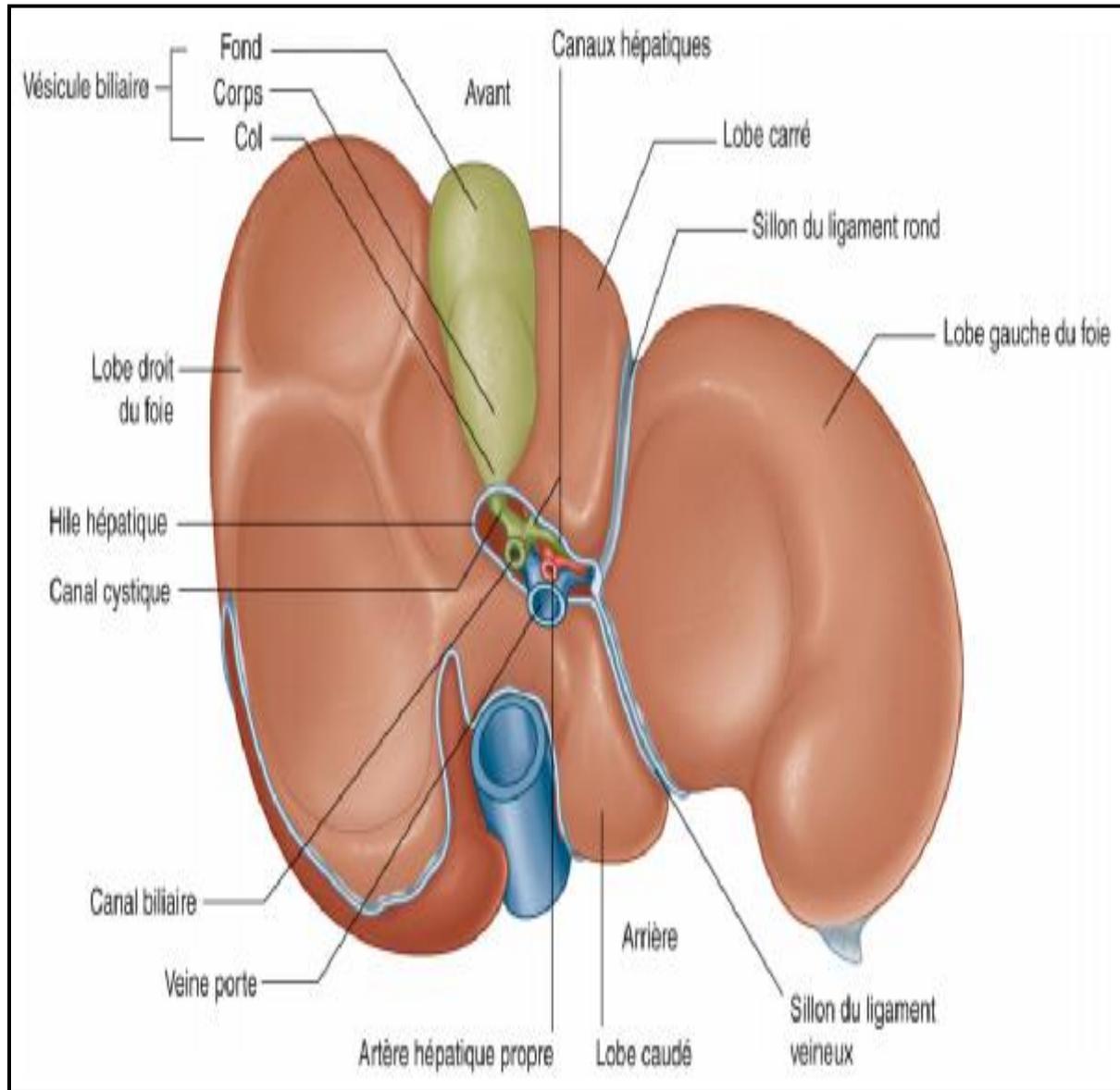


Figure 4 : Faces viscérales du foie [9].

Ainsi, on décrit extérieurement deux lobes principaux, délimités par l'insertion du ligament rond et du ligament falciforme, le sillon gauche et le sillon du ligament veineux : le lobe droit (environ 75 % du volume) et le lobe gauche (environ 25 % du volume). Sur la face viscérale caudale, on décrit le lobe carré entre hile, fissure ombilicale et fosse vésiculaire, et lobe caudé entre hile et sillon du ligament veineux [9].

2. Les moyens de fixité du foie :

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

2.1. Pédicules vasculaires :

**Le pédicule sus-hépatique* qui contient les veines sus-hépatiques. Très courtes, elles se drainent très vite dans la veine cave inférieure.

**Le pédicule hépatique* 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.

2.2. Ligaments :

**Le ligament phrénohépatique*, très lâche il représente une zone d'adhérence de la face postérieure du foie à la partie verticale du diaphragme ;

**Le ligament falciforme ou ligament suspenseur*, triangulaire, constitué par deux feuillets péritonéaux qui proviennent de la réflexion du péritoine viscéral hépatique sur le péritoine diaphragmatique. Au niveau du bord antérieur du foie, le ligament falciforme se prolonge vers la paroi antérieure de l'abdomen jusqu'à l'ombilic et contient le ligament rond, reliquat de la veine ombilicale ;

**Le ligament coronaire* unit la portion dorsale du foie au diaphragme, il contient deux feuillets un antérosupérieur qui se poursuit par le ligament falciforme vers l'avant, et un feuillet inférieur en continuité avec le ligament falciforme. Les deux extrémités latérales du ligament coronaire constituent les ligaments triangulaires droit et gauche.

**L'appendice fibreux du foie* : Il fixe l'apex du foie au diaphragme.

**Le petit omentum* : Il unit le foie à l'estomac par le ligament hépatogastrique, et à la partie supérieure du duodénum par le ligament hépatoduodéal, qui contient le pédicule hépatique [10].

3. Anatomie fonctionnelle :

Longtemps le foie a été décrit uniquement en utilisant une anatomie « morphologique » fondée sur son aspect extérieur. Depuis le début du XXe siècle, une nouvelle approche basée sur une division vasculaire du foie a été développée par plusieurs auteurs, pour être ensuite formalisée par Couinaud en 1957 [11, 12].

À ce jour, cette anatomie dite « fonctionnelle » est la plus employée, étant notamment mieux adaptée à la chirurgie et devenue primordiale dans le suivi de lésions intra-parenchymateuses.

L'anatomie fonctionnelle du foie est basée sur la distribution des veines portales accompagnées par des éléments artériels et biliaires, et par celle des veines sus hépatiques et donc elle est à l'origine de la segmentation hépatique qui est une double segmentation : l'une basée sur la distribution du pédicule sus hépatique, c'est la segmentation sus hépatique, et l'autre basée sur la distribution du pédicule portal, c'est la segmentation portale.

3.1. Segmentation portale :

C'est une division du foie en plusieurs territoires parenchymateux bien individualisés théoriquement correspondant aux ramifications à l'intérieur du foie, de la veine porte. Ces territoires vasculaires peuvent correspondre à des segments ou à des secteurs, séparés entre eux par un plan de partage appelé scissure. Cette scissure est virtuelle ; elle apparaît seulement après injection de colorant chez le cadavre, ou par clampage d'un vaisseau entraînant un changement de couleur du territoire correspondant.

Le tronc de la veine porte se divise au niveau du hile en deux branches droite et gauche ; la branche droite irrigue le foie droit, la branche gauche irrigue le foie gauche. Ces deux territoires sont séparés par un plan de clivage représenté par la scissure principale ou médiane. Sur la face inférieure, cette scissure passe par le

fond de la fossette cystique en avant, et le bord gauche de la veine cave inférieure en arrière.

La branche droite de la veine porte se divise en deux branches principales correspondant aux deux secteurs droits : le secteur paramédian droit et le secteur latéral droit. Ces deux secteurs séparés par la scissure droite, comportent chacun un segment antérieur et un segment postérieur.

La branche gauche de la veine porte se divise en deux branches : une branche pour le secteur paramédian gauche et une branche pour le secteur latéral gauche, dont la ligne de séparation est marquée par la scissure gauche qui coupe transversalement le lobe gauche. Le secteur paramédian gauche est séparé par la scissure ombilicale en deux segments : un segment correspondant au lobe carré et qui s'étend sur la face supérieure du foie ; un autre segment forme la partie antérieure du lobe gauche.

Le secteur dorsal correspond au lobe caudé et au parenchyme sous-jacent.

Au total, le foie est divisé en cinq secteurs : deux secteurs paramédiens droit et gauche ; deux secteurs latéraux droit et gauche ; un secteur dorsal à cheval sur les deux foies. Chaque secteur comporte deux segments à l'exception du secteur latéral gauche et du secteur dorsal. Ainsi le foie comprend huit segments : numérotés de I à VIII au niveau de la face inférieure du foie, en tournant autour du tronc porte dans le sens inverse d'une aiguille d'une montre, le segment VIII apparaît seulement sur la face supérieure [9,11,13].

3.2. Segmentation sus-hépatique :

La segmentation sus-hépatique est basée sur la disposition des veines sus-hépatiques.

La veine sus hépatique droite est superposée sur la scissure portale droite, elle draine le secteur sus-hépatique droit.

La veine sagittale est placée dans le plan de la scissure portale principale séparant le foie droit du foie gauche. Elle draine le secteur sus-hépatique médian.

La veine sus-hépatique gauche est superposée à la scissure portale gauche ; elle draine le secteur sus-hépatique gauche correspondant au lobe gauche.

Les veines spiegelienues assurent la circulation de retour du secteur sus-hépatique dorsal correspondant au secteur portal dorsal [14].

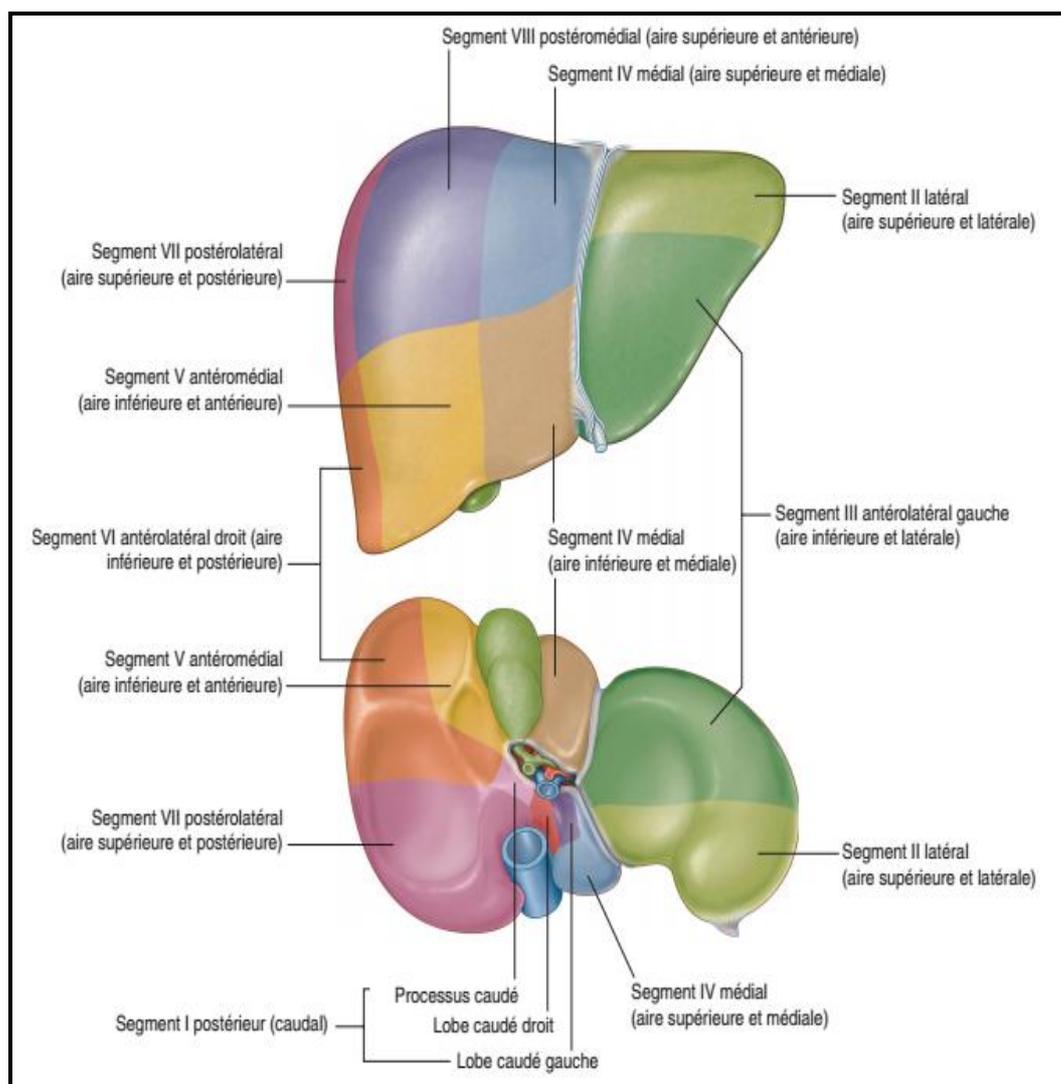


Figure 5 : Segmentation du foie selon Couinaud [9].

4. Vascularisation :

Le foie a deux pédicules vasculaires : un pédicule inférieur afférent ou pédicule hépatique et un pédicule supérieur efférent veineux.

- Le pédicule inférieur afférent, ou pédicule hépatique, est particulier par sa double vascularisation, artérielle (artère hépatique propre (figure 6), se divisant en artères hépatiques droite et gauche et veineuse (veine porte). Les artères hépatiques et la veine porte pénètrent dans le foie par le hile, veine porte en arrière, artères hépatiques en avant et à gauche. Le débit sanguin hépatique est de l'ordre de 1,5 litre par minute. La veine porte assure 70 à 80 % du débit sanguin hépatique et apporte du sang provenant de la totalité du tube digestif sous-diaphragmatique, du pancréas et de la rate. Les artères hépatiques apportent un sang oxygéné représentant 20 à 30 % du débit total et assurent la vascularisation exclusive des voies biliaires.

- Le pédicule supérieur efférent veineux est constitué par les trois veines hépatiques (ancienne nomenclature : veines sous-hépatiques) principales : gauche, moyenne et droite qui se jettent dans la veine cave inférieure au niveau du bord postérosupérieur du foie. Une partie du sang veineux hépatique se jette directement dans la veine cave inférieure rétrohépatique par des veines hépatiques accessoires issues des segments hépatiques adjacents.

Les lymphonœuds du foie sont situés sur les deux faces du pédicule inférieur afférent [9].

Les nerfs hépatiques cheminent dans la pars condensata du petit omentum [9].

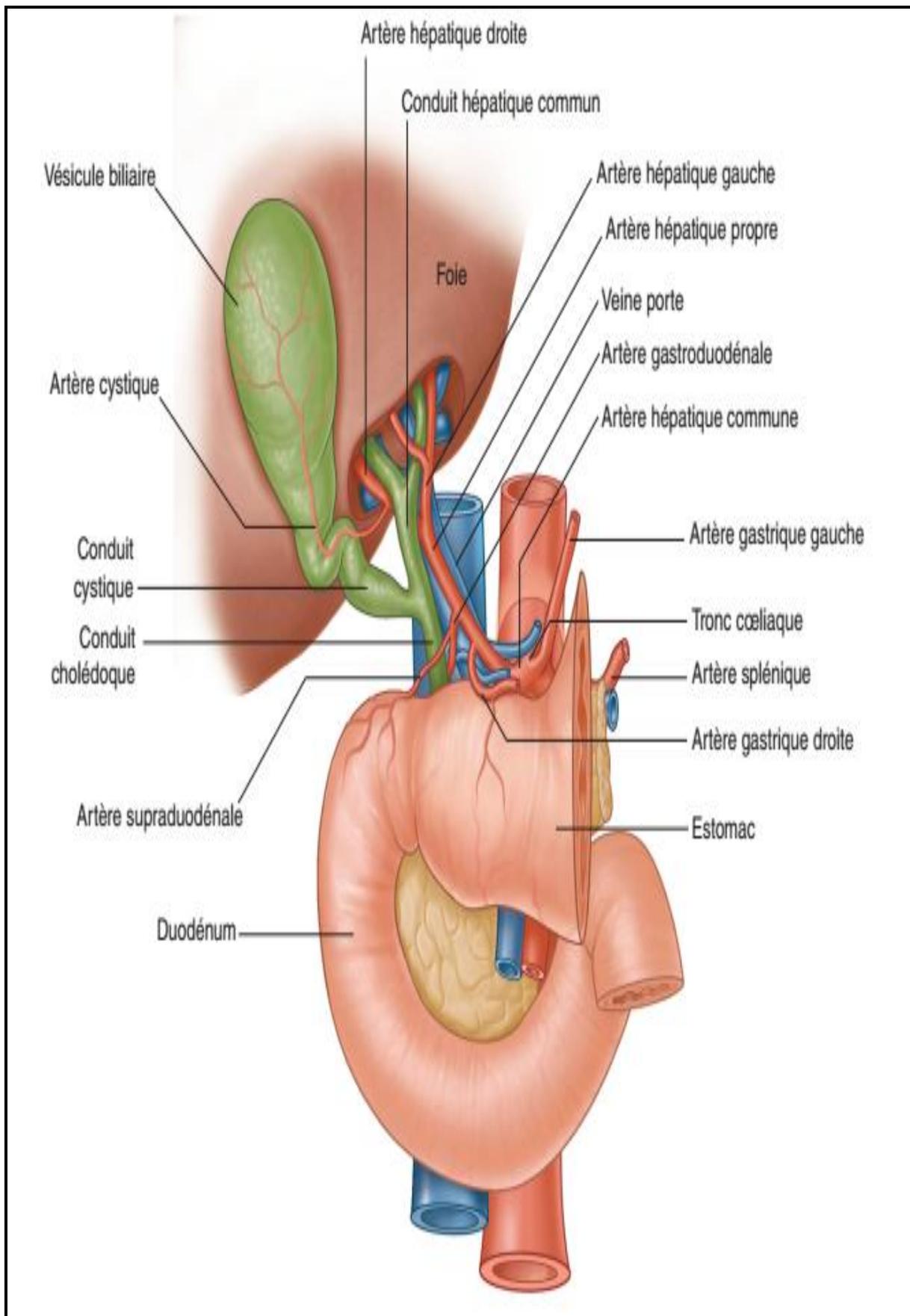


Figure 6 : Vascolarisation afférente du foie [9].

III. HISTOLOGIE :

1. Organisation générale :

La capsule de Glisson qui entoure le foie émet des prolongements qui le divisent en petites unités ou lobules. Chacun de ces lobules polyédriques, larges d'environ 1 à 2 millimètres, représentent une unité structurelle et fonctionnelle du foie.

Ces lobules hépatiques sont organisés autour d'une veine centrale, et séparés entre eux par des espaces portes contenant des canaux biliaires, des petites branches de la veine porte et de l'artère hépatique. Les lobules ont une forme hexagonale et sont constitués de travées cellulaires de 20 à 25 hépatocytes, reliées entre elles en délimitant des lacunes hépatiques à l'intérieur desquelles cheminent les sinusoides hépatiques. Chaque lacune est ainsi divisée en un sinusoides et un espace péri-sinusoidal (ou de Disse) : la surface basale des hépatocytes des hépatocytes est donc séparée des cellules endothéliales sinusoidales adjacentes par l'espace de Disse, lieu des échanges de substances entre le sérum et les hépatocytes [15].

2. Les cellules hépatiques :

2.1. L'hépatocyte :

Les hépatocytes sont des cellules épithéliales tout à fait particulières qui ne sont pas organisées, contrairement aux autres cellules épithéliales, selon une polarité apicale et basolatérale. L'organisation de leurs dispositifs de jonction permet de décrire deux domaines : le canalicule biliaire et le reste de la cellule. La composition de la membrane plasmique de la cellule au niveau du canalicule biliaire est très particulière la rendant résistante aux sels biliaires. Chaque hépatocyte est

baigné par du sang sur deux de ses faces. Leur noyau est central, ils sont parfois binucléés. Ils sont très riches en organites intracellulaires tels l'appareil de Golgi, les réticulums endoplasmiques lisse et granulaire, les mitochondries et contiennent d'abondants grains de glycogène. Cette richesse en organites cytoplasmiques témoigne d'une grande activité métabolique [14, 15].

2.2. Les cellules endothéliales des capillaires sinusoides :

Les sinusoides hépatiques sont des vaisseaux dont la paroi est constituée uniquement par des cellules endothéliales qui forment un tapis discontinu. Les cellules endothéliales des capillaires sinusoides sont fenêtrées avec présence de pores de 10 nm de diamètre. Ces cellules reposent sur une lame basale discontinue. Les cellules endothéliales et les hépatocytes sont séparés par l'espace de Disse. Cet espace est donc limité par les microvillosités des hépatocytes et la lame basale des cellules endothéliales, il renferme des cellules d'Ito et de la matrice extracellulaire qui peut être visualisé par une coloration spécifique de la réticuline [14, 15].

2.3. Les cellules de Küpffer :

Elles sont situées à la surface luminale des cellules endothéliales et ont des fonctions de macrophages. Elles sont en particulier impliquées dans la phagocytose des hématies âgées et dans la dégradation de l'hémoglobine. On peut facilement les mettre en évidence après injection d'encre de Chine chez l'animal. L'analyse histologique du foie montre que les cellules de Küpffer ont phagocyté les grains colorés ; en coloration semi-fine ou en microscopie électronique ces cellules se reconnaissent par leur localisation et leurs nombreux phagosomes.

2.4. Les cellules d'Ito :

Ces cellules appelées aussi « stellaires » sont localisées dans l'espace de Disse ; elles sont impliquées dans de nombreux processus métaboliques tels que celui de la vitamine A, la sécrétion de médiateurs et la synthèse de nombreuses molécules de la matrice extracellulaire. Elles se caractérisent par leur localisation et par la présence de vacuoles lipidiques cytoplasmiques [14, 15].

2.5. Les cellules des canaux biliaires :

La bile est produite par les hépatocytes et est sécrétée dans les canalicules biliaires dont les parois avec microvillosités sont constituées par la membrane plasmique hépatocytaire. La bile se draine vers les espaces portes. Là, elle se draine dans le canal biliaire dont les cellules sont cubiques puis prismatiques. La jonction entre le canalicule biliaire et le canal biliaire est appelée passage de Hering. C'est dans cette région que se trouveraient les cellules ovales qui jouent un rôle dans la régénération du parenchyme hépatique sur foie malade [14, 15].

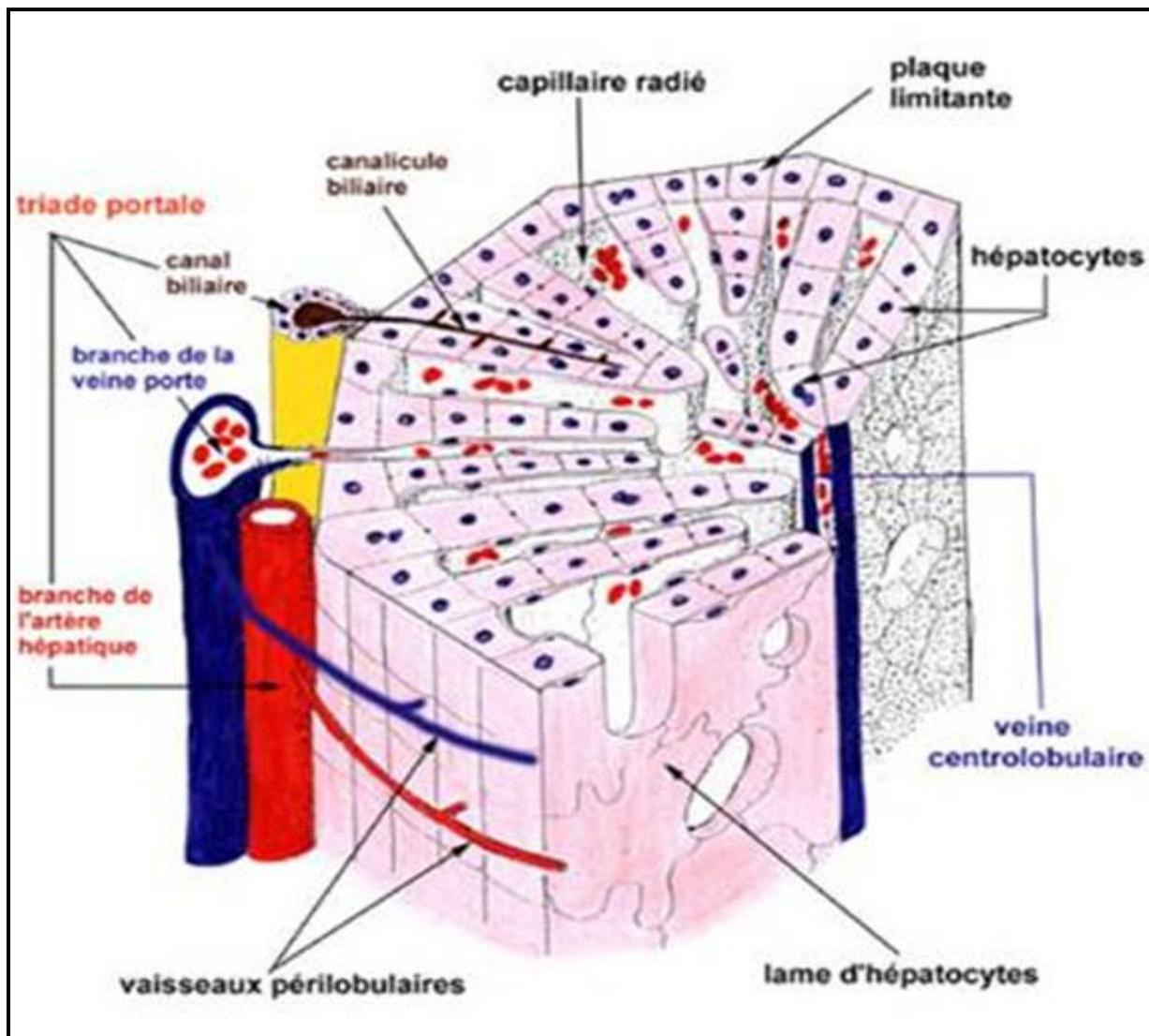


Figure 7 : Histologie du lobule hépatique [15].

IV. EPIDEMIOLOGIE :

1. CHC dans le monde :

Le CHC représente entre 85% et 90% des cancers primitifs du foie. Il est classé le septième cancer le plus fréquent dans le monde chez les deux sexes (figure 8) (782,451 cas, 5.6% du nombre total des cancers). Il est le cinquième cancer le plus fréquent chez les hommes (554,000 cas, 7.5%) et neuvième chez les femmes dans le monde (228,000 cas, 3.4%), avec une tendance à augmenter ces 20 dernières années. Il est classé en deuxième rang en matière de mortalité liés au cancer dans le monde (746,000 décès en 2012, 9.1% du nombre total des décès par cancer) [16,17].

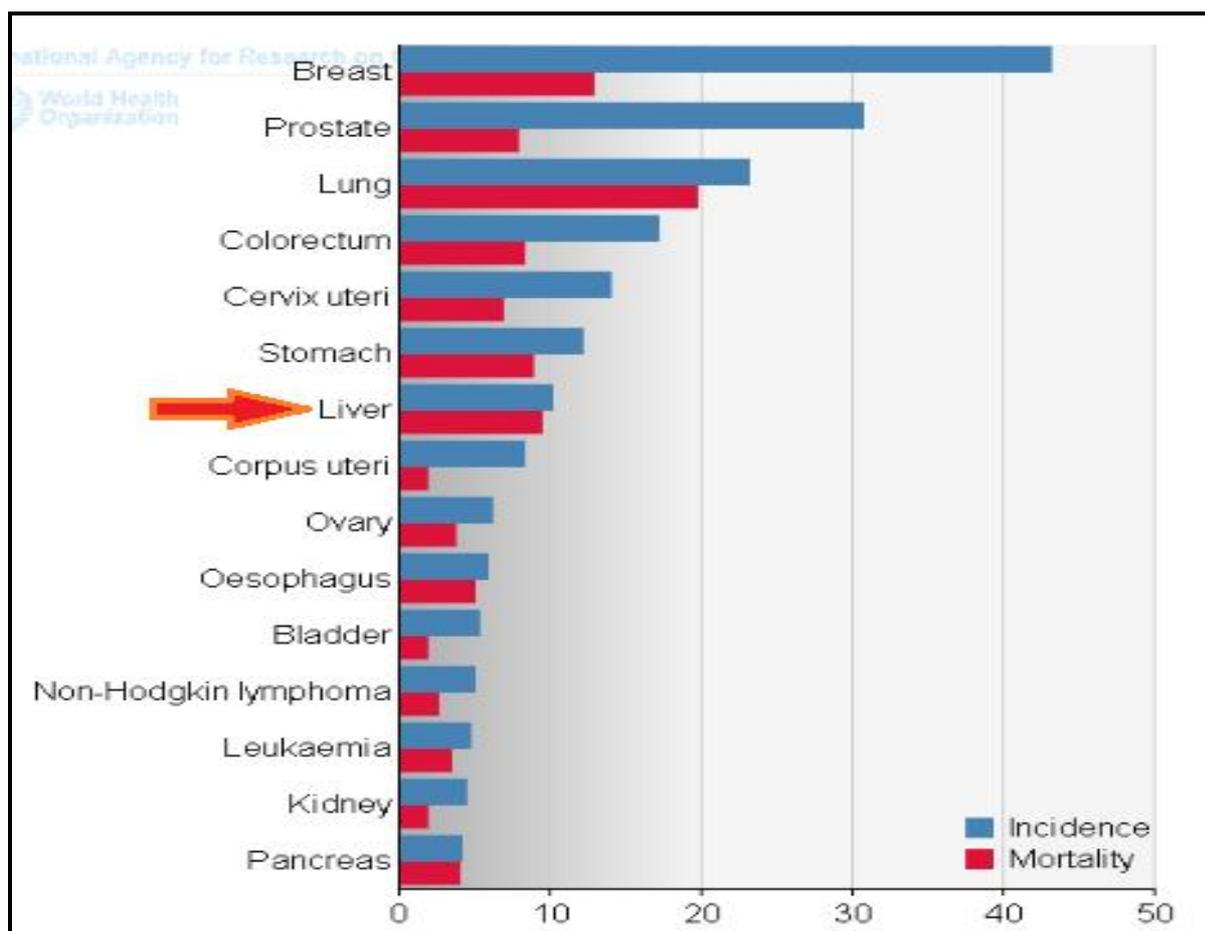


Figure 8 : taux d'incidence et de mortalité des cancers ajustés sur l'âge (pour 100 000) chez les deux sexes [1].

En ce qui concerne la répartition géographique du CHC (figure 9), on constate que chez les hommes, les régions de forte incidence sont l'Asie de l'Est et du Sud-est où l'incidence ajustée à l'âge est de 31,9 et 22,2 respectivement. Des taux intermédiaires se produisent en Europe du Sud (9,5) et en Amérique du Nord (9,3) et les taux les plus bas sont en Europe du Nord (4,6) et l'Asie du Sud-Central (3,7). Chez les femmes, les taux sont généralement beaucoup plus faibles, le plus élevé étant en Asie orientale et de l'Afrique de l'Ouest (respectivement 10,2 et 8,1), le plus bas en Europe du Nord (1,9) et la Micronésie [16,17].

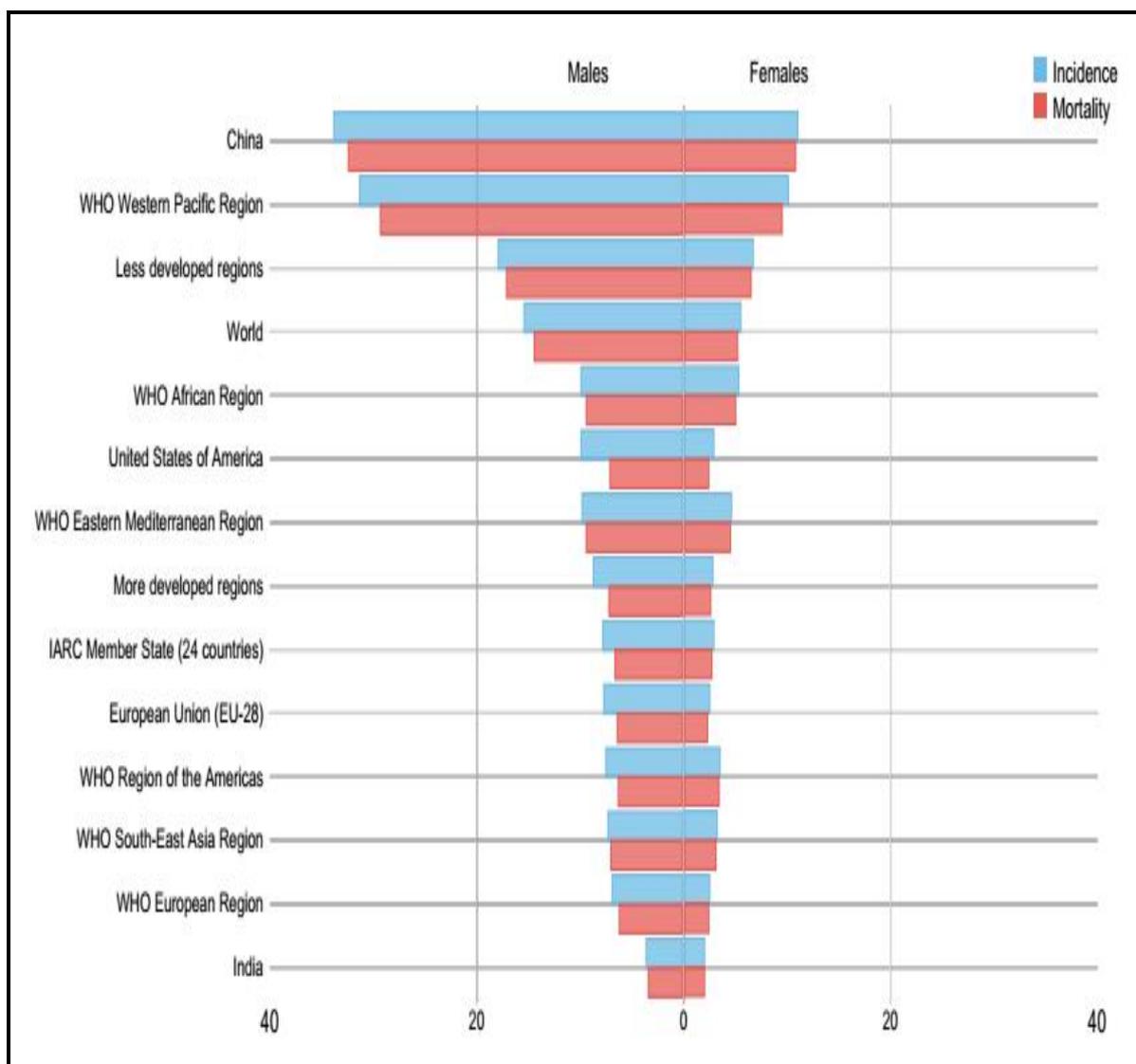


Figure 9: Taux d'incidence et de mortalité du CHC en 2012 dans le monde (ajusté selon l'âge pour 100 000) [1].

Cette disparité d'incidence selon les régions du monde tient à la différence de répartition des facteurs étiologiques du CHC. En Afrique et en Asie, les facteurs de risque les plus fréquemment mis en cause dans le développement du CHC sont les hépatites virales chroniques B ainsi que l'exposition à l'aflatoxine B1. En Europe et en Amérique du Nord, les facteurs de risque de CHC les plus fréquents sont les hépatites virales chroniques C, la consommation excessive d'alcool et la stéatose dysmétabolique non-alcoolique (non alcoholic steatohepatitis [NASH]) [16,17].

2. CHC au Maroc :

Selon les données de GLOBOCAN en 2012, l'incidence standardisée à l'âge du CHC au Maroc était comparable chez les deux sexes, avec 1,2 pour 100000/an chez les hommes versus 1,3 pour 100 000 /an chez les femmes.

Chez les hommes le taux de mortalité est de 187 cas pour 100000/an soit 1.5% du nombre total des décès par cancers. Chez les femmes ce taux est de 134 cas pour 100000/an soit 1.3% du nombre total des décès par cancers [16,17].

3. Facteurs de risque :

3.1. Infection par le virus de l'hépatite B :

L'association entre les infections par le virus de l'hépatite B (VHB) et le CHC est suggérée par :

- L'augmentation d'incidence de ce cancer dans les zones d'endémie virale.
- 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.

- La diminution significative de l'incidence de CHC suite à la réduction de 85 % du portage chronique chez les nouveau-nés de mères infectées et de 50 % de la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs en Europe et aux États-Unis,

- La diminution significative de la morbidité et de la mortalité rapportées à l'infection ainsi que de la fréquence du CHC dans les zones de haute endémie (Hong Kong, Singapour, Taïwan) par les politiques de vaccination systématique des nouveau-nés et des adolescents. À titre d'exemple, à Singapour, où la vaccination a été débutée de manière extensive dès 1987, l'incidence du CHC parmi les hommes a diminué significativement de 27,8 entre 1978 et 1982 à 19 pour 100 000 habitants par an entre 1988 et 1992. À Taïwan, où la vaccination a débuté en 1984, l'incidence annuelle du CHC chez les enfants de 6 à 14 ans a diminué significativement de 0,7 entre 1981 et 1986, à 0,57 entre 1986 et 1990 puis à 0,36 pour 100 000 enfants entre 1990 et 1994. Cette tendance est encore plus nette dans la tranche des 6-9 ans où cette même incidence passe de 0,52 chez les enfants nés entre 1974 et 1984 à 0,13 pour 100 000 enfants nés entre 1984 et 1986 [16-28].

- Les études prospectives, notamment à Taïwan, et les modèles animaux d'infections par les Hepadnavirus, affirment donc l'association entre les infections par le VHB et le CHC [29].

La particularité du CHC lié au virus de l'hépatite B réside dans le fait que le CHC peut survenir même en l'absence de cirrhose hépatique, ceci étant expliqué par le mécanisme d'intégration du génome viral dans le génome des hépatocytes infectés. Le risque de développement du CHC augmente avec la charge virale B et la durée de l'infection [30-36].

Les mécanismes de l'hépatocarcinogenèse virale B sont complexes liés à l'inflammation chronique, aux phénomènes de réarrangement chromosomique et

aux mécanismes viraux de cisactivation (mutagenèse insertionnelle) ou de transactivation (figure 10) [37-41].

Bien que les mécanismes d'hépatocarcinogénèse virale B soient acquis, il est probable qu'ils interagissent avec d'autres facteurs étiologiques : l'alcool, des cocarcinogènes chimiques, l'exposition à des aflatoxines, des hormones notamment sexuelles (le CHC est plus fréquent chez l'homme que chez la femme), le VHC ou la cirrhose elle-même [41,42].

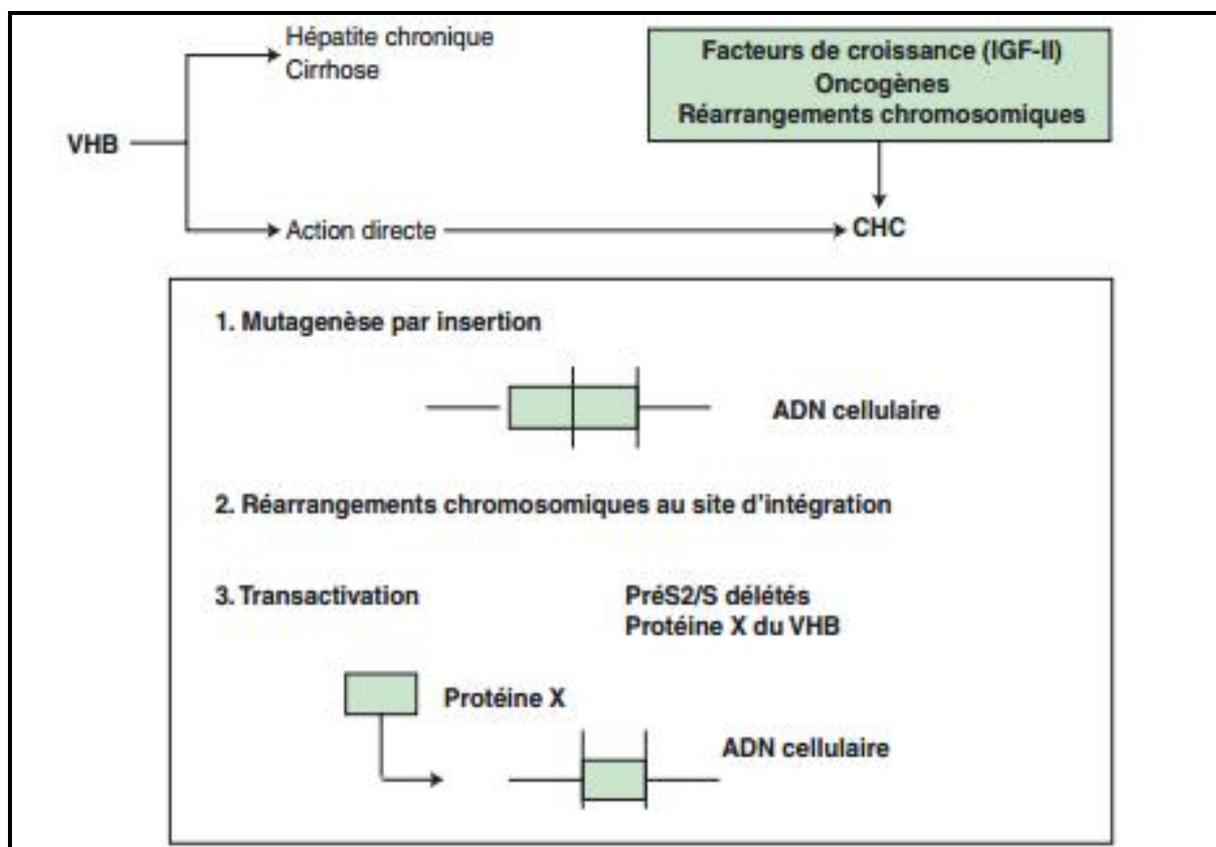


Figure 10 : Mécanismes de l'hépatocarcinogénèse liée à l'inflammation chronique et aux mécanismes viraux de cisactivation ou de transactivation [37].

3.2. Infection par le virus de l'hépatite C :

Différents arguments, principalement épidémiologiques, suggèrent que le virus de l'hépatite C (VHC) pourrait favoriser l'émergence de CHC. L'association entre l'infection par le VHC et le risque accru de CHC est bien établie et a été démontrée dans les études de cas et de cohorte. L'infection par le VHC est le principal facteur de risque de développement d'un CHC en Europe occidentale, en Amérique du Nord, en Corée du Sud et au Japon [43-45].

Dans une méta-analyse de 21 études cas-témoins dans lesquelles on a utilisé des tests immuno-enzymatiques de deuxième génération pour anti-VHC, le risque de CHC a été multiplié par 17 chez les patients infectés par le VHC par rapport aux témoins négatifs pour le VHC [46].

Le VHC est maintenant clairement considéré comme un facteur étiologique majeur de la carcinogenèse hépatique. La forte prévalence de l'infection VHC explique, dans ce contexte, l'augmentation d'incidence du CHC et son accroissement prévisible dans les 20 prochaines années [47-49].

Il a longtemps été considéré que seule l'activité nécrotico-inflammatoire, responsable d'une régénération continue puis d'une cirrhose, est impliquée dans la carcinogenèse mais aujourd'hui de nombreuses données expérimentales soulignent l'implication du VHC dans des voies plus directes d'oncogenèse hépatocytaire. Plusieurs protéines virales, notamment la protéine du core du virus, NS3 et NS5A ont été directement incriminées dans la transformation et dans le développement du CHC [50,51].

Le risque de développer un CHC chez des patients souffrant d'une infection à VHC augmente en combinaison avec un abus d'alcool concomitant, une obésité, une résistance à l'insuline et une infection VHB ancienne ou actuelle [52].

3.3. Aflatoxine B1 :

Les aflatoxines sont des mycotoxines hépatocarcinogènes puissantes d'origine naturelle produites par certaines espèces d'*Aspergillus* qui poussent sur un grand nombre de substrats, y compris les céréales, le maïs, le manioc, les arachides et les haricots de soja fermentés, particulièrement dans des conditions d'humidité élevée dans certaines régions d'Afrique subsaharienne et d'Asie orientale. Dans les régions où l'ingestion d'aliments contaminés par les aflatoxines est fréquente, les taux d'incidence du CHC ont tendance à être élevés, probablement en raison d'une mutation caractéristique du gène suppresseur de tumeur p53 qui a été trouvée dans 30 à 60% des CHC dans ces régions [53,54]. En outre, il a été constaté que les individus infectés par le VHB et qui sont exposés à l'aflatoxine ont un risque encore plus élevé de cancer du foie, ce qui suggère un effet synergique entre le VHB et l'aflatoxine. Une étude de cohorte prospective menée en Chine a révélé que chez les personnes atteintes d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B, le risque relatif ajusté (RR) du CHC est passé de 7,3 chez les sujets infectés par le VHB, sans exposition aux aflatoxines à 60 chez ceux qui ont également été exposés à l'aflatoxine [55].

3.4. Consommation d'alcool :

La consommation excessive d'alcool, définie comme une ingestion de > 50-70 g par jour pendant des périodes prolongées, est un facteur de risque de CHC bien établi. L'alcool pourrait être impliqué dans le développement du CHC via des mécanismes directs de toxicité sur le génome des hépatocytes, mais surtout et bien plus largement par la cirrhose hépatique éthylique. Il n'est pas clair si le risque de CHC est significativement modifié chez les personnes ayant une consommation d'alcool faible ou modérée. Par ailleurs, il existe des preuves d'un effet synergique de l'ingestion d'alcool lourd par le VHC ou le VHB, et ces facteurs fonctionnent

probablement ensemble pour augmenter le risque de CHC en favorisant plus activement la cirrhose [56].

3.5. Stéatose hépatique dysmétabolique non alcoolique :

La Stéatose hépatique dysmétabolique non alcoolique (NASH) est une pathologie dont la définition est histologique associant une accumulation de graisse dans le foie, une inflammation et une dégénérescence des cellules hépatiques. Elle est caractérisée par des anomalies du bilan hépatique (augmentation du taux de transaminases ou de Gamma GT dans le sang), un tableau histologique de stéatose et d'hépatite (avec ou sans fibrose) et la survenue chez un patient qui n'a pas d'autre maladie hépatique (d'origine virale, auto-immune, génétique ou toxique) et surtout qui n'a pas une maladie alcoolique du foie [57].

La NASH est maintenant clairement associée à l'obésité, à l'insulinorésistance et à l'hyperlipidémie, c'est à dire à un syndrome dysmétabolique. Cette pathologie a longtemps été considérée comme bénigne. Pourtant, certains patients peuvent présenter une véritable inflammation hépatique, exposant à un risque de cirrhose et de CHC [57].

L'incidence et la prévalence du CHC dans la NASH dépendent des caractéristiques du patient et des comorbidités. Selon une récente méta-analyse chez des patients non cirrhotiques qui ont la NASH comme facteur de risque, la mortalité cumulative du CHC était de 0% à 3% pour la durée d'étude étalée sur 20 ans. Chez des patients cirrhotiques qui ont la NASH comme facteur de risque l'incidence cumulative varie de 2,4% sur 3 ans à 12,8 % sur 7 ans (tableau 1) [57].

Actuellement, on estime que la NASH est à l'origine de presque 20% des cas de CHC en France [58].

Tableau 1: L'incidence et la prévalence du CHC dans la NASH [57].

Author	Year	n	Study population	Prevalence	
Bugianesi et al.	2002	641	Patients with HCC in cirrhotic livers	23/641	3.6%
Hashimoto et al.	2009	382	NASH population	34/382	8.9%
Takuma and Nouse	2010	445	Patients curatively treated for HCC	11/445	2.5%
Hai et al.	2006	481	Patients with resected HCC	2/418	0.5%
Maeda et al.	2008	242	Patients with resected HCC	3/242	0.8%
Kawada et al.	2009	1168	Patients with resected HCC	8/1168	0.7%
Malik et al.	2009	98	Patients transplanted with NASH cirrhosis	17/98	17%
Chagas et al.	2009	394	HCC detected by ultrasound	7/394	1.8%

3.6. Obésité et diabète type 2 :

L'incidence croissante du CHC est parallèle à celle de l'obésité et du diabète de type 2 dans de nombreux pays. Il a été estimé que jusqu'à 90% de tous les sujets obèses (IMC > 30 kg / m²) et jusqu'à 70% de toutes les personnes atteintes de diabète de type II ont un certain degré de stéatose hépatique [59].

L'effet de l'obésité sur le risque CHC a été examiné dans plusieurs études de cohorte. Dans une grande étude de cohorte prospective aux États-Unis menée auprès de plus de 900 000 personnes suivies pendant une période de 16 ans, les taux de mortalité par cancer du foie étaient 4,5 plus élevés chez les hommes dont l'IMC était supérieur à 35 et 1,7 plus élevés chez les femmes dont l'IMC était supérieur à 35 par rapport aux personnes dont l'IMC était normal [60]. Deux autres études de cohortes basées sur la population en Suède et au Danemark ont révélé un risque de CHC de 2 à 3 fois plus élevé chez les hommes et les femmes obèses que chez les IMC normaux [61-62].

Plusieurs études cas-témoins ont examiné l'association entre le diabète, principalement le type 2 et le CHC. La majorité a trouvé une association statistiquement significative entre le CHC et le diabète de 50% à 100%. Cependant on ne peut pas dire que cette association est de nature causale parce que dans certains cas le diabète lui-même pourrait être un résultat de la cirrhose. Quelques études de cohortes, mieux adaptées à l'évaluation de la temporalité, ont été menées, montrant que les individus atteints de diabète de type II avaient en moyenne un risque double de développer un CHC, l'une montrant une association entre une plus longue durée de diabète et un risque accru de CHC [43,63].

Des études épidémiologiques suggèrent que l'hyperinsulinémie, qui est compensatrice à l'insulinorésistance, participe au développement et/ou à la progression du CHC [63].

3.7. Tabac :

Le tabac est actuellement considéré comme un cofacteur dans le développement du CHC, et non pas un facteur de risque indépendant [64].

3.8. Hémochromatose :

L'hémochromatose héréditaire (HH) est due à la présence d'une mutation dans le produit de synthèse protéique codé par le gène HFE (de l'anglais High, « élevé », et du symbole de l'élément fer, Fe). Les mutations les plus fréquentes sont celles de type C282Y et H63D [65 -66]. Ces mutations entraînent une hyper absorption du fer et donc une surcharge hépatique en fer devenant toxique pour le foie. L'HH non traitée entraînera une fibrose qui évoluera vers la cirrhose [67]. Le lien entre l'hémochromatose et l'apparition d'un CHC n'est pas seulement dû à l'établissement d'une cirrhose, certains cas de CHC chez des patients souffrant d'HH en absence de cirrhose ayant été recensés [68]. Une partie de ces derniers résultats s'explique par la toxicité tissulaire du fer [69]. Plusieurs hypothèses peuvent

expliquer l'association statistique entre l'HH et l'apparition d'un CHC. En premier lieu, un milieu enrichi en fer augmente la synthèse d'ADN d'hépatocytes primaires de rats en culture et stimule la prolifération de lignées cellulaires de CHC [70-71]. Le fer étant essentiel à la prolifération, l'hypothèse proposée est que la présence accrue de fer chez ces patients constituerait un terrain favorable à la prolifération de foyers néoplasiques. Des données montrent que l'administration de fer par voie orale n'augmente pas l'apparition de cancer et la surdose de fer serait plutôt un facteur de promotion que d'initiation du CHC. D'un autre côté, le fer libre induit une augmentation de la production de ROS pouvant ainsi provoquer des dommages à l'ADN [72]. De plus, l'augmentation de ce stress oxydatif favoriserait l'apparition plus rapide de la cirrhose et donc du CHC [73]. Finalement, la présence de fer libre diminuerait l'efficacité du système immunitaire et par conséquent du contrôle tumoral [74].

3.9. Prise médicamenteuse et autres substances :

• Les oestroprogestatifs :

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

La prise d'oestroprogestatifs pourrait favoriser la survenue d'adénomes qui peuvent secondairement se transformer. Mais les études faites jusqu'à nos jours sont encore non concluantes pour établir une relation entre l'usage de la Contraception orale (CO) et le risque de survenue de CHC. En plus, il n'existe pas d'informations nouvelles sur l'utilisation de doses basses de CO [74].

• Autres médicaments :

Quelques rapports de cas ont incriminé certains médicaments comme l'azathioprine, le méthotrexate, le denazol et l'acétate de cytoprotérone dans la carcinogénèse hépatique [74].

3.10. Autres facteurs de risque :

Les autres facteurs de risque de survenue d'un CHC comprennent toutes les autres conditions acquises ou héréditaires favorisant le développement d'une cirrhose hépatique incluant les hépatites auto-immunes, les cirrhoses biliaires primitives, les cholangites sclérosantes primitives, le déficient alpha-1-antitrypsine et la maladie de Wilson [74].

4. Facteurs protecteurs :

La consommation de la caféine pourrait être un facteur protecteur contre le CHC, comme le suggère la méta-analyse de *Bravi et al.* [75], toutefois cela reste controversé. Une méta-analyse publiée en 2012 a également fait ressortir la metformine comme étant associée à une diminution du risque de survenue d'un cancer du foie, dont le CHC, chez les patients diabétiques de type 2 [76]. Cette méta-analyse basée sur 5 études dont 3 prospectives a estimé que la metformine était associée à une diminution du risque de survenue de cancer du foie de 62% (OR=0,38 ; 95%IC 0,24-0,59 ; p<0,001). Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore bien connus [76].

L'effet protecteur des inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase, ou statines, dans le CHC a été suggéré récemment. Deux études taiwanaises, de type cas-témoin, incluant donc un nombre important de patients présentant une infection virale B chronique, ont montré une réduction de l'incidence du CHC chez les patients traités par statines au long cours [78-79]. Plus récemment, une autre étude taiwanaise s'intéressant aux patients infectés par le VHC a également suggéré un rôle protecteur des statines pour le CHC dans cette population [80]. L'effet protecteur était d'autant plus important que la durée de traitement par statines était longue.

V-ANATOMOPATHOLOGIE :

1. Généralités :

Sur le plan histologique, le CHC est une prolifération tumorale épithéliale maligne dont les cellules tumorales ressemblent morphologiquement et fonctionnellement à des hépatocytes. La prolifération peut prendre un aspect trabéculaire ou tubulaire dans les formes bien ou moyennement différenciées ; la prolifération est plutôt d'aspect anarchique avec parfois une fibrose associée dans les formes plus indifférenciées [81].

2. Macroscopie :

C'est une tumeur nodulaire molle unique avec parfois des nodules satellites de moins de 2 cm et siégeant à moins de 2 cm de la tumeur principale, soit une lésion diffuse et/ou multifocale, souvent polychrome, blanche, beige, jaune, ou verdâtre avec des remaniements nécrotiques et hémorragiques.

Les CHC sont classés en plusieurs types selon la présence ou non d'une capsule, la présence ou non d'une cirrhose et d'un envahissement vasculaire :

- le type infiltrant : tumeur unique, à limites imprécises, non encapsulée, très souvent propagée au système veineux, plus fréquent sur foie non cirrhotique que sur foie cirrhotique.

- le type expansif : Décrit surtout sur foie cirrhotique. C'est une ou plusieurs tumeurs nodulaires, encapsulées, repoussant le parenchyme hépatique avoisinant sans l'envahir. Pas d'embolies veineux.

- le type mixte : type expansif avec infiltration au-delà de la capsule contiguë ou à distance.

• le type diffus : multiples nodules de 0.5 à 1cm de diamètre, répartis dans le foie cirrhotique et ne fusionnant pas. La tumeur, de diagnostic difficile en macroscopie, remplace les nodules de régénération [82].

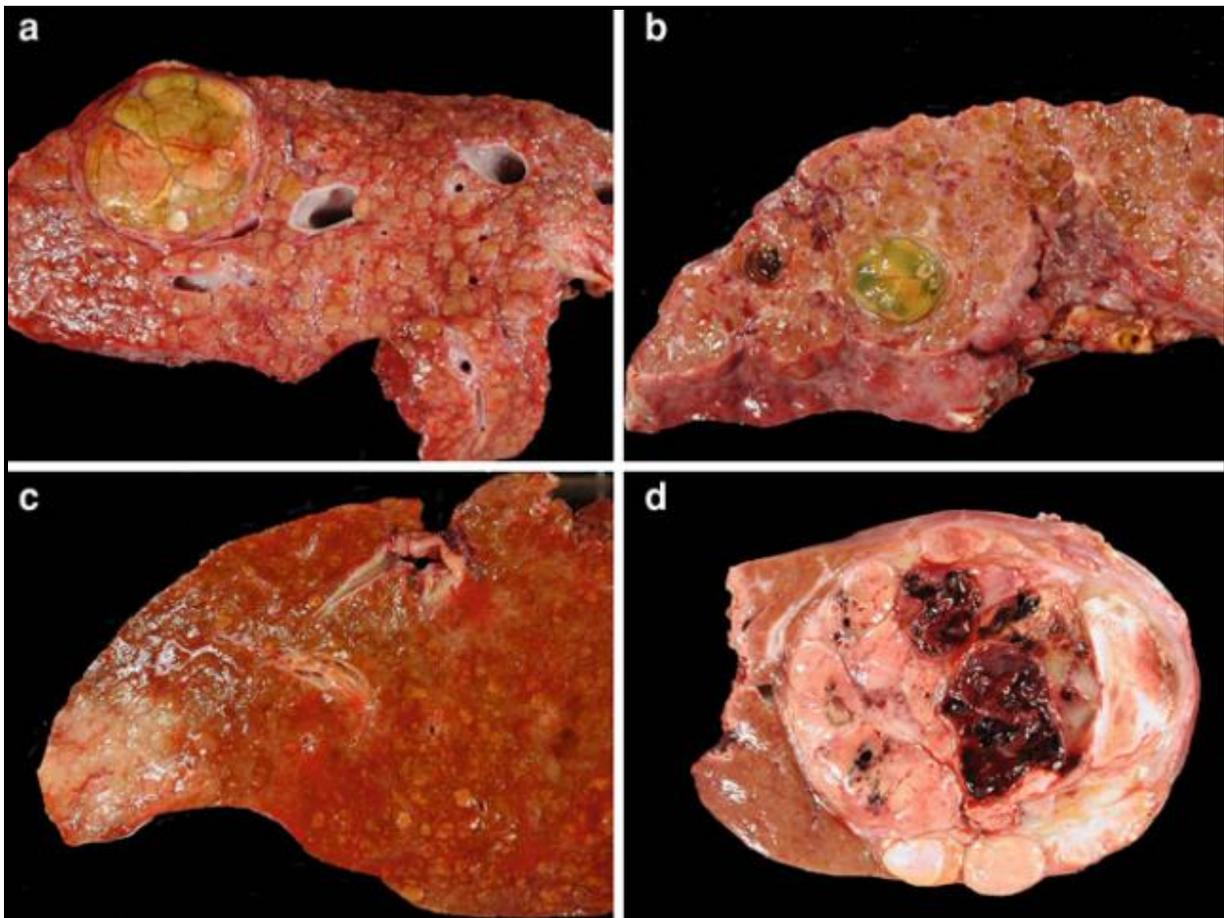


Figure 11: Aspects macroscopiques de CHC : [82]

a Type expansif sur foie de cirrhose.

b Type expansif sur foie de cirrhose.

c CHC précoce sur foie de cirrhose.

d Type expansif sur foie sain.

3. Microscopie :

L'architecture de la prolifération tumorale reproduit celle du foie, c'est à dire une organisation en travées séparées par des sinusoides. Cependant les travées de cellules tumorales sont plus épaisses que dans du foie normal (\geq à 3 cellules) et il existe une diminution du collagène péri-sinusoïdal 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 sinusoides. On peut également observer des remaniements à type de péliose (dilatation des sinusoides), d'hémorragie ou de nécrose. Les cellules tumorales des CHC peuvent comporter des vacuoles de stéatose, du glycogène avec un aspect clarifié du cytoplasme PAS+, des globules hyalins PAS+ (amas d'alpha-1-antitrypsine), des inclusions rose-pâle (amas de fibrinogène) des corps de Mallory (anti-ubiquine+).

Le CHC est une tumeur vascularisée par des branches de l'artère hépatique et qui a par ailleurs la particularité de disséminer par voie portale, ainsi un envahissement portal, voir une thrombose portale sont fréquents et caractéristiques.

Plusieurs systèmes de classification anatomopathologique ont été proposés. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe les CHC en tumeurs bien, moyennement et peu différenciées et le grade d'Edmondson-Steiner évalue également le degré de différenciation des tumeurs : Le grade I correspond à un carcinome très bien différencié, difficile à distinguer du tissu non tumoral, et le grade IV correspond à un carcinome peu différencié (Tableau 2) [83].

Tableau 2 : Classifications histologiques des CHC [83].

<i>Classification</i>	<i>Catégories</i>	<i>Caractéristiques</i>
<i>OMS 2000</i>	<i>Bien différencié</i>	Architecture trabéculaire ou pseudo-acineuse, atypies cytonucléaires modérées
	<i>Moyennement différencié</i>	Architecture trabéculaire, atypies cytonucléaires marquées
	<i>Peu différencié</i>	Architecture compacte, atypies cytonucléaires plus marquées
<i>Edmonson et Steiner 1954</i>	<i>Grade I</i>	Hépatocytes très bien différenciés semblables à des cellules normales
	<i>Grade II</i>	Hépatocytes bien différenciés possédant des changements faibles mais bien définis
	<i>Grade III</i>	Hépatocytes pléomorphes à noyaux proéminent, quelques cellules géantes plurinuclées
	<i>Grade IV</i>	Hépatocytes anaplasiques, cytoplasme réduit et noyaux proéminent

4. Formes particulières de carcinomes hépatocellulaires :

4.1. Hépto-cholangiocarcinome :

Il s'agit d'une tumeur très rare avec une double différenciation : une différenciation hépatocellulaire et une différenciation cholangiocellulaire avec production de mucus [83].

4.2. 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 [83].

4.3. CHC sclérosant :

Les travées de cellules tumorales ne sont pas séparées par des sinusoides, 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 [83].

4.4. 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 [83].

4.5. CHC à cellules fusiformes :

Les cellules tumorales sont fusiformes et agencées en faisceaux. Le diagnostic différentiel est celui de sarcome [83].

4.6. CHC anaplasique :

Les cellules tumorales sont très atypiques, monstrueuses, parfois multinuclées. Il est alors très difficile de reconnaître la différenciation hépatocytaire [83].

VI-DIAGNOSTIC POSITIF :

Le diagnostic de CHC est habituellement envisagé après la découverte d'une lésion focale nodulaire hépatique à l'échographie, ou à l'occasion de symptômes en cas de tumeur évoluée. Les manifestations cliniques varient selon le stade auquel le CHC a été découvert (petite tumeur asymptomatique versus volumineux syndrome de masse tumorale). Le diagnostic peut aussi être évoqué lors d'une complication (ictère, ascite, encéphalopathie, hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes). Les symptômes plus spécifiquement liés au cancer (douleurs abdominales ou altération de l'état général) sont, en général, le reflet d'une tumeur évoluée et d'un mauvais pronostic [84].

1. Clinique :

1.1. Circonstances de découverte :

Le CHC peut être découvert :

- Ø Au cours d'un examen d'imagerie (échographie le plus souvent) réalisé dans le cadre d'un programme de dépistage surtout chez les cirrhotiques. C'est le cas le plus favorable où l'on observe souvent des petites lésions qui peuvent poser des problèmes diagnostiques ;
- Ø Au cours d'investigations réalisées pour des manifestations liées à la tumeur elle-même : c'est la situation la plus péjorative où l'on observe souvent des grosses lésions qui ne posent pas de problème diagnostique mais des problèmes de prise en charge. Cette situation est beaucoup plus fréquente chez les patients atteints de CHC sans cirrhose associée ;
- Ø Fortuitement au cours d'un examen d'imagerie réalisé pour des manifestations non liées à la tumeur elle-même : complication d'une maladie du foie sous-

jacente ou de toute autre maladie qui a conduit à réaliser une exploration morphologique du foie ;

Ø Ou par la manifestation des signes cliniques révélateurs d'un CHC (souvent une hépatomégalie ou une douleur de l'Hypochondre droit), ou lors d'une décompensation d'une cirrhose que celle-ci soit connue ou non (décompensation œdémato-ascitique, hémorragie digestive par rupture des varices œsophagienne provoquée par une HTP qui sont souvent en rapport avec une thrombose portale et un ictère qui signe si associé à un CHC symptomatique un mauvais pronostic) [84].

1.2. Signes cliniques :

1.2.1. Signes généraux :

Les signes généraux peuvent être : un amaigrissement, une asthénie ou une fièvre [84].

1.2.2. Signes fonctionnels :

Ø La douleur de l'hypochondre droit, symptôme le plus fréquent, qui peut survenir sur un mode aigu, simulant un abcès du foie.

Ø Une simple pesanteur de l'hypochondre droit.

Ø Une sensation de masse épigastrique.

Ø Une hémorragie digestive par hypertension portale [84].

1.2.3-Signes physiques :

L'examen physique révèle :

Ø Une douleur de l'hypochondre droit, isolée le plus souvent

Ø Une hépatomégalie avec masse palpable dure, le plus souvent douloureuse, avec une surface irrégulière à bord inférieur mousse.

Ø Un ictère par insuffisance et/ou un obstacle par compression des voies biliaires, ou un embole intra canalaire.

- Ø Un prurit par cholestase.
- Ø Un Syndrome paranéoplasique :
 - ü Fièvre,
 - ü Polyglobulie,
 - ü Hypercalcémie,
 - ü Hypoglycémie,
 - ü Hypercholestérolémie.
- Ø Des signes d'insuffisance hépatocellulaire (IHC) :
 - ü Angiomes stellaires,
 - ü Érythrose palmaire,
 - ü Hippocratisme digital,
 - ü Fœtor hépatique,
 - ü Astérix,
 - ü Hypogonadisme.
- Ø Des signes d'hypertension portale (HTP) :
 - ü Splénomégalie,
 - ü Ascite,
 - ü CVC de type porto-cave.
- Ø Une encéphalopathie hépatique

L'auscultation du foie peut révéler dans quelques cas, un souffle systolique ou continu à renforcement systolique, en rapport avec une hyper vascularisation artérielle de la tumeur ; ou alors la constitution d'une fistule artério-veineuse intra tumorale [84].

2. Examens complémentaires :

2.1. Biologie :

° Dosage de l'alphafœtoprotéine (α FP) :

Le signe biologique essentiel du CHC est l'élévation de l' α FP. Elle est souvent normale en cas de CHC de petite taille.

L' α FP est une glycoprotéine fœtale codée par un gène situé sur le chromosome 4. La concentration est élevée pendant la vie fœtale. Chez les sujets sains, l' α FP est élevée chez les nouveau-nés et se normalise à 1 an. On peut également observer une élévation modérée de la concentration de l' α FP sans qu'il existe un CHC dans les situations suivantes : la grossesse, la mucoviscidose, une hépatite aiguë (30% à 50%), une hépatite chronique active (15% à 50%) ou une cirrhose (11% à 47%) et plus rarement, au cours de certains cancers (gastrique, pancréatique, biliaire, testiculaire non séminomateux). C'est un signe peu sensible et le dosage de l' α FP n'est plus recommandé pour le dépistage du CHC.

Une élévation de l' α FP, même supérieure à 400 ng/ml, n'est pas suffisante pour poser le diagnostic de CHC, celle-ci pouvant être liée à des tumeurs germinales ou d'autres tumeurs digestives [85].

° Tests hépatiques et signes paranéoplasiques :

Aucun test n'est spécifique de CHC. Ils sont souvent normaux si la tumeur est de petite taille survenant sur un parenchyme sain. En revanche si la tumeur est de grande taille survenant sur un foie cirrhotique, ces tests montrent des anomalies habituelles observées au en cas de cirrhose.

On peut observer :

- Un syndrome de cholestase avec augmentation de la bilirubine totale inconstante et de la phosphatase alcaline traduisant une obstruction des voies biliaires ;

- Une cytolyse hépatique due à un envahissement hépatique et aux métastases hépatiques ;
- Un syndrome d'insuffisance hépatocellulaire avec une baisse du taux de prothrombine et une hypoalbuminémie ;
- Un syndrome inflammatoire avec une hyperleucocytose en général < 20000/mm, une augmentation de la vitesse de sédimentation, de la protéine C réactive, du fibrinogène, hyperalpha-2-globulinémie et une hypergammaglobulinémie, accompagnent souvent le CHC sans qu'ils apportent des arguments en son faveur.
- Il existe parfois une élévation du facteur V chez le cirrhotique (dissociation TP-facteur V).
- Il existe rarement des « signes biologiques d'accompagnement » ou syndromes paranéoplasiques :
 - ü Polyglobulie en rapport avec la sécrétion d'EPO par la tumeur.
 - ü Hypercalcémie en rapport avec la sécrétion de PTH-rp par la tumeur.
 - ü Hypoglycémie en rapport avec la consommation de glucose par la tumeur.
 - ü Hypercholestérolémie en rapport avec une greffe néoplasique chez un cirrhotique en l'absence de cholestase [85].

° Autres :

D'autres examens sérologiques paraissent prometteurs tels que la décarboxyprothrombine (DPC) et l' α FP glycosilée, le rapport α FP/ α FP glycosilée, l'hépatocyte Growth factor ou le glypican 3, mais ce sont des marqueurs qui ont été surtout évalués pour le diagnostic de CHC notamment évolué plutôt que pour le dépistage, leur apport mérite d'être approfondi par d'autres études et il n'y a actuellement pas de recommandations pour leur utilisation pour le dépistage du CHC [85].

2.2. Imagerie :

2.2.1. Echographie :

C'est la meilleure méthode d'imagerie pour le dépistage du CHC ayant prouvé son efficacité [86]. Cet examen répond aux critères exigés d'un test de dépistage : très grande acceptabilité, absence d'effets secondaires, coût peu élevé. La sensibilité pour le diagnostic de CHC de petite taille atteint 90 à 100 %. Cette sensibilité est supérieure à celle observée avec le dosage de l'AFP.

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 de 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. L'échographie de contraste n'est plus reconnue comme élément de diagnostic non invasif par les récentes recommandations internationales [86]. 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.

2.2.1.1. Echographie conventionnelle (en mode B) :

L'échographie réalisée en mode B permet de poser le diagnostic en détectant les nodules et en précisant leurs caractéristiques, à savoir le nombre, la taille, la localisation selon la segmentation de Couinaud, les contours, l'échostructure et la présence ou non de la capsule périphérique.

L'échographie peut montrer l'association des signes de l'hépatopathie chronique au syndrome tumoral. Le foie est dysmorphique (atrophie du segment IV, hypertrophie du segment 1), ses contours sont arrondis, sa surface est ondulée. Son échostructure peut être hyperéchogène, évoquant la stéatose ou la fibrose. Le

syndrome tumoral se présente sous trois formes : l'anomalie focale unique, les nodules multiples ou l'infiltration tumorale diffuse.

L'aspect du CHC en échographie se présente typiquement sous la forme d'un nodule hypoéchogène, dont les limites sont irrégulières, parfois soulignées d'une capsule hypoéchogène. Cependant son aspect peut varier selon sa taille :

- *Pour les lésions de taille inférieure à 3 cm ; on observe fréquemment une image hypo-échogène homogène (souvent avec un aspect en mosaïque correspondant au cloisonnement de la tumeur par des septa fibreux, ou avec anneau hypo-échogène, correspondant à une capsule fibreuse), qui s'accompagne de cônes d'ombre latéraux et d'un renforcement postérieur*

- *Lorsque les lésions sont de grande taille, différents types d'échostructure peuvent être alors observés, avec des composantes anéchogènes liées à la nécrose intra-tumorale.*

Certaines présentations rendent le diagnostic difficile :

- L'échostructure hépatique d'une maladie chronique du foie est souvent diffusément hétérogène et la reconnaissance d'une lésion focale sur une échostructure hétérogène est plus difficile que sur un foie normal.

- Les lésions de petite taille iso-échogènes ne sont reconnues que par un halo périphérique hypo-échogène, et/ou par l'irrégularité des contours du foie.

- L'aspect échographique d'un nodule de CHC n'est pas spécifique et peut tout à fait correspondre aussi à un nodule dysplasique ou à un nodule de régénération. Typiquement, ce dernier est plutôt échogène et aucun flux artériel n'est détecté en son sein en mode Doppler.

- Les lésions superficielles ou de petite taille du dôme hépatique sont difficiles d'accès.

L'échographie permet aussi de rechercher la présence d'ascite, de thrombose portale, des adénopathies profondes du pédicule hépatique et rétropéritonéales ou des métastases surrenaliennes [87].

2.2.1.2. Echographie en mode doppler :

L'échographie doppler permet une évaluation hémodynamique non invasive de la vascularisation hépatique. Le flux artériel normal est antérograde en systole et en diastole.

Les indices doppler sont calculés à partir du spectre doppler et permet un examen indirect de la résistance vasculaire des vaisseaux sanguins sous une circulation pulsatile. Lors des CHC, les vaisseaux ont des vitesses systoliques anormalement élevées, ce qui les distingue des métastases. Il existe également des shunts artério-veineux au sein de ces tumeurs, expliquant pourquoi les vitesses diastoliques sont aussi élevées, avec une baisse de l'index de résistance.

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

Le doppler permet aussi de rechercher des signes associés très évocateurs du diagnostic, comme l'existence d'une extension veineuse sus-hépatique ou portale notamment une thrombose portale segmentaire, voire tronculaire. En cas de thrombose tumorale, le calibre de la veine est augmenté par la présence de la tumeur dont l'échogénicité est identique à celle du nodule satellite. Un hypersignal en Doppler couleur est parfois trouvé au sein du thrombus tumoral. Il permet également la recherche d'une augmentation du calibre de l'artère hépatique segmentaire, constatation fréquente mais non spécifique témoin de l'hypervascularisation lésionnelle.

Parfois la reconnaissance d'une thrombose tumorale peut être difficile dans la mesure où celui-ci a une échogénicité souvent voisine de celle du parenchyme hépatique. Elle peut n'être visible que par l'existence de la paroi hyperéchogène, dessinant une image de rails délimitant le thrombus [88].

2.2.1.3. Echographie en mode contraste :

L'échographie de contraste est le plus récent des examens permettant de caractériser la vascularisation d'un nodule en utilisant un produit de contraste ultrasonore injecté par voie IV. Sa sensibilité pour dépister l'hypervascularisation à la phase artérielle est supérieure à celle du scanner [89].

L'injection d'un agent de contraste ultrasonore chez les patients cirrhotiques peut améliorer les performances de l'examen ultrasonore, pour caractériser un nodule visualisé lors de l'échographie conventionnelle et détecter et caractériser d'éventuels nodules supplémentaires révélés lors de l'examen de contraste [89].

Deux agents de contraste ultrasonores sont disponibles en France : il s'agit du Levovist® (Schering SA, Berlin, Allemagne) et de l'Imaging spa SonoVue® [90-91].

La cinétique du wash-out en échographie de contraste est d'autant plus lente que le CHC est bien différencié : le rehaussement du CHC en échographie de contraste est similaire à celles observées en TDM ou IRM. Il présente un rehaussement intense au temps artériel, qui persiste environ 20 à 30 sec. Le rehaussement décroît rapidement et le nodule est pratiquement isoéchogène au parenchyme rehaussé au temps portal (parfois discrètement hypo ou hyperéchogène). Lorsqu'un nodule suspect est repéré, l'avantage de l'échographie est de suivre en continu l'arrivée du produit de contraste, et de ce fait, de ne pas manquer la phase artérielle, quel que soit le statut hémodynamique du patient ou les modifications de l'hémodynamique hépatique. En phase tardive, le CHC apparaît discrètement hypoéchogène au parenchyme qui l'entoure. Certains CHC ne

présentent pas d'hypervascularisation précoce. Dans ce cas, la prise de contraste est plus faible et surtout hétérogène. Cet aspect est plus souvent retrouvé pour les CHC de plus grande taille partiellement nécrotique. Cette cinétique permet de différencier le CHC des macronodules de régénération et des nodules de dysplasie faible ou modérée. En effet, ceux-ci prennent le contraste progressivement, avec une cinétique parallèle à celle du foie qui entoure le nodule. Ils s'effacent donc progressivement pour réapparaître parfois faiblement au temps tardif. Ainsi, le parenchyme, très hétérogène avant injection en raison de la présence de très nombreux nodules de régénération, devient rapidement pratiquement homogène après injection de contraste [87].

L'échographie de contraste détecte aussi les vaisseaux péri et intratumoraux des CHC. En effet, les microbulles quasi stationnaires dans les microvaisseaux du parenchyme et de la tumeur sont détruites, faisant apparaître les microbulles en mouvement. Les principaux vaisseaux nourriciers sont bien visualisés. Lorsqu'il existe une extension tumorale dans les vaisseaux (portales, mais aussi sus-hépatiques), le thrombus tumoral prend intensément le contraste au temps artériel, avec une cinétique parallèle à celle du CHC [87-91].

Les caractéristiques des carcinomes hépatocellulaires à l'échographie sont schématisées dans le tableau 3:

Tableau 3 : Caractéristiques échographiques des CHC [87].

<i>Modalité</i>	<i>Caractéristiques</i>
<i>Echographie en mode B</i>	-Lésions < 3 cm : hypoéchogènes et homogènes -Lésions > 3 cm : hétérogènes hypo et hyperéchogène - Présence d'un halo hypoéchogène avec aspect en cible en cas de capsule fibreuse -Formes infiltrantes difficiles à identifier
<i>Echographie en mode Doppler</i>	-Vascularisation artérielle de la lésion -Recherche de thrombose portale par envahissement avec élargissement du vaisseau
<i>Echographie en mode contraste</i>	-Hypervascularisation artérielle franche avec lavage au temps portal et au temps tardif

2.2.2. Tomodensitométrie (TDM) :

L'exploration tomodensitométrique du foie dans le cadre du diagnostic de CHC 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. Le produit de contraste doit avoir une concentration en iode de 350g/L, le volume d'injection est compris entre 1,5 et 2mL/kg (en pratique entre 120 et 150mL), le débit d'injection est au minimum de 3mL/sec.

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.

Le diagnostic positif de CHC repose surtout sur la cinétique vasculaire de la lésion. En effet, l'une des principales caractéristiques du CHC est d'avoir une vascularisation exclusivement artérielle (tumeur hypervascularisée) [92].

Après injection du produit de contraste, durant la phase artérielle pure, le nodule de CHC se rehausse plus que le foie normal qui est principalement vascularisé par la veine porte et apparaît hyperdense.

Durant la phase portale, une hypervascularisation nodulaire peut persister mais souvent le CHC redevient isodense avec le reste du foie [93]. C'est à cette phase qu'on met en évidence l'envahissement portal.

Une tumeur de petite taille faiblement vascularisée chez un patient cirrhotique ne doit pas à priori être considérée comme un CHC. Les faux positifs, quand la tumeur est hypervascularisée, sont beaucoup plus rares [94].

Ainsi, le CHC dans sa forme typique montre une hypervascularisation à la phase artérielle (wash in) 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) (figure 12). Le lavage lésionnel est défini comme une hypodensité comparativement au parenchyme avoisinant faisant suite à une hypervascularisation artérielle, et survenant au temps portal et/ou tardif. Cela s'explique par le fait que le nodule cancéreux est vascularisé majoritairement par un flux d'origine artérielle prenant le contraste à la phase artérielle, contrairement au parenchyme sain qui a une double vascularisation (artérielle et principalement portale). A la phase portale, le nodule est moins vascularisé que le reste du foie ce qui réalise le "wash out" ou lavage du nodule. Ce wash out persiste à la phase tardive de l'injection. Cette définition est

importante car elle est un des éléments clés du diagnostic non invasif de CHC selon les recommandations internationales [86,93].

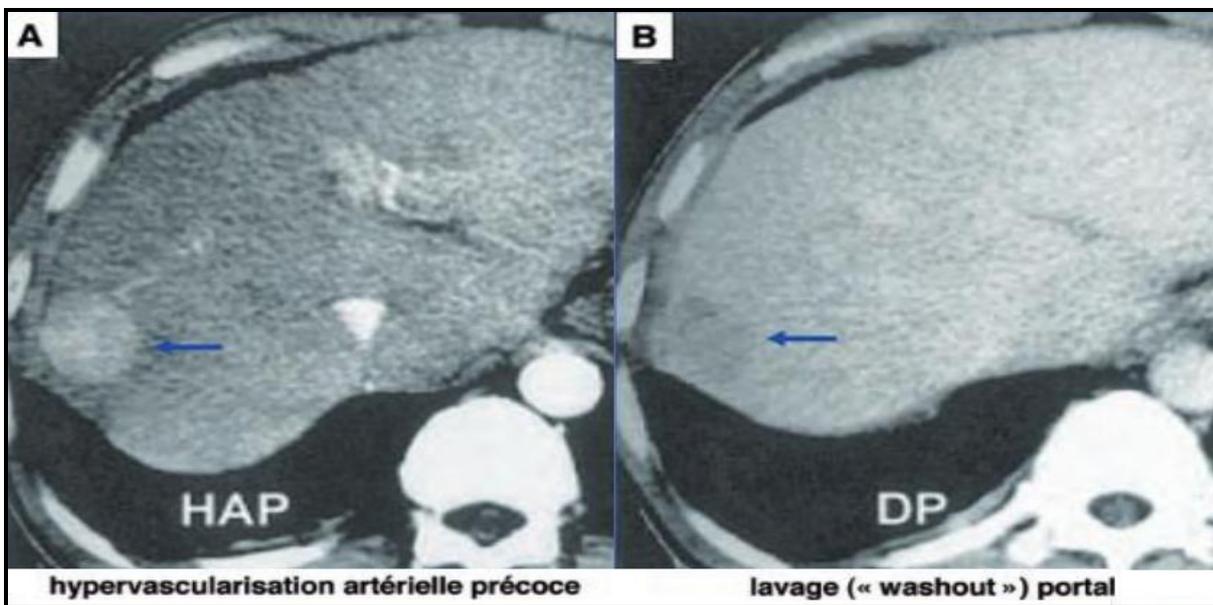


Figure 12: Imagerie typique de CHC en TDM injecté [93].

Les caractéristiques des carcinomes hépatocellulaires à la TDM sont schématisées ci-dessous (tableau 4):

Tableau 4 : Caractéristiques scannographiques des CHC [93].

<i>Temps de l'injection</i>	<i>caractéristiques</i>
<i>Sans injection</i>	Lésion iso, hyper ou hypodense selon sa taille et la présence ou non de composantes graisseuses, hémorragiques ou plus rarement calciques
<i>Artériel</i>	Prise de contraste franche et intense avec lésion hyperdense
<i>Portal</i>	« Wash-out » avec lésion hypodense par rapport au foie adjacent
<i>Tardif</i>	Lésion hypodense avec prise de contraste annulaire d'une capsule fibreuse lorsqu'elle existe

2.2.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM demeure l'examen le plus performant dans la détection et la caractérisation des différents nodules sur cirrhose.

L'exploration comprend :

- Ø Une acquisition en spin écho rapide pondéré T2 avec saturation de graisse (permettant ainsi d'augmenter le contraste lésionnel),
- Ø Une séquence en écho de gradient T1 en phase et en opposition de phase pour rechercher une composante graisseuse de la tumeur,
- Ø Une acquisition en diffusion avec un b à environ 600 mm/sec² 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 et portal.

L'IRM montre mieux que le scanner la pseudo-capsule ainsi que les septa intra-tumoraux. L'IRM est utile lorsque le scanner n'apporte pas les éléments nécessaires au diagnostic. L'aspect typique du CHC en IRM est celui d'un nodule hypointense en T1, hyperintense en T2, rehaussé au temps artériel avec un lavage au temps portal et/ou tardif [95].

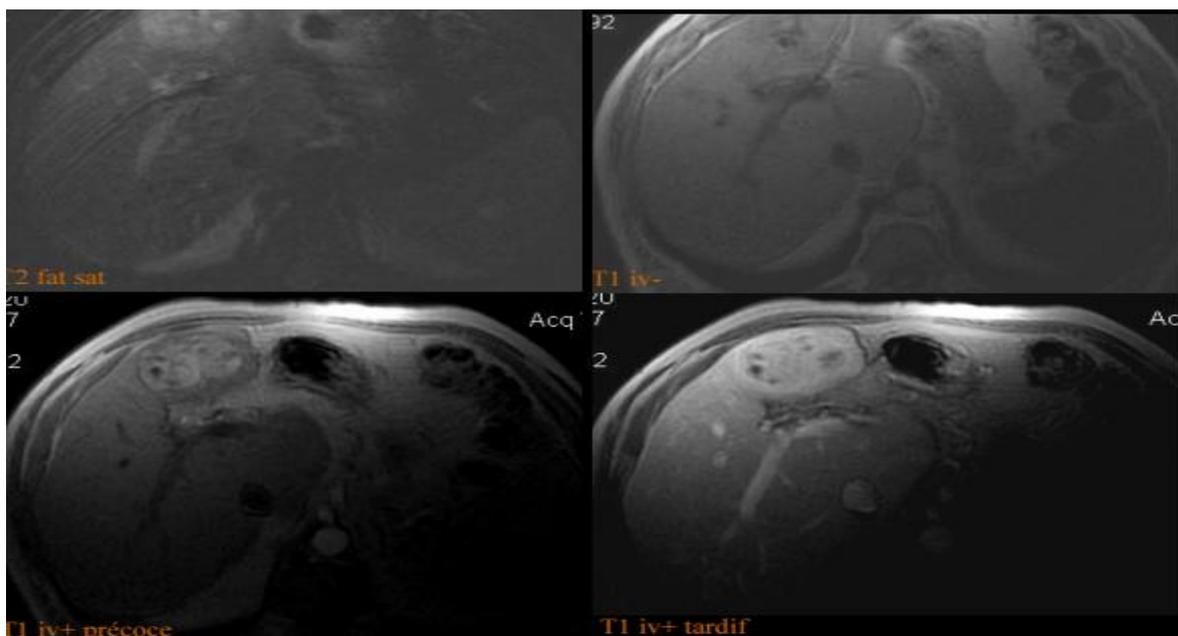


Figure 13 : Imagerie typique de CHC en IRM injecté [95].

Les caractéristiques des carcinomes hépatocellulaires à l'IRM sont schématisées dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Caractéristiques en IRM des CHC [95].

<i>Pondération</i>	<i>Caractéristiques</i>
<i>T1</i>	Variable selon la présence de composantes nécrotiques, graisseuses ou hémorragiques
<i>T1 in & out phase</i>	Chute du signal en cas de composante graisseuse
<i>T2</i>	Hypersignal
<i>Diffusion B50/B600</i>	Hypersignal conservé à b600 en rapport avec l'hypercellularité
<i>T1 après injection de gadolinium</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Prise de contraste artérielle franche - 'Wash-out' au temps portal et tardif - Prise de contraste annulaire possible au temps tardif en rapport avec la présence d'une capsule fibreuse

2.3. Ponction biopsie du foie tumoral :

La ponction biopsie hépatique écho ou scanno-guidée est un examen invasif apportant la preuve histologique du diagnostic de CHC. Deux fragments sont prélevés : un fragment tumoral et un fragment non tumoral pour comparaison. Avant la biopsie, le patient doit réaliser les examens biologiques suivants : taux de prothrombine (TP), taux de céphaline activée (TCA), groupe sanguin, numération plaquettaire, RAI.

Un TP < 50 %, un TCA > 1,5 fois le témoin, des plaquettes < 70 giga/L, l'absence de coopération du patient, une cholestase avec dilatation des voies biliaires, une angiocholite, les anastomoses biliodigestives, l'ascite, les kystes parasitaires et l'impossibilité de disposer d'une transfusion sanguine sont des contre-indications à la réalisation d'une ponction biopsie hépatique.

L'étude anatomopathologique de la pièce obtenue, permet de faire le diagnostic de CHC qui est généralement facile lorsque la tumeur est volumineuse.

Pour les petits CHC bien différenciés, ils sont de diagnostic délicat, mais certains caractères permettent de les distinguer des macronodules de régénération (tableau 6). 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).

La biopsie est un examen invasif et donc susceptible d'entraîner des complications plus ou moins graves. Elle peut s'accompagner aussi d'un risque de dissémination tumoral sur le trajet de ponction et de dissémination systémique qui doivent être pris en compte surtout si une transplantation hépatique est envisagée, mais qui sont limités grâce à la protection de l'aiguille par un trocart [96].

Tableau 6 : Les critères histologiques différenciant les nodules dysplasiques de haut grade de malignité des CHC très bien différenciés [96].

<i>Critères histologiques</i>	<i>Nodule dysplasique haut grade de malignité</i>	<i>CHC très bien différencié</i>
<i>Atypies nucléaires</i>	✓	✓
<i>Densité cellulaire</i>	x 1.5-2	> 2
<i>Épaississement des travées hépatocellulaires</i>	< 3 cellules	> 3 cellules
<i>Pseudo glandes</i>	Focale	Plurifocale
<i>Espaces porte résiduels</i>	✓	✓
<i>Artères isolées</i>	✓	✓
<i>Invasion stromale</i>	∅	✓
<i>Trame réticulinique</i>	✓	Fragmentée
<i>Capillarisation sinusoidale</i>	Focale	Plurifocale

2.4. Critères et démarche diagnostic du CHC :

2.4.1. Critères de diagnostic :

**La référence* est l'analyse histologique d'un fragment tumoral obtenu par ponction dirigée sous échographie ou scanner, comparé, chaque fois que c'est possible, à un fragment de foie non tumoral prélevé simultanément (niveau de recommandation : accord d'experts) [88].

**Une option* est l'utilisation de critères non invasifs en cas de nodule chez un cirrhotique. La validité de ces critères, qui ont été actualisés en 2011 par l'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases), nécessite :

- La certitude du diagnostic de cirrhose ;
- Le respect de recommandations techniques concernant la réalisation des examens d'imagerie, décrites sur le site de la Société française de radiologie ;
- Que le diagnostic soit validé par une RCP « spécialisée », c'est-à-dire comportant au moins les compétences en hépatogastroentérologie/hépatologie, radiologie diagnostique et interventionnelle, chirurgie hépatique et transplantation, oncologie médicale et oncologie radiothérapie [88].

Les sociétés savantes européennes (EASL) (European Association for the Study of the Liver), nord-américaines (AASLD) et japonaises (JSH) (la Société Japonaise d'Hépatologie) ont successivement émis des recommandations pour les critères du diagnostic des CHC :

- L'EASL [96] a conclu que, chez un patient cirrhotique, le diagnostic de CHC pouvait être affirmé, sans qu'une biopsie soit nécessaire, devant un nodule de plus de 2 cm de diamètre, qui était hypervasculaire à la phase artérielle sur un examen d'imagerie lorsque l'alphafoetoprotéine (AFP) était supérieure à 200 ng/ml ou sur deux examens d'imagerie complémentaires lorsque l'AFP était supérieure à 200 ng/ml ;

• *L'AASLD* [97] a apporté des informations complémentaires pour les nodules compris entre 1 et 2 cm. Pour cette taille, la sensibilité de l'AFP est très faible et ces nodules doivent être explorés par deux examens d'imagerie complémentaires. Si les deux montrent une hypervascularisation à la phase artérielle, le nodule peut être considéré comme un CHC. Dans les autres cas, une biopsie est nécessaire en sachant qu'un résultat négatif n'élimine pas le diagnostic. Il existe cependant des faux-positifs en imagerie, en particulier liés aux fistules artérioportes fréquentes dans la cirrhose et l'hypertension portale. Les arguments en faveur de ce diagnostic sont une lésion infracentimétrique, visible uniquement à la phase artérielle, peu nodulaire, périphérique et sans "wash-out" ;

• *La JSH* [98] a insisté sur le concept de "wash-out". Le nodule est typique de CHC si en TDM, IRM ou échographie de contraste il est hypervasculaire à la phase artérielle avec un lavage portal. Il est à noter que dans cette conférence de consensus, le "wash-out" est recherché à la phase portale. Il a cependant été montré que la sensibilité de la TDM hélicoïdale pour détecter le lavage est de 87 % si deux hélices artérielle et portale sont réalisées, 90 % si deux hélices artérielle et tardive (supérieures à trois minutes) sont réalisées et 94 % si trois hélices artérielle, portale et tardive sont réalisées [99].

2.4.2. Démarche de diagnostic :

Le diagnostic précis des petits nodules hépatiques est d'une importance capitale. Jusqu'en 2000, il reposait sur la biopsie. Cette approche avait certaines limites liées aux conditions locales de la faisabilité et au risque de complications. En 2001, suite à la rencontre de plusieurs experts du CHC organisée par l'EASL à Barcelone, des critères non invasifs pour le diagnostic du CHC, basés sur une combinaison d'imagerie et d'examens de laboratoire ont été recommandés pour la première fois [96]. En 2005, les directives du comité d'experts de l'EASL et de l'AASLD ont intégré de nouveaux critères radiologiques distinctifs du CHC (l'hyper vascularisation artérielle et le lavage (wash out) au temps portal ou tardif) [100].

Le guide de l'AASLD 2010, révisé en 2011, convient qu'il faut réaliser une imagerie avec une injection de produit de contraste dès qu'un nodule supérieur ou égal à 1 cm de diamètre a été découvert à l'échographie (figure 14).

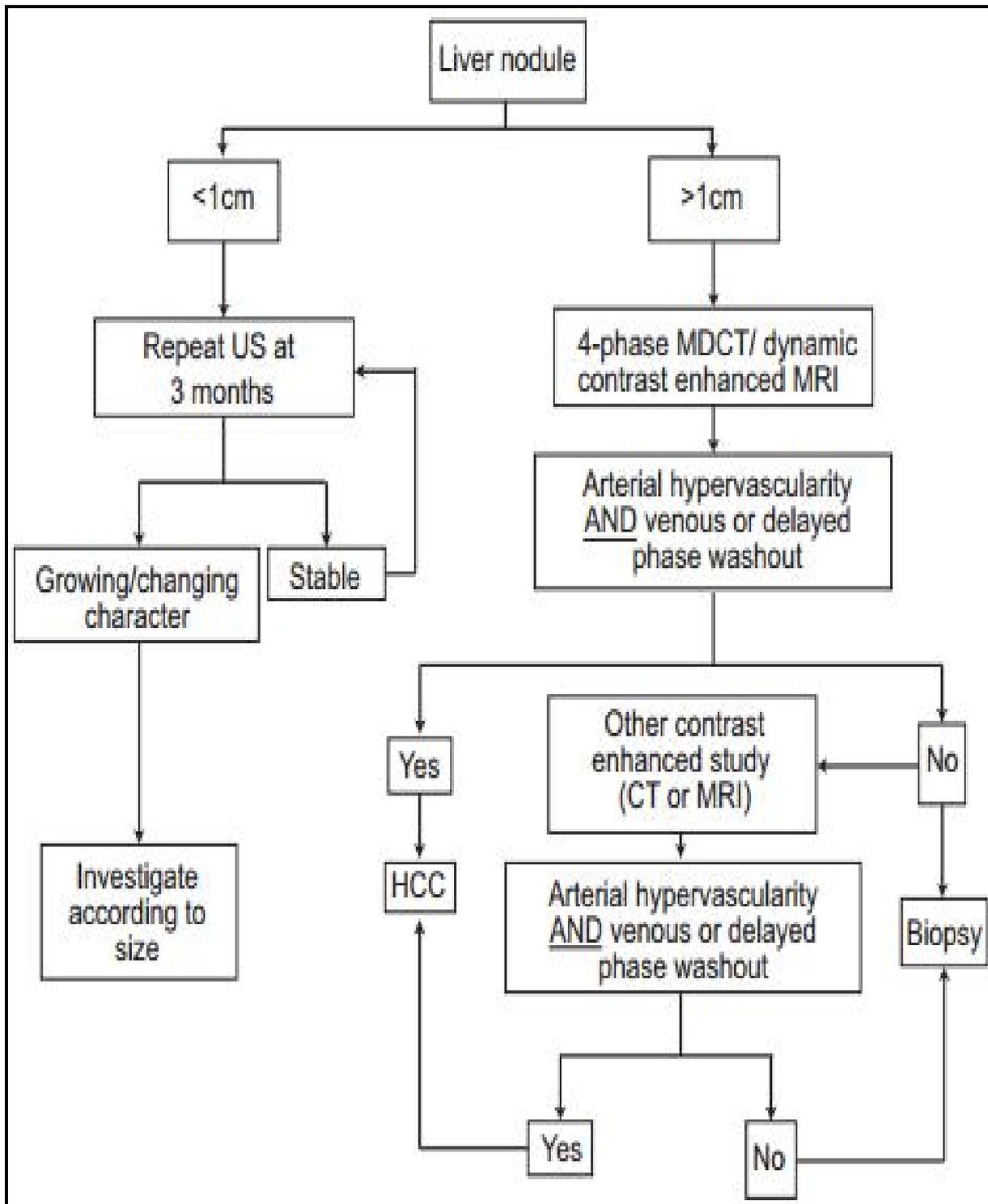


Figure 14 : L'algorithme de diagnostic du CHC selon AASLD [100].

Les recommandations récentes de l'EASL et de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) suggèrent que le diagnostic positif du carcinome hépatocellulaire repose sur ces lignes directrices [101]:

- Les critères radiologiques ne sont applicables que si l'existence d'une cirrhose est certaine et si la qualité des examens radiologiques est suffisante. Les examens d'imagerie doivent comporter une phase sans injection, un temps artériel, un temps portal et un temps tardif. Si tous les critères diagnostiques ne sont pas réunis, une biopsie reste indispensable.
- L'examen d'imagerie dynamique initial peut être indifféremment l'IRM ou la TDM. En l'absence de 2 critères diagnostiques du CHC (hypervascularisation artérielle ou lavage (wash out) au temps portal ou tardif), le second examen d'imagerie dynamique est indispensable (sauf contre-indication) avant d'envisager la ponction biopsie dirigée.
- En cas de biopsie, un prélèvement du foie non tumoral est indiqué. En l'absence de biopsie, une évaluation de la fibrose hépatique par une méthode non invasive (élastométrie ou tests biochimiques) peut être proposée. L'immunocoloration par la GPC3, la HSP70, la glutamine synthétase et/ou les profils d'expression génétique (GPC3, LYVE1 et survivine) est recommandée pour distinguer les nodules dysplasiques de haut grade d'un CHC précoce. La coloration supplémentaire peut être envisagée pour détecter les caractéristiques des cellules progénitrices (K19 et EpCAM) ou pour évaluer la néovascularisation (CD34).
- En cas de biopsie non contributive, une nouvelle biopsie reste recommandée (à discuter au cas par cas). En cas de doute diagnostique persistant après l'imagerie pour une petite tumeur, une résection chirurgicale à visée diagnostique et thérapeutique peut se discuter en remplacement de la biopsie.

- L'échographie avec injection de produit de contraste n'a pas une spécificité suffisante et n'a pas de place diagnostique dans le CHC.
- Le PET-SCAN au 18-FDG n'est pas validé et n'a pas d'indication dans le CHC.
- L' α FP >400 ng/mL a une bonne valeur prédictive positive pour le diagnostic de CHC et pourrait permettre de surseoir à la biopsie dans les cas difficiles.

L'algorithme de diagnostic EASL-EORTC (figure 15) et l'algorithme de diagnostic AASLD (figure 12) sont fondamentalement les mêmes. Les directives diffèrent en ce qui concerne la gestion des nodules <1 cm par AASLD recommandant l'échographie en série tous les 3 à 6 mois pendant plus de deux ans, tandis que l'EASL recommande l'échographie répétée tous les 4 mois pendant un an, suivie d'une surveillance systématique par la suite si la lésion est stable.

Au Japon, la Société Japonaise d'Hépatologie (JSH) a publié la première édition de lignes directrices en 2005 [102,103], suivie d'une édition révisée en 2009 et d'une troisième en 2013 [104,105]. La JSH a divisé les patients en un groupe à risque extrêmement élevé (cirrhose de l'hépatite B ou C) et un groupe à haut risque (patients atteints d'hépatite B chronique, hépatite C chronique ou cirrhose non virale) et recommande un examen échographique tous les 3-4 mois avec la mesure de trois marqueurs tumoraux (AFP, les protéines induites par l'absence de vitamine K (PIVKA-II), et AFP-L3) tous les 3-4 mois pour le groupe extrêmement à risque élevé. Elle recommande également des TDM et des IRM tous les 6-12 mois comme une méthode de dépistage facultative. Pour le groupe à haut risque, elle recommande un examen échographique tous les 6 mois et la mesure de trois marqueurs tumoraux tous les 6 mois [106,107].

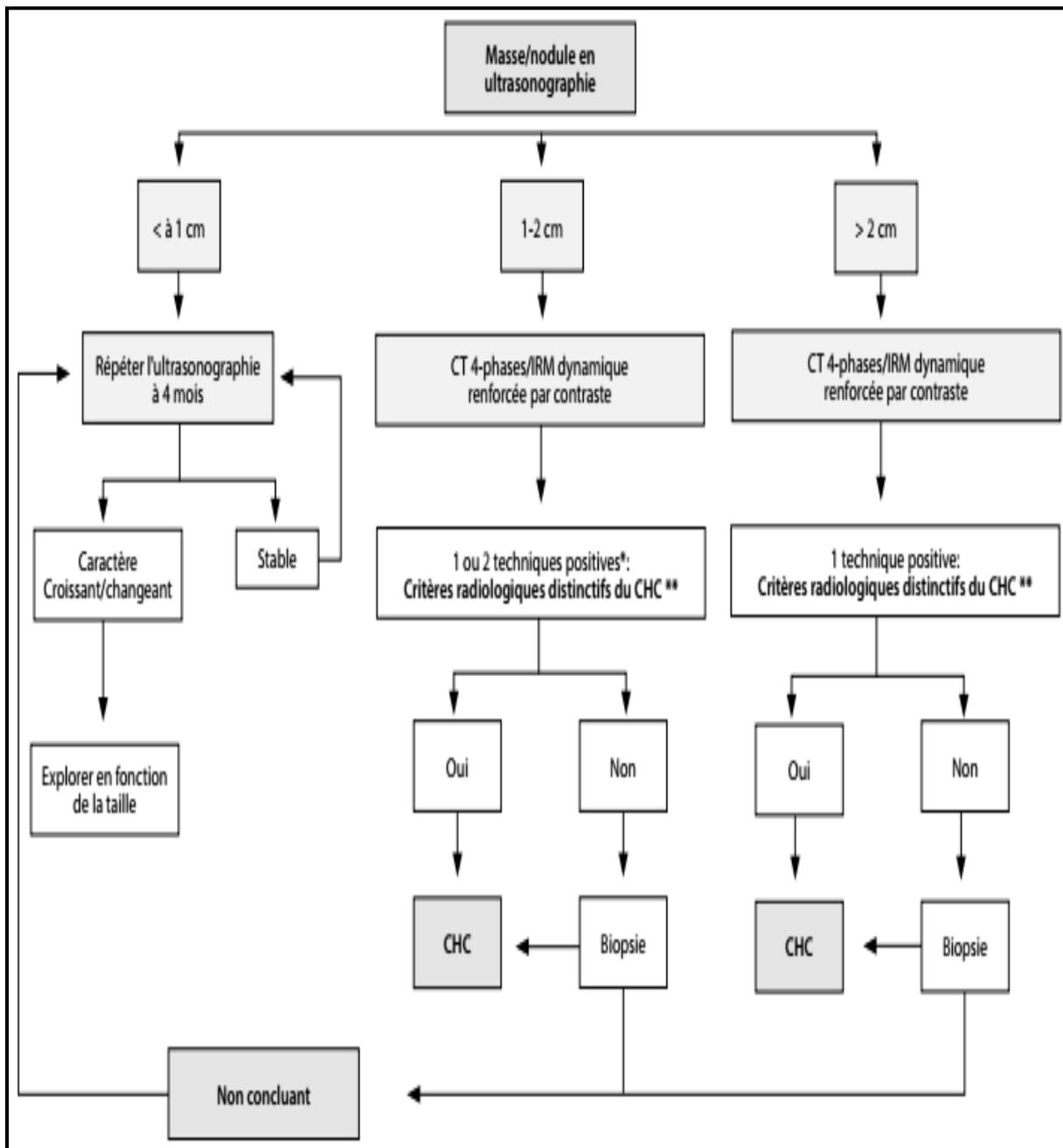


Figure 15 : Algorithme de diagnostic et surveillance selon l'EASL et l'EORTC [101].

**une technique d'imagerie uniquement recommandée dans des centres d'excellence disposant d'équipements radiologiques haut de gamme.*

***Critères radiologiques distinctifs du CHC : hyper vascularisation artérielle et wash out à la phase portale/tardive.*

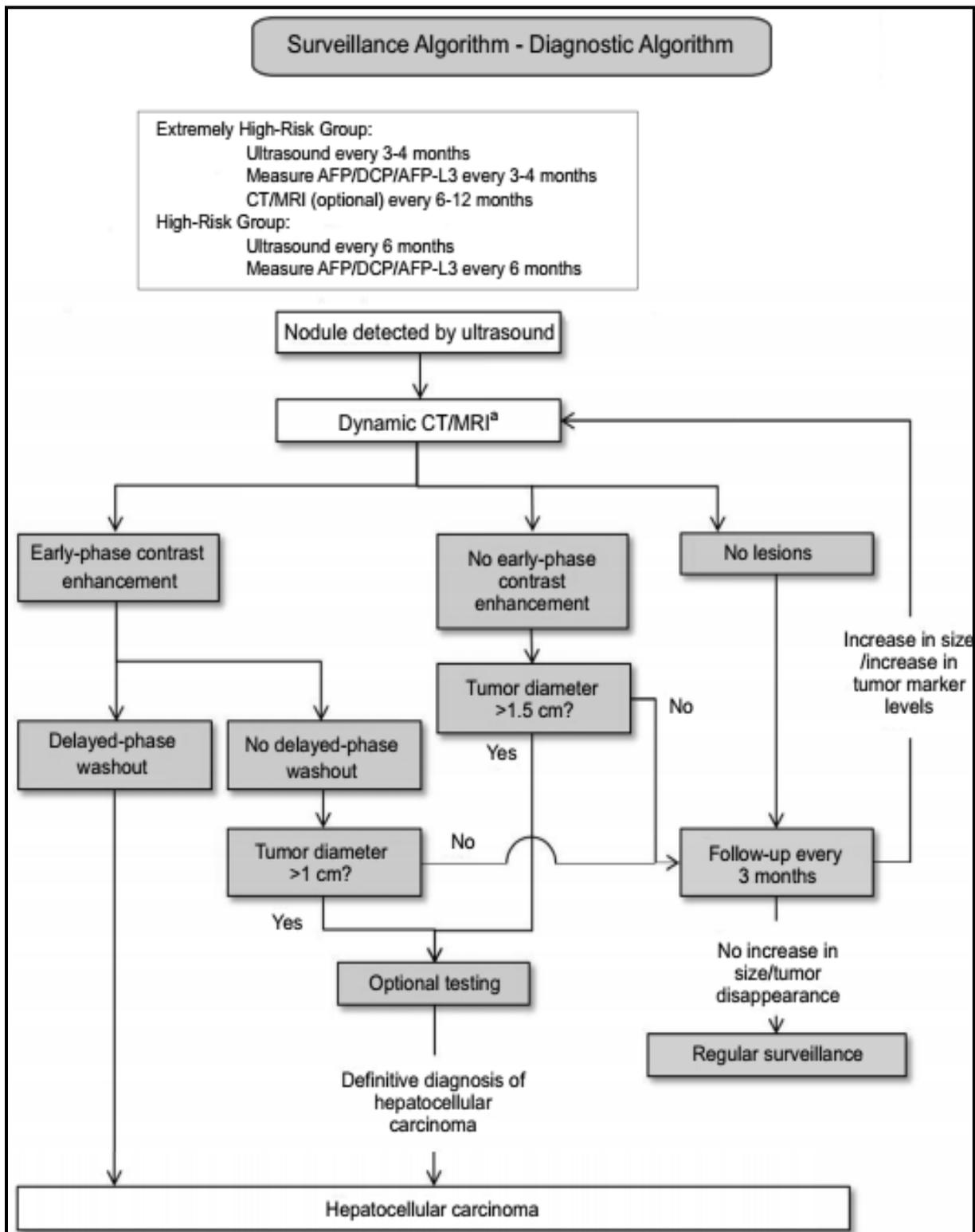


Figure 16 : Algorithme de diagnostic et surveillance selon la JSH [107].

2.5. Bilan de tolérance et d'extension :

L'indication thérapeutique est portée après un bilan exhaustif clinique, biologique et d'imagerie.

Le bilan d'extension comporte donc :

- Ø Une évaluation du foie non tumoral ;
- Ø Une évaluation de l'état général du patient et du terrain ;
- Ø Une évaluation de l'extension tumorale.

2.5.1. Evaluation du foie non tumoral :

Le diagnostic de la cirrhose repose sur :

- Ø Des critères cliniques : le foie est généralement ferme ou dur à bord inférieur tranchant et il existe souvent des signes d'http à type de splénomégalie, circulation veineuse collatérale abdominale, ascite et hémorragie digestive. Des signes d'IHC peuvent aussi exister à savoir l'asthénie, la présence de signes cutanés tels que l'ictère et les angiomes stellaires et des signes localisés aux mains tels que l'érythrose palmaire, l'hippocratisme digital, la leuconychie et l'asterixis. Aussi la présence d'ascite et d'hémorragie digestive (thrombopénie, hypoprothrombinémie) témoigne d'une IHC.
- Ø Des critères biologiques tels que la thrombopénie, l'hypoalbuminémie, la baisse des facteurs de coagulations (TP, facteur V), la cytolyse hépatique, et l'électrophorèse des protéines sériques montrant une augmentation des IgA (cirrhose alcoolique) ou un bloc bêta-gamma.
- Ø Des critères endoscopiques tels que les varices oesophagiennes.
- Ø Des critères morphologiques (dysmorphie hépatique et signes d'hypertension portale à l'échographie ou au scanner).

Le bilan étiologique de la cirrhose repose sur le bilan hépatique, les sérologies virales, le bilan du fer, le bilan immunologique et d'autres examens selon les

manifestations cliniques.

L'évaluation de la gravité et de l'activité de la cirrhose repose sur la détermination du score de Child-Pugh (tableau 7) et la recherche de signes d'hypertension portale (endoscopie, échographie Doppler).

Si le patient est asymptomatique, une biopsie du foie non tumoral est indispensable pour faire la preuve de la cirrhose. La biopsie peut aussi apporter des arguments aidant à identifier la cause de l'hépatopathie [108].

Tableau 7 : Le score de Child-Pugh [108].

	<i>1 point</i>	<i>2 points</i>	<i>3 points</i>	<i>Grade</i>
<i>Encéphalopathie</i>	Absente	Confusion	Coma	Grade A : 5-6
<i>Ascite</i>	Absente	Minime	Abondante	
<i>Bilirubinémie (µmol/L)</i>	< 35	35 à 50	> 50	Grade B : 7-9
<i>Albuminémie (g/L)</i>	> 35	28 à 35	< 28	
<i>TP (%)</i>	> 50	40 à 50	< 40	Grade C : 10-15

2.5.2. Evaluation de l'état général du patient et du terrain :

L'état général et d'activité doit être évalué (grade OMS) (tableau 8);

- Ø Les comorbidités et cancers 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, cancers broncho-pulmonaires, ORL et du tractus digestif supérieur.
- Ø 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 anti-agrégants plaquettaires, stents actifs...);

Ø Enfin, la recherche de maladies extra-hépatiques, en particulier en cas de cirrhose alcoolique (insuffisance cardiaque, syndrome hépatopulmonaire, cancers ORL et du tractus digestif supérieur) est systématique, surtout si une transplantation est envisagée [108].

Tableau 8 : Le statut de performance (OMS) [108].

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans restriction
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler, alité < 50% de son temps
3	Capable de seulement quelques soins personnels, alité ou chaise > 50%
4	Incapable de prendre soin de lui-même ; alité ou chaise en permanence

2.5.3. Evaluation de l'extension tumorale :

Qui passe par :

- Une évaluation de l'extension locorégionale à savoir 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). L'échographie demeure l'examen essentiel. L'écho-doppler peut être utile pour préciser l'état du flux portal ou sus-hépatique.

Le scanner thoraco-abdominal avec injection permet de préciser la morphologie tumorale, la vascularisation portale et sus-hépatique, l'existence ou non de localisations ganglionnaires ou viscérales.

L'IRM peut être utile si le scanner ne permet pas suffisamment de caractériser le nodule ou l'extension tumorale.

- Une évaluation de l'extension générale à savoir :

Ø Un examen physique des aires ganglionnaires à la recherche d'un ganglion de Troisier ;

- Ø Une radiographie du thorax à la recherche de métastases pulmonaires ;
- Ø Une TDM thoracique si la radiographie revient anormale.
- Ø Une scintigraphie osseuse est à réaliser en cas de signe d'appel à type de douleur, fracture ou tumeur osseuse, ou une compression médullaire.
- Ø Le moyen préopératoire le plus performant semble être l'angiographie lipiodolée avec un examen tomодensitométrique qui permet de localiser avec bonne sensibilité les petites tumeurs filles, les localisations à distance et embolies portaux, ainsi que de préciser la vascularisation hépatique.

Quoi qu'il en soit, ce bilan doit être affiné par une échographie préopératoire qui est certainement la méthode la plus apte à détecter les tumeurs filles et des envahissements portaux de petits calibres [106,108].

VII. PRONOSTIC ET CLASSIFICATIONS PRE-THERAPEUTIQUES :

Puisque la majorité des CHC surviennent sur foie cirrhotique, le pronostic dépend non seulement du stade tumoral, mais aussi du degré d'insuffisance hépatique et de la maladie hépatique sous-jacente.

Les classifications qui ne prennent en compte qu'un élément (stade de la tumeur ou fonction hépatique) sont incomplètes pour l'évaluation du pronostic chez ces patients. C'est le cas de la classification TNM largement utilisée pour tous les autres cancers, mais qui ne prend en compte que le stade tumoral.

La classification japonaise proposée par Okuda, utilisée pendant très longtemps, est maintenant remplacée par des classifications : CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) et BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) qui est la seule à permettre de relier le stade de la maladie à une indication thérapeutique optimale [104,105].

Tableau 9 : La classification d'Okuda [109].

<i>Points par critère</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>Stade</i>
<i>Envahissement tumoral du foie(%)</i>	< 50	> 50	Stade I : 0 point Stade II : 1-2 points Stade III : > 2 points
<i>Ascite</i>	-	+	
<i>Albumine (g/l)</i>	> 30	< 30	
<i>Bilirubine (mg/l)</i>	< 50	> 50	

Tableau 10 : La classification CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) [109].

<i>Variables</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
<i>Child-Pugh</i>	A	B	C
<i>Morphologie tumorale</i>	Nodule unique et extension ≤50%	Mutinodulaire et extension ≤50%	Diffuse ou extension >50%
<i>αFP (µg/l)</i>	<400	≥400	
<i>Thrombose portale</i>	non	Oui	

Evaluation de la survie moyenne en fonction du score CLIP (0 à 6) :

Ø Score 0= 31 mois ;

Ø Score 1= 27 mois ;

Ø Score 2= 13 mois ;

Ø Score 3 = 8 mois ;

Ø Score 4 = 2 mois.

Tableau 11 : La classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) [109].

<i>Stade</i>	<i>BCLC</i>	<i>OMS</i>	<i>Tumeur</i>	<i>Okuda</i>	<i>Fonction hépatique</i>
<i>Stade très précoce</i>	0	0	Unique < 2cm	I	Pas d'HTP, Bilirubine normale
<i>Stade précoce</i>	A1	0	Unique < 5 cm	I	Pas d'HTP, Bilirubine normale
	A2	0	Unique < 5 cm	I	HTP, Bilirubine normale
	A3	0	Unique < 5cm	I	HTP, hyperbilirubinémie
	A4	0	3lésions < 3cm	I-II	Child-Pugh A-B
<i>Stade intermédiaire</i>	B	0	Multinodulaire	I-II	Child-Pugh A-B
<i>Stade évolué</i>	C	1-2	Invasion vasculaire, métastase	I-II	Child-Pugh A-B
<i>Stade terminal</i>	D	3-4	Indifférente	III	Child-Pugh C

Stade A et B : tous les critères doivent être remplis ;

Stade C et D : un seul critère suffit.

En dehors de tout traitement, le taux de survie à 3ans chez les patients présentant un CHC de stade A selon la classification BCLC est estimée à 50% alors qu'il est seulement de 8% lorsque le CHC est de stade C.

VIII-TRAITEMENT :

1. Buts :

- Ø Apporter la guérison ou empêcher l'évolution de la maladie.
- Ø Améliorer la survie du malade.
- Ø Améliorer la qualité de vie du malade.
- Ø Prévenir les récurrences tumorales.

2. Moyens :

On distingue les traitements à visée curative : la transplantation hépatique, la résection chirurgicale et la destruction percutanée, et les traitements palliatifs : la chimioembolisation artérielle et les traitements médicamenteux.

2.1. Traitements curatifs :

2.1.1. Transplantation hépatique :

La transplantation hépatique (TH) (figure 17) représente un traitement à visée curative du CHC qui a pour avantage de traiter également la maladie hépatique chronique sous-jacente lorsqu'elle est présente. Dans ces conditions, et avant tout traitement, la découverte d'un carcinome hépatocellulaire sur foie pathologique doit faire poser la question d'une éventuelle indication de transplantation hépatique de façon immédiate ou différée. En d'autres termes, le patient est-il susceptible un jour ou non de bénéficier d'une transplantation hépatique ? Malheureusement, la pénurie actuelle de greffons issus de donneurs cadavériques 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. En effet, en plus de l'évaluation du bénéfice individuel, la notion de bénéfice collectif et de bonne utilisation du « pool » de greffons mis à

disposition par la société doit être évaluée au moment de poser une indication de transplantation hépatique. Il convient d'utiliser au mieux les greffons disponibles en proposant une transplantation chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire à faible risque de récurrence tumorale afin de ne pas pénaliser les patients pour lesquels une indication de transplantation hépatique a été validée mais qui ne sont pas atteints de carcinome hépatocellulaire [110].

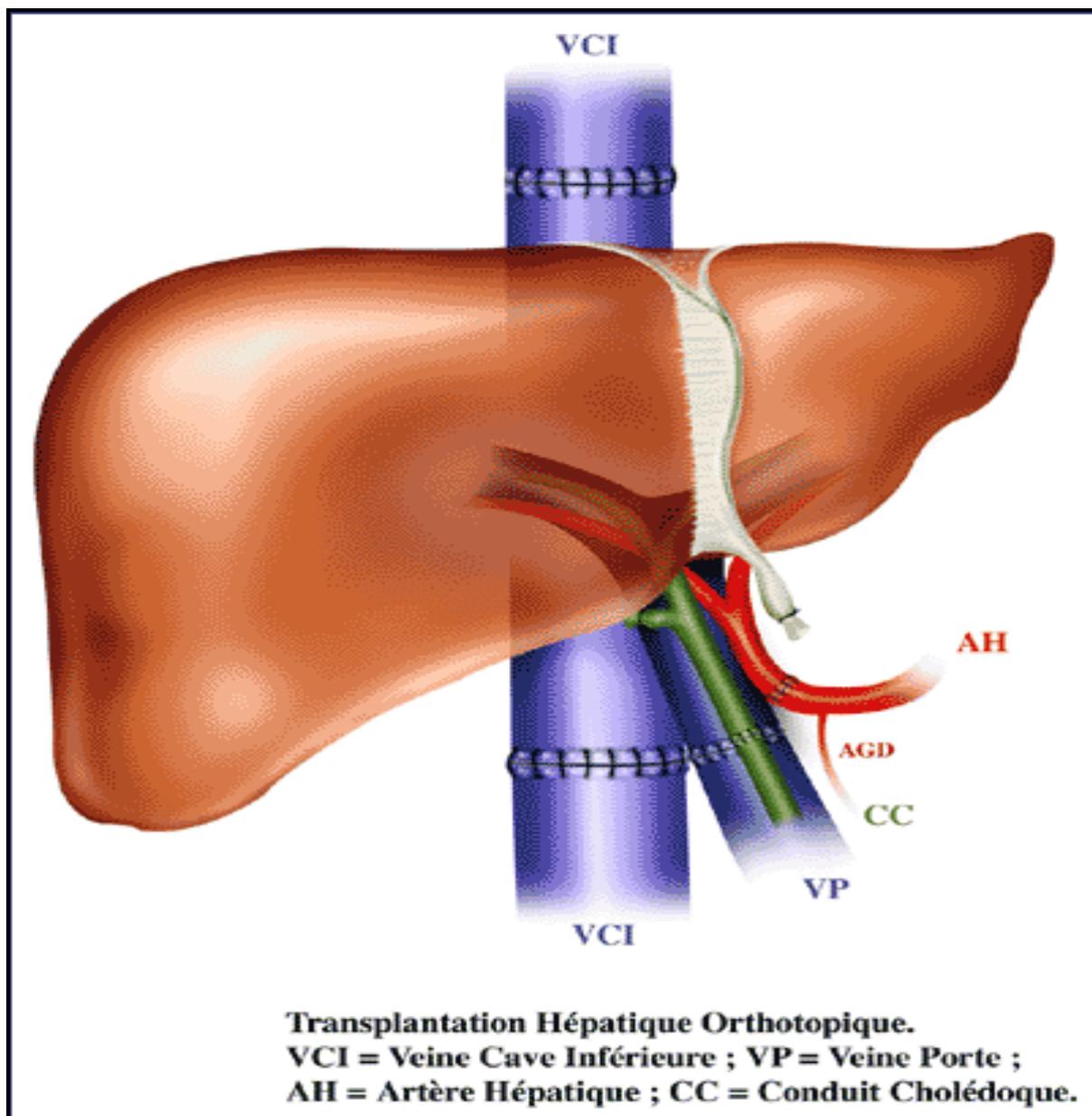


Figure 17 : Transplantation Orthotopique, d'un foie entier qui provient d'un donneur décédé (donneur en mort encéphalique) [110].

2.1.1.1. Indication de la transplantation hépatique pour CHC :

En dehors de l'âge physiologique et des « comorbidités » associées, trois critères décisionnels principaux de sélection des patients atteints de CHC sont analysés avant l'éventuelle inscription sur liste d'attente: l'état du parenchyme hépatique sous-jacent (étiologie et stade de l'hépatopathie), ainsi que le nombre et la taille des CHC, qui sont évalués par l'imagerie préopératoire (Tableau 12).

Tableau 12 : Indications de transplantation hépatique pour CHC [110].

<i>Critères</i>	<i>Nombre et la taille des CHC</i>				Sans envahissement vasculaire
<i>Milan</i>	1 tumeur	≤	5	cm	
	3 tumeurs	≤	3	cm	
<i>UCSF</i>	1 tumeur	≤	6,5	cm	
	3 tumeurs	≤	4,5	cm	
	Diamètre total ≤ 8 cm				
<i>« up to 7 »</i>	Diamètre du plus gros carcinome hépatocellulaire (cm)				
	+ nombre	de	carcinomes		
	hépatocellulaires < ou = à 7				

UCSF: University of California San Francisco.

En présence de lésions volumineuses de CHC développées sur un foie sain, la TH n'est habituellement pas indiquée dans la mesure où il s'agit de tumeurs évoluées avec des facteurs histopronostiques péjoratifs exposant le patient à un risque élevé de récurrence sous traitement immunosuppresseur.

En 1999, une méta-analyse de Houben et McCall évaluait le taux de survie globale à 11 % à cinq ans dans cette indication [110,111], et dans le registre européen de TH, le taux de survie des patients transplantés pour CHC sans cirrhose associée, était significativement inférieur à celui des patients transplantés pour CHC développé sur foie de cirrhose (40 contre 59 % à cinq ans et 28 contre 46 % à dix ans) [112]. Il a été clairement démontré par plusieurs équipes que la survie des patients transplantés pour cirrhose sans CHC était équivalente à celle des patients

transplantés pour cirrhose lorsque l'examen histologique retrouvait des lésions de CHC sur l'explant mais non diagnostiquées en préopératoire [113,114]. Les premières règles concernant les critères de sélection de TH pour CHC ont été proposées par l'équipe de l'hôpital Paul Brousse [115]. Dans leur expérience, chez des patients atteints de deux nodules de CHC d'un diamètre maximum de 3 cm, sans envahissement vasculaire macroscopique, le pronostic était très favorable après TH. Les critères d'indication de TH pour CHC ont été affinés depuis mais restent dépendants du nombre et de la taille des carcinomes hépatocellulaires, mais surtout de l'absence d'envahissement vasculaire macroscopique qui représente un facteur histopronostique extrêmement péjoratif qui contre-indique actuellement la TH.

Actuellement, les « critères de Milan » (un CHC inférieur ou égal à 5 cm de diamètre ou jusqu'à trois tumeurs inférieures ou égales à 3 cm chacune, sans envahissement vasculaire macroscopique) représentent un standard pour les indications de TH pour CHC et ont été retenus par la dernière conférence de consensus sur la TH qui s'est tenue à Lyon en 2005 [116,117]. Ces critères sont cependant probablement trop sélectifs et basés sur la qualité de l'imagerie préopératoire. Les progrès récents de l'imagerie permettent de détecter des nodules de petite taille, non visualisables par le passé, ce qui nécessite d'affiner encore plus ces critères de TH [113,114].

L'université de Californie a proposé des critères plus larges (critères UCSF, University of California San Francisco), à partir d'une étude rétrospective sur pièce d'hépatectomie [118]. Dans leur expérience, les patients atteints d'une tumeur inférieure ou égale à 6,5 cm ou jusqu'à trois tumeurs inférieures ou égales à 4,5 cm chacune, avec un diamètre total inférieur ou égal à 8 cm et sans envahissement vasculaire macroscopique, présentaient de très bons résultats à long terme après TH avec un taux de survie à cinq ans de 75 %.

Plus récemment, Mazzaferro et al. ont montré dans une série rétrospective multicentrique de plus de 1500 patients que les « critères de Milan » pouvaient être élargis sans diminuer la survie des patients [119]. Ils proposaient de nouveaux critères « up to 7 » pour définir les indications de TH pour un CHC en retenant les patients lorsque le score ne dépassait pas 7 (ce qui correspond au diamètre en centimètres du plus gros nodule de CHC auquel est ajouté le nombre de nodules de carcinome hépatocellulaire).

En France, depuis 2007, l'Agence de la biomédecine a modifié les règles d'attribution des greffons avec l'attribution pour chaque patient d'un score national dépendant de la sévérité de l'hépatopathie sous-jacente qui est évaluée par le score Model of End Stage Liver Disease (MELD) à partir de la bilirubinémie, de l'International Normalized Ratio (INR) et la créatininémie [120].

$$\text{MELD} = 3,8 \times \log_e (\text{bilirubine totale en mg/dl}) + 11,2 \times \log_e (\text{INR}) + 9,6 \times \log_e (\text{créatinine en mg/dl}) + 6,4$$

Figure 18 : Formule de calcul du score MELD [120].

Pour les patients atteints de CHC, et ce quelle que soit la gravité de l'hépatopathie, l'inscription et le maintien sur la liste de transplantation en France se fait actuellement en fonction du score alpha-fœtoprotéine (score AFP) élaboré par les centres de transplantations, réévalué tous les 3 mois en liste d'attente (tableau 13) :

- Tumeur < 2 cm, l'évolution sur la liste de transplantation se fait selon le score de MELD sans tenir compte du CHC
- Tumeur > 2 cm, le score AFP est calculé. Si le score est > 2, les points donnés par l'ancienneté d'inscription sur liste sont annulés.

Tableau 13 : Score alpha-fœtoprotéine (AFP) [88].

<i>Paramètre</i>	<i>Classe</i>	<i>Score</i>
<i>Taille</i>	≤ 3cm	0
	3-6 cm	1
	> 6 cm	4
<i>Nombre de nodules</i>	≤ 3	0
	> 4	2
<i>AFP (ng/ml)</i>	≤ 100	0
	100-1 000	2
	> 1 000	3

2.1.1.2. Traitement d'attente « néoadjuvant » à la transplantation hépatique :

La réalisation systématique d'un traitement d'attente (néoadjuvant) n'est pas actuellement systématiquement proposée, il doit être discuté au cas par cas en cas de progression tumorale ou de facteurs pronostiques péjoratifs.

* *La chimioembolisation lipiodolée intra-artérielle* a été largement utilisée dans cette indication mais n'a pas permis d'améliorer les résultats globaux de la TH pour CHC [116], même si elle peut permettre une stabilisation des lésions de CHC, voire une régression tumorale, limitant donc le nombre de patients sortis de liste (drop-out) pour progression tumorale [116].

* *La destruction focalisée notamment par radiofréquence* est largement utilisée pour les lésions de moins de 3 cm lorsqu'il existe une progression tumorale ou un délai d'attente long.

* *Enfin, une résection chirurgicale* peut être envisagée si l'état du parenchyme hépatique sous-jacent le permet. Des facteurs histopronostiques précis de la tumeur (micro-invasion vasculaire, différenciation tumorale) sont alors disponibles mais la place de ce traitement chirurgical reste à définir : il peut être proposé en attente de TH (*transplantation en pont ou « bridge »*) ou la TH peut être proposée en cas de

récidive tumorale après exérèse initiale à visée curative (*transplantation de sauvetage* ou « *salvage transplantation* »). Des résultats contradictoires concernant notamment les difficultés et les suites de la TH dans cette situation ont été rapportés dans deux séries rétrospectives chirurgicales françaises, si bien qu'il n'est actuellement pas possible de recommander une attitude plus qu'une autre [121,122].

* *La radiothérapie* dans le cadre de protocole peut être également proposée en association avec la chimioembolisation lipiodolée intra-artérielle hépatique avant hépatectomie partielle ou totale [113,114].

2.1.1.3. Traitement adjuvant après transplantation hépatique :

En postopératoire, aucune chimiothérapie ni thérapie ciblée adjuvante n'a pour l'instant démontré son intérêt lors des TH pour CHC et notamment le sorafénib [119]. Par ailleurs, l'intérêt théorique du développement de nouvelles drogues immunosuppressives et antiprolifératives est évident mais doit être confirmé à long terme.

2.1.1.4. Résultats de la transplantation hépatique pour CHC :

Dans le registre européen de TH, le taux de survie est de 59 % à cinq ans et de 46 % à dix ans chez les patients transplantés pour CHC depuis 1988, en sachant qu'au départ, la transplantation était envisagée chez des patients atteints d'un CHC plus évolué hors « critères de Milan » [122]. En France, des résultats proches ont été rapportés récemment par l'Agence de la biomédecine avec un taux de survie de 65 % à cinq ans et de 55 % à dix ans. Le taux de survie était de 73 % à cinq ans et de 69 % à dix ans dans l'étude de Mazzaferro et al. pour les patients satisfaisants aux « critères de Milan » [121].

2.1.2. Résection hépatique :

Chez un patient atteint de lésions de CHC, une hépatectomie partielle peut être proposée à visée curative. Lorsque la lésion se développe sur foie sain, et si la lésion le nécessite, une hépatectomie majeure ne laissant en place que 25 % de foie peut être réalisée alors qu'en présence d'un foie pathologique, la diminution des réserves fonctionnelles hépatiques conditionne les possibilités de l'étendue de l'hépatectomie et expose le patient à un risque d'insuffisance hépatique postopératoire.

Dans ces conditions, une sélection rigoureuse des patients doit être obtenue avant de pouvoir leur proposer une exérèse chirurgicale avec un risque limité et le contrôle de l'hépatopathie initial fait partie du traitement en permettant idéalement de stabiliser ou d'améliorer les fonctions hépatiques (sevrage alcoolique, traitements antiviraux...).

En pratique, en cas de cirrhose, il faut laisser en place au moins 50 % du futur foie non tumoral restant. Il est capital d'apprécier au mieux en préopératoire les rapports vasculaires de la lésion, la présence de nodules satellites, les thromboses vasculaires néoplasiques et de les différencier des thromboses crauriques (notamment par la cinétique de prise de contraste du thrombus en imagerie). Une analyse fonctionnelle et volumétrique du futur foie restant doit être réalisée. L'objectif est donc de proposer uniquement une chirurgie à visée curative en laissant suffisamment de foie fonctionnel en place.

Sauf exception, la présence de métastases extrahépatiques, de lésions multiples bilobaires ou d'envahissement de la convergence biliaire avec thrombus vasculaire extensif notamment du système cave, représentent des contre-indications à l'exérèse [110].

2.1.2.1. Comment apprécier les réserves fonctionnelles hépatiques :

L'évaluation de la réserve fonctionnelle hépatique est actuellement appréciée au mieux par le score Child-Pugh et par le pourcentage de rétention du vert d'indocyanine (VIC).

* *Le score clinicobiologique de Child* permet de sélectionner les patients et de n'envisager la chirurgie que chez les patients atteints d'une cirrhose compensée Child A (soit spontanément, soit après traitement d'une éventuelle décompensation). En cas de score Child C, l'exérèse chirurgicale est contre-indiquée alors qu'une exérèse très limitée peut être discutée chez les patients atteints de cirrhose Child B.

**Le test au vert d'indocyanine* représente une aide pour l'appréciation des réserves fonctionnelles hépatiques. Il s'agit d'un reflet indirect de la fonction hépatique dépendant de la vascularisation du foie. Le pourcentage de rétention de ce colorant est apprécié 15 minutes après son injection en intraveineux. Un résultat normal (inférieur à 15 %) autorise en théorie une hépatectomie majeure. En revanche, lorsque le résultat est supérieur à 20 %, une résection limitée seulement peut être proposée. Des faux-positifs sont possibles en cas de shunt artérioveineux intratumoraux volumineux [123].

* *Une analyse histologique du foie non tumoral* peut être proposée pour apprécier au mieux la gravité de l'hépatopathie sous-jacente par une ponction biopsie de foie en préopératoire. Les autres critères d'évaluation qui représentent des facteurs de risques périopératoires sont le degré d'hypertension portale (splénomégalie, thrombopénie, varices œsophagiennes) et l'activité de l'hépatopathie sous-jacente (basée sur les transaminases). La mortalité postopératoire est ainsi augmentée lorsque les transaminases sont supérieures à deux fois la normale [124].

L'appréciation de la qualité et de la quantité du futur foie restant est primordiale avant de réaliser une hépatectomie notamment en cas de cirrhose. Anatomiquement, le parenchyme hépatique est considéré comme fonctionnel s'il persiste après hépatectomie à la fois un apport sanguin artériel et porte, un drainage veineux normal par les veines hépatiques et un drainage biliaire conservé au niveau du foie restant. Le volume du futur foie restant et fonctionnel est apprécié par volumétrie en scanographie ou IRM en tenant compte de la future hépatectomie. Il est ainsi calculé le ratio volume de foie restant / (volume de foie total - volume tumoral). Le volume de foie tumoral est soustrait au foie total au moment du calcul car il est considéré comme non fonctionnel. On estime qu'en cas de cirrhose Child A, il est nécessaire d'avoir un chiffre prévisionnel supérieur à 50 % pour autoriser la réalisation de l'hépatectomie [110].

2.1.2.2. Traitement préopératoire :

En cas de réserve fonctionnelle estimée insuffisante en préopératoire, comment rendre le patient opérable ? Le traitement étiologique de la cirrhose doit être systématiquement réalisé (sevrage éthylique, antiviraux). Il permet souvent d'améliorer, mais de façon limitée, les fonctions hépatiques et demande du temps et c'est surtout le développement de l'embolisation portale qui a permis d'étendre les possibilités de résection à des lésions jugées initialement non résécables. Le principe est de réaliser une embolisation du système porte destiné au futur foie réséqué (le plus souvent le foie droit) afin d'obtenir avant l'opération une hypertrophie compensatrice du futur foie restant.

L'embolisation est réalisée par voie radiologique percutanée et l'hypertrophie compensatrice obtenue en quatre à six semaines. En moyenne 30 % d'augmentation de volume sur un foie sain peut être espérée et en cas de fibrose extensive ou de cirrhose, la capacité de la régénération est plus limitée. Actuellement, de plus en

plus d'équipes proposent la réalisation systématique d'une embolisation portale avant une hépatectomie majeure (supérieure ou égale à trois segments) sur foie de cirrhose [125,126]. Cette attitude permet d'anticiper la régénération hépatique avant l'agression hépatique secondaire à l'hépatectomie et ainsi de diminuer le risque d'insuffisance hépatique postopératoire. Il est même possible d'associer avant l'opération mais de façon séquentielle une chimio embolisation par voie intra-artérielle de la tumeur suivie d'une embolisation portale (Figure 19). Cette séquence thérapeutique a pour avantage d'augmenter la régénération hépatique (12 % contre 8 % en moyenne selon Ogata et al. [127]) sans augmenter la morbidité mais également d'augmenter le taux de nécrose tumorale et la survie sans récurrence. Cette attitude est devenue dans la pratique un standard de prise en charge.

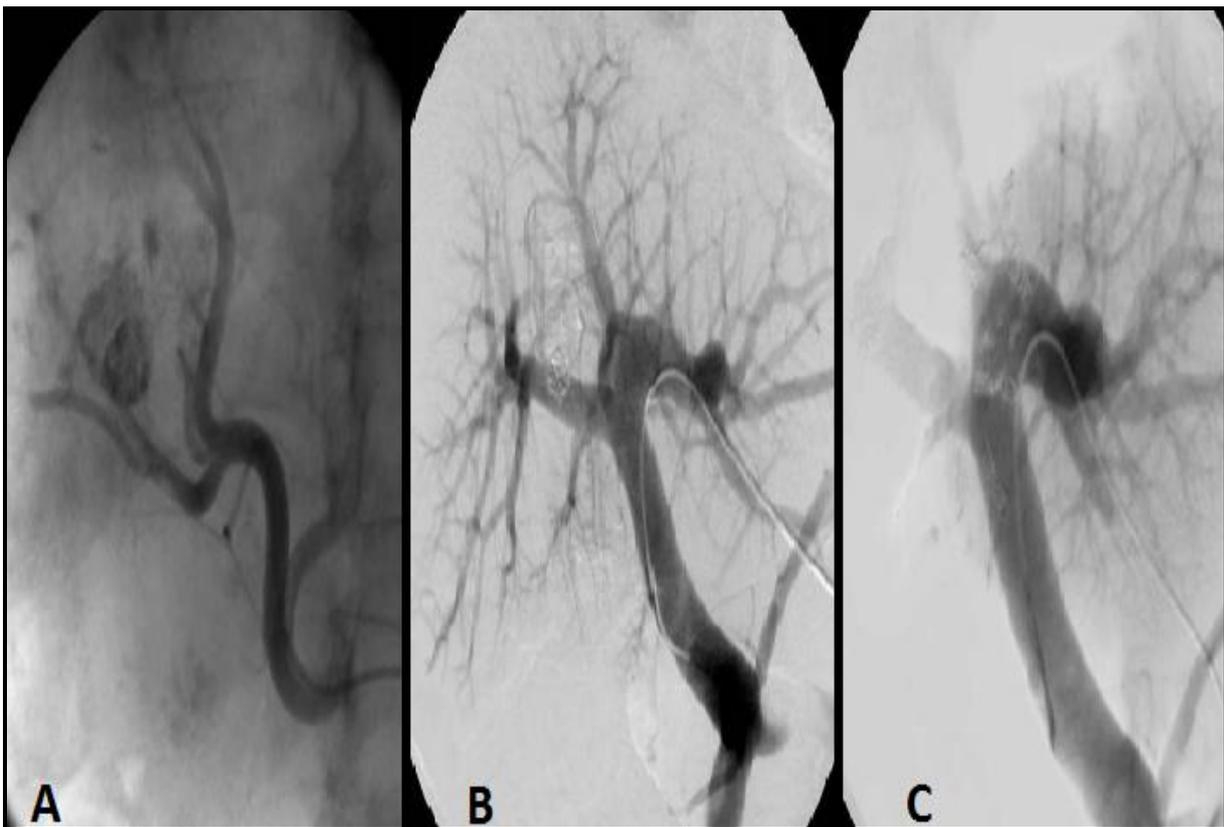


Figure 19:

A Artériographie : chimioembolisation sélective d'un CHC du foie droit.

B Portographie après chimioembolisation et avant embolisation portale.

C Portographie après embolisation portale droite avant hépatectomie droite.

2.1.2.2. Principes carcinologiques de l'exérèse :

D'un point de vue carcinologique, l'évolution naturelle du CHC est marquée par une dissémination néoplasique par emboles veineux dans le système porte. Plusieurs équipes ont ainsi montré qu'une résection anatomique (basée sur la vascularisation portale) donnait de meilleur résultat qu'une exérèse non anatomique limitée à une marge de résection de 1 cm [125,126].

L'exérèse par résection anatomique représente donc actuellement un standard, mais la réserve fonctionnelle hépatique ne permet pas toujours de réaliser ce type d'exérèse en théorie plus adapté et, en outre, certaines équipes ont remis en cause le bénéfice de cette exérèse anatomique lorsqu'une marge supracentimétrique pouvait être obtenue [127].

La fréquence de l'envahissement ganglionnaire est estimée entre 1 et 5 % pour les CHC développés sur foie de cirrhose, ce qui ne justifie pas la réalisation systématique d'un curage ganglionnaire pédiculaire puisqu'il n'améliore pas significativement le taux de survie à long terme. En revanche, si le CHC (notamment en cas de carcinome fibrolamellaire) survient sur foie sain, le taux de risque d'atteinte ganglionnaire dépasse souvent les 30 %, ce qui justifie la réalisation du curage ganglionnaire [128].

2.1.2.3. En pratique : critères de sélection

Les critères de sélection avant hépatectomie majeure sur foie pathologique (fibrose ou cirrhose F3-F4) sont :

- Fibrose F3 ou cirrhose F4, Child-Pugh A;
- Rétention du vert d'indocyanine normale (< 15 % à 15 min) ;
- Absence d'hypertension portale ;
- Absence de varices œsophagiennes ;
- Plaquettes > 100 000/mm³ ;

- Activité de l'hépatopathie : transaminases $\leq 2 \times$ Normale ;
- Volume fonctionnel hépatique du futur foie restant $> 50 \%$;
- Hypertrophie controlatérale du foie obtenu après embolisation portale.

2.1.2.4. Technique opératoire (clampage, hanging, abord antérieur) :

La réalisation d'une hépatectomie pour tumeur ne se conçoit actuellement pas sans la réalisation d'une échographie peropératoire. Cette dernière permet d'objectiver des lésions non vues par l'imagerie préopératoire, mais permet surtout au chirurgien d'apprécier au mieux les rapports vasculaires de la lésion afin de planifier l'exérèse dans des conditions de sécurité maximales.

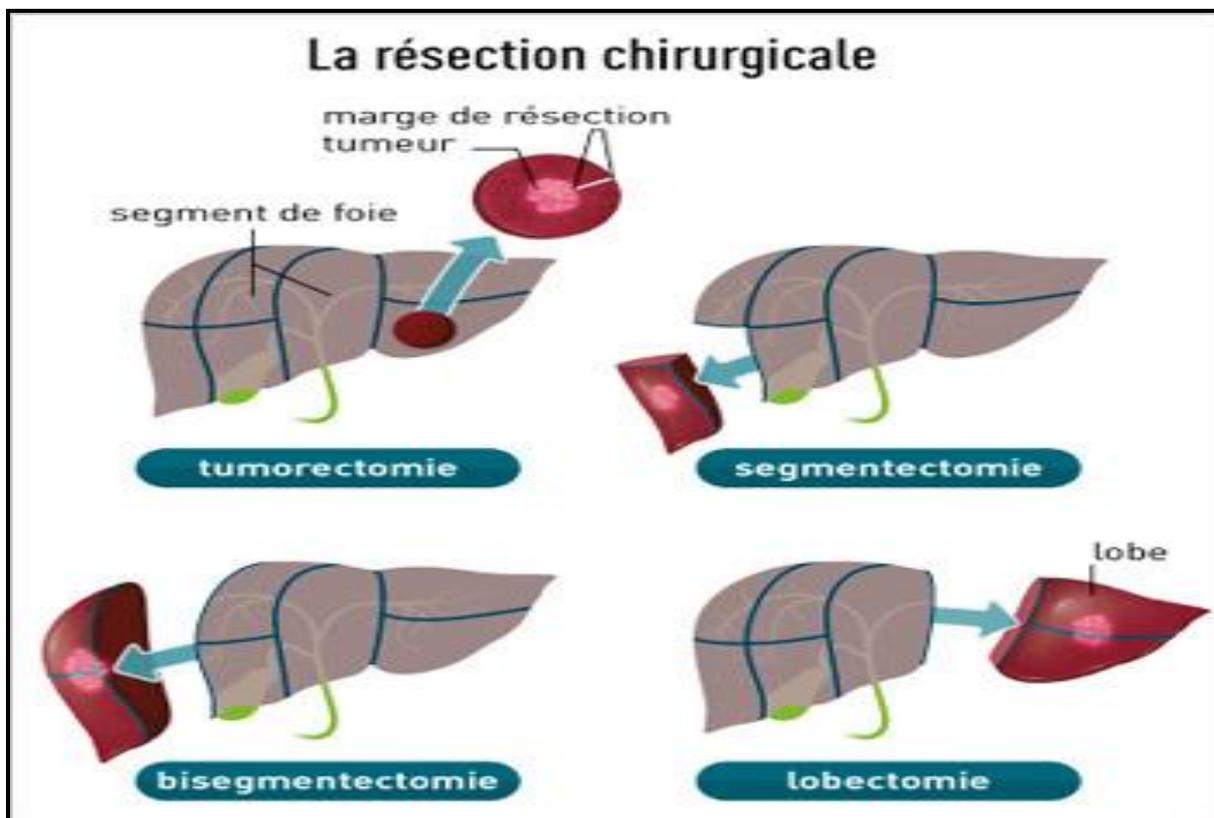


Figure 20 : Types de techniques de résection chirurgicale (www.e-cancer.fr).

En théorie, mais surtout si les réserves fonctionnelles hépatiques le permettent, une résection anatomique sera préférée à une résection non anatomique. Le temps de section parenchymateuse peut être hémorragique et la réalisation d'hépatectomie sur foie de cirrhose reste plus difficile qu'en présence de

parenchyme non tumoral sain. Le risque hémorragique est majoré par la sévérité de l'hypertension portale associée. L'objectif peropératoire est de minimiser les pertes sanguines. En effet, l'hémorragie et les transfusions représentent des facteurs pronostiques indépendants de survie et de récurrence après prise en charge chirurgicale des carcinomes hépatocellulaires [127,128]. La réalisation d'un clampage pédiculaire hépatique permet de contrôler l'hémorragie d'origine artérielle hépatique et portale mais expose à une souffrance ischémique du parenchyme hépatique non tumoral pathologique. En effet, la tolérance à l'ischémie du foie pathologique est inférieure à celle d'un foie sain. C'est pourquoi ces clampages doivent être les plus sélectifs possibles (c'est-à-dire limités au foie à résecter en évitant de clamer le futur foie restant). La réalisation de clampages intermittents (en alternant 15 minutes de clampage et cinq minutes de déclampage) apparaît mieux tolérée que l'utilisation d'un clampage continu en cas de foie pathologique [126]. Le risque hémorragique au cours de la section parenchymateuse, même après contrôle pédiculaire sélectif, persiste par reflux au niveau des veines sus-hépatiques. Le contrôle sélectif des veines sus-hépatiques peut être nécessaire mais c'est surtout le monitoring de la pression veineuse cavo-sus-hépatiques qu'il est important de maîtriser au cours de la section parenchymateuse. Il est actuellement clairement démontré que la réalisation d'une hépatectomie avec une pression veineuse centrale basse pendant le temps de section parenchymateuse, ce qui justifie parfois « d'assécher » le patient, voire même d'utiliser temporairement des vasodilatateurs veineux de type dérivés nitrés, représente un facteur important pour limiter l'hémorragie veineuse au cours de la section parenchymateuse [125].

Par ailleurs, la réalisation de l'hépatectomie par voie antérieure au cours des hépatectomies majeures représente un progrès indéniable en chirurgie hépatique. La réalisation d'une section parenchymateuse avant toute mobilisation du foie droit

(Figure 21) permet de limiter la congestion du foie gauche qui est luxé en cas de mobilisation hépatique, et donnerait de meilleur résultat carcinologique puisqu'elle permet un contrôle vasculaire premier avant toute mobilisation du foie tumoral [124,126]. Le risque de rupture tumorale du carcinome hépatocellulaire (qui a une texture plus fragile que le foie cirrhotique qui est dur) est également limité. Ces techniques d'hépatectomie par abord antérieur peuvent être facilitées par la manœuvre de suspension du foie ou manœuvre de hanging qui permet, après avoir créé un passage entre la veine cave inférieure et le foie, de suspendre le foie et de faciliter la section parenchymateuse en limitant le risque veineux postérieur [127].

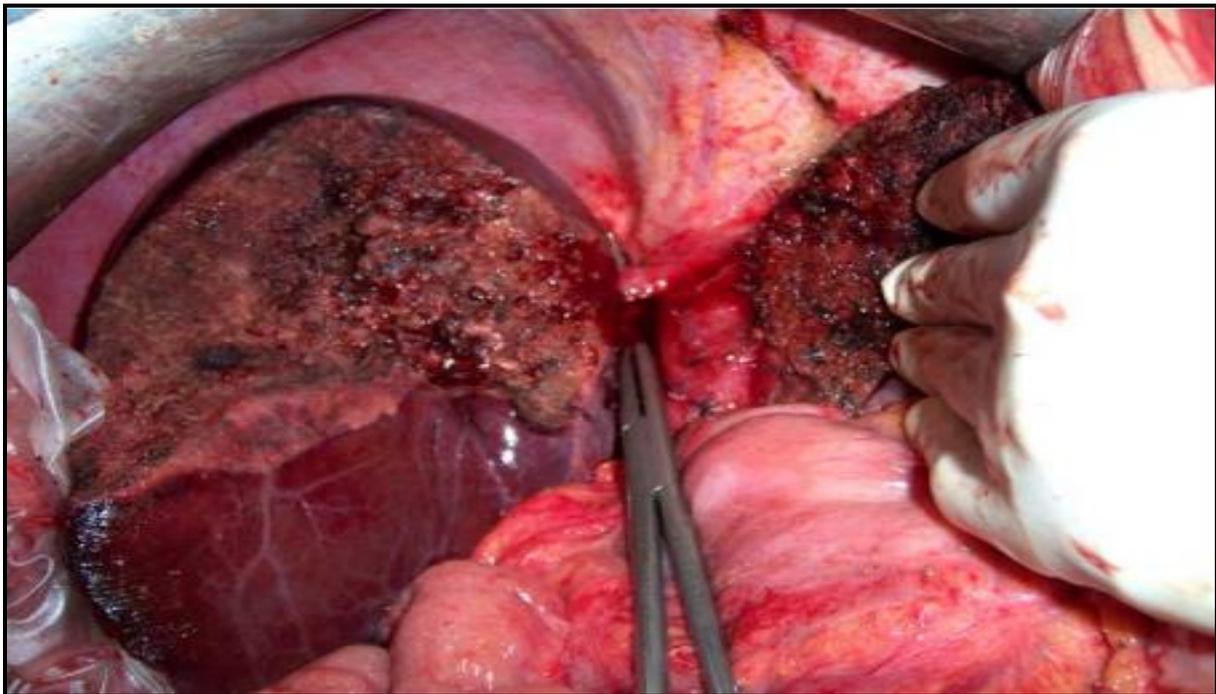


Figure 21 : Abord antérieur au cours d'une hépatectomie droite. Section pédiculaire et parenchymateuse initiale, avant contrôle de la veine sus-hépatique droite (au bord droit de la veine cave inférieure) et mobilisation du foie.

2.1.2.5. Place de la laparoscopie :

La laparoscopie s'est considérablement développée ces dernières années pour la chirurgie d'exérèse hépatique. Actuellement, cette voie d'abord peut être proposée pour des lésions de CHC de taille limitée (< 5 cm) et développées dans les segments périphériques du foie (segments II, III, IV, V, VI) [128]. Les lobectomies hépatiques gauches (bisegmentectomie II-III) sont ainsi réalisées dans la pratique assez systématiquement, même en cas de cirrhose.

Cet abord laparoscopique permet non seulement de limiter la taille de l'incision pariétale, mais également en cas de cirrhose, de limiter la quantité d'ascite postopératoire [127,128]. Cet abord mini invasif peut être particulièrement intéressant si une réintervention ultérieure est proposée, notamment une TH. En effet, les adhérences postopératoires, sont le siège du développement de circulation collatérale veineuse en cas d'hypertension portale, sont ainsi diminuées et limitent les difficultés et le risque hémorragique au cours de la réintervention.

2.1.2.6. Résultats des hépatectomies pour CHC :

L'exérèse hépatique sur foie de cirrhose expose à un taux de morbidité postopératoire de 30 à 50 %. L'insuffisance hépatique postopératoire représente la complication la plus sévère puisqu'elle est la première cause de décès. Actuellement, dans les séries occidentales, un taux de mortalité inférieur à 5 % est attendu et, dans l'étude rétrospective multicentrique récente de l'Association française de chirurgie (AFC), un taux de mortalité de 6 % à un mois était rapporté après exérèse de carcinome hépatocellulaire sur foie pathologique [110]. L'insuffisance hépatique postopératoire est responsable de l'apparition d'un ictère avec ascite et encéphalopathie et de la chute des fonctions de synthèse hépatique. Des critères simples « 50-50 » ont été proposés pour l'évaluation de l'insuffisance postopératoire [114]. C'est ainsi qu'un taux de prothrombine inférieur à 50 %

associé à une bilirubinémie supérieure à 50 micromoles/L au cinquième jour postopératoire représentent des facteurs pronostiques péjoratifs avec un risque élevé de décès.

Le taux de survie dans les séries occidentales est de 80 % à un an et de 40 % à cinq ans [112-115]. Elle était de 80 % à un an et de 45 % à cinq ans dans l'étude de l'AFC. En présence de facteurs de pronostic favorable, un taux de survie à cinq ans de 50 à 70 % peut être obtenu. Ces facteurs de pronostic favorable sont liés à l'hépatopathie sous-jacente (Child A sans hypertension portale avec transaminases normales), aux caractéristiques tumorales macroscopiques (lésion unique < 5 cm, sans invasion vasculaire macroscopique) et microscopique (bonne différenciation tumorale, absence de nodule satellite et d'embolies vasculaires microscopiques, présence d'une capsule péri-tumorale), au geste opératoire (résection anatomique et/ou avec marge d'exérèse supracentimétrique, absence de transfusion sanguine) [114,116,117]. Dans la série de l'AFC, un taux de survie de 60 % à cinq ans était rapporté après exérèse d'une tumeur unique moins de 5 cm en cas de résection complète R0.

À long terme, le risque principal est représenté par la récurrence tumorale intra-hépatique, dont le taux est estimé à 60-80 % à cinq ans (80 % dans la série de l'AFC) [110,119]. La possibilité de traitement spécifique des récurrences, par destruction focale, par hépatectomie itérative (dont le nombre est souvent limité compte tenu de la réserve fonctionnelle hépatique sous-jacente) ou par transplantation hépatique, justifie la réalisation d'une surveillance rapprochée en postopératoire.

2.1.3. Techniques ablatives percutanées:

Les techniques ablatives percutanées permettent un traitement à but curatif des CHC de stade BCLC 0 ou BCLC A. Plusieurs méthodes existent, parmi lesquelles l'injection percutanée d'alcool, la radiofréquence, les microondes et la cryoablation entre autres. Ces techniques peuvent s'employer conjointement à l'exérèse chirurgicale ou isolément en cas de contre-indication opératoire. Elles sont associées à une mortalité significativement diminuée comparée à la chirurgie [129,130].

2.1.3.1. Description des techniques ablatives :

* Ablations tumorales chimiques :

• L'injection percutanée d'éthanol (PEI) :

Elle est la première technique ablatif, développée dans les années 1980, pour le traitement de lésions de CHC. Elle consiste en l'injection locale intratumorale sous guidage échographique ou scannographique, de quelques millilitres d'éthanol à 98%. Elle induit une déshydratation cellulaire et une occlusion des vaisseaux intratumoraux responsable d'une nécrose tumorale [130].

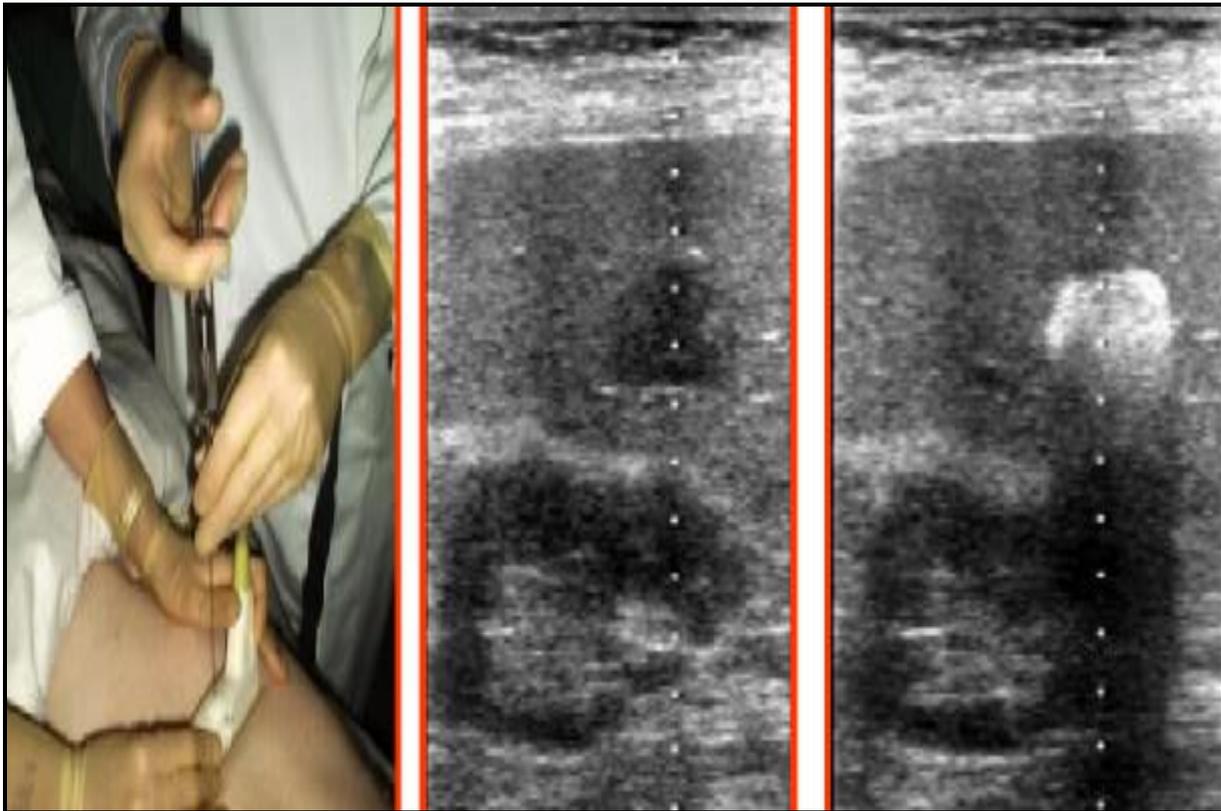


Figure 22 : Technique d'alcoolisation percutanée.

- L'injection percutanée d'acide acétique :

Elle a été développée en raison d'un pouvoir nécrosant plus important que l'alcool, probablement en raison d'une meilleure diffusion au travers des cloisons fibreuses tumorales. Le volume de liquide injecté est ainsi inférieur à celui de l'éthanol [131].

- * Ablations tumorales thermiques :

- L'ablation par radiofréquence (RFA) :

C'est la technique ablatrice hyperthermique la plus ancienne et la plus couramment utilisée. Elle consiste en l'application au centre de la tumeur d'un courant électrique alternatif à haute fréquence (450 MHz) par une ou plusieurs électrodes introduites par voie percutanée, sous guidage par imagerie (scanner ou échographie). Ce courant induit une agitation ionique élevant la température à 60 à 100°C autour de l'électrode. Il en résulte une nécrose des cellules tumorales ainsi

que d'une couronne de tissu non tumoral d'au moins 1 cm autour de la tumeur (marge de sécurité).

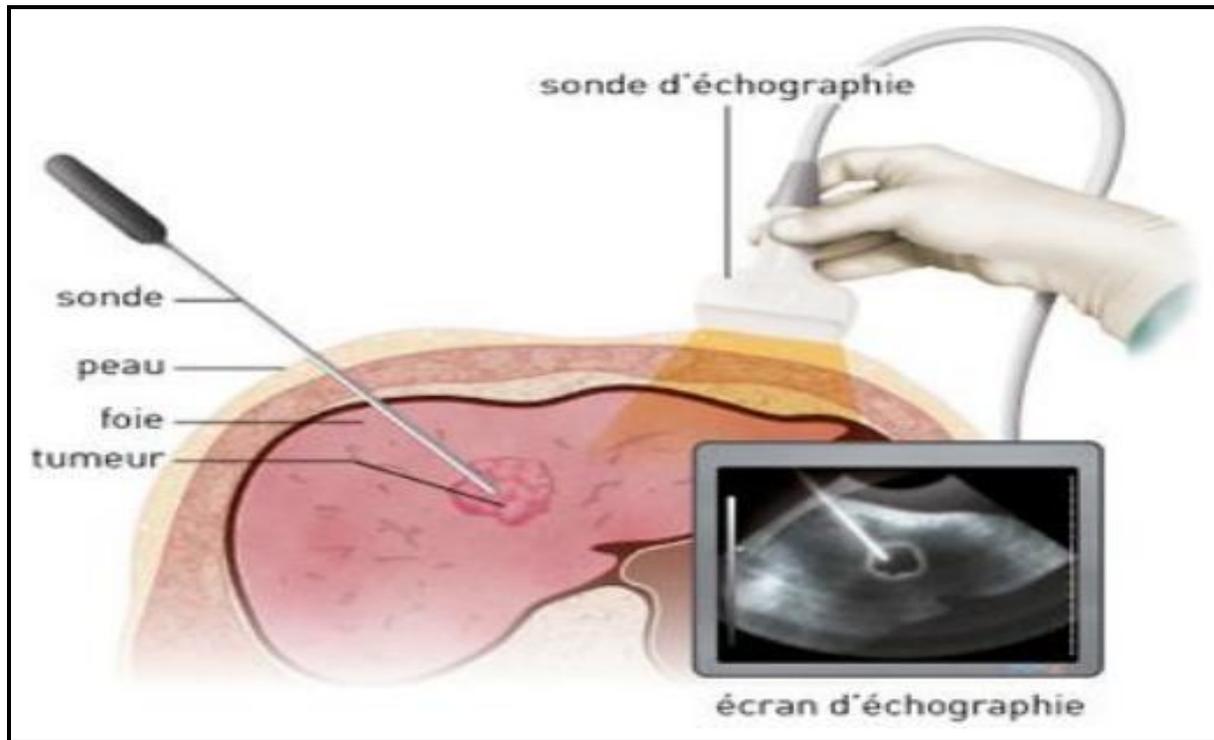


Figure 23 : Technique de radiofréquence.

Cette technique permet l'ablation de tumeurs de moins de 3 cm de diamètre. Au delà de 3 cm, la destruction nécessite plusieurs impacts et le contrôle tumoral est moins bon (figure 24).

La procédure cause habituellement un léger syndrome inflammatoire, associé à une perturbation transitoire des tests hépatiques de type cytolyse. Les complications hépatiques de la RFA sont rares. Elles sont de deux types: hémorragique (hématome souscapsulaire) ou biliaires (sténoses des voies biliaires). Des lésions thermiques d'organes voisins ont également été décrites. Le taux de complications est un peu plus élevé qu'avec la PEI, s'élevant à 4% contre 2,7% pour les complications majeures [132].

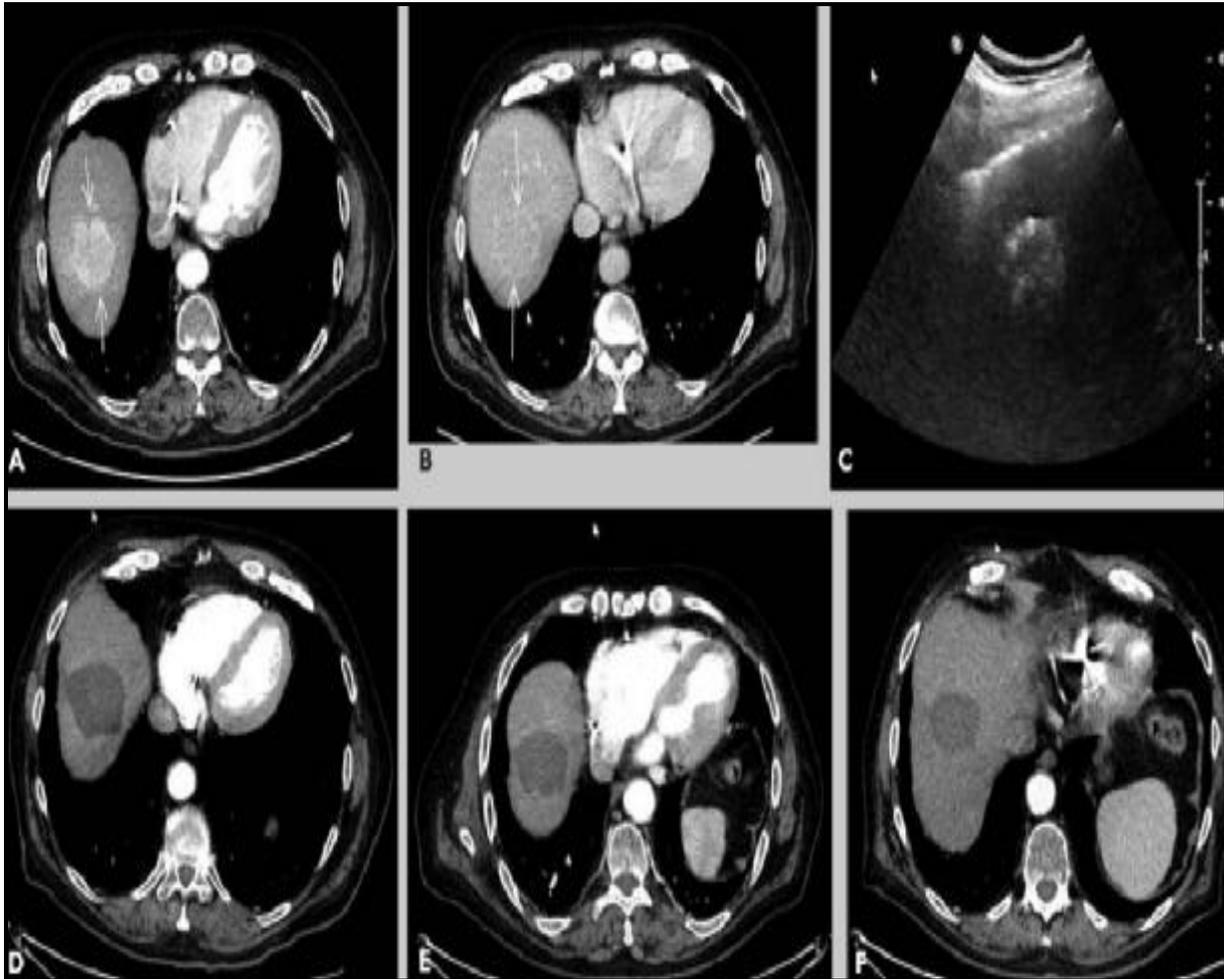


Figure 24 : Lésion de CHC traitée par radiofréquence [130].

(A) CHC de 3 cm hypervasculaire au temps artériel ;

(B) Lavage du produit de contraste au temps veineux ;

(C) Ablation par radiofréquence sous guidage échographique ;

(D) Contrôle scannographique effectué à 3 mois ;

(E) Contrôle scannographique effectué 6 mois ;

(F) Contrôle scannographique effectué à 12 mois, confirmant l'efficacité de l'ablation et l'absence de récurrence.

- L'ablation par micro-ondes :

C'est une technique d'ablation plus récente qui utilise des ondes électromagnétiques à des fréquences de 0,915 ou 2,45 GHz. Ces ondes font osciller les molécules d'eau sur elles mêmes, causant par friction un dégagement de chaleur. L'avantage théorique des microondes est que l'échauffement est plus rapide et la température plus élevée (160 à 180°C) que pour la radiofréquence. Cela permet une ablation plus rapide (environ 10 minutes contre 30 minutes pour la radiofréquence) et le traitement de nodules plus volumineux que par la RFA [133].

- La cryo-ablation :

Elle utilise le froid pour détruire les cellules tumorales. Une ou plusieurs aiguilles sont mises en place dans la tumeur et la température est très rapidement abaissée à 80°C par l'expansion d'argon sous haute pression au sein des aiguilles durant 8 à 12 minutes. Cette baisse brutale de la température est suivie d'une phase de réchauffement puis un deuxième cycle de congélation/réchauffement est effectué. Cette technique est donc plus longue à mettre en œuvre mais permet un contrôle plus précis de la conformation de la zone d'ablation. La cryoablation permet ainsi de traiter des tumeurs dans les régions anatomiques à risque telles que le rachis [134].

- Autres techniques :

D'autres techniques sont actuellement développées mais d'usage plus confidentiel dans le traitement du CHC: électroporation irréversible (*nanoknife*), HIFU (*high-intensity focused ultrasound*), ablation par laser, photothérapie [134].

2.1.3.2. Indications et résultats pour CHC :

La PEI et la RFA représentent le traitement standard des CHC de stades précoces: BCLC 0 (lésion unique de moins de 2 cm) ou BCLC A (un à trois nodules tumoraux de moins de 3 cm) chez les patients cirrhotiques Child-Pugh A avec un indice de performance OMS à 0, pour lesquels une résection chirurgicale n'est pas envisagée [130,135].

Ces techniques permettent d'obtenir une réponse complète dans 96% des cas pour les lésions de moins de 2 cm, 78% des cas entre 2 et 3 cm, 50% des cas au-delà de 3 cm et 46% des cas dans les atteintes multinodulaires [136,137]. Le risque de récurrence locale du CHC est assez faible, en particulier après le traitement de petites lésions uniques par un opérateur expérimenté. Ce risque est estimé entre 2 et 36% selon les séries. Par contre, le risque d'apparition de nouvelles lésions hépatiques à distance de la lésion traitée persiste et est important en raison du contexte de cirrhose.

En cas de récurrence localisée, la réalisation d'un nouveau traitement ablatif reste possible. Le bénéfice en termes de survie est débattu, car il ne dépend pas seulement de la survenue d'une récurrence tumorale, mais aussi de l'évolution de la cirrhose [138,139].

Plusieurs essais randomisés ont comparé la RFA et la PEI [139-143]. La RFA est actuellement le traitement de choix car elle permet d'obtenir un meilleur contrôle local de la maladie, en particulier pour les lésions de plus de 2 cm [144,145]. La PEI est préférée dans les situations où la lésion tumorale est difficilement traitable par RFA, en particulier les lésions localisées à proximité des gros vaisseaux (les taux de réponse au traitement par RFA sont inférieurs du fait d'une thermoablation insuffisante par refroidissement lié au flux vasculaire, appelé

heat-sink effect) ou des voies biliaires (le risque de séquelles biliaires est plus important après la RFA) [146].

2.2. Traitements palliatifs :

2.2.1. Techniques endovasculaires artérielles:

Les techniques endovasculaires artérielles telles que la chimioembolisation et la radio-embolisation ont pour but le traitement palliatif des CHC de stades avancés (BCLC B et C par thrombose portale tumorale) [147].

2.2.1.1. Description des techniques endovasculaires artérielles :

La vascularisation du parenchyme hépatique dépend du flux veineux porte à 75% et de l'artère hépatique à 25%. Au contraire, celle des lésions tumorales hépatiques est en majeure partie dépendante du réseau artériel hépatique. C'est une particularité qui a permis le développement des techniques intra-artérielles dont le but est de supprimer la vascularisation artérielle de la tumeur tout en délivrant à celle-ci des substances cytotoxiques par cathétérisme sélectif [147].

* Chimioembolisation (TACE) :

La chimioembolisation transartérielle conventionnelle (cTACE) consiste en un cathétérisme sélectif de la ou des branches de l'artère hépatique qui alimentent les lésions tumorales. Une chimiothérapie émulsionnée avec du Lipiodol (un produit de contraste lipophile servant de vecteur à la chimiothérapie) est ensuite administrée par ce cathéter, puis les vaisseaux nourriciers de la tumeur sont embolisés à l'aide de fragments de gélatine résorbables (Gelfoam) ou de microsphères. L'embolisation prolonge la durée d'exposition de la tumeur à l'agent cytostatique et permet d'obtenir une nécrose ischémique. La doxorubicine est l'agent cytotoxique le plus couramment utilisé. Certaines équipes utilisent une association de doxorubicine, cisplatine et mitomycine C. Néanmoins il n'y a pas de preuve de supériorité d'une

chimiothérapie par rapport à une autre. L'idarubicine, par ses caractéristiques favorables in vitro, pourrait être la molécule de référence à l'avenir [148].

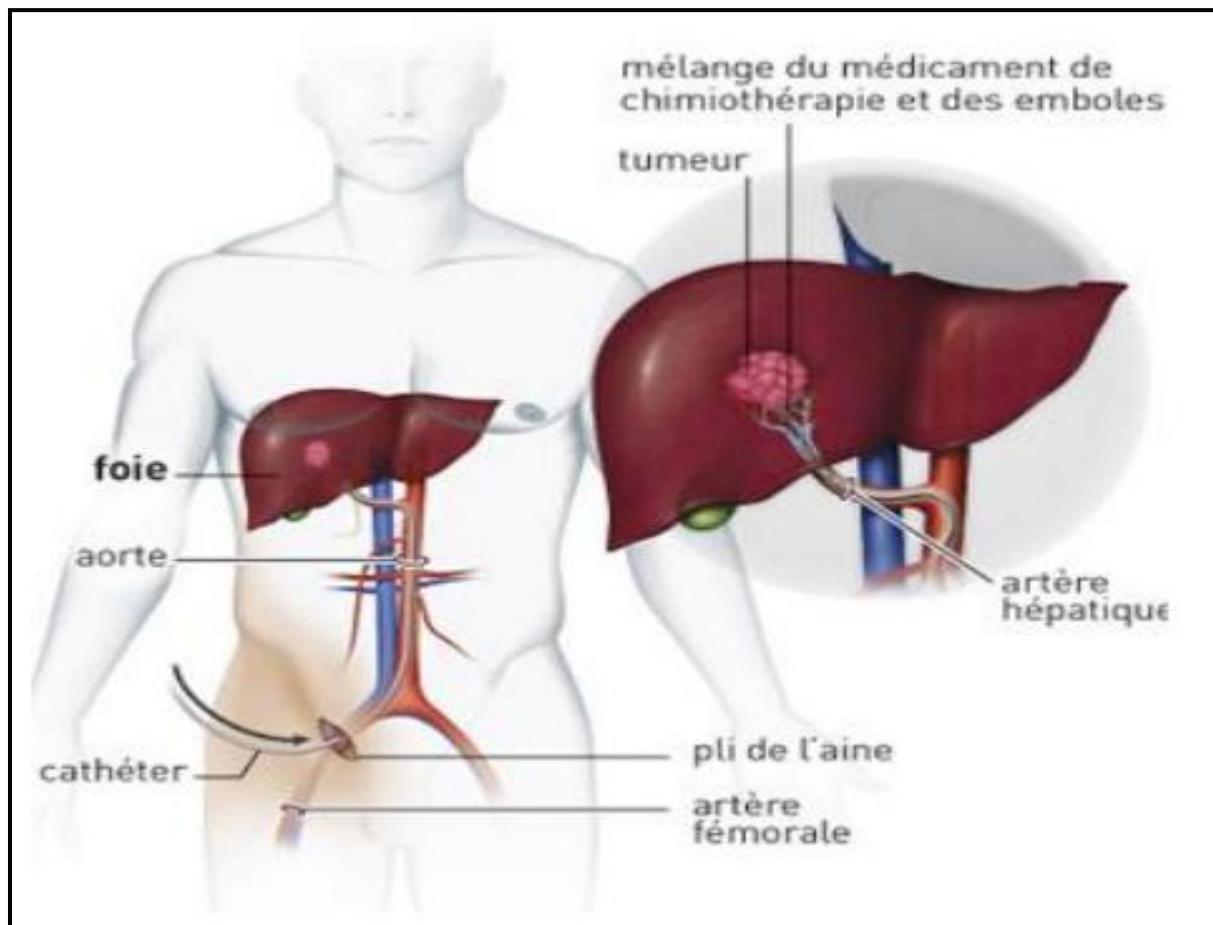


Figure 25 : Technique de chimioembolisation (TACE).

La chimioembolisation transartérielle par billes chargées (DEB-TACE) est une approche plus récente qui consiste en l'injection de microparticules sphériques emboligènes (100 à 300 μ m) chargées d'un agent cytotoxique après cathétérisme sélectif de la ou des branches de l'artère hépatique alimentant la lésion tumorale. Ici aussi, l'agent le plus souvent utilisé est la doxorubicine. Cette substance est relarguée progressivement par les microsphères au sein de la tumeur sur une semaine. L'objectif est d'augmenter la cytotoxicité intratumorale et de diminuer la toxicité systémique de la chimiothérapie. La nécrose tumorale est maximale sept à quatorze jours après le traitement [148].

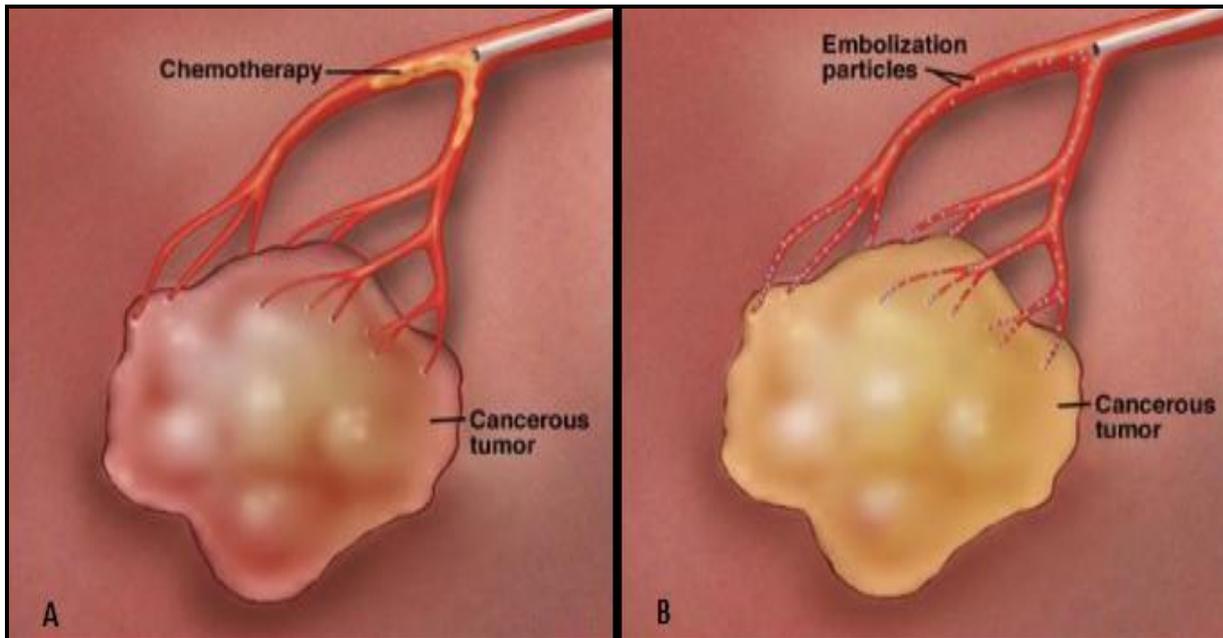


Figure 26 : TACE : A conventionnelle. B par billes chargées.

Les résultats des deux techniques sont globalement identiques mais une étude randomisée de phase II comparant la cTACE et la DEB-TACE a montré une meilleure tolérance par les patients fragiles pour les billes chargées sans diminution de l'effet antitumoral.

Les contre-indications à la chimioembolisation sont essentiellement une thrombose ou une obstruction tronculaire ou lobaire de la veine porte, une encéphalopathie, une cholestase hépatique (bilirubinémie supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale) et une cirrhose hépatique, décompensée avec un score Child-Pugh supérieur à 8 [147].

Les complications les plus fréquentes sont des douleurs de l'hypocondre droit, de la fièvre et des modifications du bilan hépatique (en particulier des transaminases et de la bilirubine). Ces symptômes regroupés sous le terme de syndrome postembolisation sont habituellement limités et durent le plus souvent trois à quatre jours. Pour cette raison, les patients sont hospitalisés pendant quelques jours lors de cette procédure. Plus rarement, une insuffisance hépatocellulaire, souvent réversible (secondaire à une atteinte ischémique du foie

non tumoral), ou un ulcère gastroduodéal (par embolisation involontaire extrahépatique) peuvent survenir. Le taux de mortalité secondaire au traitement de chimioembolisation fluctue entre 2 et 3% (figure 27) [147].

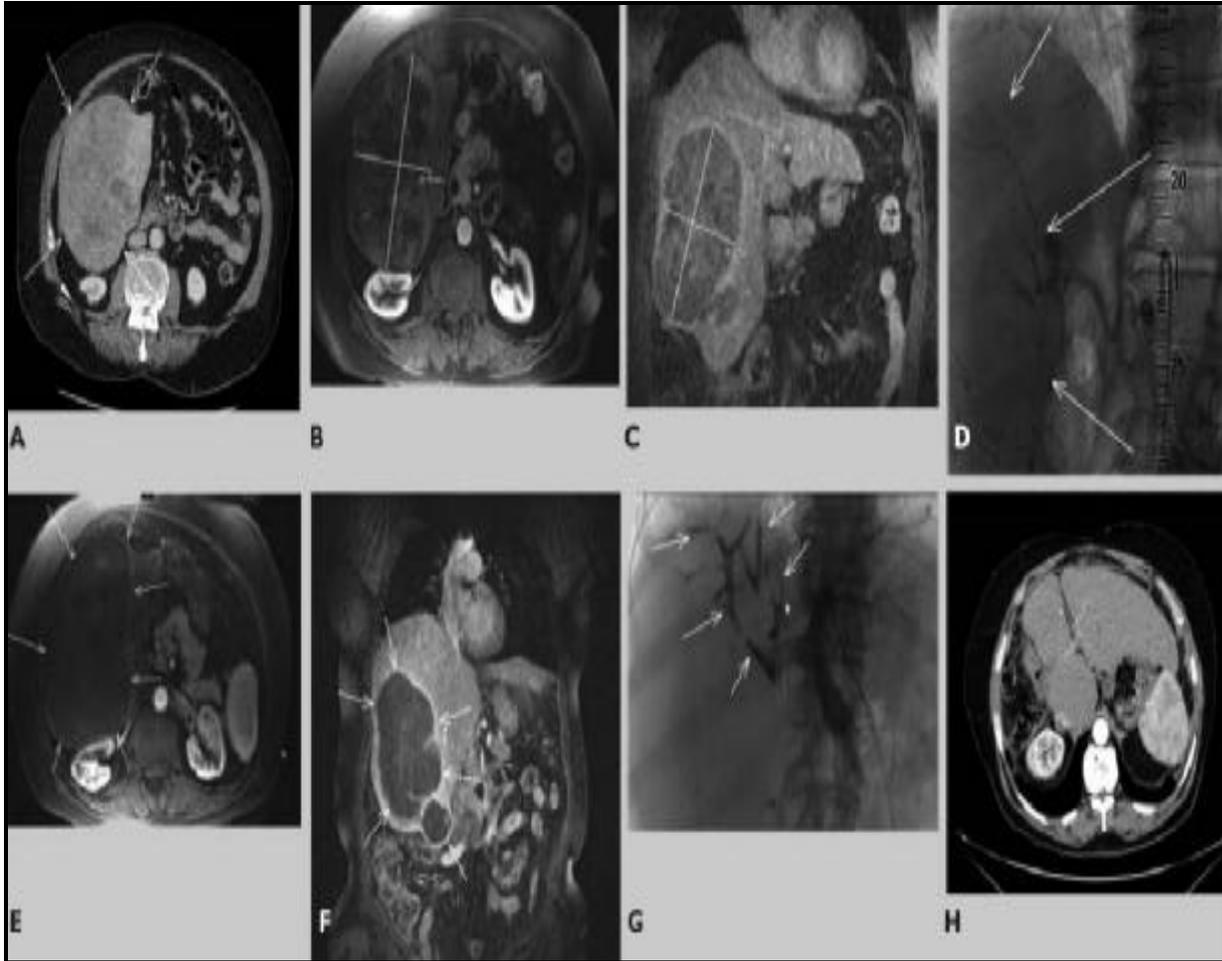


Figure 27 : Traitement par chimioembolisation d'un volumineux CHC [147].

- (A) Volumineux CHC de 12 cm occupant la majeure partie du foie droit à la TDM ;
- (B) Aspect hypervasculaire au temps artériel et (C) lavage du produit de contraste au temps veineux à l'IRM ;
- (D) Cathéter mis en place dans l'artère hépatique droite pour l'injection des particules ;
- (E) Absence de prise de contraste aussi bien au temps artériel (F) que veineux au contrôle IRM réalisé à 1 mois ;
- (G) Embolisation de la branche porte droite à l'aide d'hystoacryl afin d'obtenir une hypertrophie suffisante du lobe gauche avant la résection du lobe droit ;
- (H) Contrôle TDM, à un an de l'hépatectomie droite, démontre l'absence de tumeur au niveau du foie gauche

* Radio-embolisation :

Le CHC est une tumeur radiosensible mais les traitements de radiothérapie externe conventionnelle sont limités par la mauvaise tolérance du parenchyme hépatique non tumoral dès le seuil de 30 Gy.

La *radio-embolisation hépatique (selective internal radiation therapy, SIRT)* consiste en l'administration de substances radioactives: iode-131-lipiodol historiquement et plus récemment de microsphères chargées d'yttrium-90 (⁹⁰Y) par cathétérisme sélectif de la ou des branches de l'artère hépatique vascularisant la tumeur. Ces microsphères émettent essentiellement un rayonnement ionisant bêta- formé d'électrons e- toxiques pour les cellules tumorales, mais dont la pénétration dans les tissus ne dépasse pas 11 mm (2,5 mm en moyenne), ce qui correspond à environ 50 à 200 diamètres cellulaires. Une dizaine de jours avant de procéder à la radio-embolisation, on réalise par radiologie interventionnelle une phase préparatoire avec embolisation des collatérales extrahépatiques de l'artère hépatique. Ensuite, on effectue une simulation de la radio-embolisation par injection des macro-agrégats d'albumine marqués au technetium-99 (⁹⁹Tc-MAA). Une scintigraphie vérifie la distribution de ce traceur dans le foie, ainsi que l'absence de fuite extrahépatique, le degré de shunt pulmonaire et sert de base pour calculer l'activité totale d'yttrium-90 qui devra être administré lors du traitement. Compte tenu du très faible effet embolique de cette technique, lié à la petite taille (20 à 60 mm) des microsphères injectées, elle peut être réalisée chez des patients présentant une thrombose de la veine porte même tronculaire [147,149]. Cette procédure doit être réalisée dans des centres spécialisés par des radiologues interventionnels en étroite collaboration avec les médecins nucléaires (figure 28).

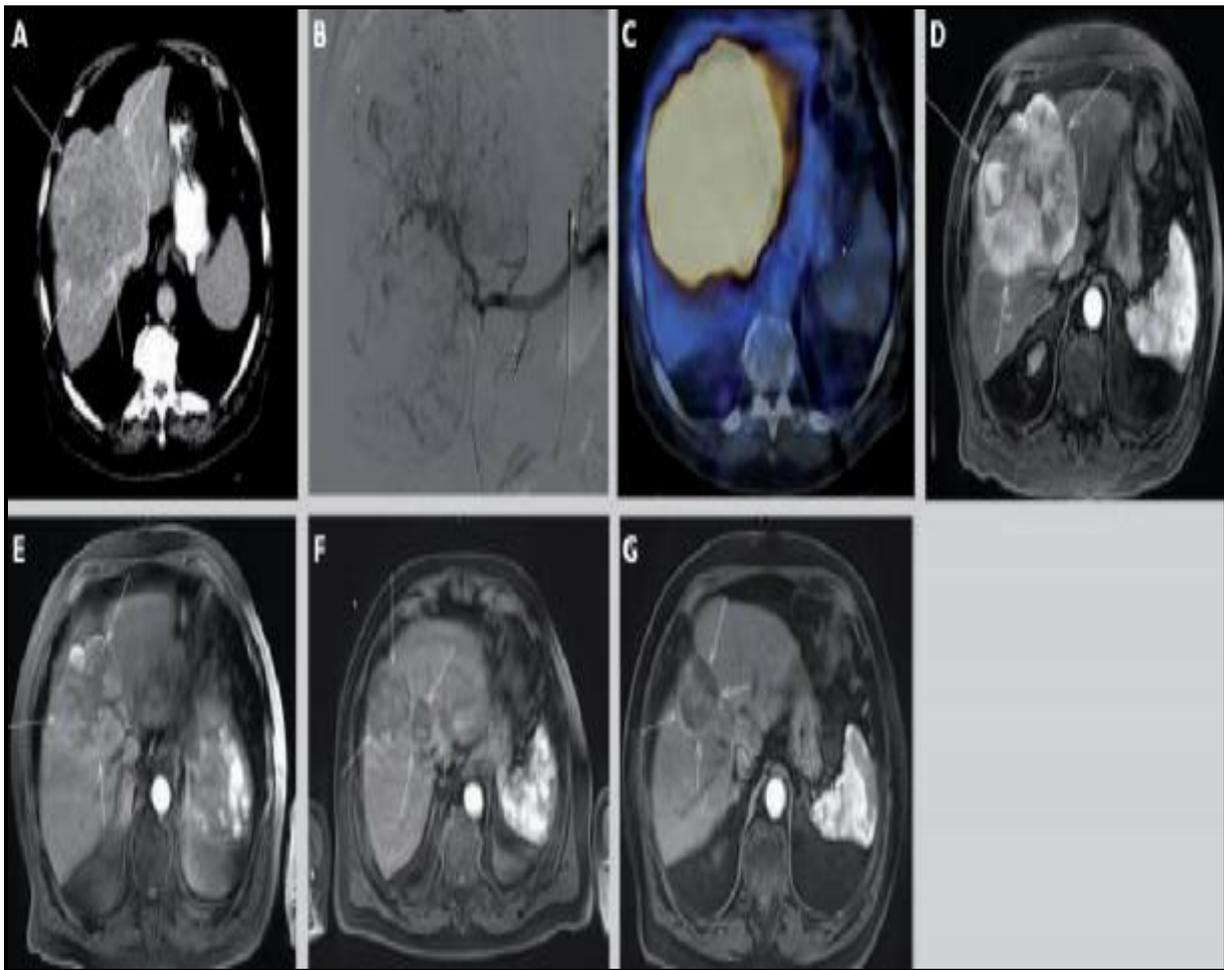


Figure 28 : Traitement par radio-embolisation d'un CHC [147].

- (A) CHC centro-hépatique sur TDM ;
- (B) Microcathéter avancé dans l'artère hépatique ;
- (C) Un SPECT-TDM réalisé immédiatement après l'administration des ^{99}Tc -MAA démontre une très bonne distribution du traceur dans la tumeur, sans fuite extra-hépatique. Dix jours plus tard, lors d'un nouveau cathétérisme, les microbilles chargées en ^{90}Y sont administrées de la même façon que le ^{99}Tc -MAA.
- (D) Le contrôle par IRM réalisé à 2 mois montre toujours une intense prise de contraste au sein de la tumeur ;
- (E) Les contrôles IRM successifs réalisés à 4 mois et (F) 6 mois montrent la diminution progressive de la prise de contraste et de la taille de la tumeur ;
- (G) Le contrôle IRM à 12 mois montre une cicatrice fibreuse sans aucun signe de résidu tumoral.

2.2.1.2. Indications et résultats pour CHC :

Le traitement de chimioembolisation est le traitement palliatif standard des CHC de stade BCLC B (CHC multinodulaire sans invasion macrovasculaire ni extension extrahépatique chez des patients cirrhotiques Child-Pugh A ou B et avec un indice de performance OMS à 0) [147,150]. Il est également utilisé dans le traitement de nodules de CHC non résécables chirurgicalement ni accessibles à une ablation.

La TACE permet d'obtenir une réponse partielle chez 15 à 55% des patients, et retarde significativement la progression tumorale et l'invasion macrovasculaire. La survie médiane des patients présentant un CHC de stade BCLC B après la réalisation de la TACE est d'environ vingt mois contre seize mois sans traitement [150].

La radio-embolisation à l'yttrium-90 a démontré un effet antitumoral et un profil de sécurité satisfaisants. Elle permet d'obtenir un contrôle tumoral dans plus de 80% des cas. Cette technique est actuellement principalement utilisée en cas de thrombose portale tumorale contre-indiquant une TACE. Des études de phase III sont actuellement en cours pour définir sa place exacte dans la prise en charge du CHC (figure 29) [147].

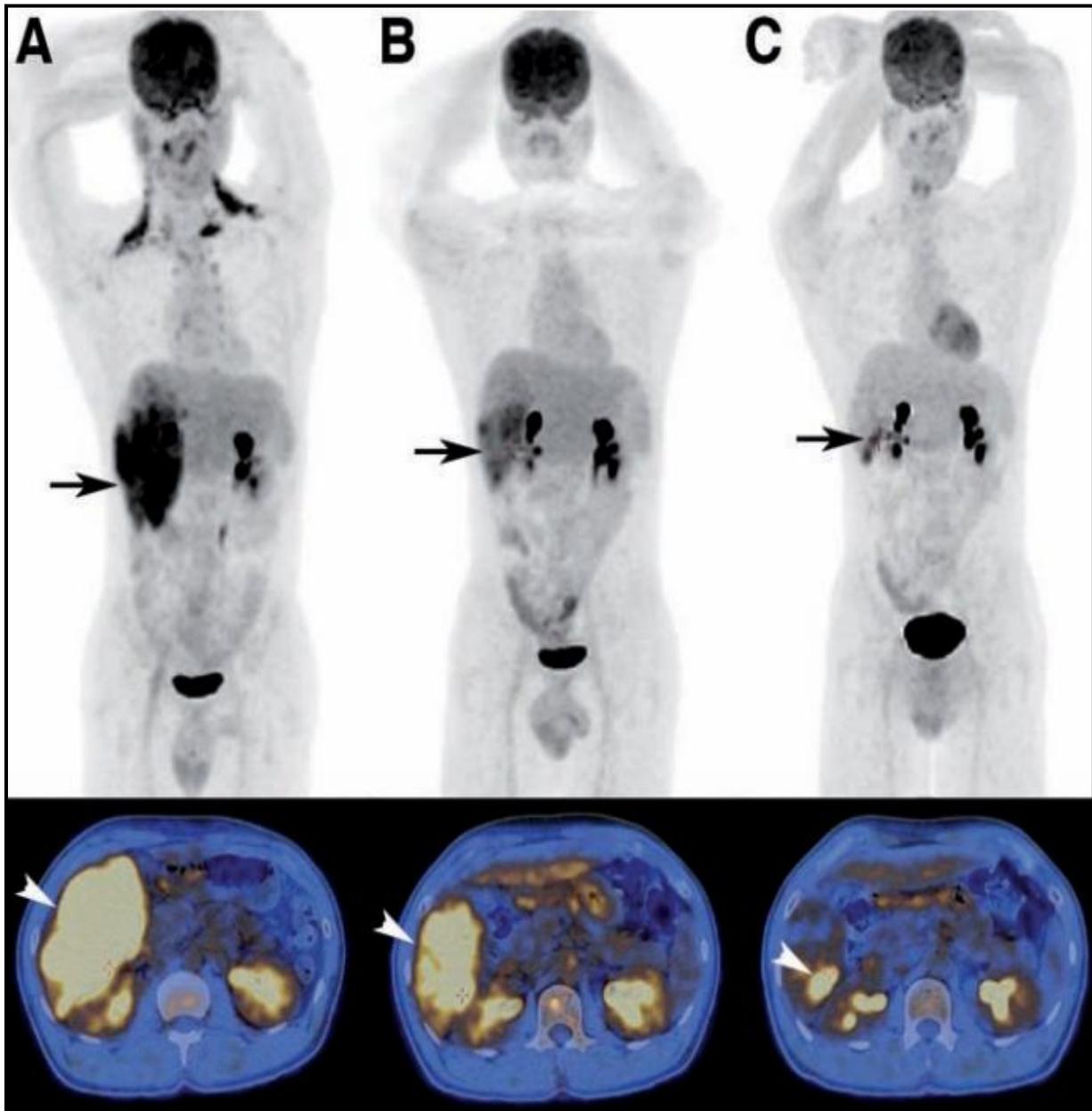


Figure 29 : Evolution au PET/CT d'un CHC du foie droit couvrant la totalité des segments V, VI et partiellement les segments VII, VIII, avec thrombose de la veine porte droite et traité par radio-embolisation puis par chimioembolisation [147].

(A) Avant traitement ;

(B) Réponse partielle 6 semaines post-radio-embolisation ;

(C) Excellente réponse 5 mois post-radio-embolisation et 1 mois post-chimioembolisation du foie droit permettant une hépatectomie droite un mois plus tard. Le patient est stable et en bon état général 30 mois après.

2.2.2. Radiothérapie externe :

Dans le traitement du CHC, l'irradiation hépatique était avant considérée comme dangereuse et inefficace. En effet, la dose maximale pour le foie entier était de 35 Gy par fractions de 2 Gy.

Dans ces dernières années les progrès qu'a connus la radiothérapie avec l'apparition de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (3-DCRT three-dimensional conformal radiotherapy), puis stéréotaxique, ont fait d'elle une thérapie souvent pratiquée, notamment en Asie.

2.2.2.1. Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (3-DCRT) :

La technique d'irradiation de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (3DCRT) utilise des ensembles de données d'imagerie tridimensionnelle pour la détermination précise du volume cible du CHC et des tissus normaux environnants tels que le parenchyme hépatique normal, le rein et le duodénum. La technique utilise plusieurs champs pour irradier de manière précise la tumeur et épargner les tissus normaux.

La 3DCRT a été testé comme une option de traitement alternative pour les patients qui présentent un CHC sur cirrhose non éligibles à des traitements curatifs tels que la résection chirurgicale, la TH et l'ablation par radiofréquence. Trois études (deux phases II et une rétrospective) ont évalué l'efficacité de 3DCRT [151,152].

LA 3DCRT est devenue une approche thérapeutique attrayante pour les patients non éligibles aux traitements curatifs du fait de sa disponibilité, de la possibilité de traiter des lésions multiples de manière non invasive, ainsi que ses résultats favorables dans la littérature [153].

2.2.2.2 Radiothérapie stéréotaxique : stereotactic body radiotherapy (SBRT) :

Les progrès techniques accomplis par la radiothérapie ont pour finalité l'amélioration du rapport bénéfice/risque thérapeutique par une couverture optimale des volumes cibles et une meilleure protection des tissus sains. La prise en compte des mouvements respiratoires (scanographie quadridimensionnelle, approche du gating), un contrôle plus précis des variations de positionnement entre chaque séance (radiothérapie guidée par l'image) présentent pour objectifs d'améliorer la tolérance de l'irradiation. La SBRT est une technique de haute précision délivrant une forte dose en un nombre limité de fractions. Les patients atteints de lésions près des intestins ne sont pas des candidats optimaux pour SBRT car il y a un risque de perforation gastrointestinale et de saignement. Au contraire, SBRT peut être utilisé pour traiter des lésions non soumises à une chirurgie ou à une ablation telles que celles adjacentes aux voies biliaires [154].

L'ensemble des études faites sur la SBRT ont indiqué qu'elle est un traitement sûr et efficace [155], comme le montre le tableau 14. Elle peut être appliquée pour les lésions non éligibles à une chirurgie ou à une ablation percutanée telles que celles situées en sous-diaphragmatique et celles adjacentes aux gros vaisseaux ou à la voie biliaire.



Figure 30 : Machine de radiothérapie stéréotaxique (CyberKnife™).

<http://www.jle.com>

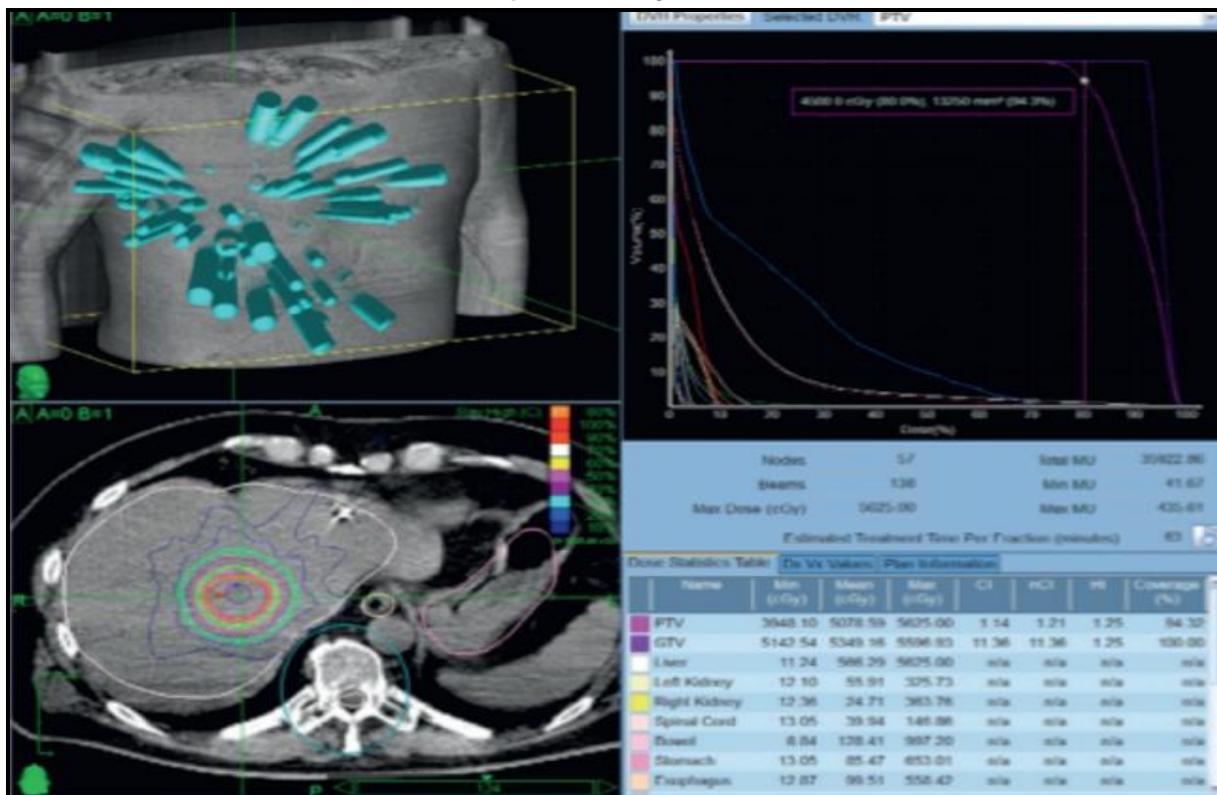


Figure 31: Planing au cours de Radiothérapie stéréotaxique.

<http://www.jle.com>

Tableau 14: Etudes évaluant la radiothérapie stéréotaxique dans le CHC [155].

<i>Référence</i>	<i>Type d'étude</i>	<i>Patients (n)</i>	<i>Volume moyen de la tumeur</i>	<i>Dose/Nombre de fraction</i>	<i>Suivi médian (mois)</i>	<i>Contrôle local</i>
<i>Cárdenes 2010</i>	Prosp Phase I	17	34 ml (8-95)	CP-A : 36-48Gy/3fr CP-B : 40 Gy/5fr	24 (10-42)	100%(1an)
<i>Louis 2010</i>	Retro	25	48 ml (7-363)	45 Gy/3 fr	12.7 (1-24)	95% (1an)
<i>Kwon 2010</i>	Retro	42	15ml (3-82)	30-39 Gy/3 fr	28.7 (8.4-49.1)	72% (1an) 67%(3ans)
<i>Seo 2010</i>	Retro	38	40.5 ml (11-464)	33-57 Gy/3-4 fr	15 (3-27)	66% (2 ans)
<i>Andolino 2011</i>	Retro	60	29ml (2-12) 3.2cm (1-6.5)	CP-A : 44 Gy/3fr CP-B : 40 Gy/5fr	27 (2-52)	90% (2ans)
<i>Huang 2012</i>	Retro	36	4.4 cm (1.1-12)	37(25-48) Gy/ 4-5 fr	14 (2-35)	88% (1 an) 75% (2ans)
<i>Bae 2013</i>	Retro	35	131ml (21-2189)	45 (30-60) Gy/ 3-5fr	14 (1-44)	69% (1ans) 51% (3ans)
<i>Bujold 2013</i>	Prosp Phase I/ II	102	117 ml (1-1913) ± 7.2 cm (1.4-23.1)	36 (24-54) Gy/6 fr	31 (2-36)	87% (1an)
<i>Xi 2013</i>	Retro	41	65 mL (± 48)	36 (30-48) Gy/6 fr	10 (4-25)	95%(1an)
<i>Sanuki 2014</i>	Retro	185	8 ml (1.5-65)	CP-A : 40 Gy/5 fr CP-B : 35 Gy/5 fr	24 (3-80)	91% (3ans)

Prosp : Prospective; *Retro*: Retrospective *fr* : Fraction; *CP*: Child-Pugh class of liver disease.

2.2.3. Traitement médical :

La prise en charge médicale du CHC ne s'adresse qu'aux patients atteints d'une tumeur dite « évoluée » de classe C dans la classification de BCLC, c'est-à-dire aux CHC avec extension extrahépatique veineuse, ganglionnaire ou métastatique viscérale à distance. Jusqu'à l'avènement d'un antiangiogénique (le sorafénib), aucune thérapie systémique n'avait démontré d'efficacité significative sur l'histoire naturelle du carcinome hépatocellulaire et sur le devenir des patients [156].

2.2.3.1. Antimitotiques :

Le carcinome hépatocellulaire est une tumeur résistante aux agents antimitotiques (Doxorubicine, 5 Fluoro-uracil, Gemcitabine, sels de platine ...) avec lesquels les taux de réponse tumorale et de survie sont décevants. Ces échecs peuvent être expliqués, au moins en partie, par l'hyperexpression des gènes codant pour les protéines du système multidrug resistance (MDR) [156].

2.2.3.2. Hormonothérapie :

Des modèles animaux et des études chez l'homme ont suggéré une dépendance du CHC vis-à-vis des hormones sexuelles, et plus particulièrement des estrogènes. La présence de leurs récepteurs dans les cellules tumorales a stimulé de nombreux essais randomisés, notamment avec le Tamoxifène (antioestrogène capable d'inhiber expérimentalement la prolifération hépatocytaire), pour un résultat finalement négatif. D'autres études ont été menées sur l'hormonothérapie (notamment analogue de la luteinising hormone releasing hormone [triptoréline] et anti androgène [flutamide]) ont aussi confirmé qu'aucun bénéfice de survie n'a été enregistré chez les patients sous hormonothérapies [156-157].

La présence de récepteurs à la somatostatine à la surface des hépatocytes tumoraux et non tumoraux a stimulé aussi de nombreux essais avec un analogue de la somatostatine, l'octréotide qui n'a démontré que peu d'effet en matière de régression tumorale, son mode d'action n'étant probablement qu'un simple ralentissement de la cinétique tumorale. Les résultats d'autres études ont mis en évidence l'inefficacité des dérivés de la somatostatine et ont mené à conclure de l'inefficacité des dérivés de la somatostatine [158].

2.2.3.3. Immunothérapie :

L'immunothérapie à visée antitumorale est actuellement en plein essor avec notamment l'arrivée d'anticorps monoclonaux dirigés contre des molécules clés de l'immunosuppression telles que le récepteur cytotoxique T lymphocyte -4 (CTLA-4) et le couple ligand/récepteur Programmed cell Death 1 Ligand 1/Programmed cell Death 1 (PD-L1/ PD-1) appelés checkpoints immunologiques (figure 32) [159].

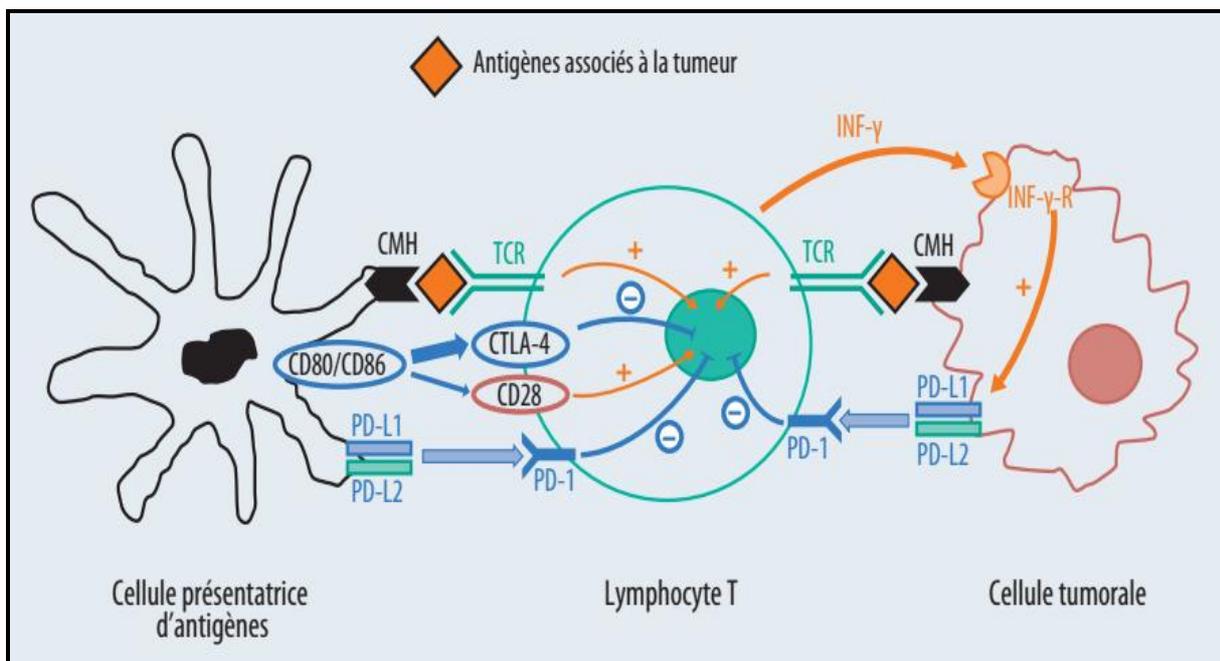


Figure 32 : Interactions entre cellules présentatrices d'antigènes, lymphocyte T et cellules tumorales [159].

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ;

CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 ;

IFN γ : interféron gamma ;

IFN γ -R : récepteur de l'interféron gamma ;

PD-1 : Programmed cell Death receptor ;

PD-L1/2 : Programmed cell Death Ligand 1/2 ;

TCR : T Cell Receptor.

Le foie est un organe singulier sur le plan immunitaire avec une immunotolérance particulièrement développée dont la dérégulation semble impliquée dans la carcinogenèse hépatique. Du fait de ces caractéristiques, le CHC pourrait être un excellent candidat aux nouvelles immunothérapies antitumorales telles que les inhibiteurs de checkpoints immunologiques avec, en chefs de file, les anticorps anti-CTLA-4 et les anti-PD-1. Leur tolérance et leur efficacité doivent cependant être évaluées compte tenu du contexte immunologique hépatique particulier et de l'association fréquente à une insuffisance hépatocellulaire.

À l'heure actuelle, seuls les résultats finaux d'essai pour le trémelimumab sont disponibles, Il s'agit d'une étude phase II qui a été réalisée sur 21 patients porteurs d'un CHC avancé, elle a montré une réponse partielle et une stabilité tumorale chez respectivement 3 et 10 patients sur les 17 évaluables, ainsi qu'un temps avant progression de 6,48 mois [160].

De nombreux autres essais de phase II ou III sont en cours de réalisation pour évaluer les thérapies anti-CTLA-4, anti-PD-1 et autres, en mono-, bithérapie ou en association avec des stratégies locorégionales de traitement du CHC.

2.2.3.3. Thérapies ciblées :

* Sorafénib :

Ø Présentation :

Le sorafénib est un inhibiteur de plusieurs protéines à activité sérine/thréonine kinase et de récepteurs à activité tyrosine-kinase. Il a un rôle anti-prolifératif sur les cellules tumorales du carcinome hépatocellulaire en inhibant la voie Raf (rapidly accelerated fibrosarcoma) /MEK (mitogen-extracellular signalregulated kinase) / ERK (extracellular signal-regulated kinase) également appelée voie de signalisation MAP kinase. Le sorafénib intervient en inhibant l'activité sérine/thréonine kinase de C-Raf et B-Raf. Il a de plus été démontré que le

sorafénib induisait l'apoptose cellulaire en réduisant la phosphorylation d'eIF4E, en diminuant les taux intracellulaires de Mcl-1, et en inhibant les récepteurs des facteurs de croissance FTL-3 et c-KIT [161]. Il a également un rôle antiangiogénique en ciblant des récepteurs à activité tyrosine kinase tels que les VEGFR-2/-3 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) et le PDGFR- β (Platelet Derived Growth Factor Receptor β). Le sorafénib induit par ailleurs l'inhibition de la synthèse du facteur HIF-1 α (hypoxia inducible-factor 1 α) [162]. La plupart de ces niveaux d'action sont illustrés dans la figure 33. Les effets directs du sorafénib sur la survie des cellules tumorales ne sont cependant pas encore clairement identifiés.

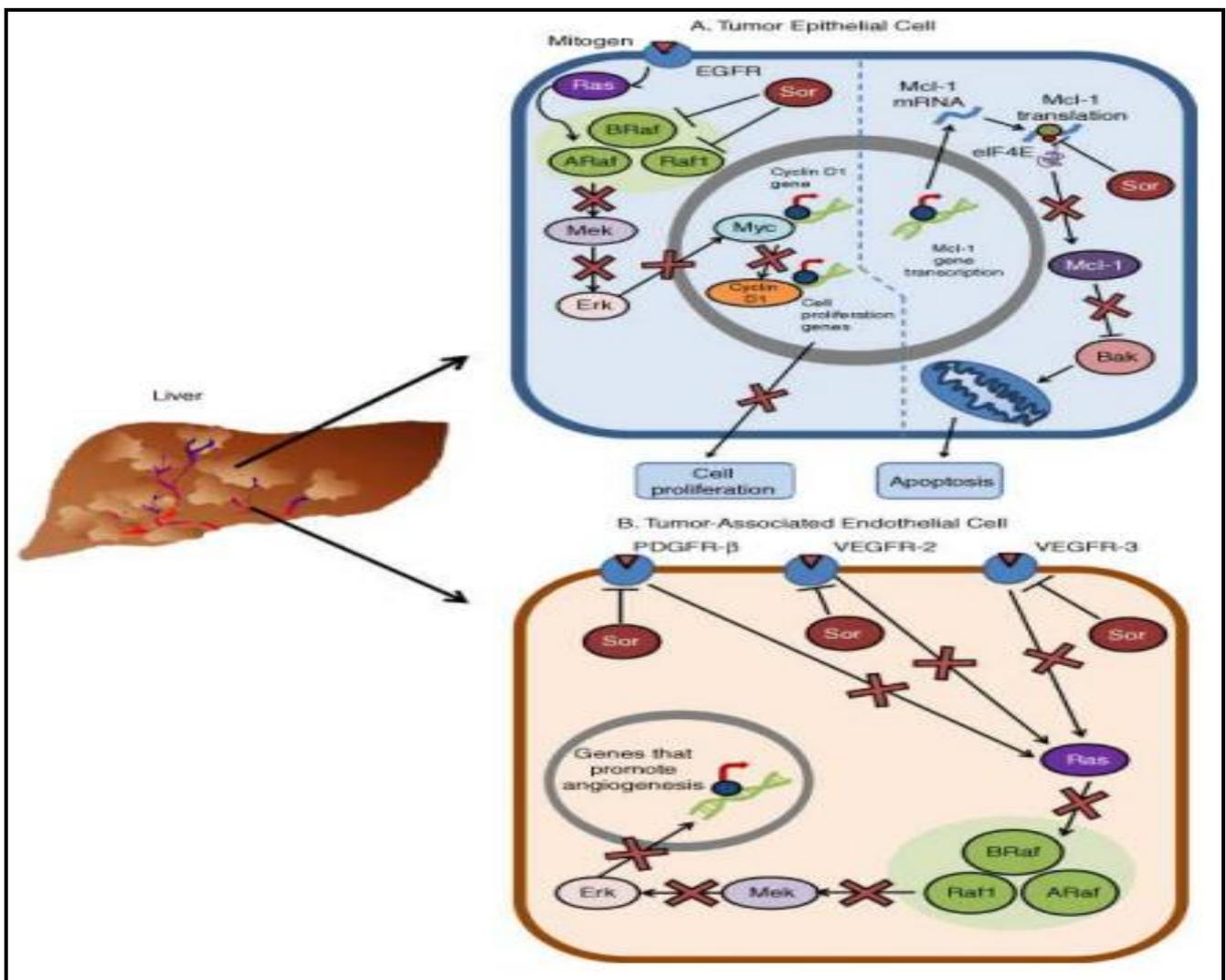


Figure 33 : Modes d'action du sorafénib sur les cellules tumorales et les cellules endothéliales [162].

Ø Efficacité :

° *Les deux études « phares »: les essais SHARP et ASIA-PACIFIC :*

Deux études de phase III ont montré l'efficacité du sorafénib en monothérapie et l'ont placé en tant que traitement de référence chez les patients ayant un CHC avancé : l'étude SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) et l'essai ASIA-PACIFIC.

En 2008, les résultats de l'étude internationale SHARP ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine*. Cette étude prospective, randomisée, en double aveugle a étudié l'efficacité et la tolérance du sorafénib versus placebo chez 602 patients atteints d'un CHC avancé, avec un état général conservé (OMS 0-2) et une cirrhose compensée (Child-Pugh A), naïfs de tout traitement systémique pour leur CHC. L'étude a été interrompue après la deuxième analyse intermédiaire en raison d'un bénéfice démontré pour le groupe sorafénib versus le groupe placebo en terme de survie globale (médiane à 10,7 mois versus 7,9 mois respectivement, $P < 0,001$) et de survie sans progression radiologique (5,5 mois versus 2,8 mois, $P < 0,001$). Toutefois, dans cette étude, le taux de réponse objective définie par les critères radiologiques RECIST était bas dans le bras sorafénib, aux alentours de 2%, et la survie sans progression symptomatique n'était pas diminuée chez les patients traités par sorafénib.

L'essai ASIA-PACIFIC a confirmé le bénéfice en terme de survie globale et de survie sans progression radiologique chez les patients traités par sorafénib versus placebo dans le CHC (51) (survie globale: 6,5 mois versus 4,2 mois et survie sans progression : 2,8 versus 1,4 mois). On peut constater que les durées de survie globale et de survie sans progression radiologique étaient inférieures à celles retrouvées dans l'essai SHARP, ceci étant vraisemblablement imputable aux divergences concernant la population étudiée et les caractéristiques de la pathologie

entre les deux études. L'étude ASIA-PACIFIC était également une étude internationale de phase III, randomisée, en double aveugle et a inclus 226 patients présentant un carcinome hépatocellulaire avancé. Tout comme l'essai SHARP, les patients avaient une cirrhose Child-Pugh A. Cependant, comparativement à l'essai mené par Llovet, les patients étaient plus jeunes, en moins bon état général, et présentaient un CHC globalement plus avancé. Par ailleurs, l'étiologie sous-jacente du CHC était différente avec une majorité de patients présentant une hépatite B chronique, l'étude ayant été menée en Chine, Corée et Taiwan. Quatre vingt pour cent des patients inclus avaient bénéficié précédemment de thérapies locorégionales telles que la chimioembolisation [161,162].

° *Efficacité du sorafénib chez les patients présentant une cirrhose décompensée :*

L'efficacité du sorafénib chez les patients présentant une cirrhose Child-Pugh B est moins bien connue. En 2011, Pinter et ses collègues ont montré dans une étude rétrospective que le traitement par sorafénib procurait le même bénéfice clinique chez les patients Child-Pugh B que chez les patients Child-Pugh A, avec un gain de survie globale d'environ 3 mois. Une étude de phase II qui a inclus 28% de patients Child-Pugh B a montré une efficacité comparable du sorafénib chez les patients Child-Pugh A ou B en termes de survie sans progression radiologique. Enfin, les résultats d'une étude française prospective, cas-témoins, incluant 120 patients dont 20 patients Child-Pugh B allaient dans le même sens que les deux études précédemment décrites. On notait en effet dans cette étude que le temps de survie sans progression symptomatique ne différait pas de manière significative selon le score de Child-Pugh. D'après ces études, l'activité anti-tumorale du sorafénib semble donc peu affectée par le stade de la maladie hépatique sous-jacente. Cependant, il est important de noter que la survie globale chez les patients

présentant un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose décompensée (Child-Pugh B ou C) et traités par sorafénib reste médiocre et inférieure aux patients Child-Pugh A : 3,2 mois versus 9,4 mois dans l'étude d'Abou-alfa et 4,5 mois versus 13 mois dans l'étude de Hollebecque et al. Ceci est à prendre en considération lorsque la question se pose d'instaurer un traitement par sorafénib chez un patient Child-Pugh B, ce traitement étant coûteux et non dénué d'effets secondaires.

° Efficacité du sorafénib en conditions réelles de pratique clinique :

Plus récemment, une étude prospective italienne a évalué l'efficacité du sorafénib dans le CHC avancé en conditions réelles de pratique clinique. Encore une fois, la majorité des patients inclus avait une cirrhose compensée (83,5% étaient Child-Pugh A). La progression radiologique était évaluée grâce aux critères modified RECIST, qui sont actuellement les critères recommandés pour l'évaluation de la réponse du CHC aux différents traitements référencés. Dans cette étude, on notait un temps médian de survie sans progression radiologique de 12 mois et de survie globale de 13 mois. Après 3 mois de traitement par sorafénib, le taux de contrôle de la maladie était de 70,6% (réponse complète dans 2,6% des cas, réponse partielle dans 30,8% des cas et maladie stable dans 37,2% des cas) [163].

Ø Tolérance :

° Profil de tolérance chez les patients Child-Pugh A :

Dans l'étude SHARP, la tolérance du sorafénib chez les patients Child-Pugh A était acceptable. On notait plus d'effets secondaires dans le groupe sorafénib que dans le groupe placebo (80% vs 52%) avec une majorité d'effets secondaires peu graves (grade 1 et 2), survenant dans les 6 premières semaines de traitement et réversibles à l'arrêt du traitement. Les principaux effets secondaires constatés dans le groupe sorafénib étaient une diarrhée (39%), un syndrome main-pied (21%), une alopecie (14%), une anorexie (14%) et une perte de poids (9%). Les principaux effets

secondaires conduisant à l'arrêt du sorafénib étaient des effets secondaires gastro-intestinaux (6%), l'asthénie (5%) et l'altération de la fonction hépatique (5%). Le taux d'effets secondaires graves (grade 3 et 4) était similaire dans le groupe placebo et le groupe sorafénib. En conditions réelles de pratique clinique, Di Costanzo et ses collègues ont retrouvé des profils de tolérance similaires, cette étude portant également sur une majorité de patients Child-Pugh A. Encore une fois, la majorité des effets secondaires était de gravité modérée (grade 1 et 2). L'asthénie était constatée dans 43% des cas, conduisant à une diminution de la posologie du sorafénib dans 7% des cas et à une interruption de traitement dans 3,4% des cas. Le syndrome main-pied était également fréquent, constaté chez un quart des patients, et conduisant à une réduction des doses dans 12% des cas. Dans cette étude, le syndrome main-pied était le plus souvent peu sévère (seulement deux cas de grade 3 décrits), gérable avec des traitements locaux ou par réduction des doses, et n'a jamais été à l'origine d'un arrêt définitif du sorafénib. Les autres effets secondaires les plus fréquents étaient l'anorexie (40%), la diarrhée (39%), la perte de poids (24%), la survenue d'un ictère (18%), des nausées (16%), la survenue d'une hypophosphorémie (16%), l'hypertension artérielle (14%) et la dysgeusie (14%). Hormis la survenue d'un ictère, tous ces effets secondaires étaient dans la très grande majorité des cas peu graves. A noter que dans cette étude, des hémorragies digestives ont été rapportées chez 11 patients (10%). Le plus souvent il s'agissait d'un effet secondaire grave, et au moins 4 de ces hémorragies digestives ont été reliées à des lésions oeso-gastriques d'hypertension portale [162].

° Profil de tolérance chez les patients présentant une cirrhose décompensée :

Le profil de tolérance du sorafénib chez les patients Child-Pugh B et C est considéré comme médiocre. Une étude prospective réalisée chez 34 patients dont 44% de patients Child-Pugh B et 12% de patients Child-Pugh C avait retrouvé un risque d'aggravation de la fonction hépatique plus important chez les patients Child-Pugh B/C que chez les patients non cirrhotiques ou Child-Pugh A ($P=0,036$). De plus, les effets secondaires sévères 38 (grade 3 et 4) étaient plus fréquents chez les patients Child-Pugh C (20%) et B (26%) que chez les patients Child-Pugh A (15%). A l'opposé, dans l'étude cas-témoin de Hollebecque publiée en 2011, le taux de survenue d'effets secondaires ainsi que les taux d'arrêt définitif du traitement par sorafénib n'étaient pas corrélés au score de Child-Pugh. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires afin de mieux évaluer le profil de tolérance du sorafénib chez les patients Child-Pugh B ou C compte tenu du faible effectif de ces patients dans les deux études précédemment décrites. Récemment, la première analyse intérim du GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcision in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib) conduite chez 479 patients provenant de 39 pays, tend à montrer un profil de tolérance comparable selon le score de Child-Pugh, avec toutefois des effets secondaires, tous grades confondus, légèrement plus fréquents chez les patients Child-Pugh B (91%) que les patients Child-Pugh A (84%). La fréquence des effets secondaires de grade 4 était similaire quelque soit le score de Child-Pugh [161,162].

* Régorafénib :Ø Présentation :

Le régorafénib inhibe une plus grande gamme de cibles « tyrosine-kinase » impliquées dans la régulation de l'angiogenèse et de la signalisation oncogénique que d'autres inhibiteurs de l'angiogenèse comme le bévacizumab et l'aflibercept ou d'autres ITK comme le sorafénib. En le comparant à ces agents, le régorafénib inhibe un certain nombre de cibles angiogéniques spécifiques dont le VEGFR-1, -2 et -3, mais aussi TIE2 et les récepteurs à tyrosine-kinase PDGFR et FGFR-1. De plus, le régorafénib semble être un inhibiteur de kinases oncogéniques (BRAF V600E, RET, RAF-1 et KIT) plus puissant que le sorafénib [164].

Ø Efficacité :

Le régorafénib a été évalué contre placebo dans une étude de phase III en seconde ligne chez les patients porteurs d'un CHC résistant au sorafénib : l'étude RESORCE. Les patients devaient avoir bien toléré le sorafénib en première ligne et devaient avoir une fonction hépatique conservée, Child-Pugh A.

Les résultats viennent d'être publiés dans le lancet au mois janvier 2017. Le régorafénib a atteint son objectif en augmentant la médiane de survie globale par rapport au placebo (10,6 versus 7,8 mois ; HR = 0,63 ; IC 95 : 0,50-0,79, $p < 0,001$), mais aussi la survie sans progression (3,1 versus 1,5 mois ; HR = 0,46 ; IC 95 : 0,37-0,56 ; $p < 0,001$), le taux de réponse (10,6 versus 4,1 % ; $p = 0,009$) et le taux de contrôle de la maladie (65,2 versus 36,1 % ; $p < 0,001$) (Figure 34-36) [165,166].

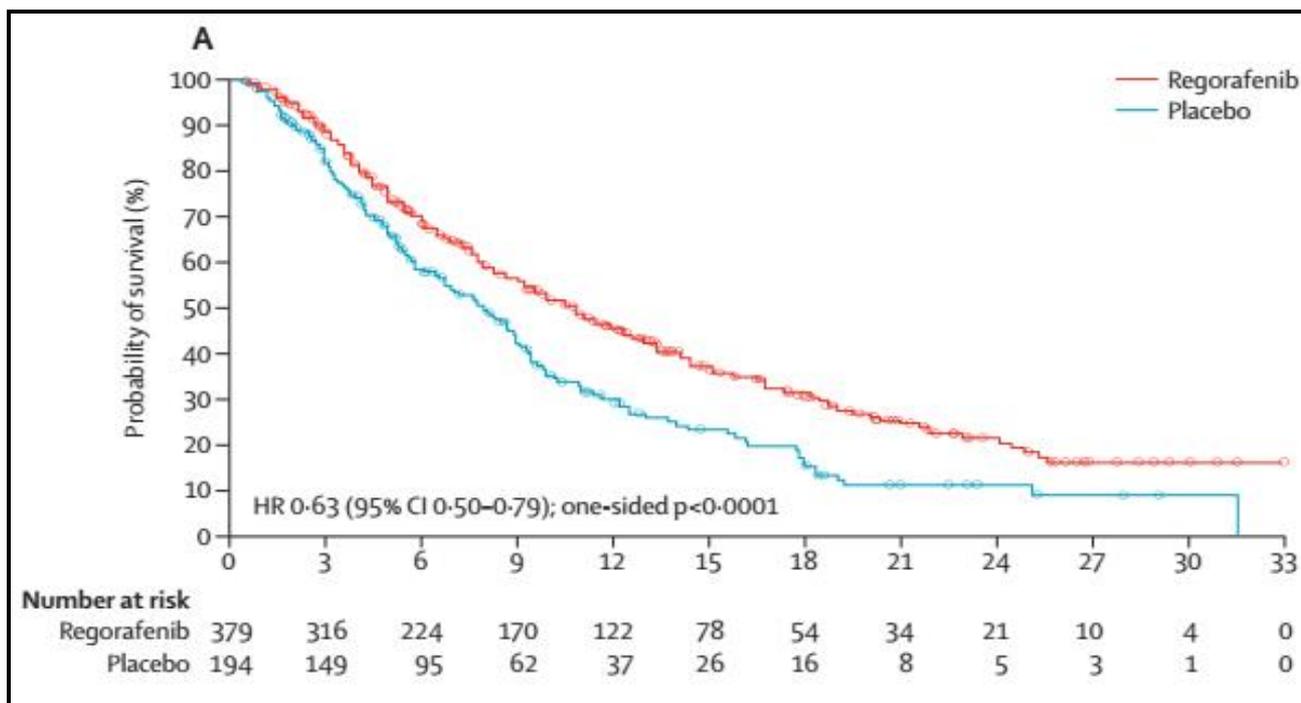


Figure 34 : Courbe de survie des patients randomisés au régorafénib ou un placebo (Essai RESORCE) [166.]

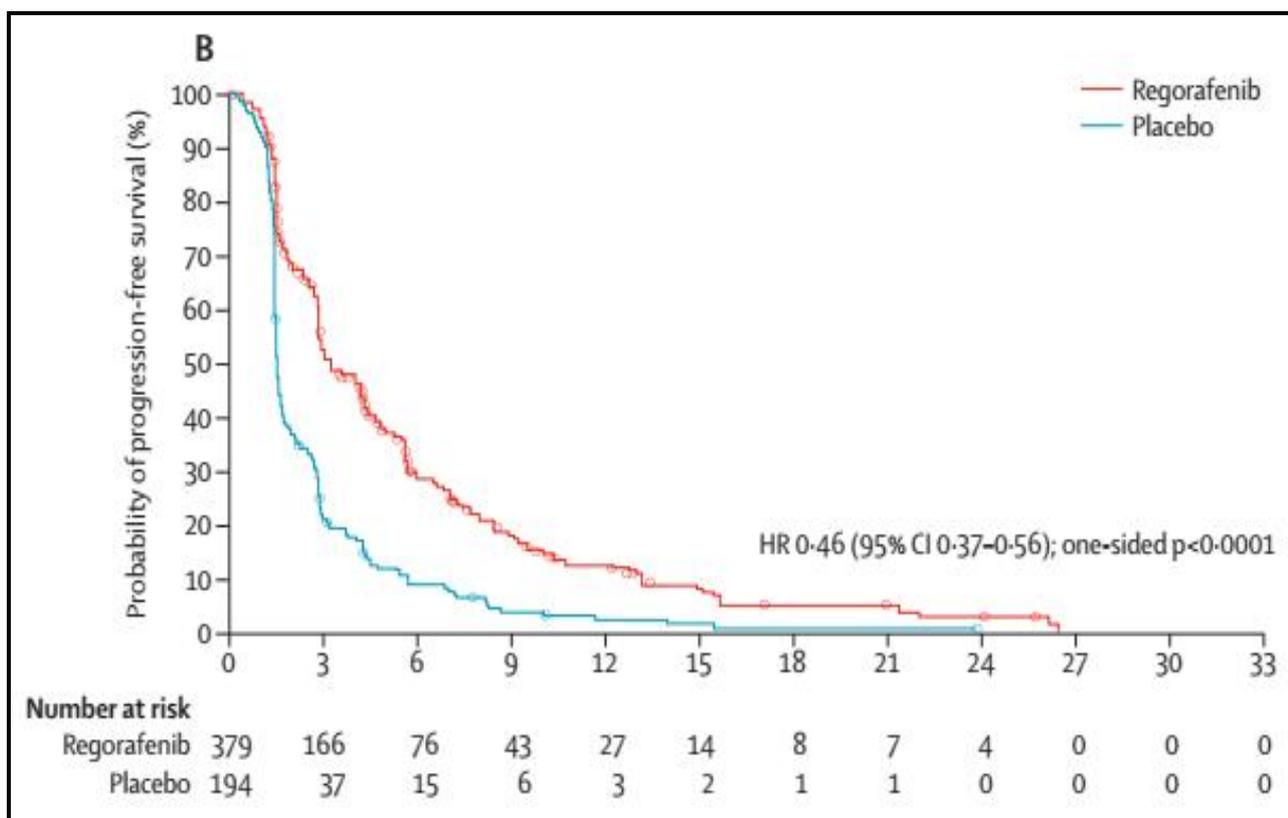


Figure 35 : Courbe de survie sans progression des patients randomisés au régorafénib ou un placebo (Essai RESORCE) [166.]

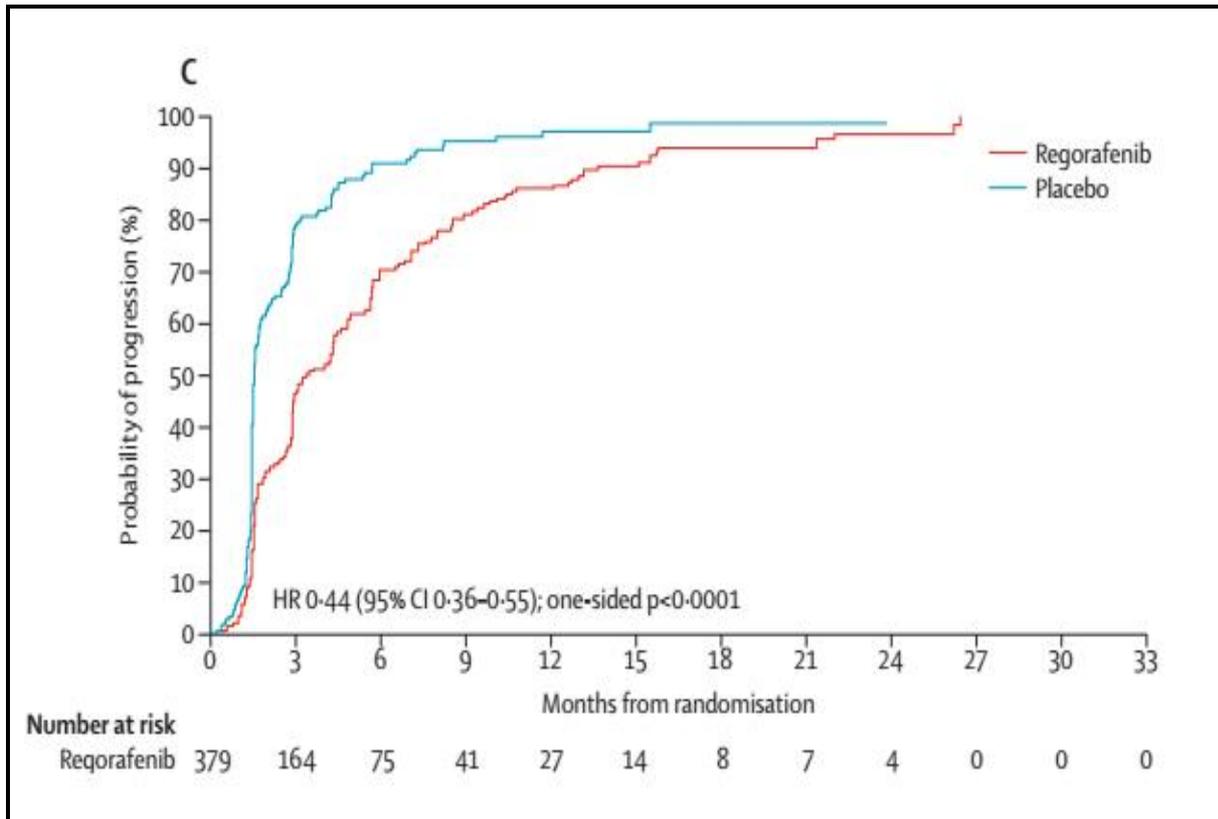


Figure 36 : Courbe de temps jusqu'à progression des patients randomisés au régorafénib ou un placebo (Essai RESORCE) [166].

Ø Tolérance :

Le taux d'effets indésirables de grade 3-4 était de 67 % pour le régorafénib, contre 39 % pour le placebo). Ils ont abouti à un arrêt définitif du régorafénib ou du placebo chez respectivement 10 % et 4 % des patients. La qualité de vie a été évaluée par 5 questionnaires : 3 d'entre eux (EQ-5D index, EQ-5D VAS, FACT-G) n'ont retrouvé aucune différence statistique entre le régorafénib et le placebo ; pour les 2 autres (Fact-Hep Total et Trial Outcome Index), les résultats du régorafénib étaient inférieurs à ceux du placebo ; mais ces études n'ont pas été cliniquement pertinentes car les différences ne dépassaient pas le seuil minimal clinique [165].

* Autres thérapies ciblées :

Plusieurs essais cliniques ayant évalué de nouvelles molécules dans le CHC ont été négatives [164] :

- Sunitinib en première ligne versus sorafénib,
- Brivanib en première ligne versus sorafénib et en seconde ligne versus placebo,
- Evérolimus en seconde ligne versus placebo,
- Ramucirumab à un placebo en seconde ligne après sorafénib.

3. Indications :

La stratégie thérapeutique doit prendre en compte les caractéristiques tumorales, mais également la fonction hépatique sous-jacente, puisque plus de 80 % des CHC surviennent sur cirrhose. La prise en charge est donc nécessairement pluridisciplinaire et experte. Des algorithmes thérapeutiques ont été développés pour déterminer le plan de traitement, intégrant des paramètres tumoraux, hépatiques et l'état général du patient [88, 167,168].

Schématiquement, il existe 4 situations en pratique clinique (figure 37):

- Ø Les tumeurs accessibles à un traitement curatif (résection, destruction percutanée, transplantation),
- Ø Celles accessibles à un traitement locorégional palliatif (chimioembolisation),
- Ø Celles justifiant un traitement systémique palliatif (sorafénib, régorafénib),
- Ø Et enfin celles relevant de soins symptomatiques du fait de leur extension massive ou d'une altération sévère de la fonction hépatique.

3.1. CHC sur cirrhose :

3.1.1. CHC curable (stade 0, A) :

3.1.1.1. Cirrhose Child-Pugh A :

Ø En l'absence de contre-indication à la TH :

- Référer à un centre de transplantation, trois options :

- a) mise sur liste d'attente sans traitement néo adjuvant si le délai d'attente prévisible est court ;
- b) traitement local et mise sur liste d'attente ;
- c) traitement local à visée curative (destruction percutanée ou résection), transplantation «de sauvetage» discutée en cas de récurrence, option à privilégier en cas de CHC inférieur à 2-3 cm de diamètre.

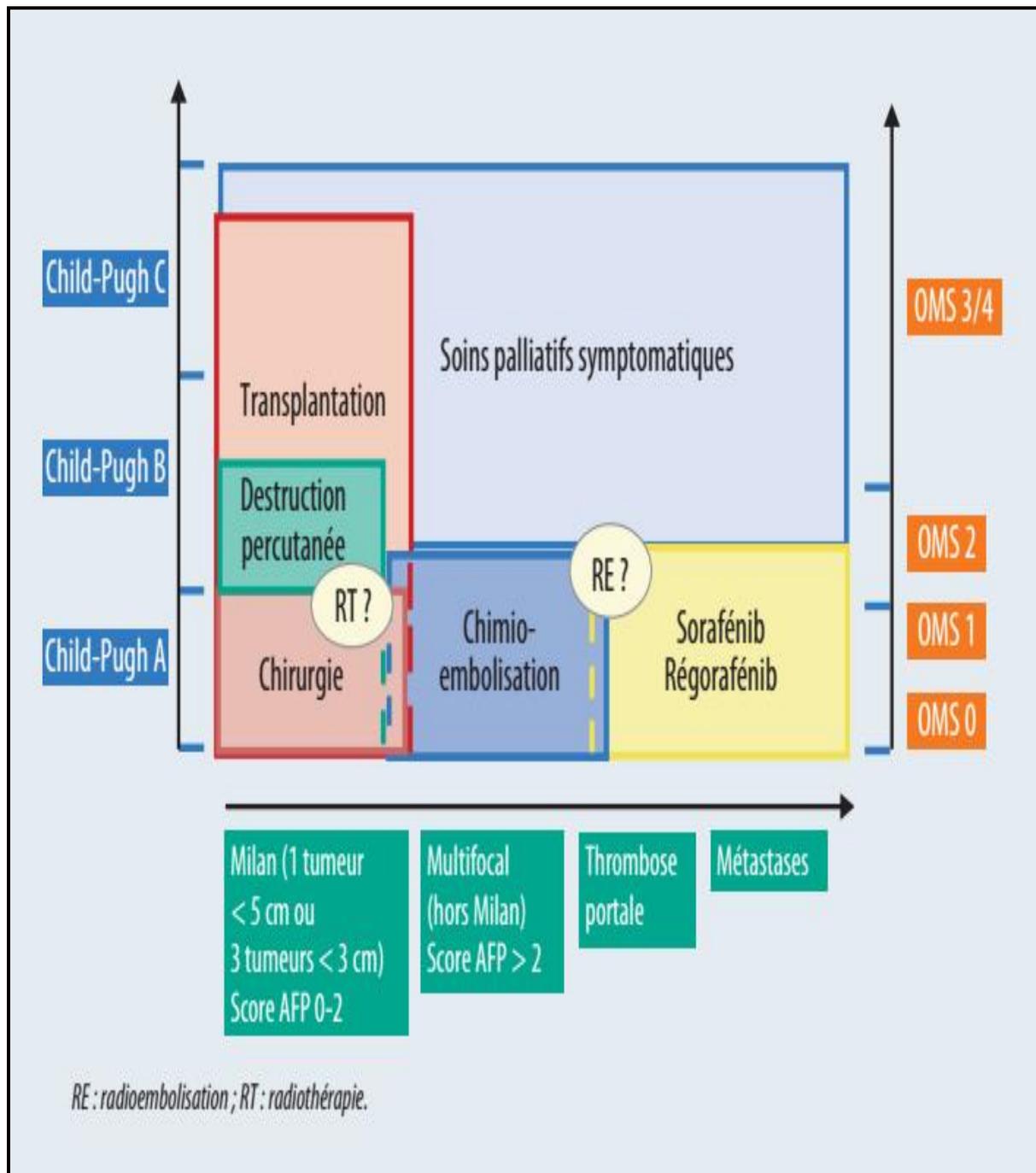


Figure 37 : Choix des traitements en fonction des caractéristiques tumorales, du score de Child-Pugh et de l'index OMS en 2017 [167].

Ø En présence de contre-indication à la TH :

- Discussion entre résection et destruction percutanée (Tableau 15),

Tableau 15 : Critères permettant de choisir entre destruction percutanée et résection chirurgicale [88].

		<i>Destruction percutanée</i>	<i>Résection</i>
<i>Nombre et taille des nodules tumoraux</i>	<i>Nodule unique</i>	≤ 3 cm	3 à 5 cm
	<i>2 ou 3 nodules</i>	Situés dans des zones éloignées	Situés dans le même segment
<i>Localisation des nodules tumoraux</i>		Profonde	superficielle
<i>Hypertension portale</i>		Oui	Non

- En cas de contre-indication à la résection ou à une destruction percutanée, discussion de radiothérapie stéréotaxique dans un centre régional de référence.

3.1.1.2. Cirrhose Child-Pugh B et C:

- Transplantation hépatique (TH) pour cirrhose grave, à discuter avec un centre de référence

- Si contre-indication à la TH : destruction percutanée pour les malades de la classe B de Child-Pugh n'ayant pas d'ascite.

3.1.2. CHC non curable (stade B, C, D) :

3.1.2.1. Cirrhose Child-Pugh A:

- Ø En l'absence de contre-indication à la chimioembolisation (obstruction portale ou métastase extrahépatique) : Chimioembolisation artérielle

- Ø En cas de non-indication de la chimioembolisation (N+, M+, anomalie du flux portal) ou d'échec chez un patient à l'état général conservé (OMS ≤ 2) :

- Traitement de première ligne : Sorafénib
- Traitement de deuxième ligne : Régorafénib

3.1.1.2. Cirrhose Child-Pugh B et C:

- Traitement symptomatique

3.2. CHC sur foie sain :

- Résection : Les indications sont plus larges que lorsqu'il existe une cirrhose.
- Si une résection n'est pas retenue : la discussion des autres traitements se fait selon les mêmes critères que lorsqu'il existe une cirrhose

X. PREVENTION :

1. Prévention de l'hépatite virale :

La vaccination HBV est la méthode la plus efficace pour la prévention de l'hépatite virale. Celle-ci a beaucoup progressé dans les pays développés, et l'impact de cette stratégie a été confirmé dans des interventions conduites en Asie et en Gambie. Pour le virus HCV, il n'y a pas de vaccin disponible et la stratégie de prévention repose sur le contrôle des dons de sang et les techniques aseptiques pour les injections. Dans les pays en développement, les contraintes économiques limitent l'impact de cette stratégie de prévention. La chimiothérapie par des agents antiviraux a été proposée chez les porteurs de l'infection HBV ou HCV pour réduire la charge de virus et ralentir la progression vers la cirrhose puis le cancer. La lamivudine qui inhibe la reverse transcriptase du virus HBV a été utilisée en Asie, mais le virus devient résistant. On a également utilisé l'interféron isolé ou combiné à la ribavirine pour bloquer la réplication de HCV [35,36].

2. Prévention de la contamination par l'Aflatoxine :

La stratégie de prévention de la contamination par l'Aflatoxine, dans les régions exposées à cette mycotoxine, repose sur des recommandations relatives à la nutrition et la diététique. Une chimioprévention du CHC dans les régions exposées à l'Aflatoxine, en particulier en Chine, a aussi été proposée en administrant, soit l'Oltipraz qui stimulerait la production d'enzymes de détoxification des carcinogènes, soit la chlorophylline qui freinerait la formation des « DNA-adducts ». Le bénéfice de ces interventions reste à prouver [55].

3. Autres :

- Arrêt ou réduction de la consommation d'alcool ;
- Prévention et traitement du syndrome dysmétabolique ;
- Arrêt du tabac et traitement des hépatopathies de surcharge [56-59].

X. SURVEILLANCE :

1. Après transplantation :

Les modalités seront discutées avec le centre de transplantation. Il convient de surveiller les patients de manière étroite durant les 2 premières années durant lesquelles le taux de récurrence est le plus élevé.

2. Après résection :

Le taux élevé de récurrence sous forme essentiellement hépatique uni- ou paucinodulaire justifie une surveillance étroite :

* *Clinique et biologique* (test hépatiques et AFP) tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois ;

* *Scanner thoracique* tous les 6 mois pendant 2 ans ;

* *Imagerie hépatique (IRM ou à défaut TDM ou échographie)* : tous les trois mois pendant 1 à 2 voire 3 ans puis tous les 6 mois à vie.

3. Après destruction percutanée :

Le suivi doit se faire idéalement dans le centre ayant pratiqué le geste par IRM (ou TDM) et échographie en fonction des habitudes des centres selon un rythme trimestriel pendant 2/3 ans puis semestriel.

4. Après radiothérapie stéréotaxique ou de conformation :

Une IRM est souhaitable et ne doit pas être programmée trop précocement (plutôt 3 mois après la fin de l'irradiation). La sémiologie radiologique doit être affinée car il est souvent difficile de différencier la persistance de tissu tumoral vivace avec une réaction d'hépatite post-radique périlésionnelle. La poursuite de la surveillance n'est pas standardisée mais pourrait être identique à celle préconisée après destruction percutanée.

5. Après chimioembolisation :

Il faut réaliser un contrôle 6 semaines après la séance de chimioembolisation, avec évaluation clinique et biologique (tests hépatiques et AFP) et IRM hépatique (+ scanner sans injection en cas de chimioembolisation lipiodolée).

6. En cas de traitement par Sorafénib ou Régorafénib :

Une surveillance clinique et biologique (test hépatiques et AFP) est recommandée tous les mois avec une imagerie tous les 2 à 3 mois par scanner thoraco-abdomino-pelvien ou IRM hépatique et scanner thoracique [88].

PATIENTS
ET METHODES

Ce travail est une étude rétrospective descriptive qui s'est déroulée aux services de chirurgie viscérale et d'oncologie médicale de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès sur une période de 6 ans, du janvier 2011 au décembre 2016.

Tous les patients suivis pour CHC dont le diagnostic positif a été retenu sur une preuve histologique et / ou des critères radiologiques de BCLC sur foie de cirrhose, ont été inclus.

Nous avons exclu de notre étude les autres tumeurs primitives du foie que le CHC (Cholangiocarcinome), et les tumeurs secondaires du foie.

Le recueil des informations a été réalisé au moyen d'une fiche d'exploitation standardisée 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*.

RESULTATS

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1. Prévalence :

Notre série a comporté vingt (20) malades dont l'évolution au fil des années est présentée dans la figure ci-dessous.

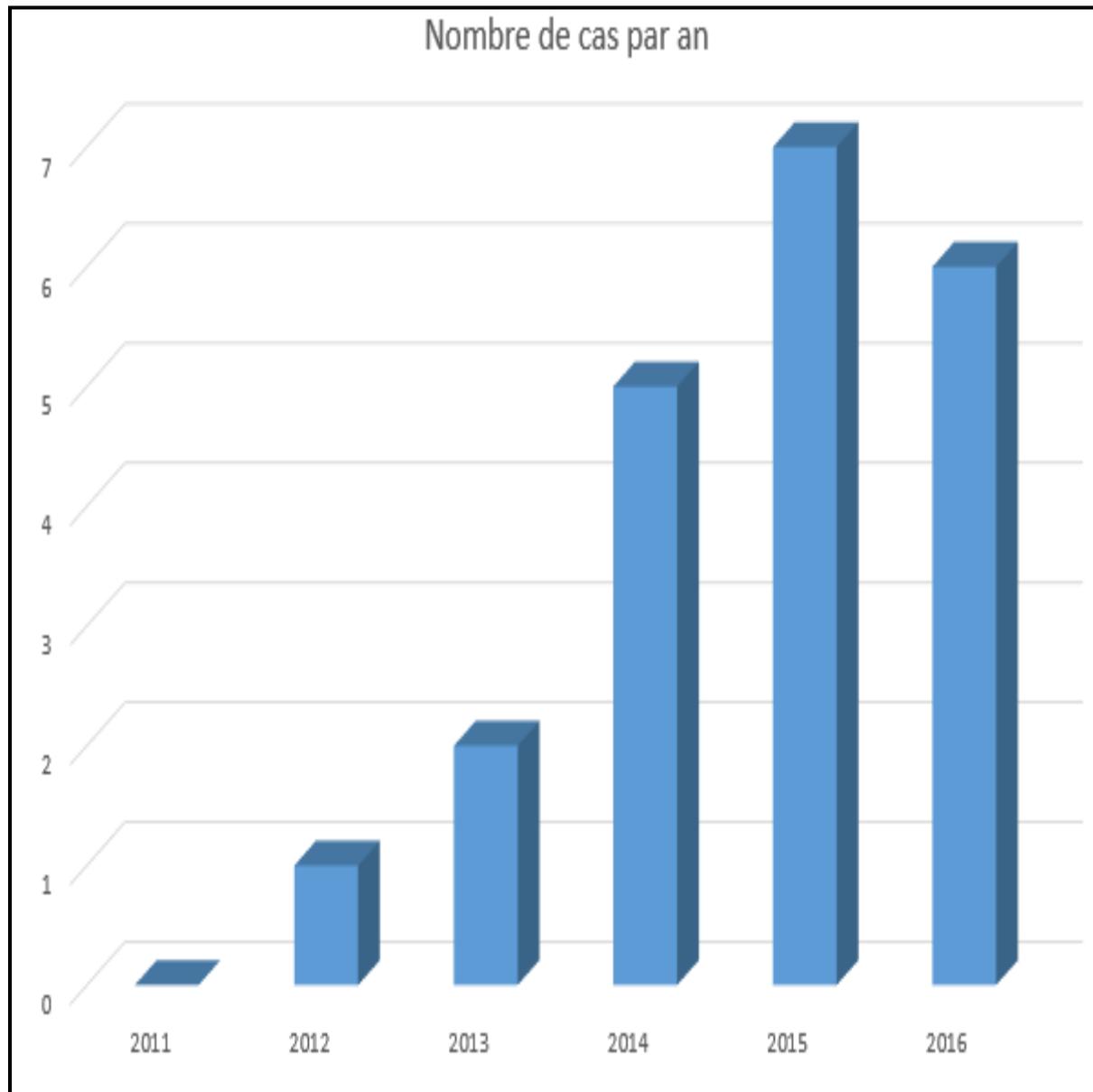


Figure 38 : Evolution du nombre des patients de l'an 2011 à l'an 2016.

2. Age :

L'âge des patients de notre série se situe entre 42 ans et 85 ans avec une moyenne de 63,6 ans et un pic de fréquence au niveau de la tranche d'âge 60-79 ans.

Notre étude comporte 16 cas de sexe masculin (80%) et 04 cas de sexe féminin (20%), avec donc un sexe ratio H/F de 4.

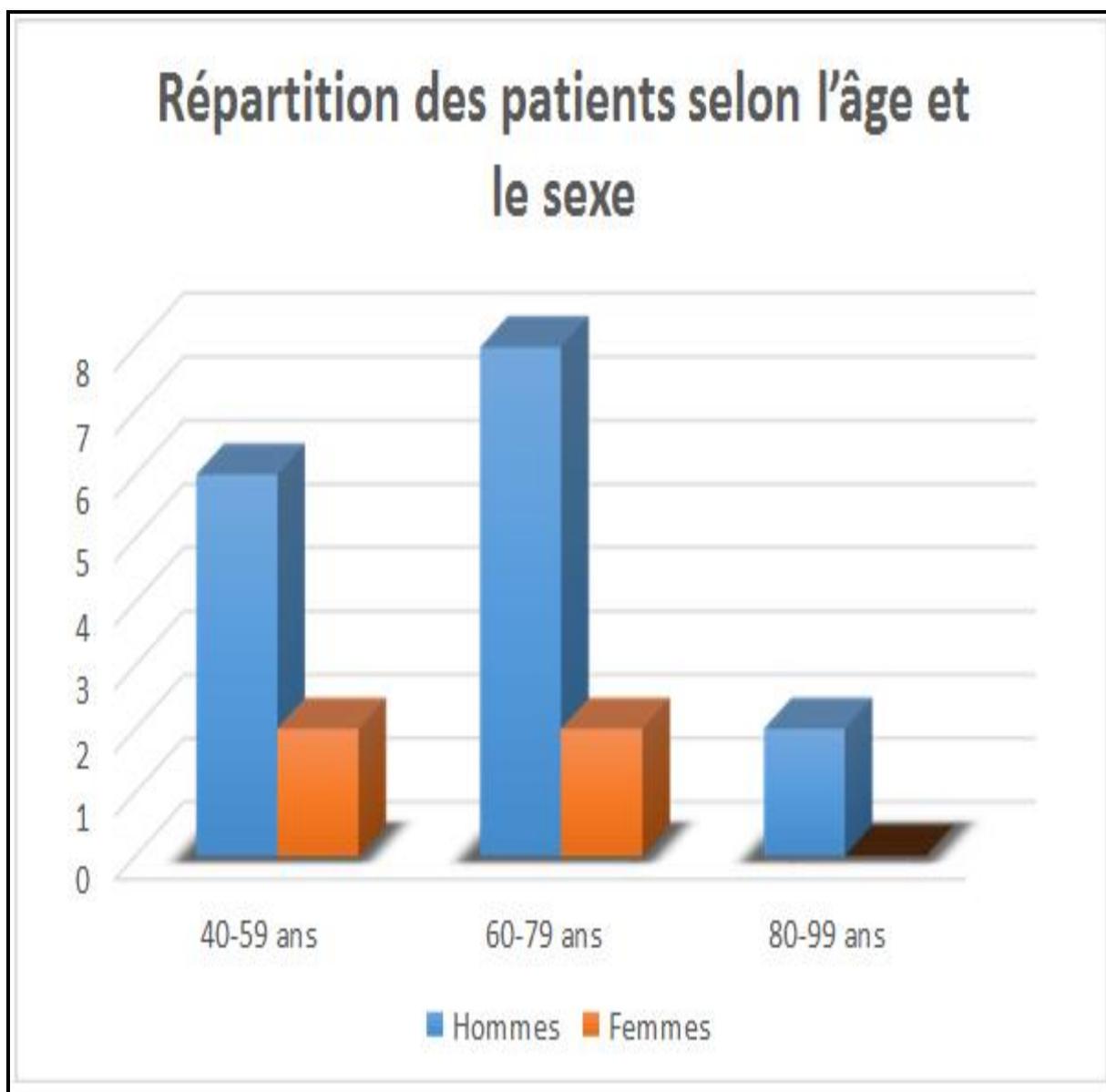


Figure 39 : Répartition des patients en fonction de l'âge et sexe.

Tableau 16 : Répartition des patients selon le sexe et les tranches d'âge.

<i>Tranche d'âge</i>	<i>Nombre des femmes</i>	<i>Nombre des hommes</i>	<i>Total</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>40-59 ans</i>	02	06	08	40%
<i>60-79 ans</i>	02	08	10	50%
<i>80-99 ans</i>	00	02	02	10%
<i>Total</i>	04	16	20	100%

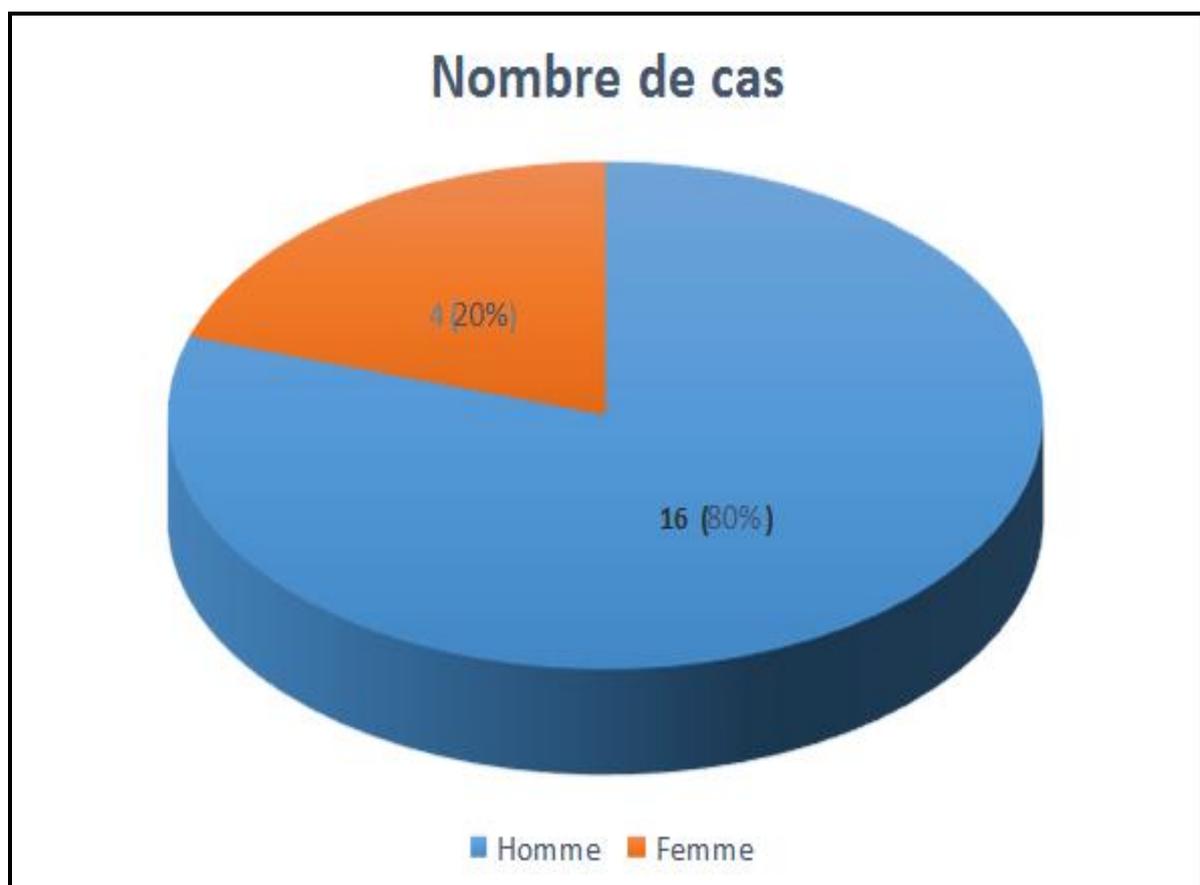


Figure 40 : Répartition des patients selon le sexe et l'âge.

4. Antécédents pathologiques :

Dans notre étude on a retrouvé comme antécédents pathologiques :

- Ø Une hépatite virale C chez 08 patients (40%),
- Ø Une hépatite virale B chez 06 patients (30%),
- Ø Une coinfection VHB/VHC dans un cas (5%),
- Ø Un diabète sucré chez 10 patients (50%) dont seulement un cas qui n'avait pas d'hépatite virale (3 avaient une HVB, 5 une HVC, tandis qu'un autre avait une coinfection VHB/VHC),
- Ø Une obésité chez 07 patients (35%),
- Ø Un patient n'avait aucun antécédent pathologique (5%),
- Ø Les antécédents pathologiques n'ont pas été précisés chez 03 patients (15%).

Le CHC est survenu sur une cirrhose dans 16 cas (80%), dont l'étiologie était:

- Ø Une hépatite virale C dans 6 cas (30%) ;
- Ø Une hépatite virale C + Diabète dans 5 cas (25%) ;
- Ø Une hépatite virale B dans 03 cas (15%) ;
- Ø Une hépatite virale B + diabète dans un cas (5%) ;
- Ø Une coinfection VHB/VHC dans un cas + diabète (5%) ;
- Ø L'éthylisme et la cirrhose biliaire primitive n'ont pas été observés.

Dans notre série, le CHC est survenu en dehors de cirrhose dans 4 cas (20%) dont 2 cas avec une hépatite virale B sans cirrhose (10%).

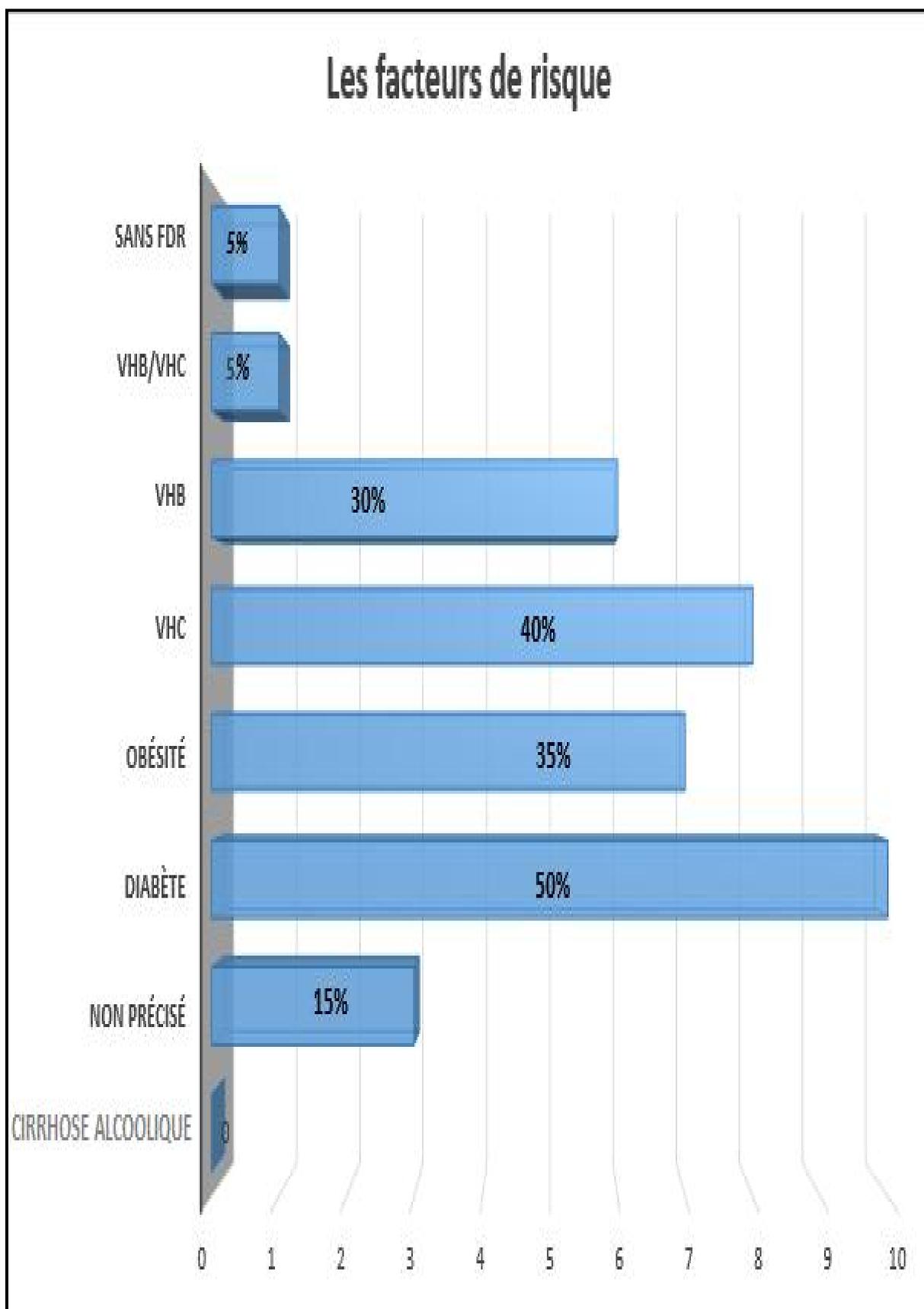


Figure 41 : Répartition des patients selon les facteurs de risques.

II. DONNEES CLINIQUES :

1. Circonstances de découverte :

Le CHC a été révélé par :

- Ø Une douleur de l'hypochondre droit chez 15 patients (75%),
- Ø Une hépatomégalie chez 05 patients (25%),
- Ø Un ictère chez 02 patients (10%),
- Ø Un amaigrissement, une asthénie et une fièvre chez 08 patients (40%),
- Ø Une ascite chez 02 patients (10%),
- Ø Un dosage de l'αFP chez 01 patient (05%),
- Ø Une échographie chez 07 patients (35%).

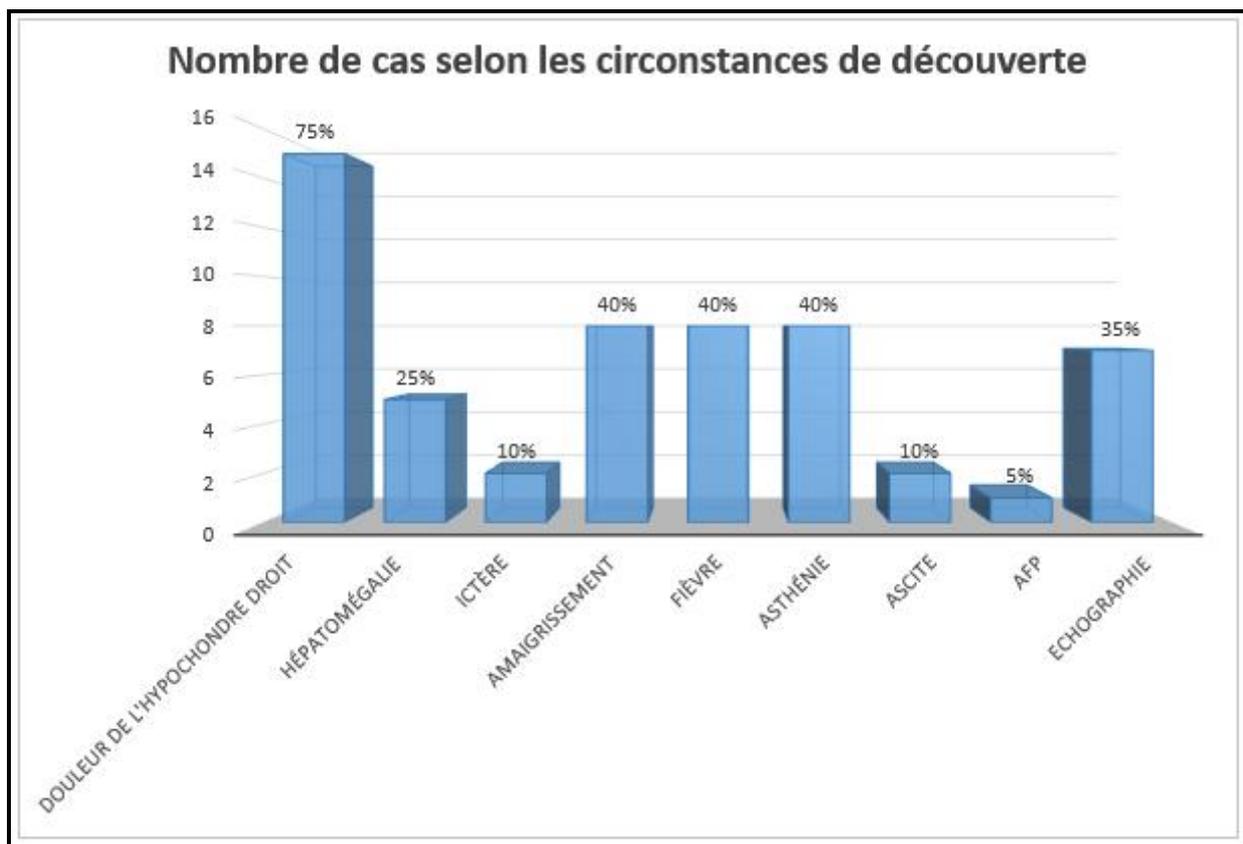


Figure 42 : répartition des patients selon les circonstances de découverte.

3. Signes cliniques :

L'ensemble des signes cliniques qui ont été retrouvés chez nos patients sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 17: Répartition des patients selon les signes cliniques.

<i>Signes fonctionnels</i>	<i>Nombre</i>	<i>%</i>
<i>Hépatomégalie</i>	16	80%
<i>AEG</i>	8	40%
<i>Ictère</i>	5	25%
<i>Angiome stellaire</i>	2	10%
<i>Hippocratisme digital</i>	1	5%
<i>Splénomégalie</i>	4	20%
<i>Ascite</i>	6	30%
<i>CVC</i>	4	20%
<i>Encéphalopathie hépatique</i>	1	5%
<i>Aucun signe clinique</i>	3	15%

III. DONNEES DE L'IMAGERIE :**1- L'échographie :**

L'échographie est faite chez 18 patients de notre série et a montré les résultats suivants :

Tableau 18 : Résultats de l'échographie.

<i>Caractères échographiques de la tumeur</i>		<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Nombre de nodules</i>	<i>Unique</i>	9	50%
	<i>Multiples</i>	9	50
<i>Aspect échographique des nodules</i>	<i>Hypo échogène</i>	13	72.2%
	<i>Iso échogène</i>	0	0%
	<i>Hyperéchogène</i>	0	0%
	<i>Hétérogène</i>	4	22.2%
	<i>Non précisé</i>	1	5.6%
<i>Taille des nodules</i>	<i>< 3 cm</i>	6	33.3%
	<i>3-5 cm</i>	5	27.8%
	<i>>5cm</i>	7	38.9%
<i>Localisation</i>	<i>Foie droit</i>	6	33.3%
	<i>Foie gauche</i>	7	38.9%
	<i>Les 2</i>	5	27.8%
<i>Vascularisation artérielle</i>	<i>Présente</i>	13	72.2%
	<i>Absente</i>	0	0%
	<i>Non précisé</i>	5	27.8%
<i>Halo périnodulaire</i>	<i>Présent</i>	0	00%
	<i>Absent</i>	12	72.2%
	<i>Non précisé</i>	5	27.8%
<i>Ascite</i>	<i>Absent</i>	13	72.2%
	<i>Faible abondance</i>	1	5.6%
	<i>Moyenne abondance</i>	2	11%
	<i>Grande abondance</i>	1	5.6%
	<i>Non précisé</i>	1	5.6%
<i>Splénomégalie</i>	<i>Présente</i>	2	11.1%
	<i>Absente</i>	11	61.1%
	<i>Non précisé</i>	5	27.8%

2. Tomodensitométrie :

Elle a été pratiquée chez tous les malades. L'exploration a compris 4 phases : une phase sans injection de produit de contraste et trois phases après injection de produit de contraste. L'une au temps artériel, une au temps portal et une autre au temps tardif.

Tableau 19 : Résultats scannographiques.

<i>Caractères tomodensitométriques de la tumeur</i>		<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Nombre de nodule(s)</i>	<i>Unique</i>	10	50%
	<i>Multiplés</i>	10	50%
<i>Taille des nodule(s)</i>	<i>< 3 cm</i>	4	20%
	<i>3-5 cm</i>	5	25%
	<i>>5cm</i>	11	55%
<i>Localisation</i>	<i>Segment I</i>	3	-
	<i>Segment II</i>	3	-
	<i>Segment III</i>	7	-
	<i>Segment IV</i>	6	-
	<i>Segment V</i>	3	-
	<i>Segment VI</i>	6	-
	<i>Segment VII</i>	-	-
	<i>Segment VIII</i>	1	-
<i>hypervascularisation au temps artériel (wash in)</i>		16	80%
<i>lavage au temps portal (wash out)</i>		16	80%
<i>Aspect de la veine porte</i>	<i>Normal</i>	7	35%
	<i>Dilatée</i>	3	15%
	<i>Thrombose portale</i>	2	10%
	<i>Envahissement portal</i>	1	5%
	<i>Non précisé</i>	7	35%
<i>Ascite</i>		6	30%
<i>Splénomégalie</i>		1	5%
<i>Localisations secondaires</i>	<i>Carcinose péritonéale</i>	4	20%
	<i>Métastases à distance</i>	3	15%

3. IRM :

Pratiquée chez 8 de nos malades qui avaient un aspect atypique à la TDM, elle a permis de visualiser :

- Chez 4 patients : un nodule unique (deux patients avaient un nodule de 2,4cm, un de 3,1cm et l'autre de 12 cm).
- Chez 4 autres patients : des nodules multiples (chez deux patients 3 nodules et chez les deux autres 4 nodules) de taille variables, les plus grands mesuraient 3,2cm, 8,2cm, 9cm et 9,5cm.

Tous les nodules étaient hyperintenses en T1 et T2 avec prise de contraste au temps artériel.

IV. DONNEES DE LA BIOLOGIE :

1. NFS :

Une anémie a été trouvée chez 03 cas.

2. Bilan hépatique :

La cytolyse (ALAT, > 2 fois la normale) a été trouvée chez 03 cas.

La cholestase (taux ASAT de bilirubine > 30 mg/l, PAL > 2 fois la normale) a été trouvée chez 02 cas.

3. Marqueurs viraux :

La recherche de l'Ag HBs a été positive chez 07 patients.

La recherche de l'Ac anti HCV a été positive chez 09 patients.

4. Dosage de l'αFP :

Le dosage de l'alpha-foetoprotéine a été réalisé chez tous les patients de notre série dont les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 20 : Résultats du dosage de l'αFP.

<i>Dosage de l'αFP (UI/ml)</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>%</i>
<20	14	70%
20-400	00	00%
>400	06	30%
<i>Non précisé</i>	00	00%
<i>Total</i>	20	100%

5. Dosage de l'albuminémie :

Dans notre série le dosage de l'albumine a été pratiqué chez 17 patients dont les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 21 : Résultats du dosage de l'albumine.

<i>Dosage de l'albumine (g/l)</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>%</i>
<28	02	10%
28-35	03	15%
>35	12	60%
<i>Non précisé</i>	03	15%
<i>Total</i>	20	100%

V. DONNEES HISTOLOGIQUES :

Le diagnostic de CHC est confirmé par les données histologiques dans 09 cas de notre série (45%). La confirmation histologique est faite après une ponction biopsie hépatique scanno ou écho-guidée. L'immunohistochimie a confirmé le diagnostic dans 03 cas. Le type histologique n'a pas été précisé sauf dans deux cas où on parle d'un carcinome hépatocellulaire bien différencié grade II d'Edmonson Steiner.

VI. DIAGNOSTIC POSITIF :

1. CHC sur cirrhose : 16 cas (80%)

- * Dans 11 cas, le diagnostic positif a été posé sur des critères radiologiques.
- * Dans 5 cas, il a été posé sur biopsie hépatique.

2. CHC sans cirrhose : 4 cas (35%)

Dans ces 4 cas, la preuve histologique était obligatoire pour poser le diagnostic de CHC.

VII. PRONOSTIC :

Il dépend de trois paramètres :

1. Stade tumoral :

* 10 patients (50% des cas) présentaient un CHC avec un nodule unique dont :

- 2 patients (10% des cas) présentaient un nodule de taille tumorale <3cm,
- 5 patients (25%) présentaient un nodule de taille entre 3 et 5cm,
- 3 patients (15%) avec un nodule de taille >5cm.

* 10 malades (50% des cas) présentaient un CHC multinodulaire (plus de 3 nodules de tailles variables), dont 4 avec des métastases à distance.

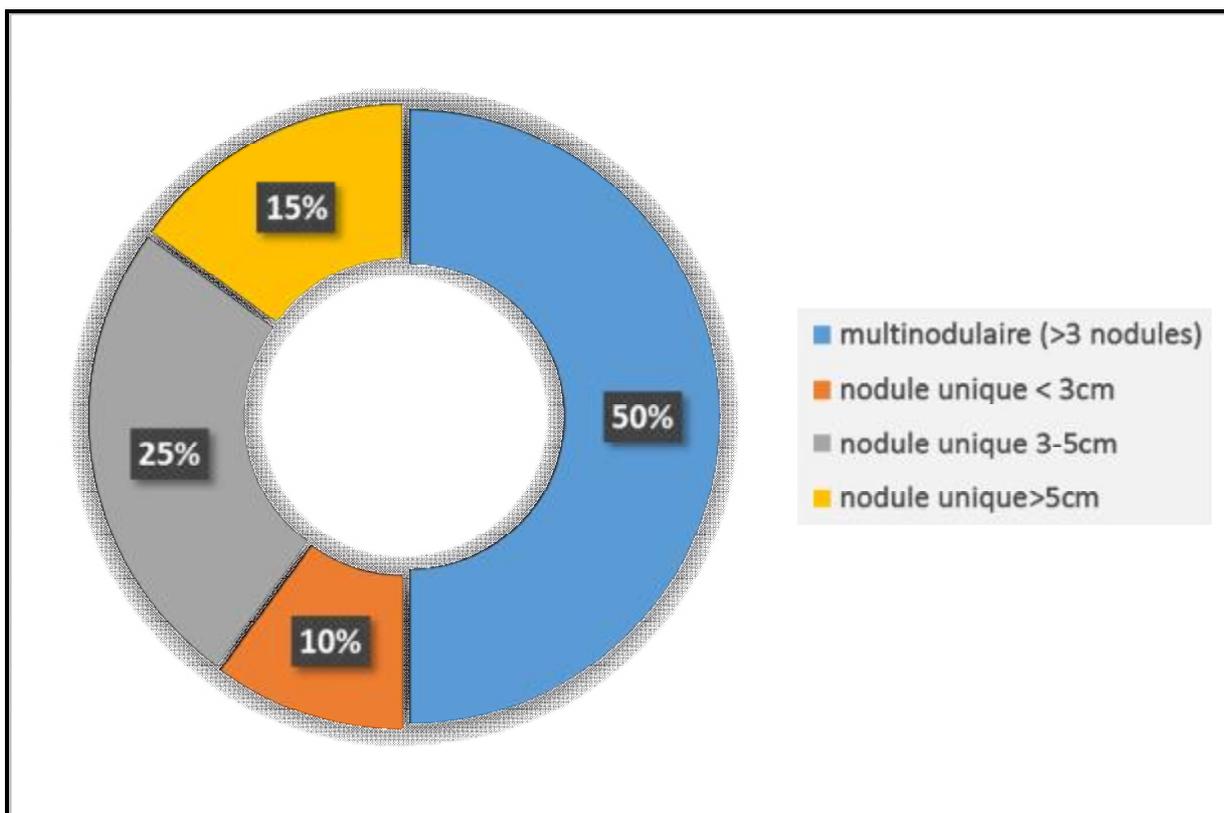


Figure 43 : Répartition des patients selon le stade tumoral.

2. Le degré d'insuffisance hépatocellulaire :

Il a été évalué par la classification de Child-Pugh chez les cirrhotiques.

Tableau 22 : Répartition des patients selon la classification de Child-Pugh.

<i>Classification Child-Pugh</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage %</i>
<i>A</i>	7	43,75%
<i>B</i>	6	37,50%
<i>C</i>	3	18,75%
<i>Total</i>	13	100%

4. Etat de santé (score OMS) :

La répartition des patients selon le score OMS était la suivante :

- Ø Stade 1 : 12 patients ;
- Ø Stade 2 : 04 patients ;
- Ø Stade 3 : 03 patients ;
- Ø Stade 4 : 01patient.

5. Classification de BCLC :

Les malades ont été classés :

- Ø 0 : 0 patient (0%) ;
- Ø A1 : 4 patients (20%) ;
- Ø A2 : 2 patients (10%) ;
- Ø A3 : 0 patients (0%) ;
- Ø A4 : 2 patients (10%) ;
- Ø B : 4 patients (20%) ;
- Ø C : 4 patients (20%) ;
- Ø D : 4 patients (20%).

VIII. TRAITEMENT :**1. Traitements curatifs:**

- Ø La résection chirurgicale a été réalisée chez 5 patients (25%) : 4 segmentectomie et une lobectomie.
- Ø La destruction locale a été préconisée chez 02 patients (10%) : une alcoolisation et une radiofréquence.

2. Traitements palliatifs :

- Ø La chimioembolisation a été réalisée chez 05 patients (25%).
- Ø Le Sorafénib a été administré chez 04 patients (20%).
- Ø 4 patients ont reçu uniquement des soins palliatifs exclusifs (20%).

Tableau 23 : Les différents traitements réalisés chez les patients dans notre série.

<i>Traitement reçu</i>		<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Résection chirurgicale</i>	<i>segmentectomie</i>	04	20%
	<i>Lobectomie</i>	01	5%
<i>Destruction locale</i>	<i>Alcoolisation</i>	01	5%
	<i>Radiofréquence</i>	01	5%
<i>Chimio embolisation</i>		05	25%
<i>Sorafénib</i>		04	20%
<i>Soins palliatifs exclusifs</i>		04	20%

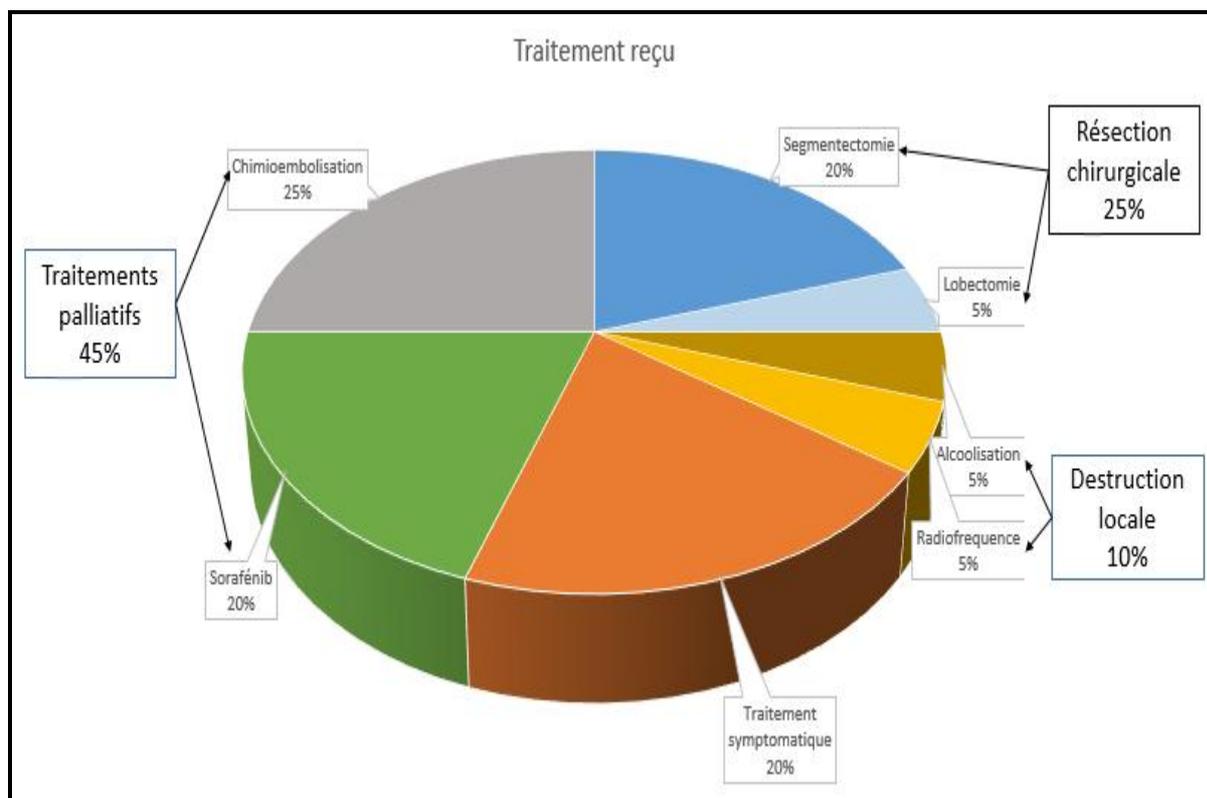


Figure 44: Répartition des cas selon les traitements reçus.

IX. EVOLUTION :

L'évolution a été précisée chez tous les patients de notre série. Ils ont bénéficié d'une surveillance régulière clinique, biologique et radiologique.

1. Durée de suivi :

Elle est comprise entre 1 et 27 mois avec une moyenne de 14.1 mois, les différentes durées du suivi des patients sont représentées sur le graphique suivant. Aucun patient de notre série n'a été perdu de vu.

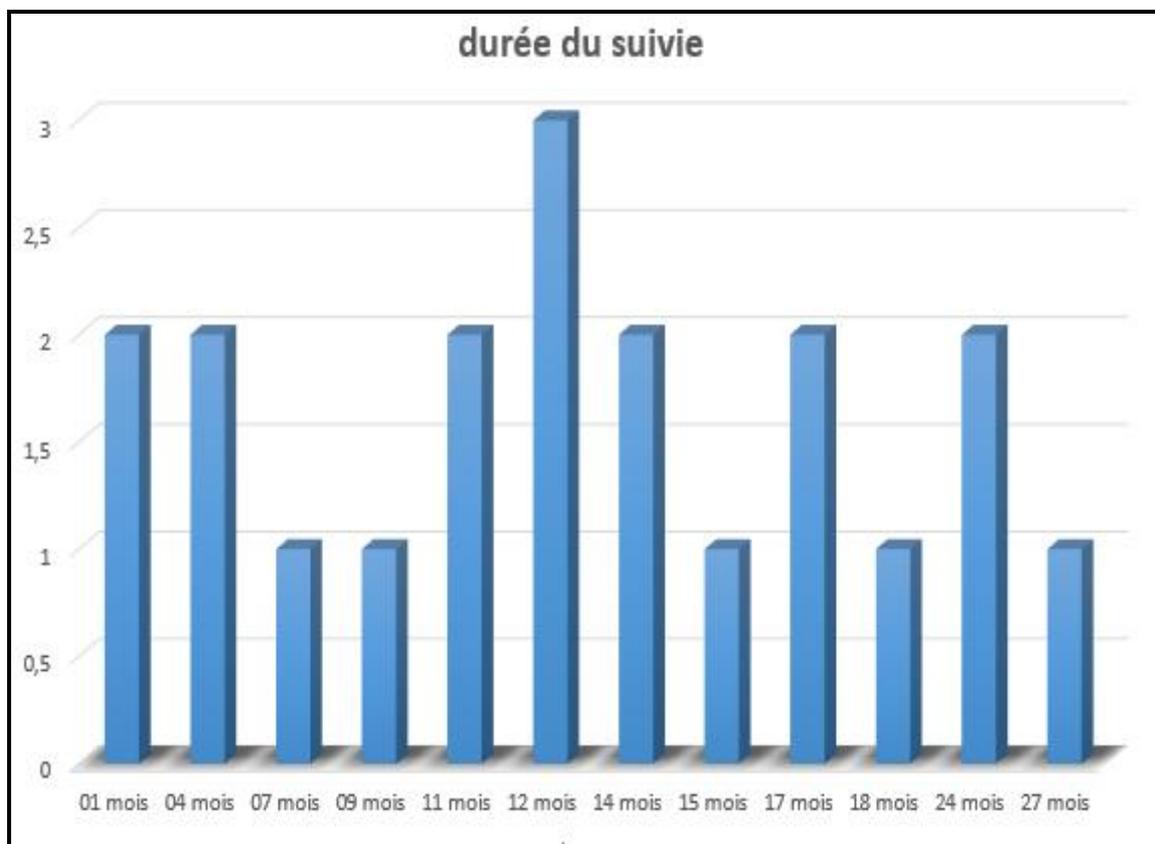


Figure 45 : Répartition des patients selon la durée du suivi.

2. Après résection hépatique :

° Segmentectomie (4 patients) : Un seul patient a eu une récurrence locale et un autre patient, une récurrence à distance. Les deux patients ont reçu des soins palliatifs exclusifs vu l'altération de leur fonctions hépatiques (Child-Pugh classe C) et de leur état général (OMS à 3) et sont décédés après un mois et deux mois de la récurrence.

° Lobectomie (1 patient) : Rémission complète, sans récurrence locale ni à distance.

3. Après destruction locale percutanée : (2 patients)

Un patient est actuellement sous sorafénib pour récurrence métastatique à distance. L'autre est en rémission complète.

4. Après chimioembolisation : (5 patients)

Tous les patients traités par chimioembolisation ont présenté une récurrence métastatique à distance et mis sous sorafénib. Tous sont décédés après un contrôle médian de 7 mois.

5. Après traitement par Sorafénib : (4 patients)

2 patients sont décédés après un contrôle de 9 mois et 11 mois de leur maladie par sorafénib, chacun.

2 patients sont encore en vie et toujours stables sous sorafénib après 6 mois et 9 mois de traitement, chacun.

6. Après soins palliatifs exclusifs :

Les 4 patients sont décédés :

- Ø Deux après 01 mois ;
- Ø Un après deux mois ;
- Ø Et un autre après 04 mois.

DISCUSSION

I. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE ET CLINIQUE :

1. Fréquence et prévalence :

Le CHC constitue un problème majeur de santé public à l'échelle internationale. Son incidence connaît une grande variation selon les régions géographiques, les zones dans lesquelles les taux d'incidence sont les plus élevés (> 20 pour 100 000) sont l'Asie de l'Est (Corée du Nord et du Sud, Chine et Vietnam) l'Afrique Centrale et l'Afrique de l'Est où on trouve 82% des cas de CHC. Un taux d'incidence intermédiaire (5-20 pour 100 000) se retrouve dans le sud de l'Europe, alors que les zones à faible incidence (<5 pour 100 000) se trouvent en Amérique du Sud et en Amérique centrale et le reste de l'Europe [118].

2. Age et sexe :

Dans notre série, l'âge moyen des patients était de 63.6 ans avec des limites d'âge de 42 ans et 85 ans. Il est similaire à celui des deux études nationales (Fès [169] et Marrakech [170]), d'une étude algérienne [171], italienne [172], allemande [173] et brésilienne [174] mais il est élevé par rapport aux séries africaines [175-177].

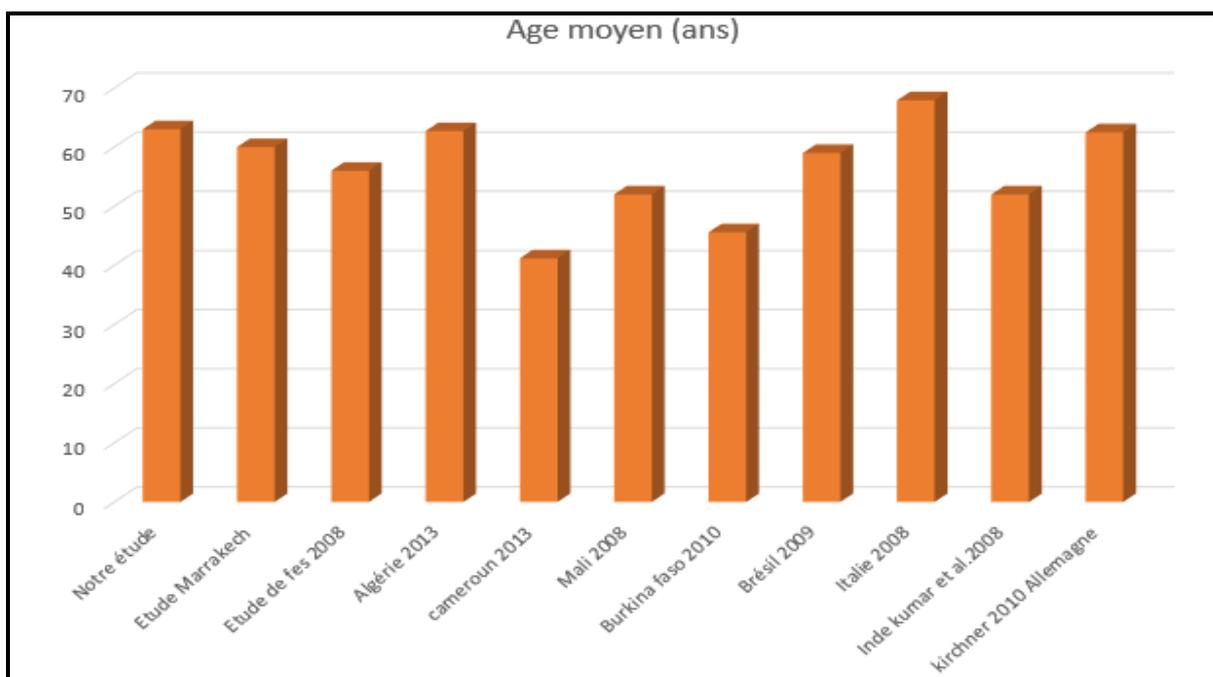


Figure 46 : Age moyen de survenue de CHC de différentes études [169-177].

La prédominance masculine a été rapportée dans la littérature et concorde avec les données de notre étude, avec une prédominance masculine de 80% et un sexe ratio de 4 Hommes / 1 Femme.

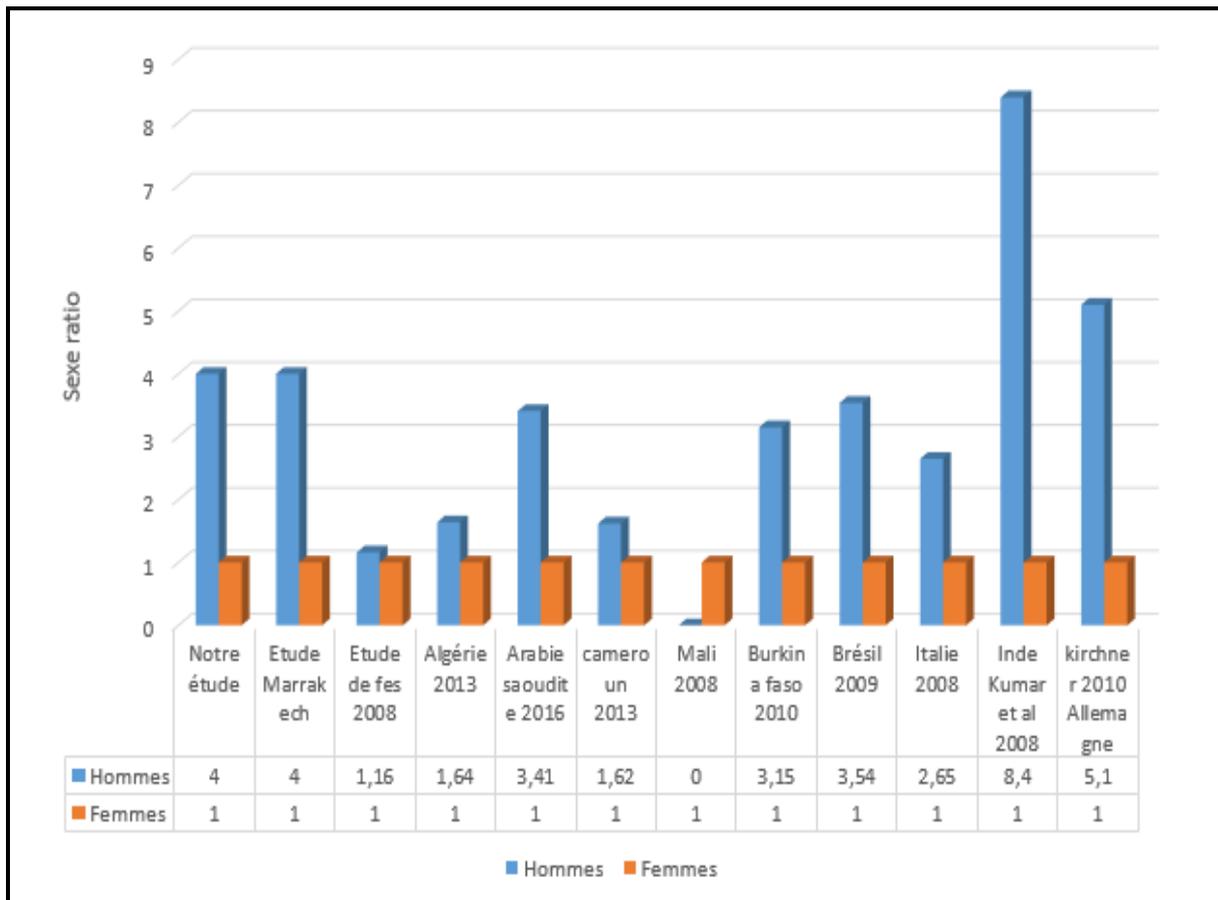


Figure 47: Sexe ratio du CHC de différentes études [169-177].

3. Facteurs de risque :

Dans notre étude, malgré le caractère non exhaustif de l'enquête étiologique lié au recueil rétrospectif des données et en dépit de la possibilité d'étiologies méconnues ou non avouées, l'étiologie virale majoritairement l'hépatite virale C était prédominante, ce qui concorde avec les données nationales et celles de nos voisins Maghrébins (tableau 24).

L'étude BRIDGE est une étude observationnelle de cohortes incluant 18021 cas de CHC de 42 sites dans 14 pays, du 1 janvier 2005 au 30 septembre 2012 :

- Asie : 15 sites, n=12031 (67% des patients),
- Europe : 23 sites, n=3673 (20%)
- Amérique du Nord : quatre sites, n=2326 (13%).

Cette étude a montré qu'en Chine et en Corée du sud, c'est la cause virale B qui prédomine et qu'en Europe, c'est l'étiologie éthylique qui est fréquente notamment en France (tableau 24).

Tableau 24 : Facteurs de risque de CHC selon différentes études.

<i>Etudes</i>		<i>Nombre</i>	<i>Etiologies</i>					
			<i>VHB</i>	<i>VHC</i>	<i>VHB+VHC</i>	<i>Alcool</i>	<i>NASH</i>	<i>Autres</i>
<i>Etude française, 2010 [179]</i>		1027	9%	15%	-	72%	18%	14%
<i>Etude italienne, 2011 [172]</i>		420	15,2%	65,7%	-	30,5%	36,2%	-
<i>BRIDGE, 2015 [180]</i>	<i>Amérique du nord</i>	2243	23%	39%	-	21%	12%	5%
	<i>Europe</i>	3466	10%	46%	-	37%	10%	-
	<i>China</i>	8538	77%	3%	-	5%	1%	-
	<i>Taiwan</i>	1580	63%	31%	-	4%	5%	-
	<i>Corée du sud</i>	1172	75%	10%	-	9%	6%	-
	<i>Japon</i>	446	14%	64%	-	13%	2%	-
<i>Etude allemande, 2010 [173]</i>			8%	16%	1%	58%	-	-
<i>Etude tunisienne, 2010 [181]</i>		138	34,8%	41,4%	1,9%	1,3%	-	7,8%
<i>Etude algérienne, 2015 [171]</i>		180	28,6%	44,7%	4,4%	-	-	9,4%
<i>Etude Marrakech, 2008 [170]</i>		20	10%	30%	0%	5%	5%	-
<i>Notre étude</i>		20	30%	55%	5%	0%	5%	-

4. Circonstances de découverte :

Dans notre étude, les principales circonstances de découverte de CHC étaient: une douleur de l'hypochondre droit (75%), un amaigrissement, une asthénie et une fièvre (40%) et une hépatomégalie (25%). Ceci témoigne du diagnostic tardif du CHC et explique qu'un grand nombre de CHC échappe au diagnostic précoce par le dépistage. Effectivement, on a un seul patient avec un CHC asymptomatique chez qui une échographie hépatique, dans le cadre du suivi de son infection par le VHC, a permis le diagnostic de son CHC.

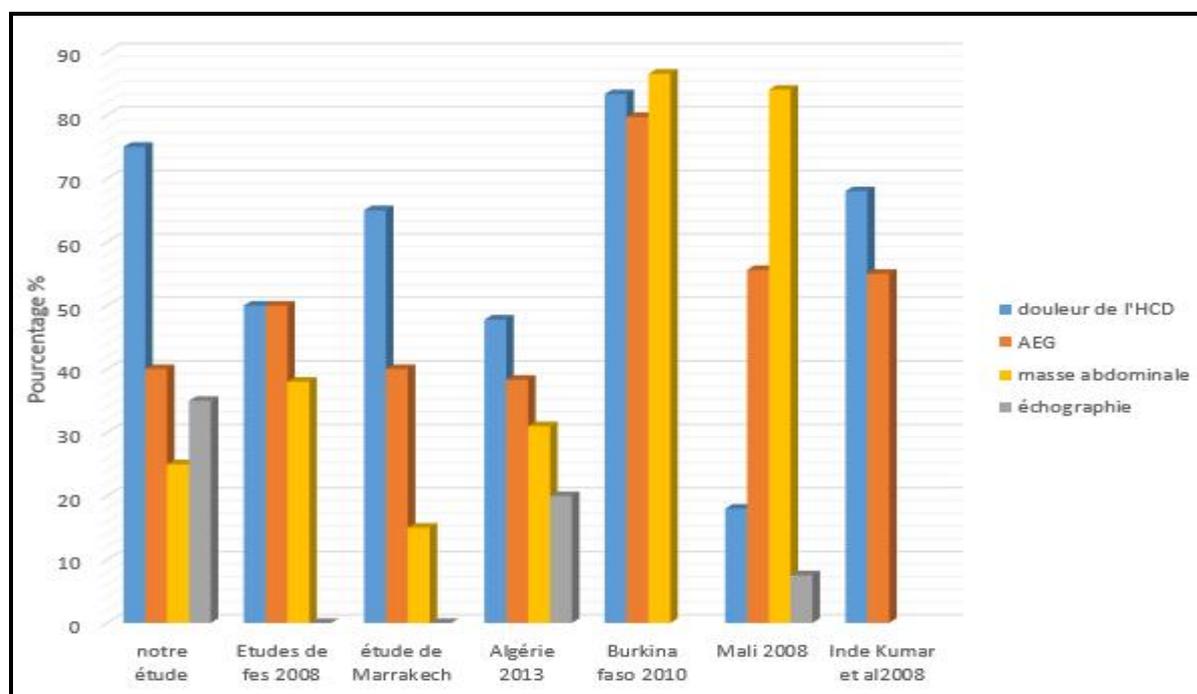


Figure 48: Circonstances de découverte du CHC de différentes séries [169-177].

5. Signes cliniques :

Dans notre série, les CHC symptomatiques étaient les plus fréquents (85%), les signes cliniques étaient dominés par l'hépatomégalie (rapidement croissante, dure, irrégulière et douloureuse) 80% et l'AEG 40% témoignant ainsi de la transformation carcinomateuse de la cirrhose. La présence d'une ascite (30%), d'ictère (25%), de circulation veineuse collatérale (25%) et de splénomégalie 20% témoignaient du stade avancé de la cirrhose et la présence d'hypertension portale au moment du diagnostic. D'autres signes d'insuffisance hépatocellulaire (angiome stellaire et hippocratisme digital) étaient moins fréquents (10% et 5%). L'examen clinique était normal dans 15% des cas.

Tableau 25 : Manifestations cliniques de différentes séries.

<i>Signes fonctionnels</i>	<i>HMG</i>	<i>AEG</i>	<i>Ictère</i>	<i>AS</i>	<i>HD</i>	<i>SPMG</i>	<i>A</i>	<i>CVC</i>	<i>EH</i>	<i>Aucun signe</i>
<i>Mbengue Fès 2008 (n=13) [169]</i>	38,4%	53,8%	15,38%	-	-	-	7,7%	-	7,7%	-
<i>Ait Taleb Marrakech (n=20) [170]</i>	55%	55%	15%	5%	5%	15%	40%	10%	-	-
<i>Chikhi Algérie (n=180) [171]</i>	31,1%	28,3%	27,8%	-	-	-	31,7%	31,1%	1,1%	26,11%
<i>Kante Mali (n=133) [176]</i>	84,2%	54,1%	55,6%	-	-	-	71,4%	-	-	-
<i>Zakari Burkina Faso (n=58) [177]</i>	86,5%	79,7%	35,1%	-	-	-	51,4%	-	-	-
<i>Kumar et al. Inde (n=191) [178]</i>	84%	55%	31%	-	-	31%	51%	-	5%	8,4%
<i>Notre étude</i>	80%	40%	25%	10%	5%	20%	30%	20%	5%	15%

HMG hépatomégalie ;

AEG : altération de l'état générale ;

AS : angiome stellaire ;

HD : hippocratisme digital ;

SPMG : splénomégalie ;

A : ascite ;

CVC : circulation veineuse collatérale ;

EH : encéphalopathie hépatique

II. ETUDE PARACLINIQUE :

1. Bilan biologique :

Dans notre série, les résultats biologiques de nos malades étaient anormaux dans 11 cas soit 55%, à type de cytolyse (10%), une sérologie virale B positive dans 7 cas et une sérologie virale C positive dans 9 cas (35% et 45%). Les autres anomalies se résumaient à un TP bas, une cholestase et une hypoalbuminémie. Ces résultats sont corrélés aux perturbations biologiques rapportées dans la littérature [169-177].

Concernant le dosage de l' α FP, il a été effectué chez tous les malades, 14 patients (70%) avaient un taux normal alors que chez 6 patients (30%), le taux était supérieur à 400ng/ml.

2. Bilan radiologique :

2.1. Echographie :

Dans notre série, les caractéristiques échographiques des différents nodules sont conformes à celles rapportées par la littérature. L'échographie a été réalisée chez 18 patients et a pu déterminer le siège des nodules ainsi que leur nombre, taille et aspect morphologique [169-177].

2.2 TDM et IRM :

Dans notre série, le diagnostic de CHC a été établi sur les données de la TDM seule dans 8 cas (40%), de l'IRM seule dans 1 cas (5%) et de la combinaison des 2 techniques dans 7 cas (35%). Dans la littérature, cette association TDM-IRM est rarement réalisée, car un seul examen suffit dans 90 à 100% des cas pour poser le diagnostic sauf pour les tumeurs dont la taille est inférieure à 2cm où l'association de ces deux techniques a une excellente spécificité (>95%). Cette discordance est

liée probablement au non-respect des procédures de pratique de la TDM ou l'IRM, en particulier le timing de l'injection du produit de contraste [179-183].

3. Bilan histologique :

La preuve histologique est nécessaire en cas de nodule hépatique :

- Suspect en l'absence de cirrhose ;
- Atypique à l'imagerie si cirrhose [184-187].

Dans notre série, 50% des patients (n=10) ont bénéficié d'une biopsie hépatique confirmant le diagnostic de CHC parmi eux :

- 4 patients non cirrhotiques ;
- 6 patients cirrhotiques avec des nodules atypiques en imagerie.

III. PRONOSTIC :

Dans notre série, les stades A, B, C et D de la classification de BCLC étaient respectivement de 40%, 20%, 20% et 20% des cas. Ces résultats sont globalement concordants avec les données maghrébines, européennes et américaines. Chez les asiatiques, on observe que les stades précoces sont les plus fréquents.

Tableau 26 : Stades de CHC selon la classification de BCLC de différentes études.

<i>Etudes</i>		<i>Nombre de cas</i>	<i>Stades (Classification BCLC)</i>			
			<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>D</i>
<i>Etude BRIDGE, 2015 [180]</i>	<i>L'Amérique du nord</i>	2243	37%	10%	42%	11%
	<i>Europe</i>	3466	30%	11%	51%	8%
	<i>China</i>	8538	33%	9%	55%	2%
	<i>Taiwan</i>	1580	70%	12%	17%	1%
	<i>Korè du sud</i>	1172	32%	13%	53%	2%
	<i>Japon</i>	446	73%	14%	12%	1%
<i>Etude tunisienne, 2010 [181]</i>		138	20%	20%	28%	32%
<i>Etude algérienne, 2015 [171]</i>		180	25,3%	25,9%	25,9%	22,8%
<i>Notre étude</i>		20	40%	20%	20%	20%

IV. MODALITES THERAPEUTIQUES :

La décision de la stratégie thérapeutique chez la majorité de nos patients était décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire et tenait compte des moyens disponibles et aussi non disponibles (Transplantation hépatique, Radioembolisation, Radiothérapie stéréotaxique, Régorafénib) dans notre contexte national. 35% de nos patients ont bénéficié d'un traitement curatif, le reste ayant bénéficié d'un traitement palliatif dont 20% des soins palliatifs exclusifs. Les traitements de CHC de différentes études sont répertoriés dans le tableau suivant :

Tableau 27: Traitements de CHC de différentes séries.

<i>Etudes</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Traitement</i>						
		<i>Curatif</i>			<i>Palliatif</i>			
		<i>TH</i>	<i>RH</i>	<i>RF PEI</i>	<i>CE</i>	<i>Sorafénib</i>	<i>Symptomatique</i>	
<i>Etude Française CHANGH [179]</i>	1027	7%	10%	9%	35%	14%	39%	
<i>Etude BRIDGE, 2015 [180]</i>	<i>L'Amérique du nord</i>	2243	-	18%	18%	33%	11%	16
	<i>Europe</i>	3466	-	16%	28%	29%	10%	11%
	<i>China</i>	8538	-	32%	4%	51%	1%	12%
	<i>Taiwan</i>	1580	-	33%	16%	35%	1%	3%
	<i>Korè du sud</i>	1172	-				11%	10%
	<i>Japon</i>	446	-				7%	8%
<i>Etude allemande, 2010 [173]</i>	458	7,9%	29,5%	23,5%	-	10,9% + 4,4% avec RF/PEI	20,3%	
<i>Etude algérienne, 2015 [171]</i>	180	0,55%	8,3%	11,1%	17,7%	19,4%	53,3%	
<i>Etude Marrakech, 2008 Marrakech [170]</i>	20	0%	0%	15%	0%	45%	40%	
<i>Notre étude</i>	20	0%	25%	10%	25%	20%	20%	

TH : transplantation hépatique ; RH : résection hépatique ; RF : radiofréquence ;

PEI : Percutaneous ethanol injection (alcoolisation) ; CE : Chimioembolisation.

V. SUIVI :

A la date de la fin de l'analyse de notre étude. Seuls 7 patients étaient encore vivants dont 3 patients sous sorafénib et 4 en rémission complète. Ces résultats sont sensiblement similaires avec les données de la littérature notamment celles des séries nationales et maghrébines et confirment le mauvais pronostic du CHC surtout s'il est diagnostiqué à un stade tardif [169-177,181].

CONCLUSION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la forme la plus fréquente du cancer du foie chez les adultes. Il est le cinquième cancer le plus fréquent chez les hommes et le neuvième chez les femmes dans le monde, il est classé en deuxième rang en matière de mortalité liés au cancer dans le monde chez les deux sexes. Son incidence est en progression, en particulier liée au degré de prévalence des hépatites virales B et C et la forte augmentation des cirrhoses non virales liées surtout à la stéatose hépatique dysmétabolique non alcoolique (NASH).

Notre travail est une analyse rétrospective de 20 cas de carcinomes hépatocellulaire colligés aux services de chirurgie viscérale et d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de six ans du janvier 2011 au décembre 2016.

16 hommes et 04 femmes ont été inclus dans cette étude, soit un sexe ratio de 4. Leur âge moyen était de 63,6 ans avec des extrêmes allant de 42 ans à 85 ans. Le CHC est survenu, dans 80% des cas, sur un foie de cirrhose, le plus souvent en rapport avec une hépatite virale C et/ou B.

Les circonstances de découverte étaient dominées par la douleur de l'hypochondre droit (75%), l'altération de l'état général (40%) et l'hépatomégalie (25%). L'alpha foetoprotéine (AFP) était fortement élevée, supérieure à 400 ng/ml chez 30% des patients traduisant une tumeur déjà évoluée. 50% de nos patients avaient des CHC multinodulaire et le diamètre des nodules était supérieur à 50 mm dans 55% des cas traduisant aussi le stade tardif au moment du diagnostic. Le diagnostic de CHC sur cirrhose peut être retenu sur des critères radiologiques. Dans notre travail, il s'est basé dans 55% des cas sur les données de l'imagerie (TDM, IRM) et dans 45% sur les données anatomopathologiques. L'utilisation de ces critères non invasifs doit se faire dans des conditions techniques et d'interprétation rigoureuses au cours de RCP. En l'absence de ces conditions, l'examen

histopathologique du foie tumoral et du foie non tumoral est indispensable. Par ailleurs, l'absence d'histologie pénalise la recherche dans la mesure où l'étude de fragments tumoraux est essentielle aux progrès des connaissances sur les mécanismes de la carcinogenèse et la détermination de biomarqueurs pronostiques et prédictifs de la réponse aux traitements (intérêt des tumorothèques).

Le pronostic du CHC est évalué par le stade tumoral, la fonction hépatique et l'état général. La classification BCLC tient compte de ces trois paramètres. Dans notre étude, 60% de nos patients présentaient des stades intermédiaires à avancés. Un traitement à visée curative était indiqué chez seulement 7 patients (35%) : 5 d'entre eux ont été opérés (résection hépatique) et 2 malades ont bénéficié d'un traitement percutané par radiofréquence et alcoolisation. Le traitement palliatif concernait 9 patients (45%) dont 5 patients traités par chimioembolisation et 4 par sorafénib. Les soins palliatifs exclusifs concernaient 4 patients (20%) en raison de l'extension du CHC ou d'une hépatopathie sévère ou d'une altération de l'état général.

Bien que des progrès dans le traitement du CHC soient effectués dans les dernières décennies, la survie actuarielle globale des patients atteints de CHC n'est pas encore modifiée de façon importante, comme le montre les résultats de survie de notre étude (seulement 4 patients sont en rémission complète).

RESUMES

RESUME

INTRODUCTION : Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cancer primitif du foie le plus fréquent avec un taux de mortalité élevé qui le place au 2^{ème} rang mondial en termes de décès par cancer. Il représente la première cause de décès chez le cirrhotique.

OBJECTIFS : Le but de notre travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, et thérapeutiques du CHC dans notre contexte.

MATERIELS ET METHODES : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive étalée sur une période de 6 ans de 2011 à 2016, incluant tous les malades admis pour prise en charge d'un CHC aux services de chirurgie viscérale et d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

RESULTATS : Au terme de notre étude, on a inclus 20 cas de CHC. Il touche majoritairement les hommes (sexe ratio:4) avec une moyenne d'âge de 63,6 ans (42-85 ans). Le CHC est survenu, dans 80% des cas, sur un foie de cirrhose, le plus souvent en rapport avec une hépatite virale C et/ou B. Il était découvert principalement à l'occasion d'une douleur de l'hypochondre droit. Le diagnostic s'est basé dans 55% des cas sur les données de l'imagerie (TDM, IRM) et dans 45% sur les données anatomopathologiques. Un traitement curatif était indiqué chez seulement 35% patients alors que le traitement palliatif concernait 65% des patients dont 20% n'ont reçu que des soins palliatifs exclusifs. A la date de la fin de l'analyse de notre étude, seulement 4 patients sur 20 sont en rémission complète.

CONCLUSION : Le diagnostic du CHC est le plus souvent tardif et son pronostic reste donc sombre. L'amélioration de la prise en charge passe d'abord par une politique de prévention et d'un suivi régulier et rigoureux des patients présentant une hépatopathie chronique afin de permettre un diagnostic précoce du CHC. Enfin, Une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires de la carcinogénèse du CHC permettrait dans un avenir que l'on espère très proche des thérapies ciblées plus efficaces.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver cancer with a high mortality rate as the world's second most common cancer death. It is the leading cause of death in cirrhotic patients.

OBJECTIVES: The purpose of our work is to describe the epidemiological, clinical and therapeutic characteristics of HCC in our context.

MATERIALS AND METHODS: This is a retrospective descriptive study spread over a period of 6 years from 2011 to 2016, including all patients admitted for HCC to the services of visceral surgery and medical oncology of the military hospital Moulay Ismail of Meknes.

RESULTS: We included 20 cases of HCC. It affects mainly men (ratio of sex: 4) with an average age of 63.6 years (42-85 years). HCC occurred in 80% of cases on liver cirrhosis, most often related to viral hepatitis C or B. It was discovered on the occasion of a pain in the right hypochondrium. The diagnosis was found in 55% of the cases on the data of the imaging (TDM, MRI) and in 45% on the anatomopathological data. In only 35% of the patients received curative treatments, while palliative treatment was performed in 65% of patients, 20% of whom received exclusive palliative care. At the date of the analysis of our study, only four patients out of 20 are in complete remission.

CONCLUSION: The diagnosis of HCC is usually late and its prognosis remains dark. Improving the quality of care past by a politic prevention and regular and rigorous follow-up of patients with chronic liver disease to allow early diagnosis of HCC. Finally, a better understanding of the cellular and molecular mechanisms of HCC carcinogenesis may be allow in a near future, more effective targeted therapies.

ملخص:

مقدمة: سرطان خلايا الكبدية هو السرطان ابتدائي لأكثر شروعا الذي يغلو تفاعا في معدل الوفيات يلجعه ليجد نل بذلك مو تلبلة ثا نية في العالم من حيث وفيات السرطان. يعتبر السبب الواسع لوفاة لدى مرضى تش مع الكبدية.

الأهم نكل: اليفورا هو اسدنا هو وصف الاحالاتو با ئيمو السرير وة علا جية ل سرطان خلايا الكبدية في وسطنا الذي نعيش به.

المواد والطق: هذه دراسة توجاءية وصد فيتعلى مدى 6 سنوات ب(تداء من 2011 الى غاية 2016) تش على ميعل مرضى الذين ذمخالهم صد لحة الجرا حة مة صد لحة طب الأورام (لا نكلوجيا) مبال تش في العسكري مولاي ماعيل مكنل قلا اسد تش فاء.

النتائج: في هاية اسدنا ، ال تشي ملت 20 مويضا. سرطان خلايا الكبدية يؤثر أساسا على الرجال (سبة الجنس 4). متوسط مل 63.6 (42-85) سنة لدو لاج نس ن. ظ هو سرطان خلايا الكبدية في 80% من ل حالات لدى مرضى تش مع الكبدية وكل له علاقة في غلب الاحالات بالالت هب الفيروسي الكبدية ("ب" و"س").

تم لك تشغل سرطان خلايا الكبدية بشكلو ئيسي إ ثوال م الو بع الع لوي الأ ي من ل لجنو اسدند ال تشخي في 55% من الاحالات على مجة موعة الن معا يبر الإشعاعية (الفصلا مطعي السكا نير" والفصو بالوزن ال مغنطيسي) وفي 45% من الاحالات ب قية ليعا يبر الفصل نسدي.

وقد عول علاج الشا في على 35% فقط مثلا مرضى في دن عول علاج ال مفعلى 65% منال مرضى نه م 20% ليم تلوا الاعلاجا لأعطن فقط. عنشها يقر اسدنا فقط 4 مرضى من بن العشرون مويضا م في حالقفا م.

الخلاصة: ن تشخي سرطان خلايا الكبدية يكون تأخرا في كثير من الأحيان وظور هكل ثي. ون تحسنا لعلا جلت م قد مقي م بالأسل ع برس ياسوقا ئيمو، تدب معاز م و فصو ن تظلم مرضى الذين يعانن من مضمز من في الك بفرهم م أفضل الأليات لحويلجز يد ئيمو مكنال في مست قبل النقيأ مل ن يكونو يبا جدا من لك تشغل علا جلت مست هدة لك ترفعالية.

ANNEXES

ANNEXE 1 : FICHE D'EXPLOITATION.**EPIDEMIOLOGIE :**

N° du dossier :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe :

ATCD :

- | | B | / | C |
|--|-----|---|-----|
| • Cirrhose virale : | | | |
| • Cirrhose alcoolique | oui | | non |
| • Stéatose dysmétabolique non alcoolique : | | | |
| ✓ Diabète | oui | | non |
| ✓ Obésité | oui | | non |
| • Hémochromatose | oui | | non |
| • Autres : | | | |
| ✓ Hépatites auto-immunes | oui | | non |
| ✓ Cholangite sclérosante | oui | | non |
| ✓ Maladie de Wilson | oui | | non |
| ✓ Déficit en $\alpha 1$ anti trypsine | oui | | non |

CLINIQUE :**Circonstance de découverte :**

- | | | |
|-------------------------------------|-----|-----|
| • Dépistage | oui | non |
| • Echographie | oui | non |
| • α FP | oui | non |
| • Hépatomégalie | oui | non |
| • Douleur de l'HC dt | oui | non |
| • ictère | oui | non |
| • Amaigrissement fièvre asthénie | oui | non |
| • Décompensation oedémato-ascitique | oui | non |
| • Hémorragie digestive | oui | non |
| • Syndrome paranéoplasique : | | |
| ✓ Fièvre | oui | non |
| ✓ Polyglobulie | oui | non |
| ✓ Hypercalcémie | oui | non |
| ✓ Hypoglycémie | oui | non |
| ✓ Hypercholestérolémie | oui | non |

Délai diagnostique :

précisé ()

non précisé

Examen clinique :

- | | | |
|---|-----|-----|
| • Hépatomégalie dure avec masse palpable | oui | non |
| • Souffle à l'auscultation de l'HC dt | oui | non |
| • Des signes d'insuffisance hépatocellulaire(IHC) : | | |
| ✓ ictère, | oui | non |
| ✓ angiomes stellaires, | oui | non |
| ✓ érythrose palmaire, | oui | non |
| ✓ hippocratisme digital, | oui | non |
| ✓ fœtor hépatique, | oui | non |
| ✓ Astérix, | oui | non |
| ✓ hypogonadisme. | oui | non |
| • Des signes d'hypertension portale(HTP) : | | |
| ✓ splénomégalie, | oui | non |
| ✓ ascite, | oui | non |
| ✓ CVC de type porto-cave. | oui | non |
| • Encéphalopathie hépatique | oui | non |

PARACLINIQUE :**BIOLOGIE :**

NFS : HB = GB = PLQ=

Bilan hépatique : ALAT= ASAT= GOT=

GPT= PAL= BT = Protidémie=

Albuminémie=

Bilan de crase : TP = TCA =

Marqueurs tumoraux : αFP=

Marqueurs viraux : AgHBs= Ac anti HCV=

Facteur V :

Dissociation fact V – TP : oui non

Glycémie : calcémie :

CYTOLOGIE DU LIQUIDE D'ASCITE :

IMAGERIE :**ECHOGRAPHIE :**

Faite		oui	non
Pose le diagnostic		oui	non
Nodule :	unique	multiple ()	
Taille :			
Siège :			
Présence de la capsule :		oui	non
Echogénéité du nodule :	hypoéchogène	hypereéchogène	hétérogène
Halo périnodulaire :		oui	non
Vascularisation artérielle		oui	non
Présence de thrombose portale		oui	non
Présence d'ascite		oui	non

TDM :

Faite :		oui	non
Pose le diagnostic :		oui	non
Taille de/des lésions :			
Nombre de/des lésions :			
Localisation de/des lésions :			
Densité par rapport au parenchyme :	hypodense	hyperdense	hétérodense
Prise de contraste :	temps artériel	temps portal	temps tardif
Wash out portal :		oui	non
Signes d'envahissement macro-vasculaire :		oui	non
Dissémination extra-hépatique :		oui	non
Présence de calcifications :		oui	non
Présence de thrombose portale :		oui	non
Thrombose des veines sus hépatiques :		oui	non
Présence d'ascite :		oui	non
Présence de carcinose :		oui	non

Localisations secondaires :	oui	non	
IRM :			
Faite :	oui	non	
Pose le diagnostic :	oui	non	
Taille de/des lésions :			
Nombre de/des lésions :			
Localisation de/des lésions :			
Densité par rapport au parenchyme en T1 :	hypointense	hyperintense	
Densité par rapport au parenchyme en T2 :	hypointense	hyperintense	
Prise de contraste :	temps artériel	temps portal	temps tardif
Wash out portal :	oui	non	
Signes d'envahissement macro-vasculaire :	oui	non	
Dissémination extra-hépatique :	oui	non	
Présence de calcifications :	oui	non	
Présence de thrombose portale :	oui	non	
Thrombose des veines sus hépatiques :	oui	non	
Présence d'ascite :	oui	non	
Présence de carcinose :	oui	non	
Localisations secondaires :	oui	non	
PONCTION BIOPSIE DU FOIE :			
Faite :	oui	non	
Pose le diagnostic :	oui	non	
Echo-guidée	oui	non	
scanno-guidée	oui	non	
Complication : hémorragie	dissémination tumorale	non rentabilité	

RECU :

Durée de suivi	:		
Récidive locale	:	oui	non
Récidive à distance (métastase)	:	oui	non
Perdu de vue	:	oui	non

ANNEXE 2 : CLASSIFICATION TNM

Tumeur primaire	
Tx	Tumeur primaire non évaluable
T1	Tumeur solitaire sans invasion vasculaire
T2	Tumeur solitaire avec invasion vasculaire Tumeurs multifocales, toutes <5 cm. sans invasion vasculaire
T3	Tumeurs multifocales >5 cm Invasion vasculaire de la veine porte, de ses branches principales ou des veines sus-hépatiques
T4	Invasion d'organe adjacent ou rupture péritonéale
Métastases lymphatiques	
Nx	Métastases lymphatiques non évaluables
NO	Absence de métastases lymphatiques
NI	Présence de métastases lymphatiques
Métastases hématogènes	
Mx	Métastases hématogènes non évaluables
MO	Absence de métastases hématogènes
MI	Présence de métastases hématogènes

BIBLIOGRAPHIE

1. U.S. Cancer Statistics Working Group, United States Cancer Statistics : Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 GLOBOCAN 2012 (http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
2. Ferlay J, Parkin DM, Curado MP, et al. Cancer incidence in five continents, volumes I to X: IARC CANCER Base. 10. 2014 (<http://ci5.iarc.fr/Default.aspx>).
3. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. N Eng J Med.2011 Sep 22 ; 365(12):1118-27.
4. European Association for Study of Liver, European Organisation for Research and Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines : management of hepatocellular carcinoma. Eur J Cancer Oxf Eng. 2012 Mar ; 48(5) :599-641.
5. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2008 May ; 134(6) :1752-63.
6. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer 2011 ; 56:918-928.
7. Plan national de prévention et de control de cancer volume 2 épidémiologie situation et action 2010-2019.
8. http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap_6_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf
9. Couinaud C. Partition réglée du foie pour transplantation : contraintes anatomiques. Paris : Édition personnelle.
10. Kamina Pierre Anatomie Clinique Paris Maloine 3ème Edition 2011 ; 2: 289-304.
11. Couinaud C. Le foie : études anatomiques et chirurgicales. Paris, France : Masson.
12. Anatomie clinique 3eme Edition tome 3 thorax-abdomen MALOINE.
13. Anatomie du foie et des voies biliaires D. Castaing, L.-A. Veilhan 2008 Elsevier Masson SAS figure 12.
14. Anatomie du foie et des voies biliaires D. Castaing, L.-A. Veilhan 2008 Elsevier Masson SAS figure 14.

15. Source : Gray's Anatomie pour les étudiants, Richard L. Drake (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, 978044306952). Elsevier Masson, 2e édition, 2011. Figure 4.102.
16. 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.
17. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007 ; 45: 507-39.
18. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med*1997 ; 336: 1855-9.
19. C. Xu et al. Hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma, *Cancer Lett.* (2013), 2014 Apr 10 ; 345(2):216-22. doi:10.1016/j.canlet.2013.08.035. Epub 2013 Aug 25.
20. Balsano C, Avantaggiati ML, Natoli G, De Marzio E, Elfassi E, Will H, et al. Transactivation of c-fos and c-myc protooncogenes by both full-length and truncated versions of the HBV-X protein in : *Viral Hepatitis and Liver Disease. Proceedings of the 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease : Contemporary Issues and Future Prospects.* Baltimore, Md : Williams and Wilkins, 1991:572-576.
21. Kekulé A, Lauer U, Weiss L, Lubber B, Hofshneider P. Hepatitis B virus transactivator HBx uses a tumor promoter signalling pathway. *Nature* 1993 ; 361:742-744.
22. Balsano C, Billet O, Bennoun M, Cavard C, Zider A, Grimber G, et al. The hepatitis B virus X gene product transactivates the HIV-LTR in vivo. *Arch Virol Suppl* 1993 ; 8:63-71.
23. Wu JY, Zhou ZY, Judd A, Cartwright CA, Robinson WS. The hepatitis B virus-encoded transcriptional transactivator HBx appears to be a novel protein serine/threonine kinase. *Cell* 1990 ; 63:687-695.

24. Wang X, Forrester K, Yeh H, Feitelson M, Gu J, Harris C. Hepatitis B virus X protein inhibits p53 sequencespecific DNA binding, transcriptional activity, and association with transcription factor ERCC3. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91:2230-2234.
25. Kim H, Lee H, Yun Y. X-gene product of hepatitis B virus induces apoptosis in liver cells. *J Biol Chem* 1998 ; 273:381-385.
26. Sirma, H., Weil, R., Rosmorduc, O. et al Cytosol is the prime compartment of hepatitis B virus X protein where it colocalizes with the proteasome. *Oncogene*. 1998. 16:2051-2063.
27. Chirillo P, Pagano S, Natoli G, Puri P, Burgio V, Balsano C, et al. The hepatitis B virus X gene induces p53-mediated programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94:8162-8167.
28. Su F, Schneider R. Hepatitis B virus HBx protein sensitizes cells to apoptotic killing by tumor necrosis factor alpha. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94-8744-8749.
29. Koike K, Moriya K, Iino S, Yotsuyanagi H, Endo Y, Miyamura T, et al. High-level expression of hepatitis B virus HBx gene expression and hepatocarcinogenesis in transgenic mice. *Hepatology* 1994 ; 19:810-819.
30. Kim C, Koike K, Saito I, Miyamura T, Jay G. HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. *Nature* 1991 ; 351:317-320.
31. Balsano C, Billet O, Bennoun M, Cavard C, Zider A, Grimber G, et al. Hepatitis B virus X gene product acts as a transactivator in vivo. *J Hepatol* 1994 ; 21:103-109.
32. Lee TH, Finegold MJ, Shen RF, DeMayo JL, Woo SLC, Butel JS. Hepatitis B virus transactivator X protein is not tumorigenic in transgenic mice. *J Virol* 1990 ; 64:5939-5947.

33. Oguey D, Dumenco LL, Pierce RH, Fausto N. Analysis of the tumorigenicity of the X gene of the hepatitis B virus in a nontransformed hepatocyte cell line and the effects of the cotransfection with a murine p53 mutant equivalent to human codon 249. *Hepatology* 1996 ; 24:1024-1033.
34. Slagle B, Lee T, Medina D, Finegold M, Butel J. Increased sensitivity to the hepatocarcinogen diethylnitrosamine in transgenic mice carrying the hepatitis B virus X gene. *Mol Carcinog* 1996 ; 15:261-269.
35. Takada S, Kaneniwa N, Tsuchida N, Koike K. Cytoplasmic retention of the p53 tumor suppressor gene product is observed in the hepatitis B virus X gene-transfected cells. *Oncogene* 1997 ; 15:1895-1901.
36. Feitelson M, Ranganathan P, Clayton M, Zhang S. Partial characterization of the woodchuck tumor suppressor, p53, and its interaction with woodchuck hepatitis virus X antigen in hepatocarcinogenesis. *Oncogene* 1997 ; 15 :327336.
37. Elmore L, Hancock A, Chang S, Wang X, Callahan C, Geller D, et al. Hepatitis B virus X protein and p53 tumor suppressor interactions in the modulation of apoptosis. *Proc Natl Acad Sei USA* 1997 ; 94:14707-14712.
38. Ueda H, Ullrich SJ, Gangemi JD, Kappel C, Ngo I, Feitelson M, et al. Functional inactivation but not structural mutation of p53 causes liver cancer. *Nature Genetics* 1995 ; 1995:41-47.
39. Wang W, London WT, Lega L, Feitelson MA. HBxAg in the liver from carrier patients with chronic hepatitis and cirrhosis. *Hepatology* 1991 ; 14:29-37.
40. Su Q, Schroder C, Hofmann W, Otto G, Pichlmayr R, Bannasch P. Expression of hepatitis B virus X protein in HBVinfected human livers and hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 1998 ; 27:1109-11020.
41. Hsia C, Nakashima Y, Tabor E. Deletion mutants of the hepatitis B virus X gene in human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1997 ; 241:726-729.

42. Fasani P, Sangiovanni A, De Fazio C, Borzio M, Bruno S, Ronchi G, Del Ninno E, Colombo M. High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors. *Hepatology*. 1999 Jun ; 29(6) :1704-7.
43. Stroffolini T, Andreone P, Andriulli A, Ascione A, Craxì A, Chiaramonte M, Galante D, Manghisi OG, Mazzanti R, Medaglia C, Pilleri G, Rapaccini GL, Albanese M, Taliani G, Tosti ME, Villa E, Gasbarrini G. Gross pathologic types of hepatocellular carcinoma in Italy. *Oncology*. 1999 Apr ; 56(3) :189-92.
44. Yoshizawa H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan : projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology*. 2002 ; 62 Suppl 10 :8-17.
45. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005 Sep ; 5(9) : 558-67.
46. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, Trevisi P, Ribero ML, Martelli C, Porru S, Nardi G Alcohol and hepatocellular carcinoma : the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 2002 Feb 15 ; 155(4) :323-31.
47. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS The past incidence of hepatitis C virus infection : implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology*. 2000 Mar ; 31(3) :777-82.
48. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999 ; 340:745-50.
49. Tanaka Y, Hanada K, Mizokami M. Inaugural article: a comparison of the molecular clock of hepatitis C virus in the United States and Japan predicts that hepatocellular carcinoma incidence in the United States will increase over the next two decades. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:15584-9.
50. Moriya K, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Tsutsumi T, Ishibashi K, et al. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med* 1998 ; 4:1065-7.

51. Yoshida T, Hanada T, Tokuhisa T. Activation of STAT3 by the hepatitis C virus core protein leads to cellular transformation. *J Exp Med* 2002 ; 196:641-53.
52. Sakamuro D, Furukawa T, Takegami T. Hepatitis C virus nonstructural protein NS3 transforms NIH 3T3 cells. *J Virol* 1995 ; 69:3893-6.
53. Pol, V. Mallet S, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Sogni P, Perret C, Terris B, Cavard C. Carcinome hépatocellulaire et hépatocarcinogénèse virale EMChépatologies
54. Zhang YJ, Chen Y, Ahsan H, Lunn RM, Chen SY, Lee PH, Chen CJ, Santella RM Silencing of glutathione S-transferase P1 by promoter hypermethylation and its relationship to environmental chemical carcinogens in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.* 2005 Apr 28; 221(2) :135-43.
55. Qian GS, Ross RK, Yu MC, Yuan JM, Gao YT, Henderson BE, Wogan GN, Groopman JD. 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 Jan-Feb; 3(1) :3-10.
56. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, Trevisi P, Ribero ML, Martelli C, Porru S, Nardi G. Alcohol and hepatocellular carcinoma : the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol.* 2002 Feb 15 ; 155(4) :323-31.
57. Maeda S, Kamata H, Luo JL, Leffert H, Karin M. IKKbeta couples hepatocyte death to cytokine-driven compensatory proliferation that promotes chemical hepatocarcinogenesis. *Cell* 2005 ; 121:977-90.
58. Trinchet, J. C. (2009). "Hepatocellular carcinoma : increasing incidence and optimized management." *Gastroenterol Clin Biol* 33 (8-9) : 830-839.
59. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis : summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology.* 2003 May ; 37(5) :1202-19.
60. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ N Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *Engl J Med.* 2003 Apr 24 ; 348(17) :1625-38.

61. Mellemegaard A, Lindvig K, Olsen JH. Obesity and cancer risk : a Danish record-linkage study. Møller H, Eur J Cancer. 1994 ; 30A(3) :344-50.
62. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). Wolk A, Gridley G, Svensson M, Nyrén O, McLaughlin JK, Fraumeni JF, Adam HO Cancer Causes Control. 2001 Jan ; 12(1) :13-21.
63. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2004 Feb; 126(2):460-8.
64. Hollebecque A, Cattan S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma : the impact of the Child-Pugh score. Aliment. Pharmacol. Ther. 2011 ; 34:1193-1201.
65. Blonski W, Kotlyar DS, Forde KA. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2010 ; 16:3603-3615.
66. Elmberg M, Hultcrantz R, Ekblom A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, Lindgren S, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. Gastroenterology 2003 ; 125:1733-1741.
67. Kowdley KV. Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004 ; 127 :S79-86.
68. Von Delius S, Lersch C, Schulte-Frohlinde E, Fend F, Dobritz M, Schmid RM, Eckel F. Hepatocellular carcinoma associated with hereditary hemochromatosis occurring in non-cirrhotic liver. Z Gastroenterol 2006 ; 44:39- 42.
69. Singh P, Kaur H, Lerner RG, Patel R, Rafiyath SM, Singh Lamba G. Hepatocellular Carcinoma in Non-cirrhotic Liver Without Evidence of Iron Overload in a Patient with Primary Hemochromatosis. Review. J Gastrointest Cancer 2010.
70. Chenoufi N, Loreal O, Drenou B, Cariou S, Hubert N, Leroyer P, Brissot P, et al. Iron may induce both DNA synthesis and repair in rat hepatocytes stimulated by EGF/pyruvate. J Hepatol 1997 ; 26:650-658.

71. Hann HW, Stahlhut MW, Hann CL. Effect of iron and desferoxamine on cell growth and in vitro ferritin synthesis in human hepatoma cell lines. *Hepatology* 1990 ; 11:566-569.
72. Marrogi AJ, Khan MA, van Gijssel HE, Welsh JA, Rahim H, Demetris AJ, Kowdley KV, et al. Oxidative stress and p53 mutations in the carcinogenesis of iron overload-associated hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2001 ; 93:1652-1655.
73. Houglum K, Ramm GA, Crawford DH, Witztum JL, Powell LW, Chojkier M. Excess iron induces hepatic oxidative stress and transforming growth factor beta1 in genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1997 ; 26:605-610.
74. Green R, Esparza I, Schreiber R. Iron inhibits the nonspecific tumoricidal activity of macrophages. A possible contributory mechanism for neoplasia in hemochromatosis. *Ann N Y Acad Sci* 1988 ; 526:301-309.
75. Di Costanzo GG, Tortora R, Iodice L, Lanza AG, Lampasi F, Tartaglione MT, et al. Safety and effectiveness of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma in clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2012 ; 44:788-792.
76. Pressiani T, Boni C, Rimassa L, Labianca R, Fagioli S, Salvagni S, et al. Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma : a prospective feasibility analysis. *Ann. Oncol.* 2012.
77. Pinter M, Sieghart W, Huckle F, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, et al. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011 ; 34:949-959.
78. Koschny R, Gotthardt D, Koehler C, Jaeger D, Stremmel W, Ganten TM. Diarrhea is a positive outcome predictor for sorafenib treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2013 ; 84:6-13.
79. Bruix J, Raoul J-L, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma : subanalyses of a phase III trial. *J. Hepatol.* 2012 ; 57:821-829.

80. Boige V, Barbare J-C, Rosmorduc O. [Use of sorafenib (Nexavar) in the treatment of hepatocellular carcinoma : PRODIGE AFEF recommendations]. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2008 ; 32:3-7.
81. Challen C, Guo K, Collier JD, Cavanagh D, Bassendine MF. Infrequent point mutations in codons 12 and 61 of ras oncogenes in human hepatocellular carcinomas. *J Hepatol* 1992 ; 14:3426.
82. Valerie P. *Multidisciplinary Treatment of Hepatocellular Carcinoma, Recent Results in Cancer Research* 190, DOI: 10.1007/978-3-642-16037-0_2, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013.
83. Guichard, Amaddeo, Imbeaud et al, *Nature Genetics*, 2012.
84. Zhang X, Xu HJ, Murakami Y, Sachse R, Yashima K, Hirohashi S. Deletions of chromosome 13q, mutations in Retinoblastoma 1, and retinoblastoma protein state in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1994 ; 54:4177-82.
85. Zhang B-H et al. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004 ; 130:417-422.
86. Llovet JM, Ducreux M. *EASL-EORTC clinical practise guidelines : management of hepatocellular carcinoma.* *J Hepatol* 2012 ; 56 :908-43.
87. The role of contrast-enhanced ultrasonography for the detection of hepatocellular carcinoma *J Radiol* 2004 ; 85:690-703.
88. Blanc JF, Barbare JC, Boige V, Boudjema K, Créhange G, Decaens T, Farges O, Guiu B, Merle P, Selves L, Trinchet JC. «Carcinome hépatocellulaire». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, juin 2015, en ligne [<http://www.tncd.org>].
89. Tranquart F, Bleuzen A, Correas JM, Kissel A, Tchienbou J, Vandooren E. [Contrast ultrasound imaging in liver disease]. *J Radiol* 2003 ; 84:2025-40.
90. Correas JM, Bridal L, Lesavre A, Mejean A, Claudon M, Helenon O. Ultrasound contrast agents : properties, principles of action, tolerance and artifacts. *Eur Radiol* 2001 ; 11:1316-28.
91. Meuwly JY, Correas JM, Bleuzen A, Tranquart F. [Detection modes of ultrasound contrast agents]. *J Radiol* 2003 ; 84:2013-24.

92. Dodd G, Baron R, Olivier J, Federie M. Spectrum of imaging finding of the liver in end-stage cirrhosis : partII, focal abnormalities. *AJR*1999 ; 173:1185-92.
93. Okuda K hepatocellular carcinoma : recent progress *hepatology* 1992 ; 15(5) :948-63.
94. Emst O, Sergent G, L'Herminé C. Diagnostic précoce des hépatocarcinomes. *Encycl MedChir (Paris-France), Radiodiagnostic-Appareil digestif* 33-520-A15, 1998.
95. Luciani A, Allice O, Zegai B, Djabbari M, Anglade MC, Rahmouni A, et al. Imaging nodules within cirrhotic liver : how do i do it ? *J Radiol* 2007 ; 88(7-8Pt) :1073-90.
96. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001 ; 35:421-430
97. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005 ; 42:1208-36.
98. Kudo M, Okanoue T, Japan Society of Hepatology. Management of hepatocellular carcinoma in Japan : consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan Society of Hepatology. *Oncology* 2007;72(1):2-15.
99. Monzawa S, Ichikawa T, Nakajima H, Kitanaka Y, Omata K, Araki T. Dynamic CT for detecting small hepatocellular carcinoma : usefulness of delayed phase imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2007 ; 188:147-53.
100. Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome ? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev* 2007 ; 33:437-447.
101. l'EASL et l'OERTC, Directives de pratique clinique de l'EASL-OERTC : Prise en charge du carcinome hépatocellulaire *Journal of Hepatology* 2012vol. 56: 908-943.

102. Group formed to establish "Guidelines for evidence-based clinical practice for the treatment of liver cancer." Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma. Tokyo, Kanehara, 2005 (in Japanese).
103. Makuuchi M, Kokudo N, Arii S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, Matsuyama Y, Okazaki M, Okita K, Omata M, Saida Y, Takayama T, Yamaoka Y : Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol Res* 2008 ; 38:37-51.
104. Japan Society of Hepatology : Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma (2013 version). Kanehara, Tokyo, Japan 2013.
105. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, Igaki H, Izumi N, Ichida T, Uemoto S, Kaneko S, Kawasaki S, Ku Y, Kudo M, Kubo S, Takayama T, Tateishi R, Fukuda T, Matsui O, Matsuyama Y, Murakami T, Arii S, Okazaki M, Makuuchi M : Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma : the Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res* 2015.
106. Kudo M : Alpha-fetoprotein-L3 : useful or useless for hepatocellular carcinoma ? *Liver Cancer* 2013 ; 2:151- 152.
107. Song P, Gao J, Inagaki Y, Kokudo N, Hasegawa K, Sugawara Y, Tang W : Biomarkers : evaluation of screening for and early diagnosis of hepatocellular carcinoma in Japan and China. *Liver Cancer* 2013 ; 2:31-39. 11 Ichikawa T, Sano K, Morisaka H : Diagnosis of pathologically early HCC with EOB-MRI : experiences and current consensus. *Liver Cancer* 2014 ; 3:97-107.
108. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991 ; 214:221-228.
109. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993 ; 218:145-151.
110. Mabrut, J. Y., & Ducerf. Prise en charge chirurgicale du carcinome hépatocellulaire en 2010. *Cancer/Radiothérapie* 2011, 15(1), 13-20.

111. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *New Engl J Med* 1996 ; 334:693-699.
112. Volk ML, Vijan S, Marrero JA. A novel model measuring the harm of transplanting hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. *Am J Transplant* 2008 ; 8:839-846.
113. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma : expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001 ; 33:1394-1403.
114. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, 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.
115. Bonadio I, Colle I, Geerts A, Smeets P, Berardi G, Praet M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma comparing the Milan, UCSF, and Asan criteria : long-term follow-up of a Western single institutional experience. *Clin Transplant* 2015 ; 29:425-433.
116. Zheng SS, Xu X, Wu J, Chen J, Wang WL, Zhang M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma : Hangzhou experiences. *Transplantation* 2008 ; 85:1726-1732.
117. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanusi G, Burra P, Fagiuoli S, Farinati F, Ruggie M, D'Amico DF. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2004 Feb ; 239(2) :150-9.
118. DuBay D, Sandroussi C, Sandhu L, Cleary S, Guba M, Cattral MS, McGilvray I, Ghanekar A, Selzner M, Greig PD, Grant DR. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion. *Ann Surg.* 2011 Jan ; 253(1) :166-72.

119. Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, et al. Reevaluation of prognostic Factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese Nationwide survey. *Cancer*. 2004 Aug 15 ; 101(4) :796–802.
120. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, et al. Early Hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatol Baltim Md*. 1998 Nov ; 28(5) :1241–6.
121. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol*. 2008 ; 48 :S20–37.
122. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D. Management of hepatocellular carcinoma : an update. *Hepatology* 2011 ; 53:1020–2.
124. Cha CH, Ruo L, Fong Y, Jarnagin WR, Shia J, Blumgart LH, et al. Resection of hepatocellular Carcinoma in patients otherwise eligible for transplantation. *Ann Surg*. 2003 Sep ; 238(3) :315–21 ; discussion 321–3.
125. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariani L, Bhoori S, Pellegrinelli A, et al Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm : results from two Western centers. *Hepatol Baltim Md*. 2013 Apr ; 57(4) :1426–35.
126. Saraswat VA, Pandey G, Shetty S. Treatment Algorithms for Managing Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Exp Hepatol*. 2014 Aug 1 ; 4 :S80–9.
127. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012 Mar 31 ; 379(9822) :1245–55.
128. Llovet JM, Fuster J, Bruix J, Barcelona-Clínic Liver Cancer Group. The Barcelona approach : diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2004 Feb ; 10(2 Suppl 1) :S115–20.
129. Barbare JC. Traitement du carcinome hépatocellulaire EMC 7-038-A-20.
130. Cristina, V. Traitement des tumeurs malignes du foie par radiologie interventionnelle: techniques ablatives. *RMS* 2014, *Cancer*, 431(20), 1123–1126.

131. Bartolozzi C, Lencioni R. Ethanol injection for the treatment of hepatic tumours. *Eur Radiol* 1996 ; 6(5) :682-96.
132. Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, Cottone M, Mazziotti A, Morabito A, Torzilli G. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma : a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. *J Hepatol* 1995 ; 22:522-6.
133. Izumi N, Asahina Y, Noguchi O, et al. Risk factors for distant recurrence of hepatocellular carcinoma in the liver after complete coagulation by microwave or radiofrequency ablation. *Cancer* 2001 ; 91: 949-956
134. Farrès MT, de Baere T, Lagrange C, Ramirez L, Rougier Ph, Munck JN, Roche A. Percutaneous Mitoxantrone injection for primary and secondary liver tumors : preliminary results cardiovascular and interventional. *Radiology* 1998 ; 21(5) :399-403.
135. Leung Tw, Yu S, Johnson PJ, Geschwind J, Vogl TJ, Engelmann K, Gores GJ, Giovannini M, O'Grady J, Heneghan M, Stewart M, Orenberg EK, Thuluvath PJ. Phase II study of the efficacy and safety of cisplatin-epinephrine injectable gel administered to patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2003 ; 21(4) : 652-8.
136. Rossi S, Fornari F, Buscarini L. Percutaneous ultrasoundguided radiofrequency electrocautery for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Intervent Radiol* 1993 ; 8:97-103.
137. Llovet JM, Vilana R, Bru C et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001 ; 33:1124-1129.
138. Kasugai H, et al. AASLD 2003 abstract 1249.
139. Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K, et al. Small hepatocellular carcinoma : comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002 ; 223:331-7.

140. Narayanan G, Froud T, Suthar R, Barbery K. Irreversible electroporation of hepatic malignancy. *Semin Intervent Radiol* 2013 ; 30(1) :67-73.
141. Cheung W, Kavnoudias H, Roberts S, Szkandera B, Kemp W, Thomson KR. Irreversible electroporation for unresectable hepatocellular carcinoma : initial experience and review of safety and outcomes. *Technol Cancer Res Treat* 2013 ; 12 (3) :233-4.
142. Vogl TJ, Eichler K, Straub R, Engelmann K, Zangos S, Woitaschek D, et al. Laser-induced thermotherapy of malignant liver tumors : general principals, equipment(s), procedure(s), side effects, complications and results. *Eur J Ultrasound* 2001 ; 13:117-27.
143. Faltermeier C, Ronald W. Busuttil, Ali Z. A Surgical Perspective on Targeted Therapy of Hepatocellular Carcinoma Diseases 2015, 3, 221-252 ; doi : 10.3390/diseases3040221.
144. Mearini, L. High intensity focused ultrasound, liver disease and bridging therapy. *World J. Gastroenterol.* 2013, 19, 7494-7499.
145. Chok, K.S , Cheung, T.T , Lo, R.C , Chu, F.S , Tsang, S.H , Chan, A.C , Sharr, W.W , Fung, J.Y , Dai, W.C , Chan, S.C , et al. Pilot study of high-intensity focused ultrasound ablation as a bridging therapy for hepatocellular carcinoma patients wait-listed for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014, 20, 912-921.
146. Namur J, Wassef M, Millot JM, Lewis AL, Manfait M, Laurent A. Drug-eluting beads for liver embolization : concentration of doxorubicin in tissue and in beads in a pig model. *J Vasc Interv Radiol* 2010 ; 21(2) :259-67.
147. Valérie C, et al. Traitement des tumeurs malignes du foie par radiologie interventionnelle: techniques intra-artérielles. *RMS, Cancer*, 2014, vol. 431, no 20, p. 1130-1135.
148. Trevisani F, De Notariis S, Rossi C, Bernardi M. Randomized control trials on chemoembolization for hepatocellular carcinoma : is there room for new studies ? *J Clin Gastroenterol* 2001 ; 32:383-389.

149. Aubé C, Bouvier A, Lebigot J, Vervueren L, Cartier V, Oberti F. Traitement radiologique du CHC : la radiologie interventionnelle au centre de la prise en charge *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* (2015) 96, 180-191.
150. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-
151. Mornex F, Girard N, Beziat C, Kubas A, Khodri M, Trepo C, Merle P. Feasibility and efficacy of high-dose three-dimensional-conformal radiotherapy in cirrhotic 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 Nov 15 ; 66(4) :1152-8.
152. Liu MT, Li SH, Chu TC, Hsieh CY, Wang AY, Chang TH, Pi CP, Huang CC, Lin JP *Jpn. Three-dimensional conformal radiation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who had failed with or were unsuited for transcatheter arterial chemoembolization. J Clin Oncol.* 2004 Sep ; 34(9) :532-9.
153. Aggeliki M, et al. Role of radiotherapy in the management of hepatocellular carcinoma: A systematic review *World J Hepatol.* 2015 Jan 27 ; 7(1) : 101-112.
154. Eriguchi T, Takeda A, Sanuki N, Oku Y, Aoki Y, Shigematsu N, Kunieda E. Acceptable toxicity after stereotactic body radiation therapy for liver tumors adjacent to the central biliary system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Mar 15; 85(4) :1006-11.
155. Boulin M, Delhom E, Pierredon-Foulongne MA, Cercueil JP, Guiu B. Chimioembolisation des carcinomes hépatocellulaires : une vieille méthode au goût du jour *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* (2015) 96, 162-171.
156. Merle P. et Mornex F. Prise en charge médicale du carcinome hépatocellulaire. *Cancer/Radiothérapie*, 2011, 15, 1, 28-31.

157. Becker G, Allgaier HP, Olschewski M, Zähringer A, Blum HE, HECTOR Study Group. Long-acting octreotide versus placebo for treatment of advanced HCC : a randomized controlled double-blind study. *Hepatology* 2007 ; 45 : 9-15.
158. Becker G, Allgaier HP, Olschewski M, Zähringer A, Blum HE, HECTOR Study Group. Long-acting octreotide versus placebo for treatment of advanced HCC : a randomized controlled double-blind study. *Hepatology* 2007 ; 45:9-15.
159. Conroy G, Bensenane-oussalah M, Lopez A, et al. Immunothérapie: perspectives thérapeutiques dans le carcinome hépatocellulaire et gestion des effets secondaires digestifs. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 2016, 23, 6, 516-525.
160. Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013;59(1):81-8.
161. Feng Q, Chi Y, Liu Y, Zhang L, Liu Q. Efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation versus surgical resection for small hepatocellular carcinoma : a meta-analysis of 23 studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015 ; 141:1-9.
162. Seigne AL, Etude des facteurs pronostiques de survie dans le carcinome hépatocellulaire traité par sorafénib: impact de la surface de graisse viscérale, Thèse en médecine. Faculté de médecine de Nancy, Université de Lorraine, 2013.
163. Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattani S, Kang YK, Lim HY, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafénib : the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2014 ; 312:57-67.
164. Rey JB, Launay-vacher V et Tournigand C. Régorafénib en monothérapie chez les patients avec des tumeurs gastro-intestinales: ce que les pharmaciens doivent savoir. *Journal de Pharmacie Clinique*, 2014, 33, 4, 189-205.
165. François E. Actualités de l'ESMO 2016, Cancers digestifs. *La Lettre du Cancérologue* 2016, 25:11, 609-616.

166. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 2017, 389, 10064, 56-66.
167. Blanc JF. Prise en charge thérapeutique du carcinome hépatocellulaire: hiérarchisation des traitements. *La Lettre de l'Hépatogastroentérologue*, 2014 ; 20 :1, 52-55.
168. Lambert R. Épidémiologie du carcinome hépatocellulaire (CHC) dans le monde. 2009. *Cancéro dig.* 2009, 1 :2; 86-90.
169. Ndioume gane mbengue M. Imagerie des tumeurs du foie (à propos de 52 cas). Thèse N° 110-09. Faculté de médecine de Fès.
170. Ait taleb N. Le carcinome hepatocellulaire approche epidemiologique et prise en charge (à propos de 20 cas). Thèse n° 06/09. Faculté de médecine de Marrakech.
171. Chikhi Y. Carcinomes hepatocellulaires caracteristiques anatomo-cliniques et evolutives. Thèse pour l'obtention du diplôme de Docteur en Sciences Médicales, 2016, Université d'Alger.
172. Oliveri F, Rastelli C, Colombatto P, Coco B, Ciccorossi P, Romagnoli V, Cherubini B, Lencioni R, Crocetti L, Bartolozzi C, Campatelli A, Filipponi F, Bonino F, Brunetto MR: Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma : a single centre cohort study the XVII National Congress of Digestive Diseases / Digestive and Liver Disease 43S (2011) S115-S264.
173. Kirchner G, Kirovski G, Hebestreit A, Schölmerich J, Schlitt HJ, Stoeltzing O, Hellerbrand C. Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Germany *Int J Clin Exp Med* 2010;3(2):169-179.
174. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Gonc¸alves CS, Mattos AA, Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics*. 2010;65(12):1285-1290.

175. Noah Noah D, Nko'ayissi G, Ankouane Andoulo F, Eloumou Bagnaka Saf, Ndoye E, Njouom R Clinico-biological presentation and risk factors of hepatocellular carcinoma : a case-control study in Yaounde Cameroon *Revue de Médecine et de Pharmacie*. Volume 4, n° 2 n 2ème Semestre 2014.
176. KANTE S. Aspects échographiques du carcinome hépatocellulaire dans le service de radiologie et de médecine nucléaire du CHU du point G de 1998-2000 et 2005-2008 thèse Mali.
177. Zakari N, Appolinaire S, Gilberte KC, Rabiou C. Carcinomes hépatocellulaires en milieu africain burkinabè : contribution de l'échographie à propos de 58 cas *Pan Africa Medical Journal* – ISSN: 1937- 8688.
178. Kumar R, Kumar Saraswat M, Chander Sharma B, Sakhuja P, Sarin SK. Characteristics of hepatocellular carcinoma in India : a retrospective analysis of 191 cases *Q J Med* 2008;101:479–485.
179. 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.
180. Park JW et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death : the BRIDGE Study *Liver Int*. 2015 Sep;35(9):2155–66. doi: 10.1111/liv.12818. Epub 2015 Mar 25.
181. Atallah A. Le carcinome hépatocellulaire en Tunisie : étude bicentrique rétrospective. Thèse en médecine 2012.