

**UNIVERSITE HASSAN II
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE CASABLANCA**

Année 2006

THESE N°40

**NODULE DU FOIE SUR CIRRHOSE
(A propos de 33 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE.....2006

PAR

Mme. Nour URI

Née le 18 Juillet 1980 à Casablanca

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

**MOTS CLES : NODULE DU FOIE – CIRRHOSE - CARCINOME HEPATO CELLULAIRE –
MACRONODULE DE REGENERATION – TUMEURS BENIGNES DE FOIE**



Mr. A. CHERKAOUI

Professeur de Gastro-Entérologie

} **PRESIDENT**

Mme. W. BADRE

Maître de Conférence Agrégé de Gastro-Entérologie

} **RAPPORTEUR**

Mr. A. BELLABAH

Professeur de Gastro-Entérologie

Mme. R. ALAOUI

Professeur de Gastro-Entérologie

} **JUGES**

Mr. A. ABDELOUAFI

Professeur de Radiologie

PLAN

PLAN

INTRODUCTION.....	1
MATERIEL ET METHODES.....	4
RESULTATS.....	14
DISCUSSION.....	54

I- LE CARCINOME HEPATOCELLULAIRE

A- EPIDEMIOLOGIE.....	56
B- FACTEURS FAVORISANTS.....	60
C- CARCINOGENESE HEPATIQUE.....	67
D- TABLEAU CLINIQUE.....	71
E- EXAMENS COMPLEMENTAIRES	
1- EXAMENS BIOLOGIQUES.....	78
2- EXAMENS MORPHOLOGIQUES.....	86
3- PONCTION BIOPSIE DU FOIE ET ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	100
F- DIAGNOSTIC.....	108

G- EVOLUTION ET PRONOSTIC.....	113
H- TRAITEMENT.....	128
II- LES AUTRES ETIOLOGIES DU NODULE DU FOIE SUR CIRRHOSE.....	149
III- CONDUITE A TENIR DEVANT UN NODULE DU FOIE SUR CIRRHOSE.....	162
CONCLUSION.....	164
RESUMES.....	166
BIBLIOGRAPHIE	

ABREVIATIONS

ACE : Antigène carcino-embryonnaire.

AFP : Alpha-foetoprotéine.

CHC : Carcinome hépatocellulaire.

DCP : Décarboxy-prothrombine.

HNF: Hyperplasie nodulaire focale.

MNR : Macronodule de régénération.

PAL : Phosphatases alcalines.

PDC : Produit de contraste.

TH : Transplantation hépatique.

US : Ultra sound.

VHB : Virus de l'hépatite B.

VHC : Virus de l'hépatite C.

INTRODUCTION

La découverte d'un nodule hépatique au cours d'une échographie systématique chez un malade cirrhotique est une situation de plus en plus fréquemment rencontrée avec la généralisation des pratiques de dépistage du carcinome hépato-cellulaire.

Les performances accrues des techniques d'imagerie permettent maintenant de dépister des nodules de plus en plus petits, dont les caractéristiques sémiologiques en imagerie ne permettent généralement pas d'avoir un diagnostic de confirmation.

Le diagnostic positif est rendu facile par l'imagerie, alors que le diagnostic étiologique dont dépend l'attitude thérapeutique est parfois difficile.

En effet, si le CHC est l'étiologie la plus fréquente, le nodule du foie sur cirrhose peut être en rapport avec un macronodule de régénération , un nodule dysplasique ou un foyer dépourvu de stéatose dans un foie stéatosique. D'où la nécessité d'une conduite à tenir rigoureuse et d'une collaboration étroite entre cliniciens, radiologues et anatomopathologistes.

La démarche thérapeutique dépend de la nature du nodule, sa taille et de l'hépatopathie sous jacente.

Le but de notre travail est de déterminer les caractéristiques cliniques, paracliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutives du nodule du foie sur cirrhose à travers une étude rétrospective de 33 observations colligées au service d'Hépatogastroentérologie du C.H.U Ibnou Rochd de Casablanca (Professeur A.CHERKAOUI) durant une période de 4 ans (du 03 Janvier 2000 au 31 Décembre 2003).

MATERIEL & METHODES

Ce travail est une étude rétrospective de 33 observations concernant le nodule du foie sur cirrhose, colligées au service d'Hépatogastroentérologie du C.H.U. Ibnou Rochd de Casablanca durant une période de 4 ans (du 03 Janvier 2000 au 31 Décembre 2003).

Le diagnostic positif de la cirrhose est retenu sur des arguments cliniques, biologiques et morphologiques.

Le diagnostic positif du nodule du foie sur cirrhose a été retenu sur des critères échographiques dans tous les cas. Cependant, le diagnostic étiologique est retenu soit sur des critères anatomopathologiques soit sur un ensemble d'arguments biologiques et radiologiques.

En effet, la confirmation du diagnostic étiologique par l'histologie ne se fait pas de manière systématique vu le risque de dissémination sur le trajet du prélèvement et le risque hémorragique.

Dans notre étude, le degré d'insuffisance hépatocellulaire a été apprécié par la classification de Child-Pugh (voir tableau I).

Tableau I : Classification de Child-Pugh.

	1	2	3
Ascite	Absente	Modérée	Importante
Encéphalopathie Hépatique	Absente	SI ou SII	SIII ou coma
Albumine (en g/l)	> 35	28 – 35	< 28
Bilirubine totale (en mg/l)	< 20	20 – 30	> 30
Taux de prothrombine (%)	> 50	40 - 50	< 40

On distingue 3 stades de gravité croissante :

- . Stade A : 5 – 6 : cirrhose bien compensée.
- . Stade B : 7 – 9 : cirrhose modérée.
- . Stade C : > 9 : cirrhose sévère.

Pour les besoins de cette étude, nous avons créé une fiche contenant 87 variables. Nous avons ainsi analysé de façon rétrospective les principales caractéristiques concernant :

- L'identification des patients ;
- Les caractéristiques cliniques ;
- Les données biologiques ;
- L'imagerie ;
- Les études histologiques ;
- Les différentes thérapeutiques utilisées ;
- Enfin, les données évolutives.

FICHE D'EXPLOITATION
« Nodule du foie sur cirrhose »

NUMERO D'ORDRE :

IDENTITE :

- Nom :
- Prénom :
- Age :
- Sexe :
- Origine :

ATCDS :

a- ATCDS Personnels :

- Contage viral B et C :
 - transfusion sanguine
 - extraction dentaire traditionnelle
 - tatouage
 - chirurgie
 - autres

- Intoxication médicamenteuse :
 - molécule
 - durée

- Prise d'alcool :
 - durée
 - quantité
 - nature

- Maladie auto-immune :

- Contraception orale :
 - molécule
 - durée

- Néoplasme connu :
- Dyslipidémie :

- Tares :

- Autres :

b- ATCDS Familiaux :

Contage dans la famille :

Cirrhose :

Autres :

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

- Fortuite :
- Signes généraux et fonctionnels :
 - Amaigrissement
 - Fièvre
 - Ictère
 - Douleur de l'hypochondre droit
 - HPM
 - Signes d'hypertension portale :
 - Hémorragies digestives
 - Ascite
 - Splénomégalie
 - Autres
 - Signes d'insuffisance hépato-cellulaire
- Signes physiques :
 - HPM
 - SPM
 - Autres
- Syndrome paranéoplasique
- Dépistage en cas de cirrhose connue :
 - Echographie
 - Dosage des AFP

- Complications du CHC :

Hémopéritoine

Sd de Budd-Chiari

BILAN :

- Bilan biologique :

NFS + PQ

Bilan d'hémostase

BHE avec bilan hépatique complet

VS

Sérologies de l'hépatite B et C

Dosage des AFP, ACE, CA 19-9

Classification Child-Pugh

Fonction rénale et cardiaque

Ac anti-tissus

Autres

- Bilan radiologique :

Echographie :

Taille du nodule

Nombre

Situation

Limites

Caractères

Envahissement vasculaire

FOGD :

Echographie doppler :

TDM :

IRM :

Autres : portoscanner – angiographie

- Anapath :

Ponction échoguidée

Ponction biopsie échoguidée

Chirurgie

- Bilan d'extension :

Rx thorax

Echo abdominale

TDM

IRM

DIAGNOSTIC RETENU:

- Confirmé :

- Probable :

TRAITEMENT PROPOSE :

- Abstention

- Chirurgie :
 - Résection
 - Transplantation hépatique

- Alcoolisation
- Radiofréquence
- Traitement médical
- Autres

EVOLUTION :

SURVEILLANCE :

RECU :

RESULTATS

I – DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

A- FREQUENCE

Au cours de la période de notre étude, 5119 malades ont été hospitalisés dans le service, avec une incidence du nodule du foie sur cirrhose de 0,65 % de l'ensemble des hospitalisations.

B- AGE

L'âge moyen dans notre série est de 59 ans avec des extrêmes allant de 29 à 77 ans.

Il existe un pic de fréquence entre 61 et 70 ans (Figure 1).

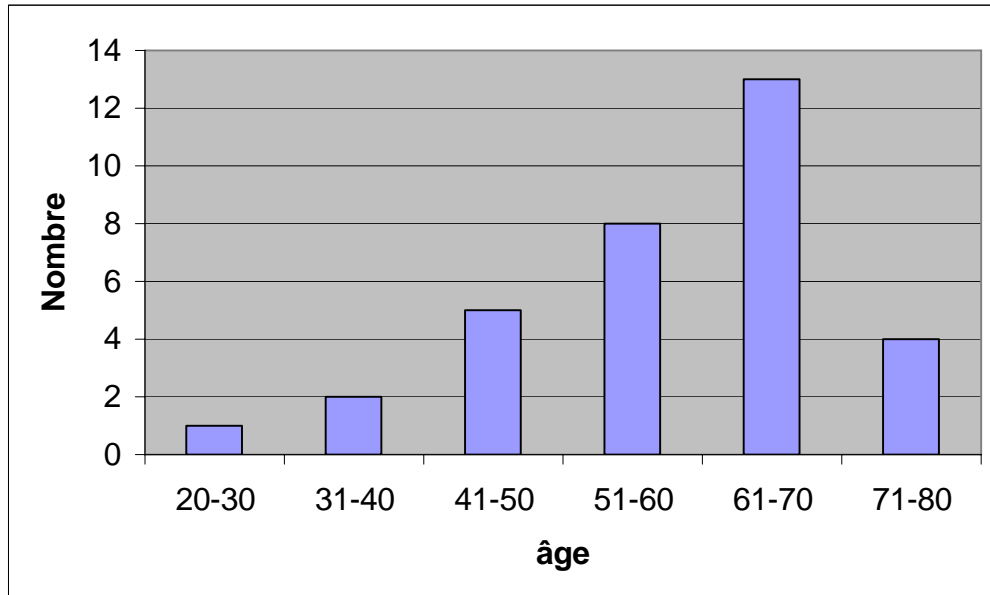


Figure 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

C- SEXE

Notre population est caractérisée par une prédominance féminine avec 57,6 % de femmes et 42,4 % d'hommes.

Ainsi le sexe ratio est d'environ 1,4.(Tableau II)

Tableau II : Répartition des malades selon le sexe.

Sexe	Nb. de cas	Pourcentage (%)	Sexe Ratio
Féminin	19	57,6	1,4
Masculin	14	42,4	

D- NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE ET ORIGINE GEOGRAPHIQUE

Les malades de notre série sont issus d'un niveau de vie bas, avec une grande disparité géographique.

La plupart des patients réside à Casablanca (11 patients) et au Sud marocain (5 patients). Cette répartition est probablement en rapport avec un biais de recrutement.

E- LES ANTECEDENTS

L'interrogatoire a permis de rechercher dans les antécédents la notion : d'ictère, d'alcoolisme chronique ou occasionnel, de tabagisme chronique, de diabète, de contage viral, de prise médicamenteuse (Contraceptifs oraux, Androgène, Isoniazide....)

Ainsi, l'anamnèse nous a permis de noter les constatations suivantes : (Tableau III).

- Dix huit de nos malades 54,5 % ont présenté un contage viral dans les antécédents (figure 2)
- Un tabagisme chronique est retrouvé chez 7 de nos malades 21,2 %, avec une consommation variant entre 4 et 57 paquets / année.
- Un alcoolisme occasionnel, est retrouvé chez 6 malades 18,2%. Aucun cas d'alcoolisme chronique n'est noté

- Trois de nos malades sont suivis pour cirrhose post virale C, le quatrième pour cirrhose d'étiologie indéterminée.
- Trois patients 9,1 % ont présenté un épisode d'ictère dans les antécédents
- Aucune notion de prise de contraceptifs oraux ou d'androgène n'est retrouvée

Par ailleurs ; aucun antécédent familial, ni cas similaire dans la famille n'ont été retrouvés.

Figure 2 : Répartition des éléments du contage viral.

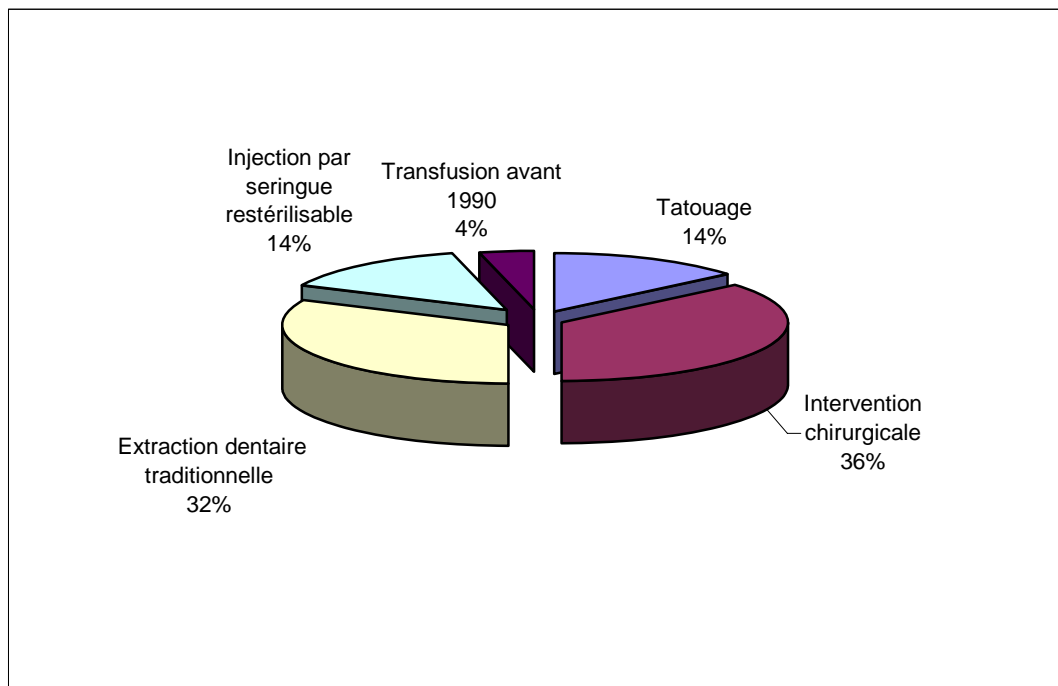


Tableau III : Antécédents personnels.

Antécédents	Nombre de cas	Pourcentage(%)
Contage viral	18	54,5
Tabagisme chronique	7	21,2
HTA	7	21,2
Alcoolisme occasionnel	6	18,2
Diabète	5	15,1
Cirrhose	4	12,1
Ictère	3	9,1
Tuberculose pulmonaire(traitée)	1	3
Ascite	1	3

II- CLINIQUE :

A- LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

- Les motifs de consultation sont dominés par l'amaigrissement (75,7 % des cas) et l'asthénie (72,7 %) . L'ascite est notée dans 48,5 % des cas ; la douleur de l'hypochondre droit dans 39,4 % des cas ; l'anorexie dans 24,2 % des cas. Les hémorragies digestives ont été rapportées dans 24,2 % des cas, elles sont principalement à type d'hématémèses 21,2 % et/ ou de moelena 6,1 %.
- On a 3 cas de découverte fortuite et un cas lors d'un bilan de suivi d'une cirrhose
- Les motifs de consultation dans notre série sont résumés par ordre de fréquence décroissante dans le tableau IV.

Tableau IV: Fréquence des signes fonctionnels motivant la consultation.

Symptômes	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Amaigrissement	25	75,7
Asthénie	24	72,7
Ascite	16	48,5
Douleur de l'hypochondre droit	13	39,4
Anorexie	8	24,2
Hémorragies digestives	8	24,2
Ictère	6	18,2
Fièvre	5	15,1
Œdème des membres inférieurs	4	12,1
Tuméfaction de l'hypochondre droit	1	3
Douleur de l'hypochondre gauche	1	3

B- L'EXAMEN CLINIQUE :

1- Les signes généraux :

- L'altération de l'état général au moment du diagnostic est noté dans 48,5 % des cas .
- L'œdème des membres inférieurs est constaté chez 42,4 % de nos patients
- L'ictère est présent dans 27,3 % des cas.
- Des angiomes stellaires sont notés dans 2 cas.
- Un astérisis est noté dans 3 cas.

2- Examen de l'abdomen :

- Une circulation veineuse collatérale abdominale est retrouvée dans 42,4 % des cas.

- Une hépatomégalie est retrouvée dans 30,3 % des cas avec une flèche hépatique allant jusqu'à 18 cm.
 - Cette hépatomégalie est sensible, à surface irrégulière, à bord inférieur tranchant et de consistance dure dans 6 cas sur 10.

- Une splénomégalie est retrouvée chez 9 malades 27,3 % allant de la pointe de rate à la grosse splénomégalie arrivant jusqu'à l'ombilic

- Une ascite est retrouvée dans 63,6 % des cas, dont l'abondance est variable allant de la matité des flancs (15,1 %) à l'ascite de grande abondance avec matité diffuse et signe du flot positif chez 39,4 % de nos patients.

Les signes physiques chez nos patients sont mentionnés par ordre de fréquence décroissant dans le tableau suivant :

Tableau V : Les signes physiques.

Signes physiques	Nbre de cas	Pourcentage(%)
Ascite	21	63,6
Altération de l'état général	16	48,5
Œdème des membres inférieurs	14	42,4
Circulation collatérale	14	42,4
Hépatomégalie	10	30,3
Splénomégalie	9	27,3
Ictère	9	27,3
Astérisis	3	9,1
Angiome stellaire	2	6

III- EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

A- Données biologiques :

1- Bilan hépatique :

a- syndrome de cytolyse :

Un syndrome de cytolyse est noté chez 22 patients (66,7 %).

Le bilan hépatique est normal chez 11 malades (33,3 %).

b- syndrome de cholestase :

- Une augmentation de la GGT et des PAL est noté chez 19 patients.

Celui-ci est ictérique chez 6 de ces patients (31,6 %) et anictérique chez 13 malades (68,4 %).

- La bilirubine totale est normale (inférieure à 12 mg/l) dans 36,4 % des cas , et élevée dans 60,6 % des cas.

c- syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire :

- Le taux de prothrombine (TP) est normal chez 21 patients (63,6 %) , et diminué chez 9 malades 27,3 % dont 5 présentent également une diminution du facteur V (15,2 %)
- Chez 4 patients, le facteur V n'a pas été précisé.

d- La cholestérolémie totale :

Une hyper cholestérolémie (supérieure à 2,5 g/l) est présente chez 6,1 % des malades.

- Les différents syndromes sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau VI : Répartition des malades selon les syndromes hépatiques.

Les différents syndromes hépatiques	Nb. de cas	Pourcentage(%)
Syndrome de cytolyse	22	66,7
Syndrome de cholestase anictérique	13	39,4
Syndrome de cholestase ictérique	6	18,2
Syndrome d'insuffisance hépatocellulaire	9	27,3

2- Hémogramme :

- Une anémie est retrouvée chez 18 patients. Elle est normochrome normocytaire chez 12 malades 66,7 % et hypochrome microcytaire chez les 6 restants 33,3 %
- Une leucopénie est retrouvée chez 9 de nos malades 27,3 %.

- Une thrombopénie (<100.000 éléments/mm³) est retrouvée dans 10 cas 30,3 %, dont 2 cas sont sévères(<40.000 /mm³)
- Une pancytopénie est constatée dans 4 cas (12,1 %).
- Le reste des malades a un hémogramme normal

3- Bilan protidique :

a- Protidémie

L'hypoprotidémie (inférieur à 65 g/l) est présente chez 24,2 % des patients.

La protidémie est inférieure à 50 g/l dans 6 % des cas.

b- L'électrophorèse des protides :

➤ L'albuminémie : est inférieure à 35 g/l dans 84,8 % des cas.

Une hypoalbuminémie (inférieure à 28 g/l) est présente chez 42,4 % des malades.

Tableau VII : Répartition des malades selon le taux d'albuminémie.

Taux d'albuminémie en g/l	Nb. de cas	Pourcentage
< 35	14	42,4
< 28	14	42,4
non précisé	5	15,2
Total	33	100

- Les gamma-globulines : sont augmentées (supérieures à 16 g/l) dans 54,5 % des cas avec un taux maximal à 45,4 g/l.

4- Le taux d'alpha-foetoprotéine (A.F.P) :
(Tableau VII)

L'alpha-foetoprotéine est recherchée par la méthode radio-immunologique chez 81,8 % de nos patients.

On a considéré le résultat :

- Négatif : quand le taux est inférieur à 20 ng/ml (taux normal chez l'adulte)

- Evocateur : quand le taux est inférieur à 500 ng/ml.

- Très évocateur : quand le taux est supérieur à 500 ng/ml

Ainsi, pour nos malades, le taux d'alpha-foetoprotéine (AFP) est négatif dans 11 cas (33,3 %), évocateur dans 11 autres cas (33,3 %) et très évocateur dans 5 cas (15,2 %).

Tableau VIII : Répartition des patients en fonction du taux de l'alpha-foetoprotéine (A.F.P).

Taux de l'A.F.P (en ng/ml)	Nombre de cas	Pourcentage(%)
< 20	11	33,3
<500	11	33,3
>500	5	15,2
Non fait	6	18,2
Total	33	100

5- Le bilan étiologique :

- la sérologie virale C (Ac anti HVC) est positive chez 17 de nos patients (51,5 %).
- La sérologie virale B (Ag Hbs) est positive chez un seul patient.
- Quatre de nos malades n'ont bénéficié d'aucune sérologie.

- L' étiologie n'a pu être précisée chez 3 patients après un bilan comportant une sérologie virale B et C et un bilan immunologique (Ac anti tissus : Ac anti nucléaires, Ac anti DNA, Ac anti KLM, Ac anti muscle lisse, Ac anti mitochondrie).

6- L'antigène carcino-embryonnaire (A.C.E) :

L'antigène carcino-embryonnaire n'a été recherché que chez 4 malades et le résultat était négatif (< 10 ng/ml).

7- La vitesse de sédimentation :

Elle est accélérée dans 78,8 % des cas, avec une V.S supérieure à 50 mm à la première heure dans 57,6 % des cas.

8- Le syndrome paranéoplasique :

a- La glycémie :

Une hypoglycémie biologique (inférieure à 0,60 g/l) est retrouvée chez 2 patients.

b- La calcémie :

Aucun cas d'hypercalcémie ou d'hypocalcémie n'est noté.

a- La polyglobulie :

Aucun cas de polyglobulie n'est noté dans notre série.

B- CLASSIFICATION DE CHILD PUGH

Au terme du bilan clinique et biologique ; le degré d'insuffisance hépato-cellulaire est apprécié par la classification de Child-Pugh (voir matériel et méthodes).

Nos malades ont été classés comme : (voir tableau IX)

- . Stade A dans 10 cas (30,3 %).
- . Stade B dans 14 cas (42,4 %).
- . Stade C dans 9 cas (27,3 %).

Tableau IX : Répartition des malades selon la classification de Child-Pugh.

Classe Child-Pugh	Nombre de cas	Pourcentage (%)
A5	0	0
A6	10	30,3
B7	3	9,1
B8	5	15,1
B9	6	18,2
C10	4	12,1
C11	3	9,1
C12	2	6,1
C13	0	0

C- LA PONCTION D'ASCITE : (recherche de cellules néoplasiques)

. Elle est pratiquée chez 18 de nos malades.

. Le liquide de ponction est jaune citrin, de type transudatif (protéines < 25 g/l) chez tous ces malades.

D-DONNEES RADIOLOGIQUES

1- L'échographie abdominale : (voir photos)

L'échographie nous permet de rechercher les signes de cirrhose, de dépister les nodules, de préciser leurs caractéristiques ainsi que l'envahissement tumoral.

Ainsi, un envahissement portal est retrouvé chez 4 malades 12,1 %, un envahissement ganglionnaire (ADP) est retrouvé chez 3 patients 9,1 % et aucun cas d'envahissement des veines sus hépatiques n'est noté.

La taille minimale détectée à l'échographie est de 1 cm.



Photo 1 : Formation hypoéchogène, hétérogène, mesurant 45 mm de grand axe.

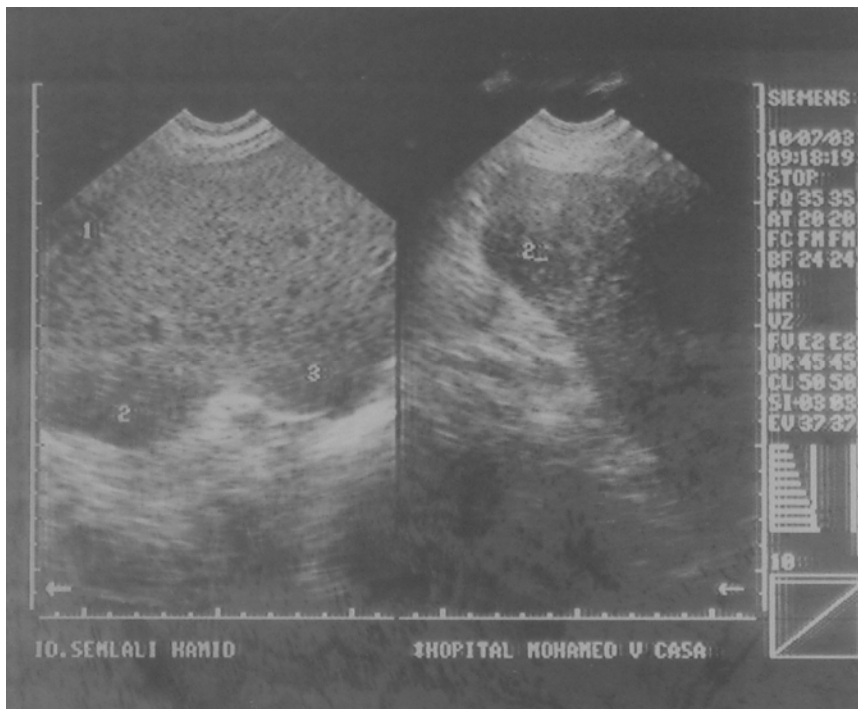


Photo 2 : Trois nodules hypoéchogènes, hétérogènes, dont le plus gros mesure 61 mm de grand axe.

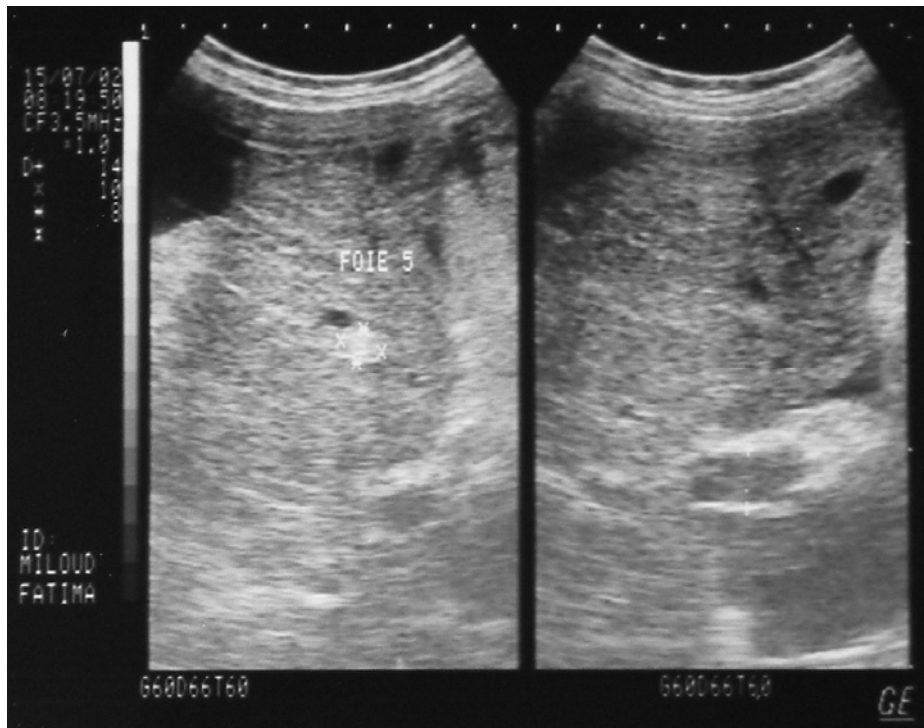


Photo 3 : Nodule hyperéchogène, homogène, mesurant 11 x 8 mm.

Les caractères de la tumeur et l'envahissement tumoral sont précisés sur les tableaux suivants.

Tableau X : Etude du nombre de nodules lors de l'échographie.

Nombre de nodules	Nombre de cas	Pourcentage(%)
> ou = 3	12	36,4
< 3	22	63,6
Total	33	100

Tableau XI : Etude de la taille des nodules en échographie.

Taille (en cm)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
< 3	9	27,3
> ou = 3	23	69,7
Non précisée	1	3
Total	33	100

Tableau XII : Etude de la localisation hépatique des nodules en échographie.

Localisation	Nombre de cas	Pourcentage
Foie droit	10	30,3
Foie gauche	10	30,3
Foie droit+gauche	13	39,4
Total	33	100

Tableau XIII : Etude de la structure échographique des nodules.

Structure	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Hypoéchogène	12	36,4
Hyperéchogène	9	27,3
Isoéchogène	2	6,1
Mixte	5	15,1
Non précisée	5	15,1
Total	33	100

Tableau XIV : Etude de l'aspect échographique des nodules.

Aspect	Nombre de cas	Pourcentage(%)
Homogène	4	12,1
Hétérogène	23	69,7
Non précisé	6	18,2
Total	33	100

Tableau XV: Etude de l'envahissement tumoral en échographie.

Envahissement tumoral	Nombre de cas	Pourcentage(%)
Veine portale	4	12,1
Ganglionnaire (ADP)	3	9,1
Veines sus hépatiques	0	0

2-L'échodoppler :

Elle est pratiquée chez un seul patient et elle a montré un foie atrophique au dépend du segment postérieur d'échostructure hétérogène avec au segment IV une formation de 12 x 11 mm hyperéchogène homogène évoquant un angiome.

Le tronc porte est perméable au doppler pulsé et couleur.

3- La tomодensitométrie abdominale :

Elle est pratiquée uniquement chez 14 de nos malades.

La taille minimale des nodules hépatiques détectée à la TDM est de 1 cm ; le plus grand nodule mesurant 14 cm de diamètre.

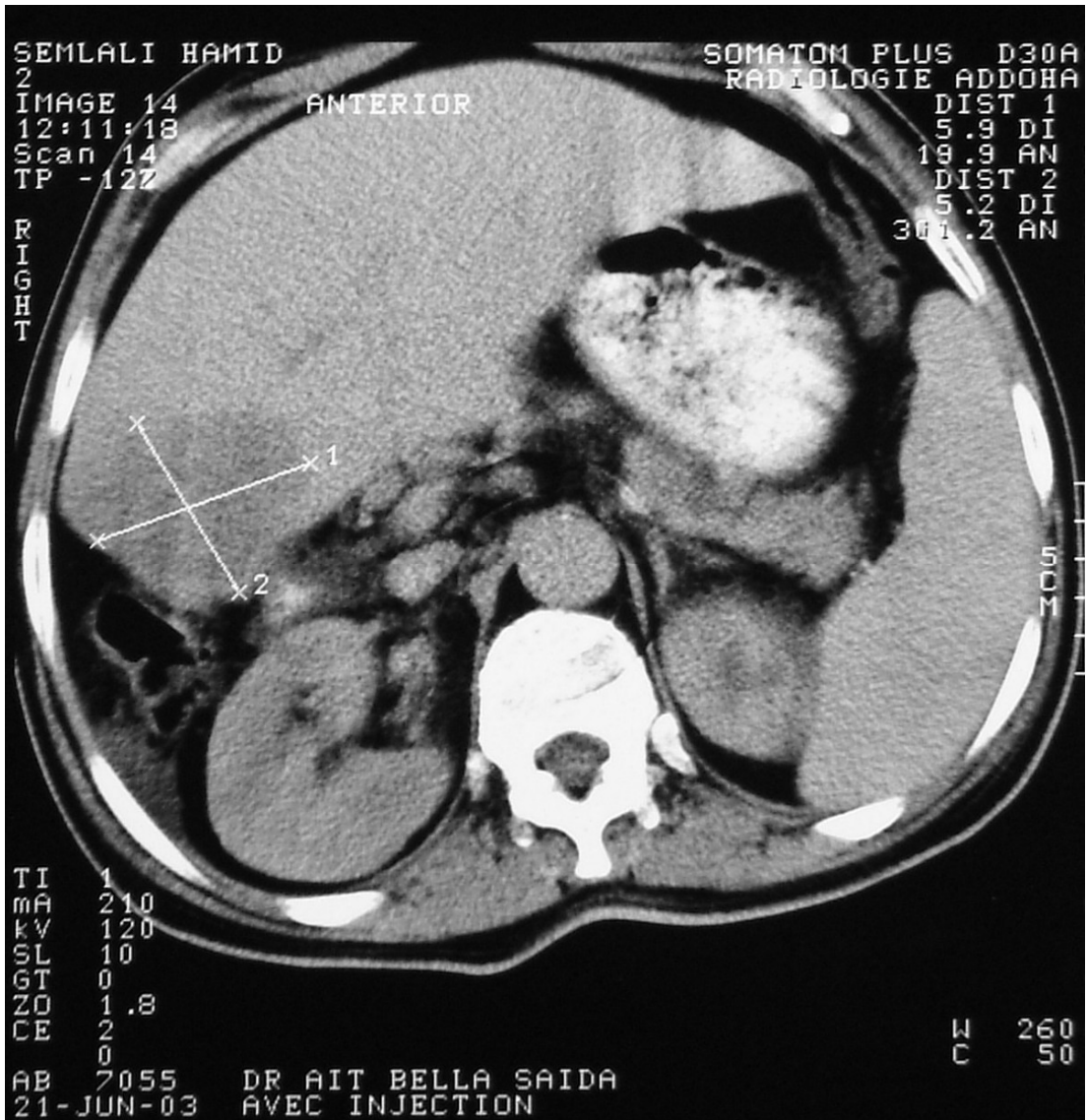


Photo 4 : Formation hypodense, homogène, mesurant 6 x 5 cm.

L'étude des nodules et de l'envahissement tumoral est détaillée sur les tableaux suivants.

Tableau XVI : Etude du nombre des nodules en tomodynamométrie.

Nombre de nodules	Nombre de cas
< 3	9
> ou= à 3	5

Tableau XVII : Etude de la taille des nodules en tomodynamométrie.

Taille (en cm)	Nombre de cas
< 3	4
> ou= à 3	10

Tableau XVIII : Etude de la structure des nodules en tomodynamométrie.

Structure			
Sans injection de produit de contraste	Nombre de cas	Après injection de produit de contraste	Nombre de cas
Hypodense	7	Hypodense	0
Hyperdense	0	Hyperdense	7
Mixte	3	Mixte	3
Non précisée	4	Non précisée	4

Tableau XIX : Etude de la localisation hépatique des nodules en tomodensitométrie.

Localisation	Nombre de cas
Foie droit	3
Foie gauche	6
Foie droit + gauche	5

Tableau XX : Etude de l'envahissement tumoral en tomodensitométrie.

Envahissement tumoral	Nombre de cas
Veine portale	3
Ganglionnaire (ADP)	0
Veines sus hépatiques	0

4- Bilan d'extension :

a- La radiographie du thorax :

Elle est faite de façon systématique chez tous les malades.

Elle a objectivé 2 cas d'épanchement liquidien pleural , 1 cas de poumon emphysémateux et un cas où on a trouvé 2 opacités nodulaires de la base pulmonaire gauche.

Le reste des patients ne présente pas d'anomalies à la radiographie du thorax.

b- La tomodensitométrie abdominale :

Aucun cas de métastases n'a été objectivé.

c- L'imagerie par résonance magnétique(IRM) du foie :

Est pratiquée uniquement chez 3 patients.

La première montre un processus occupant la quasi totalité du foie droit en hypersignal T2 et en hyposignal T1 avec prise de contraste hétérogène avec une thrombose portale droite.

La deuxième montre la présence d'une zone limitée du foie gauche légèrement hétérogène sans comportement IRM caractéristique.

La dernière montre un aspect en faveur d'un hépatocarcinome (processus expansif du segment IV mesurant 43mm, en T1 cette masse a un signal hypointense ; en T2 elle est hétérogène et présente des foyers d'hypersignal en son sein entourée d'une pseudo capsule).

E-ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Une étude anatomo-pathologique a été réalisée chez 3 de nos malades par ponction biopsie échoguidée et a objectivé :

- Un hépatocarcinome bien différencié sur cirrhose hépatique.
- Un hépatocarcinome moyennement différencié sur cirrhose hépatique.
- Un adénome sur cirrhose hépatique.

III- DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

- Le diagnostic de CHC a été confirmé histologiquement dans 2 cas.
- Le diagnostic de CHC est probable dans 29 cas.
- Le diagnostic d'adénome hépatique est retenu dans un cas par étude anatomopathologique.
- Le diagnostic d'angiome est retenu dans un cas.

IV- TRAITEMENT :

- L'abstention thérapeutique a été l'attitude suivie chez 22 de nos patients (66,7 %) soit du fait d'une insuffisance hépatocellulaire avancée ; soit à cause d'un carcinome hépatocellulaire découvert à un stade avancé.
- Neuf de ces malades ont reçu un traitement symptomatique des complications de la cirrhose, le CHC n'étant pas opérable.
- Six de nos patients ont reçu une hormonothérapie à base de Nolvadex.
- Un autre malade a bénéficié de 7 séances d'alcoolisation, mais on ne dispose pas de suivi.
- La patiente présentant un adénome hépatique a bénéficié d'une résection hépatique partielle gauche.
- Une patiente a bénéficié d'une chimioembolisation trans artérielle avec radiofréquence en Italie.

- Deux patientes ont été proposé pour un traitement par radiofréquence.

Le tableau suivant résume le traitement entrepris chez nos patients en fonction du diagnostic étiologique.

Tableau XXI : Traitement proposé aux malades en fonction du diagnostic étiologique.

Nombre de cas	Diagnostic étiologique	Traitement proposé
20	CHC probable	Abstention
6	CHC probable	Nolvadex
2	CHC probable	Radiofréquence
1	CHC probable	Chimioembolisation + radiofréquence
1	CHC confirmé	Alcoolisation
1	CHC confirmé	Abstention
1	Adénome	Résection chirurgicale
1	Angiome	Surveillance

IV- EVOLUTION

- La patiente adressée en chirurgie a été opérée et a bénéficié d'une résection hépatique partielle gauche.

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire a objectivé un carcinome hépatocellulaire.

Deux ans après, la patiente a présenté au niveau du foie droit plusieurs nodules de moins de 3 cm.

Un traitement par radiofréquence a été proposé mais devant la multitude des lésions, la patiente a été mise sous nolvadex.

La patiente fut décédée suite à une fracture du fémur.

- La patiente ayant bénéficié de séances de chimioembolisation avec radiofréquence en Italie a bien évolué, l'échographie de contrôle ne montrant pas de lésion nodulaire focale décelable.

- Pour les patients sous Nolvadex, ils ont été pour la plupart perdu de vue. On n'a que le suivi de 2 patients.

La première fut adressée à l'hôpital de zone de Settat à sa demande.

La deuxième fut suivie pendant 2 ans (jusqu'à septembre 2002) puis fut perdue de vue. Pendant ces 2 années la patiente a pris le même traitement (Nolvadex 10 mg, un comprimé par jour).

- La patiente présentant un angiome hépatique est suivie régulièrement depuis 2 ans(la dernière consultation remontant au 6 juillet 2004) avec un aspect inchangé de l'angiome.

DISCUSSION

Le diagnostic radiologique d'un nodule du foie sur cirrhose est relativement simple lorsqu'il s'agit d'une volumineuse lésion (> 3 cm), hypervasculaire, à contenu hétérogène (images de nodules dans le nodule), éventuellement cernée d'une capsule fibreuse, et parfois compliquée d'une thrombose portale tumorale évoquant un carcinome hépato-cellulaire.

Le problème est plus difficile avec les lésions de petite taille découvertes sur foie de cirrhose.

Vu que le carcinome hépato-cellulaire (CHC) est associé dans plus de 90 % des cas à une cirrhose[1] on va diviser cette discussion en 2 parties ; la première concernant le CHC qui est l'étiologie la plus fréquente du nodule du foie sur cirrhose et la seconde concernant les autres étiologies de ces nodules.

I - Le carcinome hépatocellulaire :

A- EPIDEMIOLOGIE

1- FREQUENCE

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur très fréquente représentant 5 % de tous les cancers dans le monde. L'incidence mondiale est estimée à un million de nouveaux cas par an et le nombre de décès annuel à 500 000 [2].

Deux faits épidémiologiques le caractérisent : il survient sur une maladie de foie préexistante et la cause de cette maladie du foie est variable en fonction de la zone géographique.

Ainsi, en fonction des pays on distingue : [3]

- Des zones de très haute incidence (> 20 cas/100 000 habitants par an) : comme l'Afrique Subsaharienne, la côte ouest d'Afrique qui inclut la Gambie, la Guinée et le Mali, l'Afrique du Sud, l'Asie du Sud-Est (la Corée, Hong Kong, la Thaïlande et la Mongolie) et de larges zones de la Chine et du Japon.
- Des zones à haut risque (11-20 cas/100 000 habitants par an) : comme l'Italie, l'Espagne et l'Amérique Latine.

- Des zones à risque intermédiaire (5-10 cas/100 000 habitants par an) : comme la France, l'Angleterre et l'Allemagne.
- Des zones de faible incidence (< 5 cas/100 000 habitants par an) : comme les Etats Unis, le Canada et la Scandinavie.
- Il existe toujours de larges zones du monde où l'incidence et la prévalence ne sont pas encore connues.

Le CHC est fréquent en Asie qui possède le plus grand nombre de cas (76 % à peu près) suivie de l'Afrique, l'Europe, les Etats Unis et l'Australie.

En France, l'incidence du CHC est de 4000/an et est en augmentation. C'est l'augmentation de la survie des patients avec cirrhose avancée qui entraîne une augmentation de l'incidence.

Au Maroc, et par manque de registre de tumeurs hépatique à l'échelle nationale ; nous ne pouvons pas donner de chiffre d'incidence par rapport à 100 000 habitants. Les chiffres d'incidence retrouvés lors de notre étude ne peuvent pas être utilisés, notre service n'étant pas le seul à s'occuper de la prise en charge de cette pathologie.

2- AGE

L'âge > 55 ans est un facteur de risque connu de CHC chez les patients cirrhotiques quelle que soit l'étiologie de la cirrhose [4-5].

L'incidence du CHC augmente avec l'âge , avec une fréquence variable en fonction de la répartition géographique .

De ce fait , il semble que l'âge est plus jeune dans les zones de très haute incidence par rapport aux autres [6-7-8].

Dans notre étude, la fréquence maximale est entre 61 et 70 ans avec un âge moyen de 60 ans, ce qui fait que nos résultats concordent plutôt avec les zones de faible incidence.

3- SEXE

Les études d'incidence et de suivi de cohorte de malades cirrhotiques confirment toutes la prédominance masculine avec un sexe ratio supérieur à 1 [4-6-7-9]. Ceci peut-être expliqué par la moindre fréquence des hépatopathies chroniques chez les femmes [6-10].

Cependant il existe des différences géographiques mondiales dans l'incidence du CHC, probablement en rapport avec les variations des facteurs de risque : leVHB, le VHC, l'alcool, l'alfatoxine B1 et les maladies métaboliques qui regroupent l'hémochromatose, la tyrosinémie et le déficit en alpha 1 anti-trypsine [3-11].

Dans notre étude, on trouve une légère prédominance féminine avec un sexe ratio d'environ 1,4. ceci peut-être du à un biais de recrutement.

4-EVOLUTION DE L'INCIDENCE AU COURS DU TEMPS

Globalement, l'incidence du CHC a tendance à augmenter et ceci tient probablement au fait que depuis une quinzaine d'années les complications de la cirrhose sont traitées ou prévenues de façon efficace[12], que les techniques diagnostiques se sont améliorées, que les patients avec hépatite virale associé à une cirrhose sont surveillés régulièrement [13] mais aussi vraisemblablement à l'apparition de nouveaux facteurs de risque tel que l'hépatite C [1-14].

B-FACTEURS FAVORISANTS

1- LA CIRRHOSE

Le CHC survient dans 80% à 90% des cas sur un foie cirrhotique [15-16-17]. Le risque d'apparition augmente après 20 à 30 ans d'évolution quelque soit l'étiologie de la cirrhose [18]. On estime que 20 à 40% des cirrhoses se compliquent de CHC à plus ou moins long terme avec une incidence annuelle de 3 à 5 %.[15-19-20]

Dans notre étude, la cirrhose constitue un critère d'inclusion.

2- Le VHB

L'infection chronique par le VHB est un facteur de risque majeur de cancer primitif du foie.

En fait l'association entre les infections par le VHB et le CHC est suggérée par les études cas-contrôle montrant que les sujets porteurs de l'antigène Hbs ou des anticorps anti-HBc avaient plus fréquemment un CHC que ceux sans marqueur viral, avec un risque relatif de 10 à 100 dans les zones d'endémie [16].

La prévalence de l'Ag Hbs chez les malades avec CHC varie de 60% à 80% en Asie du Sud-Est et en Afrique Sub-Saharienne à 10% à 20% en Europe du Nord et aux U.S.A.[21-22]

Dans notre travail, l'Ag Hbs est positif chez un seul patient.

Les mécanismes de l'hépatocarcinogénèse virale B sont complexes. Ils associent un mécanisme indirect par le biais d'une cirrhose et un mécanisme direct par intégration du génome viral dans l'ADN chromosomique des hépatocytes [16-21-22].

3- Le VHC

De multiples études épidémiologiques ont clairement mis en évidence l'association entre la cirrhose induite par le VHC et le développement d'un CHC [23].

En effet, des anticorps dirigés contre le VHC sont présents plus fréquemment dans la population de patients ayant un CHC (30 à 70%) que dans la population générale (1%), en l'absence d'Ag Hbs détectable [16].

Cependant, contrairement à l'ADN du VHB, le génome du virus C n'est pas capable de s'intégrer dans l'ADN chromosomique des cellules hépatiques. Les mécanismes de l'hépatocarcinogénèse virale C restent inconnus et sont probablement multi-factoriels. On évoque la possibilité que certaines protéines du virus C puissent agir sur des gènes cellulaires impliqués dans la prolifération ou la différenciation cellulaire, ce qui peut expliquer la détection de séquences virales du VHC dans de rares cas de CHC développés sur un foie non cirrhotique [16-18-21].

Dans notre étude, la sérologie virale (Ac anti-VHC) est positive dans 51,5% des cas.

4- CO-INFECTION VHB ET VHC

La fréquence et le rôle respectif du VHB et du VHC dans la carcinogenèse hépatique varient d'une part selon la population étudiée (fonction de l'endémie respective de chaque virus) et d'autre part selon la définition des critères diagnostiques choisis ou encore de la performances des techniques utilisées [24].

La co-infection par le VHB et le VHC semble jouer un rôle synergique dans le développement du CHC, le risque relatif étant d'autant plus important que la population étudiée est issue d'une zone de forte endémie pour le VHB. Ces résultats sont confirmés par une méta- analyse de 1998, regroupant 32 séries et montrant un odds-ratio de 165 en cas de co-infection VHB-VHC contre moins de 20 en cas d'infection par un seul des 2 virus (voir tableau I).

Tableau I : Incidence de survenue du CHC en fonction du statut viral : résultat d'une méta-analyse (Donato et al. 1998) [4].

	Nombre D'études	AgHbs+/ARN VHC- Odds ratio (95%)	AgHbs-/ARN VHC+ Odds ratio (95%)	AgHbs+/ARN VHC+ Odds ratio (95%)
Test de 2ème génération	21	22,5(19,5-26,0)	17,3(13,9-21,6)	165(81,2-374)
Cirrhose	5	1,4(0,8-2,2)	2,0(1,3-3,1)	2,8(1,6-5,0)
Zone 1	14	20,8(17,8-24,3)	11,5(8,-15,0)	191(86,1-494)
Zone 2	4	18,8(11,8-30,3)	31,2(20,9-47,4)	75,6(15,6-614)

Zone1 : zone de forte endémie pour le VHB ; zone 2 : zone de faible endémie pour le VHB et de forte endémie pour le VHC (par ex. : Japon)

La méta-analyse suggère un effet plus additif que multiplicatif des deux virus sur le risque de développement du CHC. Ces deux virus jouent un rôle actif aux différentes étapes du processus carcinologique lorsqu'ils sont tous les deux présents dans l'hépatocyte.

Le VHB pourrait initier le processus néoplasique par sa capacité à s'intégrer et donc à modifier le génome cellulaire tandis que le VHC agirait comme promoteur par la nécrose cellulaire et la régénération qu'il engendre rendant compte ainsi des données épidémiologiques en faveur d'une synergie entre les deux infections [4-21].

5- L'ALCOOL

La cirrhose alcoolique est associée à un risque de l'ordre de 10% de développement de cancer primitif du foie.

La plupart des études confirment que la consommation d'alcool accélère non seulement l'évolution vers la cirrhose, mais également l'apparition de CHC que la cirrhose soit constituée ou non.[16-25-26-27-28-29-30]

L'impact réel de la consommation de l'alcool sur l'apparition du CHC est cependant difficile à préciser compte tenu d'une appréciation différente de la quantité d'alcool consommée ainsi que de la présence d'autres facteurs de risque du CHC à savoir l'infection chronique par le VHB et VHC.[16-31]

Dans notre étude, un alcoolisme occasionnel est retrouvé dans 18,2% des cas. Aucun cas d'alcoolisme chronique n'est noté.

6- LE TABAC

Deux études semblent montrer que le développement de la fibrose est augmenté chez le fumeur, qu'il soit porteur chronique du VHB ou du VHC et ce d'autant qu'il existait une consommation d'alcool associée.

Le mécanisme du rôle éventuel du tabac dans l'hépatocarcinogénèse est inconnu [4-14-29].

Dans notre étude, un tabagisme chronique est retrouvé chez 21,2% des patients .

7- LES CARCINOGENES CHIMIQUES

Des carcinogènes chimiques ont été identifiés comme favorisant la survenue des tumeurs primitives du foie.

L'aflatoxine B1 produite par l'aspergillus flavus et l'aspergillus parasitis est l'une des mycotoxines hépatocarcinogènes la plus fréquemment décrite ; les zones à haute exposition aux aflatoxines sont superposées à celles de haute endémie pour le VHB. C'est une mycotoxine qui contamine l'alimentation (Grains, Noix, Mil, Riz). Il existe une probable interaction entre les carcinogènes chimiques et les virus hépatotropes. Ainsi, chez les sujets Ag Hbs positif, exposés à l'aflatoxine, il a été montré que l'aflatoxine B1 pouvait provoquer l'apparition d'une mutation ponctuelle au niveau d'un gène suppresseur de tumeurs : la P53.

D'autres carcinogènes chimiques tels que les nitrosamines (dans les modèles animaux), le chlorure de vinyle (angiosarcomes) pourraient favoriser l'apparition de tumeurs primitives du foie [4-6-32].

8- MALADIES METABOLIQUES ET HEREDITAIRES

L'apparition d'un CHC peut compliquer les cirrhoses quelque soit leur cause. Le rôle des maladies génétiques et métaboliques est difficile à apprécier.

Cependant, des cas de CHC sur hémochromatose primitive, tyrosinémie de type 1, lors de déficit en alfa-1-antitrypsine ont été décrits [3-6].

9- AUTRES

Certains médicaments comme les contraceptifs oraux et les androgènes anabolisants ont été incriminés dans le développement du CHC par l'apparition d'adénome qui pourrait secondairement se transformer.

Les hypoglycémiantes oraux, le méthotrexate, l'isoniazide et le méthyl L-dopa seraient responsables de la genèse du CHC. Mais, à ce jour aucune relation de cause à effet n'a pu être établie sur leur rôle hépatocarcinogène [14].

C- CARCINOGENESE HEPATIQUE

1-LA CARCINOGENESE HEPATIQUE[14-32]

Même si tous les facteurs de la carcinogénèse sur foie cirrhotique ne sont pas complètement connus, on sait que le développement d'un CHC sur cirrhose passe par plusieurs étapes séquentielles comportant une phase d'initiation des hépatocytes, puis de promotion tumorale et de progression.

Les facteurs d'initiation, de promotion et de progression sont multiples, notamment l'infection chronique par le VHB et/ou le VHC et les autres facteurs de risque du CHC comme l'alcool, les maladies de surcharge ou les carcinogènes chimiques ; leurs mécanismes d'action sont complexes et encore mal compris.

Il est admis que la transformation maligne d'une cellule résulte d'une succession d'altérations survenant au sein de son génome. Les modifications génétiques décrites dans le CHC sont nombreuses.

2- LA CIRRHOSE EST UN ETAT PRECANCEREUX

Au cours de la cirrhose, les hépatocytes sont soumis en permanence à des agressions inflammatoires et/ou ischémiques et certains meurent par apoptose ou nécrose, enclenchant un mécanisme compensateur de réplication cellulaire : la régénération hépatique. Cette augmentation du taux de réplication hépatocytaire, couplée à l'exposition à divers agents carcinogènes, favorise l'accumulation des altérations génétiques pouvant aboutir à un phénotype malin des hépatocytes.

Dans la cirrhose, le processus de transformation cancéreuse est donc très souvent multifocal, et il n'est pas rare d'observer dans un même foie cirrhotique des lésions à différents stades de la carcinogenèse.

Ce sont les cirrhoses de type macronodulaire et mixte, ainsi que les cirrhoses dues au VHC qui présentent le plus fort risque de développer un CHC [33].

3- LES LESIONS PRECANCEREUSES [34]

Les lésions précancéreuses hépatiques sont de deux types : la dysplasie qui ne peut être diagnostiquée qu'à l'échelon microscopique et les nodules hyperplasiques qui sont individualisés lors des surveillances échographiques des malades atteints de cirrhose.

a- La dysplasie hépatocytaire

Elle comprend 2 types : la dysplasie à grandes cellules et la dysplasie à petites cellules.

La première est faite de cellules de grande taille, au noyau volumineux atypique mais dont le rapport nucléocytoplasmique est conservé. Ces lésions peuvent intéresser un nodule cirrhotique entier ou au contraire se distribuer de façon éparses.

Elles sont fréquemment associées à l'existence d'un CHC, à une infection virale B, à un déficit en alpha-1-antitrypsine et à une importante cholestase. La signification précancéreuse de la dysplasie à grande cellules reste débattue même si certaines études ont montré l'existence d'une forte corrélation entre la présence de ces lésions et la survenue d'un CHC [35-36-37].

La deuxième est faite, comme son nom l'indique, d'hépatocytes de petite taille au noyau peu atypique, avec augmentation du rapport nucléocytoplasmique. Ce type de dysplasie pose de véritables problèmes diagnostiques sur des biopsies hépatiques avec un CHC très bien différencié.

Enfin, quelque soit le type, la dysplasie hépatocytaire est deux fois plus fréquente dans les cirrhoses avec CHC que dans les cirrhoses sans CHC.

b- Les nodules hyperplasiques

La première description de macronodules de régénération est due à Edmondson, qui a décrit sous le terme d'hyperplasie adénomateuse du foie, des nodules de taille mesurable au sein desquels persistaient une ou plusieurs structures portales. L'intérêt porté à ces macronodules réside dans l'éventuelle filiation de ces lésions avec le CHC. Ceci repose sur la fréquence élevée de foyers dysplasiques ou de CHC dans ces nodules. De plus la surveillance de ces nodules montre fréquemment une augmentation de leur taille et l'apparition d'un CHC.

La taille requise pour parler de macronodule de régénération varie selon les auteurs et le seuil de détection n'est pas le même pour un radiologue et pour un pathologiste. Le plus souvent, ils sont définis comme faisant plus de 1,5 fois la taille des nodules avoisinants ou plus de 8 à 10 mm de diamètre [34].

D- TABLEAU CLINIQUE

Les circonstances de découverte sont variables selon qu'il existe ou non une stratégie de dépistage.

Le nodule peut être découvert sur une cirrhose connue et suivie ou sur une cirrhose non connue.

1- LA CIRRHOSE EST CONNUE ET SUIVIE

De plus en plus souvent, le CHC est diagnostiqué à un stade asymptomatique grâce à la surveillance échographique semestrielle voire trimestrielle chez les sujets cirrhotiques et aux dosages sanguins de l'alpha-foetoprotéine .

En effet, l'apparition d'un nodule sur un foie cirrhotique amène à suspecter un CHC en dehors de toute symptomatologie clinique évocatrice [5-6-12-38].

Dans notre étude, 12,1% de nos patients étaient suivis pour cirrhose.

2- LA CIRRHOSE EST MECONNUE

En cas de cirrhose méconnue, la découverte du nodule concomitante à celle de la cirrhose est généralement tardive et se fait à l'occasion d'apparition d'une symptomatologie clinique.

a- Les motifs de consultation les plus fréquents sont :

- La douleur abdominale :

C'est le motif le plus fréquent. Elle est modérée au début et devient sévère dans les derniers stades de la maladie. Elle est continue mais peut-être aggravée par les mouvements et les changements de position. Elle siège surtout dans l'hypochondre droit, mais elle peut être diffuse à tout l'abdomen [12].

Dans notre étude, la douleur abdominale a constitué un motif de consultation dans 42,4% des cas, elle siège surtout au niveau de l'hypochondre droit 39,4%, avec un cas au niveau de l'hypochondre gauche. Cette douleur est généralement à type de pesanteur, rarement à type de torsion.

- L'amaigrissement :

Est aussi fréquent. Il est le plus souvent associé à une asthénie et une anorexie, rentrant dans le cadre d'une altération de l'état général.

Dans notre étude, l'amaigrissement, l'asthénie et l'anorexie sont présents respectivement dans 75,7%, 72,7% et 24,2% des cas [12-14].

- L'hémorragie digestive :

Retrouvée chez 15% des patients. Elle est le plus souvent en rapport avec des complications de l'hypertension portale [7-12-38].

Dans notre travail, 24,2% des malades ont consulté pour une hémorragie digestive.

- Autres signes révélateurs :

D'autres signes peuvent amener le patient à consulter à savoir : l'ascite (retrouvée dans 48,5% des cas dans notre étude) et la cholestase ictérique ou anictérique par obstacle ou compression des voies biliaires .

Le diagnostic de CHC sera systématiquement évoqué comme facteur déclenchant d'une complication d'une cirrhose chez un patient ne posant jusqu'alors aucun problème et développant un ictère, une encéphalopathie, une hémorragie digestive ou une fièvre.

Il est exceptionnel que d'autres formes cliniques révèlent la maladie : hémopéritoine aigu (par rupture tumorale intra-péritonéale) ; métastases patentes (notamment osseuses ou pulmonaires) ; syndrome para- néoplasique (hypoglycémie, polyglobulie, hypercalcémie) ; hémobilie (secondaire à un envahissement tumorale des voies biliaires [12-16].

b- L'examen clinique :

- L'altération de l'état général :

Selon la littérature, cette dernière est présente dans 10 à 54% des cas mais ne révélait qu'exceptionnellement la maladie [33].

Dans notre travail, l'altération de l'état général est notée chez 48,5% de nos malades.

- L'ascite :

Retrouvée dans 20 à 50% des patients au moment du diagnostic[33].

Elle est retrouvée chez 63,6% de nos patients.

L'ascite peut être liée à une décompensation de la cirrhose sous-jacente, d'un envahissement des branches portales ou sus-hépatiques ou de métastases péritonéales.

Cette ascite est généralement transudative et parfois hémorragique témoignant d'une nécrose tumorale[16].

- L'hépatomégalie :

Elle peut être la seule anomalie au début. La surface du foie est habituellement irrégulière ou nodulaire. Sa consistance est typiquement dure pierreuse, mais elle peut être ferme. Cette hépatomégalie est fréquemment sensible et parfois franchement douloureuse.

Dans notre étude, une hépatomégalie est retrouvée dans 30,3% des cas avec une flèche hépatique allant jusqu'à 18 cm. Cette hépatomégalie est souvent sensible, à surface irrégulière, à bord antérieur tranchant et de consistance dure.

Un souffle dans l'aire hépatique peut être perçu à l'auscultation ; ce signe est d'une grande valeur diagnostique puisqu'il traduit la nature hypervascularisée de la tumeur[16]. Ce signe n'est retrouvé dans aucun des dossiers de nos patients.

- L'ictère :

Retrouvé chez 4 à 41% des malades. Toutefois il est rare dans les stades précoces de la maladie.

Dans notre étude, un ictère est présent dans 27,3% des cas.

L'ictère peut être en rapport avec l'insuffisance hépatocellulaire liée à la cirrhose, l'envahissement ou la compression des voies biliaires intra ou extra-hépatiques[14-38-39].

- Le syndrome d'hypertension portale :

Révéle par une circulation collatérale et/ou une splénomégalie chez 28 à 48% des patients atteints de CHC [33].

Dans notre série, la circulation collatérale et la splénomégalie sont présentes respectivement dans 42,4% et 27,3% des cas.

- L'encéphalopathie hépatique :

Témoigne toujours de la gravité de l'insuffisance hépatocellulaire.

Dans notre étude, 9,1% de nos patients ont présenté un astérisis.

- La fièvre :

Une fièvre est présente dans 8% des cas au moment du diagnostic.
Elle habituellement modérée et intermittente.

Dans notre série, elle est retrouvée chez 15,1% des malades.

Chez le cirrhotique la constatation d'une fièvre prolongée inexplicée doit faire évoquer la possibilité d'une dégénérescence maligne, bien qu'un état subfébrile puisse se voir dans la cirrhose non compliquée[33-38].

E- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1- EXAMENS BIOLOGIQUES

Les explorations biologiques représente une étape importante dans le diagnostic du CHC.

A- Les explorations fonctionnelles hépatiques :

Ces explorations ne jouent aucun rôle diagnostique mais leur intérêt réside dans l'évaluation du foie non tumoral et du degré de son atteinte.

a- Les tests de cholestase :

→ Les phosphatases alcalines :

Ce sont les plus classiques des enzymes de la cholestase.

Cette enzyme est élevée dans 70% des cas de CHC en moyenne. Il existerait une corrélation entre l'importance de l'élévation sérique et le volume tumoral [33].

Dans notre série, les phosphatases alcalines sont augmentées chez 57,6% des patients.

→ La bilirubinémie :

Son élévation est inconstante. Elle est notée dans 50% des cas [33].

Dans notre étude, elle est élevée chez 60,6% des malades.

b- l'hypertransaminasémie :

Une élévation modérée des transaminases est notée dans 40% des cancers du foie qu'ils soient primitifs ou secondaires.

Dans notre série, une augmentation des transaminases est notée dans 66,7% des cas.

c- Le syndrome inflammatoire :

Une augmentation de la VS, l'hyper bêta globulinémie, l'hypergammaglobulinémie est fréquente mais n'apporte aucun argument supplémentaire en faveur de l'existence d'un cancer du foie.

Ce syndrome inflammatoire peut être noté dans les cirrhoses sans dégénérescence.

Dans notre étude, la vitesse de sédimentation est accélérée dans 78,8% des cas, alors qu'une hypergammaglobulinémie est notée dans 54,5% des cas.

d- Le syndrome d'insuffisance hépatocellulaire :

Le syndrome d'insuffisance hépatocellulaire témoigne de la sévérité de la cirrhose sous jacente. Parmi les manifestations de l'insuffisance hépatocellulaire, on peut avoir une baisse du complexe prothrombinique ou une hypoalbuminémie.

Dans notre étude, le TP est inférieur à 50% dans 27,3% des cas avec un facteur V diminué dans 15,2% des cas. Une hypoalbuminémie est notée chez 42,4% des patients.

B- Les manifestations paranéoplasiques : [33-40]

Par syndromes paranéoplasiques, on entend des manifestations hétérogènes occasionnées par des tumeurs qui ne sont dues ni à l'accroissement local des tumeurs ni aux métastases d'une tumeur primaire. Les manifestations paranéoplasiques peuvent précéder ou apparaître simultanément à la découverte d'une tumeur. Le diagnostic de ces manifestations paranéoplasiques peut contribuer au diagnostic précoce d'un cancer.

Quatre syndromes dominant par leur fréquence :

a- L'hypoglycémie :

Sa présence au cours du CHC est diversement appréciée allant de 4,6 à 27% selon les séries [33].

Dans notre série, elle est présente dans 6% des cas.

b- La polyglobulie :

Il s'agit d'un des plus fréquents syndromes paranéoplasiques du carcinome hépatocellulaire. En se basant sur les valeurs de l'hématocrite ou de l'hémoglobine, son incidence varie entre 2,8 et 11,7 % [14].

La pathogenèse de la polyglobulie n'est pas encore bien élucidée mais elle peut survenir en raison de la production ectopique d'érythropoïétine ou de l'hypoxie du tissu hépatique adjacent à la tumeur qui stimule le rein qui sécrète l'érythropoïétine. Une diminution du catabolisme de cette hormone est également discutée.

Dans notre série, aucun cas de polyglobulie n'est noté.

c- L'hypercalcémie :

Quelques cas de CHC associés à une hypercalcémie ont été rapportés dans la littérature. Mais la fréquence de ce syndrome n'est pas bien déterminée.

Aucun cas d'hypercalcémie n'est noté dans notre étude, mais la calcémie n'est pas déterminée systématiquement.

d- L'hypercholestérolémie :

Elle apparaît chez 11 à 38% des patients africains.

Dans notre série, une hypercholestérolémie (supérieure à 2,5 g/l) est présente chez 6,1% des malades.

C- Les marqueurs tumoraux :

Il existe plusieurs marqueurs du CHC mais l'alpha-foetoprotéine reste en tête, suivie du décarboxy-prothrombine.

a- L'alpha foetoprotéine : [16-33-41-42]

L'alpha-foetoprotéine est une protéine qui est présente chez le fœtus et qui augmente en cas de dédifférenciation cellulaire (en particulier lors de certains cancers). Son intérêt en cancérologie est essentiellement évolutif, pour juger de l'efficacité du traitement.

Le dosage est effectué de façon quantitative par méthode radio-immunologique. Chez l'adulte, la concentration d'alpha-foetoprotéine est entre 0 et 20 ng/ml.

Elle est > à 20 ng/ml dans plus de 70% de CHC [38].

L'AFP est augmentée (>10 à 20 ng/ml) lors de la grossesse, dans les hépatomes, les régénérations hépatiques (en particulier après une hépatite aigue) ou des cirrhoses (11 à 47%), la concentration étant presque toujours inférieure à 1000 ng/ml sauf en cas de nécrose hépatocytaire massive ; une augmentation de l'AFP peut exister au cours d'affections malignes en dehors du CHC (cancer des testicules, des ovaires, du pancréas, du poumon ou rarement mélanome ou leucémie).

Il a été montré que les patients avec une hépatite chronique ou une cirrhose et avec AFP élevée avaient une survie diminuée par rapport aux patients avec AFP normale. Le développement d'un CHC est aussi plus fréquent chez ces malades, surtout s'il existe une concentration croissante de l'AFP.

Le dosage sérique de l'AFP reste très utilisé en routine pour le dépistage du CHC. Cependant, l'intérêt clinique de ce marqueur paraît limité. La sensibilité est faible, car la concentration sérique est directement corrélée à la masse tumorale : ainsi il est rare qu'une augmentation isolée de l'AFP sans anomalie visible à l'échographie, fasse découvrir un CHC (80% des petits CHC ne s'accompagnent pas d'une augmentation de la concentration sérique de l'AFP [41]). La spécificité est également faible : une augmentation de la concentration sérique de l'AFP, habituellement modérée et souvent fluctuante, peut se rencontrer en cas de maladie active du foie, comme une poussée d'hépatite chronique virale.

Néanmoins un taux $>$ à 400 ng/ml fait partie des critères du diagnostic probabiliste de CHC [42]. Une élévation de l'AFP supérieure à 500 ng/ml est quasiment pathognomonique mais ne survient que dans 40% des cas environ [16].

Lorsque les taux d'AFP sont modérément élevés, la surveillance de leur évolution à court et moyen terme avec une surveillance renforcée de l'imagerie peut apporter des arguments utiles.

Dans notre étude, le dosage de l'AFP est pratiqué chez 81,8% de nos patients. Parmi eux, 5 avaient un taux supérieur à 500 ng/ml, 11 avaient un taux compris entre 20 et 500 ng/ml et 11 avaient un taux normal $<$ à 20 ng/ml.

b- La décarboxy-prothrombine (DCP) :

La prothrombine ou facteur II de la coagulation est normalement carboxylée dans le cytoplasme hépatocytaire sous l'action d'une carboxylase vitamine k dépendante.

L'existence d'un déficit de ce système enzymatique est caractéristique des cellules tumorales de l'hépatocarcinome. Il en résulte la sécrétion dans le sérum d'une prothrombine anormale, la décarboxy-prothrombine. Un traitement par antivitamine k peut être responsable de faux positifs .

La DCP a été retrouvée élevée dans 70 à 75% des CHC. La spécificité et la sensibilité du test dépendent de la valeur seuil qui est retenue. Les performances diagnostiques sont du même ordre que celles du dosage de l'AFP mais ne se regroupent pas pour un malade donné : l'association de l'AFP et de la DCP permettrait d'atteindre une sensibilité de 84% [43]. Les deux examens sont donc complémentaires.

2- EXAMENS MORPHOLOGIQUES

A- L'échographie abdominale : [50]

L'échographie abdominale est l'examen de base. Elle reste la première méthode d'imagerie pratiquée lorsqu'il s'agit de répondre à la question de savoir s'il existe des nodules hépatiques.

C'est également l'échographie qui découvre de manière fortuite les nodules hépatiques. Elle n'a pas de morbidité propre et l'acceptabilité de la répétition des examens par le malade est excellente.

Elle bénéficie d'évolutions technologiques constantes en terme de qualité d'image et de méthodes d'analyse des lésions. Parmi ces évolutions, on retiendra l'imagerie harmonique qui peut améliorer la détection de certaines lésions, et le doppler avec ou sans produit de contraste qui permet une estimation de la vascularisation tumorale.

De plus, la sensibilité et la spécificité de l'échographie pour dépister le CHC sont satisfaisantes lorsqu'on l'utilise dans une population de malades atteints de cirrhose. La sensibilité dépend surtout de la taille de tumeur : la détection d'un CHC de diamètre supérieur à 3 cm est possible dans 80 à 90% des cas, mais la sensibilité est inférieure pour les tumeurs de plus petite taille.

La spécificité diminue rapidement avec la taille du nodule : un nodule de 3 cm de diamètre nouvellement apparu dans un foie de cirrhose a une probabilité d'environ 90% de correspondre à un CHC, mais cette probabilité est inférieure à 50% pour un nodule de 1 cm de diamètre (il peut s'agir d'un macronodule de régénération, d'un angiome, ou de foyers dépourvus de stéatose dans un foie diffusément stéatosique). La spécificité est accrue lorsqu'il existe des signes d'extension extra-tumorale.

Enfin, la détection est plus difficile lorsque la tumeur est infiltrante mais ces formes sont rares et souvent inaccessibles au traitement [20-41-44-46].

Cet examen permet donc d'apprécier la tumeur, sa taille, l'extension de la lésion et d'apprécier le parenchyme hépatique sous-jacent.

L'aspect échographique du CHC est généralement nodulaire hypoéchogène hétérogène. Les nodules hyperéchogènes sont moins fréquents mais leur prévalence dans les petits CHC varie de 0% à 50%. Des nodules isoéchogènes ou mixtes peuvent toutefois exister (tableau II) (voir photo 5).

Cependant, ces différents aspects échographiques ne sont pas spécifiques au CHC. Il peut s'agir alors d'un angiome, d'un kyste hydatique, de métastases ou de nodules de régénération.

Tableau II : Caractères échographiques observés dans 418 lésions unifocales de CHC détectées chez des patients cirrhotiques entre 1992 et 2001 [45] .

Diamètre du nodule (cm)	Nombre des lésions de CHC	Hypoéchogène	Hyperéchogène	Isoéchogène	Nodule dans le nodule
0,7-2,0	153	117(76,4%)	26 (17%)	5(3,3%)	5(3,3%)
2,1-3,0	265	203(76,6%)	37 (14,0%)	18(6,8%)	7(2,6%)
0,7-3,0 (tous les nodules)	418	320(76,6%)	63 (15,1%)	23(5,5%)	12(2,9%)

Les éléments diagnostiques échographiques sont l'halo-hypoéchogène péri-tumoral (52%) et le cône d'ombre latéral avec renforcement postérieur.

L'échographie permet également d'avoir un bilan d'extension :

→ Un envahissement portal est noté dans 30% des cas. Dans notre étude, il est présent dans 12,1% des cas.

→L'envahissement des veines sus hépatiques est rare et plus difficile à mettre en évidence. Dans notre série, aucun cas d'envahissement des veines sus hépatiques n'est noté.

→L'envahissement de la veine cave inférieur se fait soit directement, soit à partir d'une veine sus hépatique.

→L'extension biliaire : dans 1% des cas, elle se manifeste par une dilatation segmentaire des voies biliaires, en amont de la tumeur.

→l'extension régionale :

On recherche des adénopathies profondes notamment du pédicule hépatique et rétropéritonéales qui se traduisent par des aspects hypoéchogènes notés dans 15% des cas.

Dans notre étude, les adénopathies profondes sont présentes dans 9,1% des cas.

L'extension duodénale, pancréatique, rénale, surrénales et à la paroi abdominale sont mieux appréciées par la TDM et l'IRM [5-15-39-43-45].

B- Echographie Doppler :

Le Doppler permet surtout de rechercher les signes d'extension vasculaire. Il permet d'apprécier immédiatement le sens du flux, sa persistance ou son absence dans la veine porte et ses branches, dans les veines sus hépatiques et la veine cave inférieure. En cas de thrombose hypoéchogène, il permet d'affirmer le diagnostic aussi bien par le Doppler couleur que le Doppler pulsé qui ne détecte aucun spectre. En cas de thrombose incomplète, la couleur viendra mouler le thrombus facilitant le diagnostic.

Dans notre étude, l'écho doppler a été réalisée chez un seul patient et a objectivée une formation évoquant un angiome.

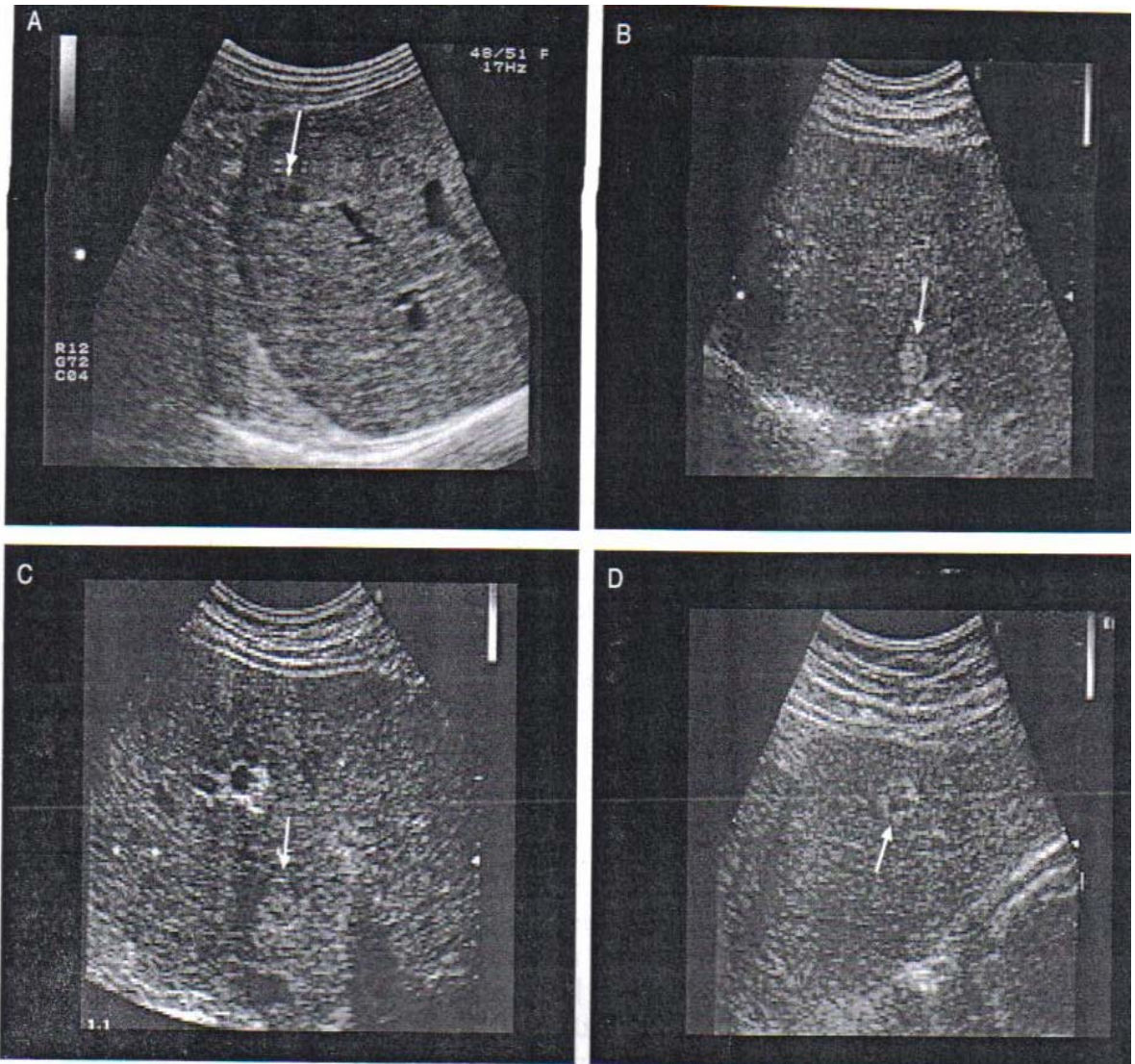


Photo 5 : Différents aspects échographiques des nodules du foie sur cirrhose : hypoéchogène (A), hyperéchogène (B), isoéchogène (C), nodule dans le nodule (centre hypoéchogène dans un nodule hyperéchogène) (D). Les lésions sont indiquées par des flèches [45].

C- Tomodensitométrie (TDM) : [5-15-42-44-46-47]

Le scanner a également beaucoup évolué depuis quelques années. La technique spiralée permet d'explorer le foie selon des coupes fines de 2 à 5 mm, améliorant la résolution des images . Ainsi, la tomodensitométrie non hélicoïdale n'est pas adaptée à la détection et la caractérisation des nodules sur cirrhose. La tomodensitométrie hélicoïdale, abusivement appelée tomodensitométrie spiralée, est le seul mode d'analyse tomodensitométrique d'une tumeur hépatique.

En TDM sans injection de produit de contraste (PDC), le CHC est habituellement hypodense par rapport au foie avoisinant.

Les capacités de détection de petits carcinomes hépatocellulaires par la TDM reposent sur une angio-tomodensitométrie multiphasique et notamment sur la capacité de « couper » à un temps artériel précoce après l'injection, puis à un temps portal, les plans contenant une lésion. Dans ces conditions, la sensibilité de la TDM est élevée, égale ou supérieure à celle de l'échographie ; la sensibilité du couple échographie-TDM est supérieure à celle de chacun de ces examens considérés isolément.

La TDM hélicoïdale peut aider à distinguer des nodules non dysplasiques ou dysplasiques (qui ne sont pas hypervasculaires au temps artériel et conservaient une perfusion portale) des petits CHC bien différenciés.

Ces CHC, même de petite taille, sont fréquemment hypervascularisés (83 à 88% des cas), avec un rehaussement très précoce (au temps artériel), important (nodule hyperdense) et fugace (hypodensité transitoire au temps portal avant une homogénéisation par rapport au foie péri-tumoral).

Néanmoins, certains CHC bien différenciés peuvent avoir la même cinétique de prise de contraste iodé que les lésions non cancéreuses. Les lésions plus volumineuses sont à priori malignes, souvent hétérogènes (plages hypodenses de nécrose, zones spontanément hyperdenses par hémorragie intra tumorale, parfois calcifications).

L'angio- TDM de ces nodules volumineux recherchera de principe une éventuelle extension tumorale endo-vasculaire dans les branches de la veine porte, dans les veines sus hépatiques, voire dans la veine cave inférieure. Cette extension vasculaire est évoquée devant un élargissement de la structure vasculaire, hypodense sauf parfois sur un temps artériel très précoce ; en l'absence de ce dernier critère, il peut être difficile de différencier, sur la seule disparition du rehaussement vasculaire normal, une thrombose tumorale d'une thrombose cruorique.

Un autre signe est évocateur du CHC en TDM, la capsule tumorale visible dans un tiers des cas se traduit par un liseré périphérique prenant habituellement le contraste sur les coupes tardives. Cette capsule s'observe plus fréquemment dans les tumeurs de taille moyenne de 3 à 10 cm de diamètre. Elle s'observe également plus souvent dans les CHC bien différenciés que dans les CHC peu différenciés.

Par ailleurs, la TDM permet de mettre en évidence les métastases ganglionnaires, duodénales, pancréatiques, surrenaliennes, péritonéales et pariétales.

Dans notre série, la TDM est pratiquée chez 14 de nos malades. La tumeur était le plus souvent hypodense avant l'injection de PDC. La TDM a permis également de réaliser un bilan d'extension tumorale où elle a montré un envahissement portal dans 9,1% des cas. L'envahissement sus hépatique et ganglionnaire est nul. Aucun cas de métastases n'est noté.

A la TDM, le diagnostic différentiel peut se poser avec les hépatopathies chroniques (forme infiltrante du CHC), une stéatose irrégulière, et un nodule de régénération surtout quand il s'agit d'un CHC de petite taille. Le portoscanner et l'IRM permettent de détailler le diagnostic.

Les limites de la TDM sont essentiellement représentées par les formes infiltrantes en raison d'absence de lésions focales.

D- Portoscanner :

Le portoscanner obtenu par injection (lors de l'examen tomodensitométrique) du produit iodé dans l'artère mésentérique supérieure est un examen invasif de peu d'intérêt pour la détection et pour la caractérisation des nodules sur foie cirrhotique.

Il est utilisé essentiellement au cours du bilan préthérapeutique et permet de différencier les nodules de régénération qui sont isodenses après injection du PDC en raison de leur vascularisation portale, du CHC qui se manifeste comme une lacune hypodense [5-33-42].

E- Angiographie lipiodolée- Scanner lipiodolé :

La scanner lipiodolé, obtenu par un examen tomodensitométrique réalisé deux semaines après l'injection vasculaire sélective de lipiodol dans l'artère hépatique, vise à mettre en évidence la fixation prolongée de ce lipiodol sur les lésions hypervasculaires de CHC. Cet examen, malgré un défaut de sensibilité et même de spécificité, est encore considéré comme un examen de référence dans la détection des petits CHC.

Ainsi, cette technique présente d'une part un intérêt diagnostique : différenciation entre un CHC de petite taille et le macronodule de régénération, sensibilité élevée pour les tumeurs filles non objectivées par les autres examens.

Le second intérêt est thérapeutique en cas de CHC : chimio-embolisation, radiothérapie interne, drogues cytotoxiques.

La contre-indication de l'injection de lipiodol est la thrombose portale car il y a un risque d'aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire .

F- Imagerie par résonance magnétique (IRM) : [48-49]

Les performances de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire pour la détection et la caractérisation des petits carcinomes hépatocellulaires sont en pleine évolution, accrues par l'accès à l'IRM « dynamique » et par l'utilisation de PDC permettant une analyse vasculaire comme le gadolinium, ou marquant le système réticulo-endothélial du foie sain comme les oxydes de fer.

L'IRM apparaît comme la technique la plus performante dans la caractérisation des macronodules de régénération sur cirrhose, pour différencier nodules non dysplasiques, nodules dysplasiques et CHC.

Les nodules non dysplasiques ont le plus souvent un hyposignal sur les séquences pondérées en T1 et un hyposignal sur les séquences pondérées en T2.

Les nodules dysplasiques ont un hypersignal sur les séquences pondérées en T1 (expliqué par des surcharges en graisse et en cuivre) et un hypo ou un isosignal sur les séquences pondérées en T2 [51].

Les petits CHC ont dans les cas les plus typiques un signal variable sur les séquences pondérées en T1 et un hypersignal sur les séquences pondérées en T2 (voir photo 6). L'IRM est la technique la plus performante pour mettre en évidence une image de pseudo-capsule, hypointense en T1, évocatrice de CHC [15].

Cet différenciation reste difficile en raison des variations de signal et de structure des CHC (certains CHC se résumant à des petits foyers macroscopiquement invisibles dans un nodule ayant un aspect de nodule dysplasique, d'autres CHC remaniés par des hémorragies intra-tumorales ayant un hyposignal en T2).

En IRM dynamique, le comportement des nodules après injection vasculaire de gadolinium est comparable à ce qui est observé en TDM hélicoïdale après injection iodée [5-15].

G- Valeur diagnostique des examens :

La détection et la caractérisation des nodules sur cirrhose dépend des performances des différentes techniques et reste difficile en imagerie.

Il y a peu de temps, les examens de référence étaient l'échographie pour le dépistage, l'artériographie lipiodolée et la TDM pour le bilan d'extension des tumeurs.

Aujourd'hui, la place respective de ces examens est à revoir notamment en fonction du scanner hélicoïdal et de l'IRM avec séquences dynamiques après injection de produit de contraste.

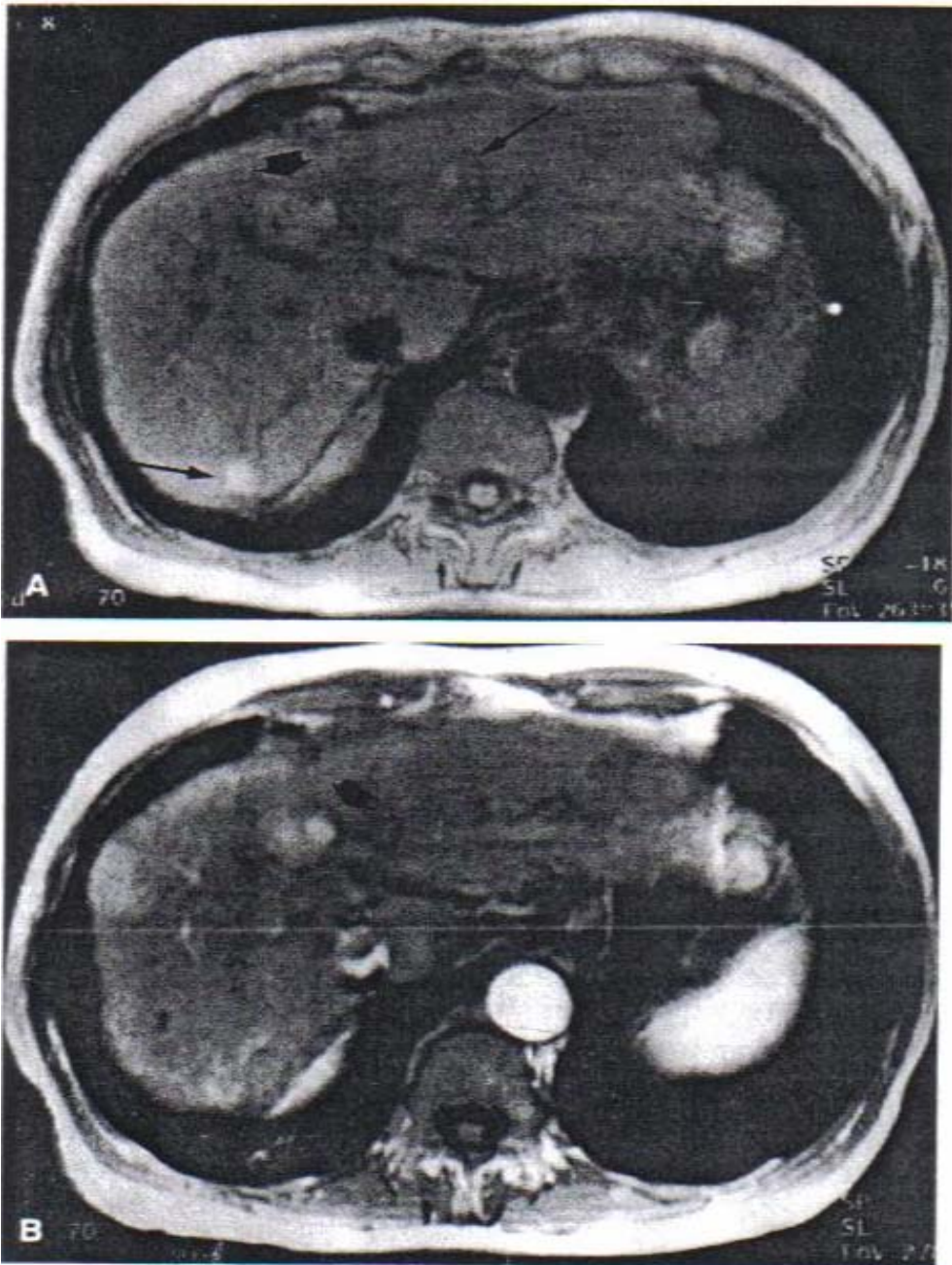


Photo 6 : patient âgé de 58 ans avec un CHC nodulaire et 2 macronodules de régénération. A : séquence T1 révèle une masse de 3 cm, hyperintense et hétérogène (courte flèche). A noter l'association avec 2 macronodules de régénération (flèches longues). B : prise de contraste immédiate hétérogène de la lésion du CHC (flèche) [49].

Dans une étude multicentrique récente, réalisée sous l'égide de la société d'imagerie Abdominale et Digestive et de la Société Française de Cytologie et d'Anatomie Pathologique, sur la corrélation systématique radiologie-anatomopathologie de 110 nodules chez 34 malades cirrhotiques, la détection des nodules dépendait de la nature et de la taille des lésions avec une sensibilité de 79% pour les CHC (taille moyenne de 19mm) et de 40% pour les nodules bénins (taille moyenne de 10 mm) et apparaissait meilleure par l'IRM (53%) que la TDM hélicoïdale (31%). Cette même étude montrait les difficultés de caractérisation par imagerie du fait de nombreuses atypies par rapport à la sémiologie classiquement admise, mais la technique la plus performante pour caractériser un CHC restait l'IRM (valeur prédictive positive de 88% pour l'IRM et de 60% pour la TDM hélicoïdale) [15].

Enfin, il faut garder à l'esprit que les critères radiologiques n'ont pas de valeur formelle et la caractérisation radiologique des petits nodules sur cirrhose n'est possible que dans 50 à 60% des cas.

En fait, on estime que seulement 30 à 60% des tumeurs de taille inférieure à 2 cm et 20% des tumeurs inférieure à 1 cm sont détectables [5- 15-52-53].

3- PONCTION BIOPSIE DU FOIE ET ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Elle n'est pas systématique dans le bilan pré-thérapeutique ; elle n'est indiquée que lorsque le diagnostic de CHC n'est pas évident après évaluation clinique, biologique et morphologique ; il est indispensable de biopsier le foie tumoral et le foie non tumoral quand le diagnostic de cirrhose n'est pas évident.

Son indication dépend de l'orientation thérapeutique : lorsqu'une transplantation est envisagée, une biopsie ne doit pas être faite avant d'avoir contacté le centre référent en raison du risque d'essaimage du trajet de ponction (variant selon les séries de 1,5 à 2,7%). Ce risque, probablement sous-estimé initialement et surestimé actuellement, conduit de nombreuses équipes à écarter l'indication de biopsie préopératoire dès lors qu'est envisagée une exérèse ou une transplantation, ou à réaliser des biopsies « protégées » par le recours à une embolisation ou une alcoolisation du trajet de ponction. En cas de traitement percutané, une biopsie est généralement faite lors de la première séance [1-47-54-55].

Dans notre étude, 3 de nos malades ont bénéficié d'une ponction biopsie du foie écho-guidée.

Deux de ces malades présentaient des nodules mesurant moins de 2 cm. Le troisième a bénéficié de cette ponction dans le cadre de diagnostic différentiel entre métastases et CHC multifocal.

Le prélèvement peut être effectué par diverses méthodes. Deux principaux types de prélèvement sont possibles : la ponction guidée à l'aiguille fine, en vue d'un examen cytologique, ou la ponction-biopsie radio-guidée, en vue d'un examen histologique. Dans les deux cas, le geste diagnostique ne peut évidemment être pratiqué que si la tumeur est accessible à la ponction, ce qui n'est malheureusement pas toujours le cas, et de taille suffisante. On peut estimer que le risque d'échec de ponction est de l'ordre de 10% lorsque la tumeur mesure moins de 3 cm de diamètre, ce qui peut justifier une deuxième tentative ultérieure. Dans de rares situations, l'impossibilité d'obtenir un diagnostic par ponction radio-guidée peut justifier le recours à une exploration chirurgicale avec biopsie sous contrôle de la vue.

La ponction à l'aiguille fine présente plusieurs avantages techniques par rapport à la microbiopsie, qui expliquent probablement la meilleure sensibilité diagnostique qui lui est attribuée dans la littérature. L'aiguille fine est plus facile à manipuler que l'aiguille pour microbiopsie : elle permet d'atteindre des lésions de plus petite taille ou de position plus défavorable.

L'aspiration de matériel tissulaire pour examen cytologique se fait après positionnement de l'aiguille fine dans la masse tumorale ; au contraire, la microbiopsie nécessite de positionner l'aiguille en avant de la cible puis de lui faire effectuer un mouvement de forage pour transfixer la lésion : il en résulte un certain degré d'incertitude sur le site exact de prélèvement.

Enfin, le risque de complications est moindre avec l'aiguille fine qu'avec l'aiguille à microbiopsie. Les complications hémorragiques sont exceptionnelles.

L'essaimage d'une tumeur sur le trajet de ponction est en pratique le risque majeur. Il a été estimé à 2% environ des cas après microbiopsie [54]. Le risque d'essaimage après ponction à l'aiguille fine est beaucoup plus faible, inférieur à 1 cas sur 10 000, mais reste possible [44].

Cependant, la rentabilité diagnostique de la cytoponction dépend de la qualité du matériel aspiré, en vue de l'examen cytologique, du type de lésion à diagnostiquer et de l'expérience du cytologiste.

En fait, les indications respectives de la cytoponction et de la microbiopsie dépendent essentiellement de la question posée. Si la question est : « de quel type de tumeur bénigne s'agit-il ? », l'examen cytologique n'a pas d'indication. Le diagnostic repose en effet avant tout sur des critères architectaux et implique donc le recours à la biopsie. Si la question est : « s'agit-il d'une tumeur maligne ? » ou encore, « s'agit-il d'une tumeur métastatique ou primitive ? », l'examen cytologique a toute sa place [15-56].

Un point essentiel est à respecter chaque fois que possible : l'anatomopathologiste doit disposer de deux prélèvements, l'un au niveau du nodule suspect, le second au niveau du foie non tumoral [15-57]. Cette précaution, valable aussi bien pour l'examen cytologique que pour l'examen biopsique, est essentielle pour résoudre d'éventuels problèmes d'interprétation. Elle évite des erreurs diagnostiques et permet de connaître précisément l'état du foie non tumoral, qui peut être important pour la stratégie thérapeutique.

Le diagnostic anatomopathologique des nodules hépatiques repose essentiellement sur les colorations standard et quelques colorations histochimiques simples. Les techniques immunohistochimiques sont en effet peu contributives pour résoudre les principaux problèmes diagnostiques qui se posent en pratique.

Dans le domaine des lésions hépatiques primitives, l'étude immunohistochimique est utile pour confirmer le diagnostic de tumeurs rares (comme les pseudo-tumeurs inflammatoires, les angiomyolipomes ou les hémangioendothéliomes épithélioïdes). Cependant, aucun marqueur immunohistochimique ne permet encore de distinguer de façon fiable un macronodule encore dysplasique d'une lésion déjà cancéreuse ou un adénome hépatocellulaire atypique d'un cancer très bien différencié.

Dans le domaine des lésions secondaires, les techniques immunohistochimiques peuvent être utiles dans certaines indications limitées (par exemple, confirmer l'origine colique ou endocrine d'une métastase hépatique, identifier la localisation d'un carcinome à petites cellules) mais elles sont très décevantes lorsqu'il s'agit d'affirmer le diagnostic de cholangiocarcinome intra-hépatique et d'éliminer l'hypothèse d'une métastase hépatique d'un adénocarcinome, notamment pancréatique. Les techniques de diagnostic moléculaire n'ont à l'heure actuelle pas d'indication en clinique [44].

A- Etude anatomopathologique du CHC :

a- Le foie tumoral :

Le carcinome hépatocellulaire est une tumeur épithéliale maligne, qui se développe à partir de la cellule hépatique. Il est très polymorphe.

Sur le plan macroscopique, le CHC est très variable. Il survient dans 80% des cas sur un foie cirrhotique et intéresse plus le foie droit que le gauche.

La tumeur peut être unique ou multiple, encapsulée ou non. C'est habituellement une masse molle, qui peut être grise, marron ou jaune verdâtre ; de taille variable allant de 1 à 30 cm.

Il existe quatre formes : la forme infiltrante, la forme expansive à limites nettes, la forme multifocale avec de nombreuses petites tumeurs de taille voisine et la forme indéterminable sur foie cirrhotique.

Les petits CHC de diamètre < 5 cm, sont en général, homogènes assez fermes et de couleur beige. Les CHC de plus de 5 cm de diamètre sont hétérogènes car parcourues de cloisons ou de foyers de fibrose.

Sur le plan microscopique, l'architecture permet de décrire 4 types : le type trabéculaire ou sinusoïde qui est le plus fréquent (cordons de 2 à 4 couches cellulaires avec cellules de Kupffer absentes), le type pseudo glandulaire ou acineux rare, le type compact ou solide (anaplasique) et le type scléreux (stroma fibreux dense). Il est fréquent de trouver dans la même tumeur deux types ou plus.

La cytologie quant à elle permet de décrire un type commun, où le degré de différenciation des hépatocytes malins est variable et des types particuliers : à cellules claires (fait discuter une métastase d'un carcinome rénal ou surrénalien), à cellules géantes, à cellules oxyphiles granuleuses ou oncocytaires [58] .

b- Le foie non tumoral :

Dans la majorité des cas, le foie extratumoral est le siège d'une cirrhose macronodulaire, plus rarement micronodulaire ou mixte. Dans certains cas, il est le siège d'une hépatite chronique ou d'une simple fibrose. Enfin, dans environ 10% des cas, il est normal.

c- Problème d'un résultat négatif pour le diagnostic de malignité :

Indépendamment du risque théorique de dissémination, les arguments développés contre la pratique des prélèvements percutanés reposent sur l'incertitude procurée par la négativité du résultat (absence de cellules malignes), risquant de rassurer à tort en cas de faux négatif. Cette situation est liée à la sensibilité imparfaite (toutefois au minimum de 90%) des prélèvements pour le diagnostic de malignité des lésions focalisées hépatiques. Ceci ne remet pas en cause l'intérêt des cytoponctions ou des biopsies si l'on admet qu'il ne faut tenir compte que des résultats positifs, mais il n'en reste pas moins nécessaire de proposer une démarche pratique face à un résultat négatif.

Un résultat négatif peut correspondre aux deux situations suivantes : faux négatif lié à un mauvais guidage de la ponction ou à un échec de l'examen anatomopathologique, ou vrai négatif en l'absence de tumeur maligne. Toute la démarche consiste à faire la part entre ces deux situations :

★Evoquer la possibilité d'un faux négatif, c'est-à-dire indiquer que le résultat de la ponction ne doit pas être tenu pour utilisable par le clinicien pour sa décision ,est possible sous réserve que l'opérateur de la ponction comme le pathologiste sachent identifier et indiquer les situations dans lesquelles leur technique peut être prise en défaut : lésion mal définie, repérage et ponction difficile, cytologie douteuse en raison d'un matériel insuffisant ou nécrotique, fragment tissulaire non représentatif...

★Evoquer un vrai négatif, soit l'absence de tumeur maligne, est possible de manière indirecte lorsque les prélèvements ne montrent pas de signe de malignité alors que leurs conditions de réalisation permettent d'affirmer que la ponction est bien intralésionnelle. Cet argument peut être utilisé pour confirmer un diagnostic d'angiome ou d'hyperplasie nodulaire focale lorsque les examens radiologiques sont compatibles avec ces diagnostics sans démontrer les signes spécifiques attendus. Il est également valable pour le diagnostic d'adénome hépatocellulaire, mais il n'aura généralement pas d'incidence sur la décision thérapeutique dans ce cas, car l'indication de résection est formelle, comme en présence d'un CHC sur foie sain[44].

E- DIAGNOSTIC [5-12]

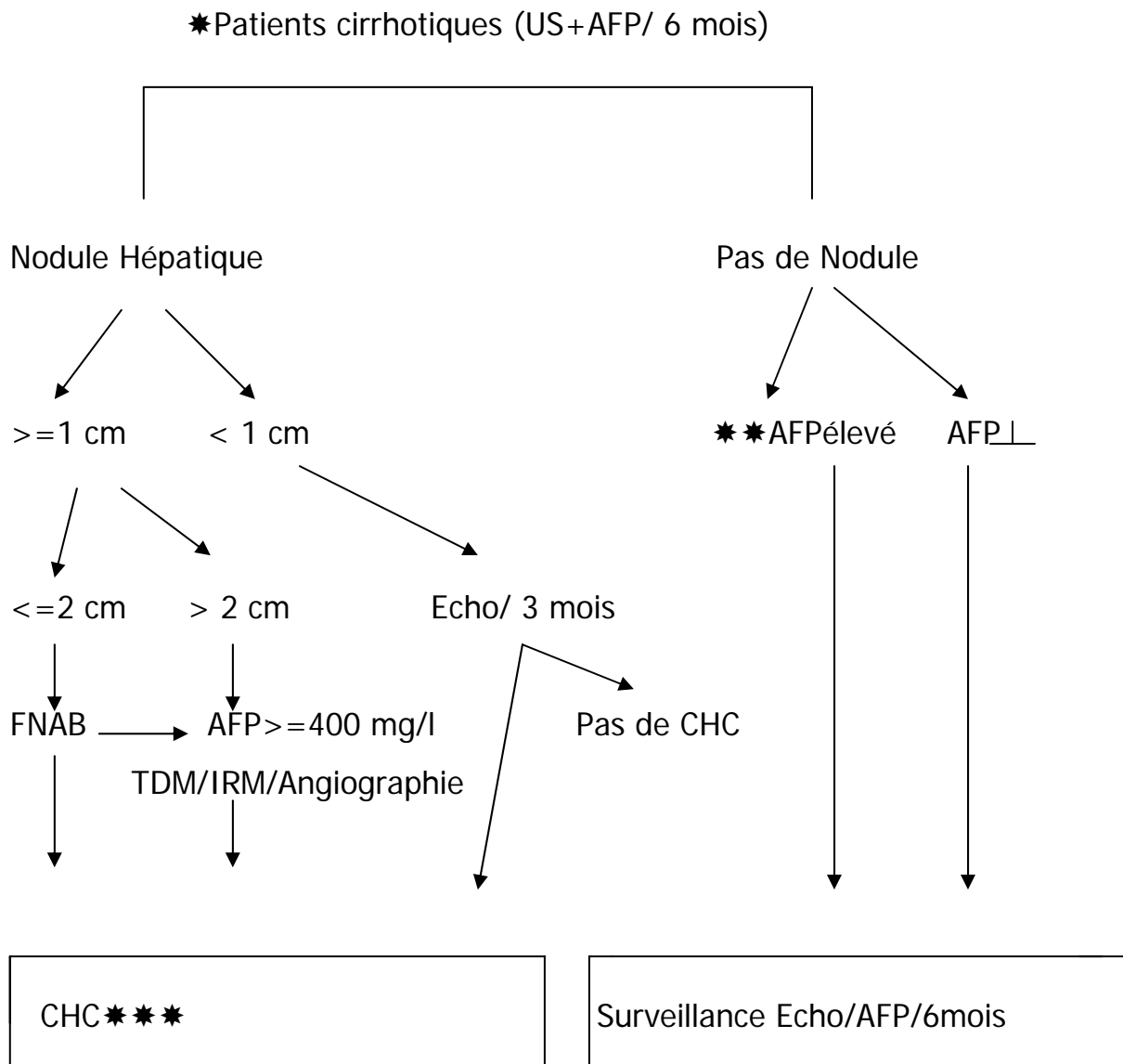
La démarche diagnostique et thérapeutique idéale d'un nodule du foie sur cirrhose exige un travail en équipe multidisciplinaire comprenant hépatologue, chirurgien, radiologue, anatomopathologiste, cancérologue.

La détection de nodules de petite taille sur foie cirrhotique repose sur la surveillance régulière des malades cirrhotiques (au moins tous les six mois) par échographie et par dosage de l'alpha-foetoprotéine (mais la concentration sérique de l'alpha-foetoprotéine est souvent normale pour des CHC de diamètre inférieur à 20 mm).

Une meilleure connaissance des facteurs et indicateurs de risque de dégénérescence permettrait de mieux définir les malades à haut risque, chez lesquels pourraient être proposées des échographies plus rapprochées et/ou une surveillance par imagerie résonance magnétique. Le manque de disponibilité actuelle des installations d'IRM, ainsi que le coût de cet examen ne permettent pas d'adopter une telle stratégie en routine, stratégie dont l'impact reste à évaluer.

En fait, si la découverte d'une lésion focale rend le diagnostic de CHC hautement probable chez un malade atteint de cirrhose, il peut aussi s'agir d'un macronodule de régénération ou d'un foyer dépourvu de stéatose dans un foie stéatosique. Cependant, en se basant sur les éléments cliniques disponibles, le schéma suivant permet de nous guider (Voir figure 1) [6].

Fig. 1.: Surveillance et stratégie de diagnostic du CHC



*Valable pour le traitement curatif si diagnostic du CHC.

**Concentration de l'alpha- foeto-protéine connue.

***Confirmation pathologique ou critère non invasif.

FNBA : biopsie aspiration par aiguille fine.

⊥ : normal.

La réalisation d'un examen d'imagerie de bonne qualité au moment du diagnostic de cirrhose facilite l'interprétation des examens échographiques ultérieurs en permettant d'affirmer l'apparition du nodule. Les procédures de confirmation du diagnostic font appel à l'histologie et à un diagnostic probabiliste surtout fondé sur l'imagerie (voir tableau III) [6]. Le diagnostic probabiliste radiologique est relativement simple lorsque le nodule est volumineux.

Un CHC sera fort probable en cas de lésion volumineuse, de taille supérieure à 3 cm, d'hypervascularisation, de contenu hétérogène, de capsule fibreuse périphérique, de thrombose portale tumorale.

Le diagnostic est plus difficile en cas de nodule de petite taille. Lorsqu'il fait moins d'1 cm, le diagnostic d'hépatocarcinome est improbable, moins de 50% sont finalement des CHC. Un suivi à court terme par échographie trimestrielle est nécessaire. Les éléments radiologiques en faveur d'un petit CHC sont : l'hypervascularisation à la TDM et à l'IRM et le caractère hyperintense en T2 à l'IRM [5].

Tableau III : Critères de diagnostic du carcinome hépatocellulaire d'après la conférence de Barcelone en septembre 2000.

- Critères histologiques ou cytologiques par ponction dirigée par Echo/Scanner :

Nécessaire en cas de lésion focale de diamètre < 2 cm.

- Critères non invasifs (limités aux malades atteints de cirrhose) :

* Critère radiologique : (au moins deux méthodes d'imagerie concordante)

(Echographie-Doppler, TDM spiralée, IRM et éventuellement angiographie)

_ Lésion focale de diamètre > 2 CM avec hypervascularisation artérielle.

* Critères combinés : (association d'une méthode d'imagerie et d'une augmentation de la concentration sérique d'alpha-foetoprotéine)

_ Lésion focale de diamètre > 2 cm avec hypervascularisation artérielle.

_ Concentration sérique d'alpha-foetoprotéine > 400 ng/ml.

F- EVOLUTION ET PRONOSTIC

L'évolution spontanée du CHC reste fatale.

a- Histoire naturelle du CHC : [2]

Les vieilles séries donnent des survies de moins d'un an chez la plupart des patients. Actuellement, en occident la survie à 5 ans chez les patients chirurgicaux peut excéder 70%.

a- Hépatocarcinome au stade précoce :

Au début, le CHC est une tumeur bien différenciée d'apparence nodulaire. Des parties moins différenciées avec une activité proliférative plus importante peuvent évoluer au sein de la tumeur lorsque celle-ci atteint un stade de 1,5 cm de diamètre.

Une invasion néoplasique avec métastase locale ou invasion de la veine portale peut apparaître dès le seuil de 2 cm. Peu à peu, le tissu modérément différencié remplace le tissu précédent, un phénomène qui est complet quand le CHC fait 3 cm de diamètre. Par nature, le CHC est multiple dans 60% des cas. Au moment de l'intervention, l'échographie intra opératoire reconnaît 10 à 15% de nodule additionnel non diagnostiqué au préalable.

De même, l'étude de foies transplantés pour tumeur montre que 50 à 60% avaient des tumeurs multiples dont 30% n'avaient pas été mis en évidence malgré les techniques préopératoires d'imagerie sophistiquée. La moitié de ces patients ont des lésions prénéoplasiques synchrones lorsqu'on analyse le foie entier par des coupes de 5 mm.

Le CHC multinodulaire peut être le fait de métastase intra-hépatique ou de tumeurs uniques ou correspondre à une occurrence multicentrique, cette maladie multicentrique est présente dans un tiers des cas au moins. Quelques études donnent des survies à 3 ans d'hépatocarcinome précoce non traité de 13 à 26%. La meilleure estimation montre une survie à 3 ans de 65% lorsqu'on considère un seul CHC pour une cirrhose Child A. Lorsqu'on propose un traitement à ces hépatocarcinomes la survie à 5 ans est plutôt entre 50 et 70%.

b- CHC au stade intermédiaire :

Le pronostic est de moins d'un an lorsque les procédures curatives ne sont pas faisables. Ces études datent de dix ans. Dans les dernières années, 20 essais randomisés ont été publiés avec des patients non traités. Le taux de contrôle à un et deux ans sont de 10 à 72% et de 8 à 50% respectivement. L'histoire naturelle du CHC non traité a été vu dans une cohorte 102 patients. La survie à une, deux et trois ans était de 54, 40 et 28%.

Les meilleurs prédicteurs de survie sont la présence de symptômes liés au cancer (AEG), l'identification d'aspect invasif avec invasion vasculaire ou atteinte extra hépatique. Deux sous-groupes avec des durées de vie différentes sont identifiés. Les patients asymptomatiques sans aspect invasif ont un, deux et trois ans des taux de survie à 80, 65 et 50% tandis que les patients à un stade plus avancé ont des survies de 29, 16 et 8% avec au moins un facteur de mauvais pronostic.

c- CHC avancé :

Ces tumeurs ont une survie inférieure à 3 mois. Il y a 5% de survie à 6 mois chez les patients Child C avec infection spontanée d'ascite et tumeur du foie [2].

b- Les métastases :

Leur fréquence est rare en cas de petit CHC. Cependant, pour des lésions de plus de 5 cm de diamètre, elles seraient présentes dans 63% des cas. Il s'agit essentiellement de métastases de type hématogène bien plus fréquentes que celles de type lymphatique.

L'atteinte hématogène intéresse par ordre décroissant : le poumon, la cavité péritonéale puis les os.

Les atteintes hématogènes et lymphatiques sont combinées dans 21,8% des cas.

Dans notre série, on a retrouvé un envahissement ganglionnaire dans 9,1% des cas. Aucun cas de métastases n'est noté [33].

c- Les systèmes de classification de CHC : [59]

Pour qu'une classification permette une évaluation fiable du pronostic, deux conditions sont nécessaires : le pronostic entre deux stades doit être le plus différent possible (capacité discriminative) et le plus identique possible au sein du même stade (homogénéité).

De plus, la survie des malades des stades favorables doit être supérieure à celle des stades défavorables.

Pour estimer correctement le pronostic du CHC, il faut tenir compte aussi bien des caractéristiques de la tumeur que de la gravité de l'hépatopathie sous-jacente. En effet, un certain nombre de décès survient du fait des complications de la cirrhose (décompensation de la fonction hépatique, hémorragie, infection...) même si l'amélioration de la prise en charge des malades cirrhotiques en a réduit le nombre et permis d'améliorer nettement l'espérance de vie de cette population.

La gravité de la cirrhose va conditionner les possibilités thérapeutiques. De plus le pronostic du CHC est très variable même en l'absence de traitement spécifique.

Chez des malades à fonction hépatique conservée non traités, la survie est de 50% à 2 ans. Chez des malades asymptomatiques porteurs de petits CHC (taille < 3 cm), la survie médiane spontanée est de 20,7 mois.

Ceci explique les difficultés pour estimer correctement le pronostic de ces malades et la nécessité d'utiliser une classification qui combine des critères évaluant la fonction hépatique, l'évolution de la tumeur, l'état général et le type de traitement effectué [60-61-62].

a- La classification de Child-Pugh (Voir matériel et méthodes- tableau I-) :

Ce n'est pas une classification de survie des CHC. Toutefois, certains de ses facteurs ont été inclus dans la majorité des stadifications. Elle est basée sur la présence ou non d'une encéphalopathie, sur l'existence d'une ascite, la bilirubinémie, le taux de prothrombine et l'albuminémie.

Cette classification ne tient compte que de la fonction hépatique. Elle permet principalement de sélectionner des patients avec un mauvais pronostic (stade Child-Pugh C) et est nettement moins discriminative que la classification de CLIP. Elle ne peut donc pas être utilisée pour établir le pronostic des malades porteurs d'un CHC. D'ailleurs cela n'était pas son but.

Elle apprécie le degré d'insuffisance hépatocellulaire, ainsi chaque critère est coté de 1 à 3, ce score va donc de 5 à 15. A partir de ce score, on peut définir 3 classes de gravité croissante :

- *Classe A : score de 5 à 6 ;
- *Classe B : score de 7 à 9 ;
- *Classe C : score de 10 à 15.

Dans notre étude, et selon la classification de Child-Pugh on a trouvé que 36,4% des patients étaient classés classe B, 18,2% classe C et 18,2% classe A.

b- La classification d'Okuda (Tableau IV) :

Cette classification a étudié la valeur pronostique des facteurs suivants : le volume tumoral, la présence d'ascite, la bilirubinémie et l'albuminémie.

Elle a été largement utilisée dans le passé. Les études récentes la comparant aux nouvelles classifications ont montré qu'elle avait une capacité de discrimination nettement inférieure. Elle permet surtout de définir le groupe de patients possédant un mauvais pronostic (stade Okuda III).

Ses limites sont dues au fait qu'elle n'inclut pas des facteurs pronostiques importants tel que le caractère uni ou multinodulaire de la tumeur, l'existence d'une thrombose porte ou de métastases et le taux d'alpha-foetoprotéine. Elle ne permet pas non plus de classer les malades en vue de proposer un traitement puisque des malades du stade I peuvent avoir une thrombose porte contre-indiquant tout traitement curatif.

c- La classification TNM (Tableau V) :

Cette classification ne tient compte que des caractéristiques tumorales. Les critères pour le statut ganglionnaire et métastatique sont identiques à ceux des autres tumeurs solides.

Quatre études ont comparé sa capacité discriminative par rapport aux classifications de CLIP, d'Okuda et même de Child-Pugh.

La classification TNM avait une moindre efficacité pour distinguer les malades selon leur survie [59].

La classification TNM actuelle ne paraît pas appropriée pour évaluer la survie de malades porteurs d'un CHC traité par résection chirurgicale ou transplantation car elle ne tient pas compte de la fonction hépatique du malade. De plus, un malade ayant deux tumeurs de moins de deux centimètres dans deux lobes différents sans invasion vasculaire est classé T4a alors qu'un malade avec une tumeur de deux centimètres avec invasion vasculaire est classé T2a.

Donc, les classifications TNM et Okuda sont actuellement abandonnées au profit de nouvelles classifications qu'on va citer maintenant.

d- La classification CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) (Tableau VI) :

La classification CLIP a été réalisée en procédant à l'analyse rétrospective des facteurs influençant la survie de 435 patients porteurs d'un CHC diagnostiqué de 1990 à 1992. En analyse multivariée, les facteurs indépendants prédictifs de la survie étaient le stade de Child-Pugh, la morphologie et l'extension tumorales, le taux d'alpha-foetoprotéine et la présence d'une thrombose portale. Cette classification a été validée de façon interne et également au cours de plusieurs études prospectives.

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

La classification CLIP est facile à utiliser mais elle nécessite la prise en compte de huit facteurs. Levy et al. ont suggéré qu'elle puisse être simplifiée en remplaçant le stade de Child-Pugh uniquement par les taux d'albumine et de bilirubine. Les courbes de survie obtenues grâce à cette modification étaient superposables dans leur étude à celles du CLIP standard [63-64-65-66].

e- La classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer Group) (Tableau VII) :

La classification BCLC est basée sur plusieurs études montrant que les malades possédant la meilleure survie sont ceux pouvant bénéficier d'un traitement à visée curative (résection chirurgicale, transplantation, alcoolisation, radiofréquence).

En effet, lorsque les malades ne sont pas traités, la survie à 3 ans est comprise entre 13 et 21%, voire 26% si les malades ont une cirrhose Child-Pugh A. Par contre la survie après un traitement à visée curative, chez des malades correctement sélectionnés atteint 50 à 75% à 5 ans.

Elle inclue la taille tumorale, la fonction hépatique sous jacente, l'invasion vasculaire et extra hépatique. Elle a pour avantage principal d'être d'utilisation facile et de proposer un algorithme de traitement correspondant aux différents stades [67-68-69].

f- La classification CUPI (Chinese University Prognostic Index) (Tableau VIII) :

La classification CUPI a été établie sur la base des données issues de l'étude de 926 malades chinois porteurs d'un CHC diagnostiqué de 1996 à 1998.

L'analyse multivariée a permis de retenir six facteurs pronostiques de survie : la classification TNM, la bilirubinémie, la présence d'ascite, le taux d'alpha-foetoprotéine et de phosphatases alcalines et la présence de symptômes au diagnostic.

Une pondération a été attribuée à chaque facteur permettant ainsi le calcul d'un index pronostique s'échelonnant de -7 à 12.

Trois groupes de malades avec une médiane de survie différente ont été définis : de -7 à 1 pour le groupe avec un bon pronostic, de 2 à 7 pour le groupe au pronostic intermédiaire et de 8 à 12 pour le groupe avec un mauvais pronostic [59].

Tableau IV : Classification d'Okuda.

Critères		Score
Taille de la tumeur	< 50% du foie	0
	> 50% du foie	1
Ascite	Absente	0
	Présente	1
Albuminémie (g/l)	> 30	0
	< 30	1
Bilirubinémie (umol/l)	< 50	0
	> 50	1

Tableau V : Classification TNM.

Stade TNM	
T1	Nodule unique < 2 cm, pas d'invasion vasculaire
T2	
a	Unique < 2 cm avec invasion vasculaire
b	Multiples nodules unilobulaires < 2cm sans invasion vasculaire
c	Unique > 2 cm sans invasion vasculaire
T3	
a	Unique > 2 cm avec invasion vasculaire
b	Multiples unilobulaires < 2cm avec invasion vasculaire
c	Multiples unilobulaires > 2cm sans ou avec invasion vasculaire
T4	
a	Multiples nodules lobulaires
b	Invasion vasculaire d'un gros vaisseau (porte ou hépatique)
c	Invasion d'un organe adjacent
Stade I	T1N0M0
Stade II	T2N0M0
Stade III	T1, T2 ou T3 N+M0
Stade IV	T4 ou M+

Tableau VI : Classification CLIP

Critères	Score : 0	1	2
Classe de Child-Pugh	A	B	C
Morphologie tumorale	Uni nodulaire et/ou <50%	Multinodulaire et/ou >50%	Massive ou >50%
AFP (mg/l)	< 400	> 400	
Thrombose portale	Non	Oui	

Tableau VII : Classification BCLC

Stades	Statuts	Stade tumoral	Fonction hépatique
Stade A : CHC précoce			
A1	0	1 Tm < 5cm	Pas HTP et [BIL] normal
A2	0	1 Tm < 5cm	HTP et [BIL] normal
A3	0	1 Tm < 5cm	HTP et [BIL] élevée
A4	0	3 Tm < 3cm	Child-Pugh classe A- B
Stade B : CHC Intermédiaire	0	Tm multiples	Child-Pugh classe A- B
Stade C : CHC avancé	1- 2 (a)	Invasion vasculaire ou extension extra- hépatique (a)	Child-Pugh classe A- B
Stade D : CHC terminal	3- 4 (b)	Tous les types tumoraux	Child C (b)

Stade A et B : tous les critères doivent être remplis

(a) stade C : au moins un critère doit être rempli.

(b) Stade D : au moins un critère doit être rempli.

HTP : Hypertension portale.

BIL : Bilirubine.

Tableau VIII : Classification CUPI.

Critères	Pondération (CUPI score)
Stade TNM	
I et II	-3
III	-1
IV	0
Absence de symptômes	-4
Ascite	3
AFP	2
Bilirubine (umol/l)	
< 34	0
34-51	3
> 51	4
Phosphatases alcalines > 200 UI/L	3

Groupe de bon pronostic : -7 à 1. Groupe de pronostic intermédiaire : 2 à 7. Groupe de mauvais pronostic : 8 à 12.

G- LE TRAITEMENT DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE

Pour une décision de traitement, un certain nombre de questions doivent être posées. Quel est l'état du foie non tumoral ?. Quelle est la taille et l'extension de la tumeur ?. Quel est l'état général du patient, son âge et son espérance de vie ?.

Le statut du foie non tumoral est essentiel. En Europe, 90 à 95% des patients avec un CHC ont une cirrhose et les restants ont une maladie de foie sous jacente. Les patients avec un foie non cirrhotique sont de meilleurs candidats à une résection qu'à une autre thérapeutique pouvant altérer la fonction hépatique comme une chimio-embolisation. Le cadre des cirrhotiques est plus complexe.

Le CHC avec cirrhose décompensée n'est éligible pour aucune méthode invasive chirurgicale ou radiologique. Dans ces cas le traitement en première ligne est la transplantation hépatique. Les patients Child A avec une tumeur unique ont une prise en charge plus sophistiquée.

Les traitements agressifs doivent être évités chez les patients qui vont décompenser et chez qui le pronostic est mauvais.

L'évaluation de l'extension de la tumeur avec la recherche de nodules filles et ou une thrombose portale et segmentaire est nécessaire dans tous les cas. Cela peut-être fait par échographie, TDM ou IRM. L'angiographie est considérée comme une méthode complémentaire due à son invasivité.

Dans quelques cas, des localisations extra hépatiques doivent être recherchées par TDM thoracique ou scintigraphie osseuse.

La présence d'une invasion portale ou de métastases est de très mauvais pronostic.

Finalement, l'état général du patient doit être évalué avant de prendre une décision thérapeutique [2-12-33].

Dans notre travail, l'abstention thérapeutique a été l'attitude suivie chez plus de la moitié de nos patients, soit du fait d'une insuffisance hépatocellulaire avancée, soit devant un CHC avancé. Six de nos patients ont reçu du Nolvadex, deux autres ont été proposés pour un traitement par radiofréquence et un seul a bénéficié de séances d'alcoolisation ; une patiente a bénéficié d'une résection hépatique partielle et une autre d'une chimioembolisation avec radiofréquence.

Le traitement du CHC est conventionnellement divisé en traitement curatif et palliatif (Tableau IX).

Tableau IX : Principales méthodes thérapeutiques proposées en cas de carcinome hépatocellulaire [12].

Traitement à visée curative
Transplantation
Résection
Destruction percutanée
- chimique (injection d'alcool absolu, d'acide acétique, etc.)
- thermique (radio-fréquence, micro-ondes, etc.)
Traitement palliatif
Voie intra artérielle
- chimioembolisation
- embolisation
- lipiodol radio-actif
Traitement médical
Tamoxifène
Anti-androgènes
Interféron alpha
Octréotide
Etc.

A- Traitement à visée curative :

Chez les malades atteints d'un petit carcinome hépatocellulaire, un traitement à visée curative doit être envisagé. Il n'y a pas d'accord actuellement pour établir l'option de première ligne chez les patients avec un unique CHC et une cirrhose compensée.

a- La résection hépatique : [2-12]

La résection chirurgicale était considérée comme le traitement de référence du petit CHC avant l'essor de la transplantation hépatique en Europe et aux Etats-Unis. Elle reste le traitement de référence dans les pays asiatiques, en particulier au Japon où les séries les plus importantes concernant des cirrhoses virales B ou C ont été rapportées.

Le « petit » CHC est généralement défini par la présence d'un nodule de diamètre inférieur à 5 cm ou de moins de 4 nodules de diamètre inférieur à 3 cm, en l'absence d'extension vasculaire et de métastase, découvert(s) chez un malade de la classe A de Child-Pugh [70-71].

La résection est principalement indiquée dans les tumeurs uninodulaires superficielles chez des patients ayant une cirrhose sans insuffisance hépatocellulaire (Child A). Dans ces conditions, la survie à 5 ans varie de 40 à 60%, principalement en fonction de la taille de la tumeur inférieure à 2,3 ou 5 cm [1].

La résection permet une exérèse complète du petit CHC avec une marge de sécurité, en préservant au maximum le parenchyme hépatique. De plus, elle permet un « staging » tumoral (classification TNM).

Cependant, les limites de la résection sont multiples :

- Une tumeur ayant une taille supérieure à celle définissant le « petit » CHC est une contre-indication à la résection.
- L'indication est aléatoire lorsque la cirrhose s'accompagne de signes d'insuffisance hépatocellulaire (Child B et à fortiori C).
- L'indication est aléatoire s'il existe des signes d'hypertension portale (varices oesophagiennes, splénomégalie avec thrombopénie inférieure à 100 000/mm³ ou gradient de pression sus-hépatique supérieur ou égal à 10 mmHg).
- La mortalité opératoire est de 5% en moyenne.
- L'exérèse est difficile pour des tumeurs ayant une localisation profonde centrale, en raison du sacrifice parenchymateux important.
- La survie dépend non seulement de la survenue d'une récurrence tumorale mais également de l'évolution propre de la cirrhose.

Le risque de récurrence tumorale varie de 15 à 25% par an [12]. Il concerne non seulement la récurrence locale, qui est difficile à affirmer à un stade précoce, mais également la récurrence à distance. Cette dernière est le plus souvent intra-hépatique par métastase à la faveur d'un envahissement portal ou par apparition de novo d'un nouveau CHC, la cirrhose constituant un état précancéreux. La récurrence est plus rarement extra-hépatique, pulmonaire ou osseuse.

Les facteurs prédictifs de récurrence tumorale après résection d'un petit CHC ont été définies dans plusieurs études asiatiques par une analyse multivariée. Ils regroupent le nombre, la taille et la localisation de la tumeur ; l'envahissement vasculaire, y compris microscopique découvert à l'examen histologique de la pièce opératoire ; le faible degré de différenciation histologique de la tumeur et l'activité de la cirrhose.

Le risque élevé et souvent précoce de récurrence tumorale justifie probablement l'indication d'un traitement adjuvant. L'intérêt de ce dernier a été démontré dans un nombre limité d'études contrôlées comportant de faibles effectifs avec la chimiothérapie par voie générale, le lipiodol intra-hépatique marqué à l'iode 131, l'acide polyprénoïque et l'interféron-bêta. L'utilisation de la chimiothérapie par voie générale (5-fluorouracile, épirubicine, mitomycine) peut être limitée par le risque de toxicité hépatique. Ainsi, des études complémentaires sont nécessaires avant d'affirmer l'intérêt du traitement adjuvant après résection d'un petit CHC et d'en préciser les indications.

Le risque de récurrence nécessite une surveillance médicale régulière des malades, au moins une fois tous les six mois, et ce indéfiniment. Le bilan doit comporter un examen clinique, un dosage de l'AFP, une échographie hépatique et une radiographie pulmonaire.

Le traitement des récurrences est justifié car il est établi qu'il augmente la survie des malades ; un nouveau traitement chirurgical est possible dans 10 à 15% des cas. Si une nouvelle intervention n'est pas possible, on peut proposer une destruction percutanée ou un traitement palliatif comme une chimioembolisation intra-artérielle.

b- La transplantation hépatique : [1-2-12-47-70-72-73-76]

La transplantation hépatique est en théorie le traitement idéal, permettant de traiter simultanément le cancer et la cirrhose, c'est à dire l'état précancéreux dont l'existence explique la très grande fréquence des récurrences constatées avec les autres méthodes.

En cas de CHC de grande taille, la transplantation hépatique n'est pas un traitement raisonnable car la récurrence sur le foie greffé est presque constante dans ce cas.

La transplantation est souvent curative lorsqu'il existe au maximum 3 nodules de diamètre ≤ 3 cm : plus de 80% de survie sans récurrence à 4 ans [74] ; plusieurs études rétrospectives ont montré des taux de survie sans récurrence, après transplantation, supérieurs à ceux constatés après résection ; la comparaison de la durée de survie de malades transplantés pour CHC à leur durée de survie théorique évaluée par un modèle pronostique a suggéré un gain de survie très important apporté par la transplantation ; certains auteurs ont même récemment proposé d'élargir les indications à des tumeurs plus volumineuses.

Les contre-indications à la transplantation sont les suivantes : âge de plus de 65 – 70 ans, réplication virale B active, infection à VIH, maladie cardio-vasculaire sévère, hypertension artérielle pulmonaire, thrombose portale tronculaire néoplasique, tumeur ne répondant pas à la définition du « petit » CHC du fait de l'extension intra- ou extra-hépatique, toxicomanie ou consommation excessive d'alcool « actives », maladie psychiatrique sévère responsable d'une incapacité à accepter l'intervention, d'en comprendre la nature et à collaborer aux soins médicaux requis par la suite, septicémie à l'extérieur de l'arbre biliaire, insuffisance rénale chronique.

Alors vu les contre-indications qui sont fréquentes, la morbidité et la mortalité post-opératoires qui restent relativement élevées et surtout la pénurie de greffons ; le nombre de patients transplantés pour petit CHC reste faible [47].

En raison de la pénurie actuelle des greffons, le délai d'attente avant transplantation s'allonge ; de ce fait, le risque de sortie de liste du fait d'une progression tumorale est important, évalué à 23 % en six mois dans une série récente [68]. Ces constatations ont conduit à proposer soit la réalisation d'un traitement d'attente avant transplantation, soit une stratégie de transplantation de recours en cas d'échec d'un traitement de première intention. Il n'existe toutefois actuellement aucune étude randomisée prouvant le bien-fondé de ces attitudes.

Des travaux rétrospectifs suggèrent l'intérêt de la résection en première intention avec transplantation de sauvetage en cas de récurrence. D'autres études n'ont pas constaté de gain de survie lorsqu'une chimioembolisation artérielle lipiodolée était réalisée en préopératoire. En pratique lorsqu'une discussion collégiale avec l'équipe de transplantation conduit à proposer un traitement d'attente, une destruction percutanée, lorsqu'elle est possible, est souvent choisie en raison de la simplicité de la méthode [47-75].

c- Les traitements percutanés :

La résection a longtemps été considérée comme le traitement de référence du CHC mais elle est maintenant largement concurrencée par les méthodes de destruction percutanée.

Le choix entre résection et destruction percutanée se fait en fonction du nombre et de la localisation des nodules tumoraux, de la fonction hépatique, de l'hypertension portale et du risque de survenue d'un nouveau CHC (tableau X).

Tableau X : Critères de choix entre destruction percutanée et résection chirurgicale en cas de petit CHC (aucun critère n'est en lui même décisif) [12].

	Destruction percutanée	Résection
Nombre et taille des nodules tumoraux	Nodule unique ≤ 3 cm 2 ou 3 nodules situés dans des zones éloignées	Nodule unique de 3 à 5 cm 2 ou 3 nodules situés dans le même segment
Localisation des nodules tumoraux	profonde	superficielle
Fonction hépatique	bonne	excellente
Hypertension portale	oui	non
Risque de survenue d'un nouveau CHC	jugé élevé	jugé faible

Les méthodes de destruction locale percutanée sous contrôle échoguidé, par une méthode chimique (alcool, acide acétique) ou par modification thermique (radio-fréquence, micro-ondes, laser ou cryothérapie) connaissent actuellement un grand développement.

La destruction tumorale sera jugée un mois plus tard au moins afin que les phénomènes inflammatoires secondaires à la nécrose aient disparu, sur l'absence de zone hypervascularisée après injection de produit de contraste lors d'une TDM spiralée ou d'une IRM.

La normalisation de la concentration sérique d'AFP, si elle était élevée avant traitement, ce qui est rare en cas de petit CHC, constitue un autre critère d'efficacité.

Ces traitements sont la meilleure option médicale pour les CHC non chirurgicaux.

1- L'alcoolisation : [2-12-47-70-77-78]

L'alcoolisation est la méthode de destruction percutanée de référence, pour laquelle on dispose de nombreuses études concernant la faisabilité, la tolérance et l'efficacité et qui ont démontré les points suivants : [12]

*la destruction d'un nodule tumoral de moins de 3 cm de diamètre est complète dans 80 à 90 % des cas, voire plus.

*lorsque le diamètre tumoral est compris entre 3 et 5 cm, une destruction complète n'est obtenue que dans environ 60 % des cas.

*lorsque le diamètre tumoral dépasse 5 cm, le pourcentage de destruction totale n'excède pas 30%.

L'alcoolisation est le seul traitement traitant la tumeur sans léser le foie non tumoral.

En cas de forme multifocale, il est admis que l'on peut traiter au maximum 3 nodules tumoraux.

Cette technique ne peut être utilisée lorsque les nodules sont trop nombreux, plus de 3, ou difficilement accessibles, situés au niveau du dôme ou du hile du foie, et en cas de contre-indication à la ponction du foie comme un trouble grave de l'hémostase ou l'existence d'une ascite.

L'alcoolisation percutanée est habituellement très bien tolérée. Les effets secondaires les plus fréquents sont les douleurs abdominales et la fièvre, généralement transitoires et modérés. Des effets secondaires plus graves, hémopéritoine, hémobilie, thrombose portale, abcès hépatique notamment ont été rapportés de façon exceptionnelle.

La mortalité de la procédure est quasiment nulle [59-77].

La méthode est d'application pratique simple, peu coûteuse, réalisable en hospitalisation de jour sous simple sédation.

Les inconvénients sont la nécessité de séances itératives dont le nombre dépend du volume tumoral (en moyenne de 4 à 6) et la difficulté, parfois grande, d'affirmer la nécrose tumorale complète qui est un facteur pronostique important.

Le taux de récurrences après alcoolisation est de 50 % à 3 ans, généralement dans une autre zone du foie cirrhotique [6-47].

La survie après alcoolisation est de l'ordre de 90 à 100 % à 1 an, 50 à 70 % à 3 ans et 30 à 50 % à 5 ans [77].

2- Injection percutanée d'acide acétique : [77]

L'acide acétique est un autre moyen chimique qui peut être utilisé dans les traitements percutanés. Il donnerait des résultats supérieurs à ceux de l'alcoolisation car il pénètre mieux les septa fibreux et permet de réduire le volume injecté et le nombre de séances nécessaires pour obtenir une nécrose complète.

3- La radiofréquence : [12-47-77-78-81]

C'est la technique physique la plus employée actuellement, elle connaît un grand développement mais elle a été à ce jour beaucoup moins bien évaluée que l'alcoolisation. Elle a l'avantage d'entraîner une nécrose tumorale plus étendue et plus homogène et, surtout, de nécessiter un moindre nombre de séances.

Il existe peu d'études comparatives avec l'alcoolisation ; deux études récentes suggèrent que la radiofréquence entraîne de meilleurs résultats que l'alcoolisation en terme de nécrose tumorale complète et de risque de récurrence, mais l'une était non randomisée et l'autre n'a été publiée que sous forme de résumé.

D'autre part, l'incidence des complications sévères et de dissémination tumorale sur le trajet de ponction pourrait être plus importante avec la radiofréquence. La thermocoagulation du trajet de l'aiguille-électrode au moment de son retrait permettrait d'éviter le reflux et la greffe des cellules néoplasiques.

La tolérance de la radiofréquence est encore en cours d'évaluation. Cependant, l'incidence des complications sévères pourrait être plus importante que celle observée après alcoolisation, comme celle de l'étude contrôlée récente de Livraghi et al. : 8 % vs 0 % [80].

4- Micro-ondes :

D'abord utilisée en per-opératoire, cette méthode a été par la suite utilisée par voie percutanée.

Pour une efficacité théorique identique à celle de la radiofréquence, le traitement par micro-ondes a un coût en matériel plus élevé. Les équipes utilisant cette technique restent peu nombreuses, pour la plupart localisées au Japon [77].

5- La photocoagulation au laser : [77]

L'énergie lumineuse produite par un laser est délivrée in situ via une fibre optique insérée à travers des aiguilles positionnées par voie percutanée dans la tumeur. La production locale de chaleur générée par chaque fibre optique induit une nécrose élémentaire limitée. Plusieurs fibres peuvent être introduites dans la tumeur pour augmenter le diamètre de la zone de nécrose, qui peut ainsi atteindre 6 à 7 cm. En cas de tumeur de grande taille, des insertions multiples de fibres optiques sont nécessaires et l'application du traitement peut durer jusqu'à une heure.

Ce traitement est compatible avec un guidage par IRM.

6- La cryothérapie :

Cette technique est surtout réalisée sous laparoscopie ou pendant une laparotomie à cause du diamètre important des cryodes. Récemment il a été possible de réduire le calibre des cryodes : des métastases hépatiques ont pu être traitées par voie percutanée, mais on ne dispose pas encore de données concernant le carcinome hépatocellulaire [77].

B- Les traitements palliatifs : [12-70-82-83-84]

De nombreux traitements palliatifs du CHC ont été proposés. La chimiothérapie systémique et la radiothérapie externe ne sont pas utilisées en raison d'une efficacité limitée et d'une mauvaise tolérance chez les malades atteints de cirrhose.

La technique la plus prometteuse est la chimio-embolisation intra-artérielle hépatique.

Ces traitements sont réalisés chez les patients ayant des stades tumoraux avancés pour essayer d'améliorer leur survie.

a- La chimioembolisation artérielle :

Cette technique est utilisée en l'absence de thrombose portale.

Elle consiste à emboliser la ou les artères hépatiques nourricières de la ou des tumeurs en utilisant des micro-billes de spongel sur lesquelles sont fixées des substances chimiothérapeutiques principalement Adriamycine ou Cisplatine. Les agents anticancéreux sont souvent mélangés avec du lipiodol : chimioembolisation lipiodolée [16].

Les contre-indications principales de la méthode sont l'existence d'une insuffisance hépatocellulaire préexistante ou d'une obstruction portale (risque de nécrose massive du parenchyme hépatique non tumoral). La chimioembolisation peut induire une nécrose tumorale, parfois macroscopiquement complète, et stabiliser la croissance tumorale.

Cependant, il s'agit d'une méthode lourde, coûteuse et dont les effets secondaires sont fréquents. Les complications les plus graves sont liées à la nécrose du parenchyme hépatique non tumoral. Cinq essais randomisés de chimioembolisation ou d'embolisation versus traitement conservateur ont tous conclu, sauf un [85], à l'absence de bénéfice sur la survie (tableau XI).

Tableau XI : Traitement du CHC par embolisation ou chimioembolisation artérielle. Résultats des essais randomisés [12].

	Traitement	n	Survie	P
Pelletier 1990	Adriamycine+ embolisation	21	24%(a)	NS
	Témoins	21	31%	
GRETCH 1995	Cisplatine+ LUF Embolisation	50	37,8%(a)	NS
	Témoins	46	28%	
Pelletier 1996	Cisplatine+ LUF Embolisation	37	45%(a)	NS
	Témoins	36	58%	
Bruix 1997	Embolisation	40	49%(b)	NS
	Témoins	40	50%	
Llovet 2001	Adriamycine+ Embolisation	40	63%(b)	0,009(c)
	Embolisation	37	50%	NS(c)
	Témoins	35	27%	

(a): 1 an. (b) : 2 ans. (c) : versus témoins. LUF : lipiodol ultra fluide.
NS : non significatif.

L'injection intra-artérielle de lipiodol radioactif pourrait ralentir l'évolution tumorale. Cependant, cette méthode est de réalisation complexe, nécessitant l'isolement du malade en chambre plombée après la procédure.

b- Autres :

En raison de la mise en évidence de récepteurs aux oestrogènes et aux androgènes dans les cellules tumorales, des traitements par les antagonistes de ces hormones ont été proposés [12].

Le tamoxifène, un anti-œstrogène, a été le plus utilisé en raison de sa simplicité d'administration, de l'absence habituelle de contre-indication, du caractère limité de ses effets secondaires , et de son faible coût. Cependant, les résultats des essais randomisés les plus récents portant sur un nombre élevé de malades n'ont pas montré de bénéfice sur la survie [12-83].

Les anti-androgènes et l'interféron alpha n'ont pas non plus montré de bénéfice. Plusieurs essais préliminaires, randomisés mais portant sur un petit nombre de malades, ont suggéré l'efficacité de l'octréotide, du mégestrol, et de la pravastatine, mais demandent confirmation.

L'efficacité des dérivés de la vitamine D est en cours d'évaluation. La réalisation d'essais randomisés de grande ampleur est indispensable.

C- Indications : [86]

On peut regrouper les indications thérapeutiques comme suit :

- les patients à un stade précoce (Child-Pugh A ou B avec nodule unique ou 3 nodules ≤ 3 cm) sont passibles de thérapies radicales (résection, transplantation ou traitements percutanés) en fonction du nombre de nodules, de la pression portale et de l'existence de maladies associées.
- Les patients à un stade intermédiaire (Child-Pugh A ou B avec foie multinodulaire) peuvent bénéficier d'une chimioembolisation .
- Les patients à un stade avancé (Child-Pugh A ou B avec CHC extra hépatique) peuvent recevoir une chimioembolisation ou de nouveaux agents en fonction de l'existence ou non de maladies extra hépatiques associées.
- Les patients à un stade terminal (Child-Pugh C) reçoivent quant à eux un traitement symptomatique.

II- LES AUTRES ETIOLOGIES DU NODULE DU FOIE SUR CIRRHOSE

A- LES MACRONODULES DE REGENERATION [87]

Les macronodules sont des formations nodulaires arrondies dont la taille est supérieure à la taille moyenne des nodules cirrhotiques normaux.

La taille requise pour parler de macronodule de régénération varie selon les auteurs et le seuil de détection n'est pas le même pour un radiologue et pour un pathologiste. Ceci est à l'origine des grandes variations de fréquence de ces lésions dans la littérature (tableau XII).

La prévalence de ces macronodules dans les foies de cirrhose est diversement appréciée selon les études. Elle dépend sans doute de la durée d'évolution de la maladie cirrhotique et probablement aussi de son étiologie. Sur les explants de patients greffés pour cirrhose et sans cancer, la prévalence des macronodules est évaluée entre 10 et 42% des foies explantés [87].

Les nodules cirrhotiques ordinaires ont une taille en règle infra-centimétrique. La cirrhose est macronodulaire ou micronodulaire (selon que plus de 80 % des nodules ont un diamètre supérieur ou égal à 3 mm) mais peut être mixte.

Les macronodules régénératifs, en règle supra-centimétriques, peuvent être détectés par l'imagerie.

Le plus souvent, ils sont définis comme faisant plus de 1,5 fois la taille des nodules avoisinants ou plus de 8 à 10 mm de diamètre.

Tableau XII : Fréquence des macronodules de régénération (MNR) sur cirrhose [34].

Auteurs	Source	Nombre de foie examiné	Nombre de foie avec MNR
Furuya 1988	Autopsie	315	46 (14%)
Ferrel 1992	Explanté	110	17 (15%)
Terada 1993	Autopsie	209	45 (21%)
Le Bail 1995	Explanté	41	10 (24%)
Hytiroglou 1995	Explanté	155	44 (28%)
Mion 1996	Explanté	80	34 (42%)

La couleur du macronodule tranche généralement aussi par rapport au parenchyme cirrhotique.

Il est impossible de distinguer macroscopiquement les différents types de nodules entre eux. A la coupe, les macronodules sont bien limités, refoulant le parenchyme adjacent ou bombant à la surface du foie. Ils peuvent présenter une couleur rouille ou verdâtre traduisant une surcharge ferrique ou une cholestase.

Les macronodules ordinaires, non dysplasiques ont un diamètre supérieur ou égal à 0,8 cm, mais souvent inférieur à 2 cm ; les caractéristiques histologiques de ces lésions polyclonales hyperplasiques sont la présence d'espaces portes, l'absence d'artères « isolées » (définies comme séparées d'un canal biliaire) et un aspect général homogène.

Les macronodules dysplasiques ont un diamètre supérieur ou égal à 0,8 cm, mais souvent inférieur à 2,5 cm ; les caractéristiques histologiques de ces lésions monoclonales néoplasiques sont la présence d'espaces portes plus ou moins complets, l'existence de quelques artères isolées, la possibilité d'une surcharge ferrique (globale ou en foyers) et un aspect général hétérogène ; il est maintenant classique de décrire des nodules dysplasiques de bas grade (difficile à distinguer de macronodules régénératifs ordinaires) et des nodules dysplasiques de haut grade avec des atypies cellulaires et architecturales pouvant réaliser un aspect de nodule dans le nodule (difficile à distinguer alors d'un foyer de carcinome hépatocellulaire bien différencié) [15].

Toutes les différentes classifications proposées subdivisent ces nodules en 3 catégories : bénin, frontière ou atypique, CHC (« nodule dans le nodule »). Les différences entre les nombreux termes employés dans la littérature figurent dans le tableau XIII.

Tableau XIII : Différentes classifications des macronodules sur cirrhose.

Edmonson(1976)	Furuya(1988)	Nakamura(1990)	Ferrel(1993)
Hyperplasie adénomateuse	Macronodule de régénération de type I(MNRI)	Hyperplasie adénomateuse ordinaire	Nodule macrorégénératif
Paraplasie	Macronodule de régénération de type II(MNR II)	Hyperplasie adénomateuse atypique	Lésion frontière
CHC grade I-II	CHC bien différencié	CHC bien différencié	CHC bien différencié

Donc sur le plan histologique, on distingue : [34-87-88-90]

- Le macronodule simple ou régénératif , bénin : il correspond à un volumineux nodule cirrhotique constitué par des hépatocytes identiques aux hépatocytes des nodules cirrhotiques voisins.

Les cellules adoptent une organisation lamellaire où persiste la trame réticulinique et les cellules sinusoidales. Il n'y a pas d'atypies cytologiques ou architecturales.

Des dépôts de graisse, de fer ou de bile ainsi qu'un ou plusieurs espaces portes, plus ou moins complets, peuvent être présents (nodule mono ou multi-acineux).

Ce nodule est considéré comme une lésion régénérative simple sans signe suspect de malignité et correspond à la notion classique du « macronodule de régénération ».

- Les nodules frontières ou dysplasiques : il existe au sein de ces nodules une désorganisation architecturale souvent focale avec une trame réticulinique diminuée, des foyers de dysplasie à petites cellules et des structures acineuses pouvant renfermer de la bile. Toutefois les anomalies sont insuffisantes pour porter le diagnostic de CHC. Certains de ces nodules sont riches en fer.
- Le macronodule malin : réalise l'aspect de petit CHC (< 2 cm) qui peut occuper tout le macronodule (cancer précoce) ou un secteur limité au sein du macronodule (nodule dans le nodule dans la littérature japonaise).

Le diagnostic est généralement évident devant la présence d'altérations cytologiques et architecturales communes à celles observées dans les CHC, mais il existe, comme dans ces tumeurs, des formes très différenciées où les critères cytologiques sont plus subtils. L'immunohistochimie n'est d'aucune aide. La fragmentation ou la disparition de la trame réticulinique et la présence d'amas biliaires sont des arguments morphologiques qui peuvent orienter vers le diagnostic de malignité dans les cas difficiles.

Les nodules atypiques sont souvent présents en périphérie d'un CHC (20%) et progressent dans 70% des cas vers un CHC bien différencié en 12 à 24 mois [44-100].

Il faut retenir de ces données la difficile différenciation de lésions voisines sur des critères de taille ou des critères cytologiques et histologiques. Ces difficultés, soulignées par des travaux anatomopathologiques, sont d'autant plus marquées que l'analyse est fragmentaire (typage précis de ces lésions plus ou moins difficile sur une pièce d'exérèse, délicat voire impossible sur du matériel de biopsie ou de cyto-ponction).

En pratique, les éléments sur lesquels pourra se baser l'analyse macroscopique radiologique sont donc : [15-89]

- la taille : malignité très fréquente entre 15 et 20 mm et quasi constante pour des nodules de diamètre supérieur à 20 mm.

- le comportement vasculaire, artériel et portal, par rapport au foie adjacent.

- l'homogénéité, d'autant plus difficile à apprécier que le nodule est de petite taille.

- certaines caractéristiques de signal en imagerie par résonance magnétique.

L'IRM apparaît comme la technique la plus performante dans la caractérisation des macronodules de régénération sur cirrhose. Ces derniers ne sont en principe pas hypervasculaires et plutôt hypointenses sur l'ensemble des séquences IRM. Un macronodule est d'autant plus suspect d'être un petit CHC qu'il est hyperintense en T2.

B- LES TUMEURS BENIGNES [91-92-93-94]

Les tumeurs bénignes sur foie de cirrhose sont rares. Le développement d'un angiome ou d'un adénome peut être favorisé par l'hyperoestrogénie rencontrée au cours de la cirrhose.

Ces tumeurs posent le problème de diagnostic différentiel avec le CHC.

a- L'angiome hépatique : [97-98-99]

Les hémangiomes, ou angiomes hépatiques, fréquents (2 à 5 % de la population) sont une des lésions constituées de sinusoides dilatés. Ils prédominent chez la femme (2/3 des cas). Leur taille est généralement stable et inférieure à 4 cm. Ils ne dégénèrent jamais. Ils sont multiples dans 50 % des cas. Ils sont presque toujours asymptomatiques et découverts fortuitement. La biologie hépatique est normale. Les angiomes de plus de 4 cm peuvent devenir symptomatiques et se compliquer de thrombose ou d'hémorragie péri-tumorale (douleurs parfois intenses). Il existe des formes géantes. La plus grave complication, très rare, est l'hémorragie intra-péritonéale, dans les angiomes superficiels.

Il est facilement caractérisé par les techniques d'imagerie : C'est une lésion hyperéchogène homogène avec renforcement postérieur des échos, bien limitée mesurant entre 1 et 4 cm mais moins nette si de grand volume.

La TDM montre une lésion souvent hypodense avant injection de produit de contraste iodé et qui se rehausse en mottes périphériques discontinues qui s'homogénéise au temps tardif [50] .

Alors que l'IRM révèle une lésion homogène avec un signal de faible intensité en T1 et très hyperintense en séquence T2 avec un profil d'opacification progressif et persistant aux temps tardifs caractéristique. L'IRM permet le diagnostic des angiomes atypiques.

Certains angiomes, notamment les angiomes remaniés et partiellement fibrosés peuvent toutefois être très trompeurs et faire suspecter une tumeur maligne. Il est donc parfois nécessaire de pratiquer une microbiopsie pour affirmer le diagnostic. L'interprétation histologique du prélèvement peut être délicate : seule la présence de quelques rares fentes vasculaires dispersées dans un stroma fibreux peut faire évoquer le diagnostic d'angiome fibrosé [44-92].

L'angiome dont le diagnostic est certain et non compliqué ne justifie aucun traitement.

Dans notre étude, une patiente a présenté un angiome du foie sur cirrhose : aucun traitement ne fut instauré et la surveillance n'a démontré aucun changement.

b- L'adénome hépatocytaire : [95-96-97]

C'est une tumeur bénigne primitive hépatique rare.

Histologiquement, c'est un nodule d'hépatocytes dont l'architecture est presque normale (sauf l'absence de canaux biliaires), qui a tendance à croître. Il se rencontre surtout chez la femme jeune.

Il peut être asymptomatique, se révéler par une nécrose ou surtout une hémorragie.

Le diagnostic de l'adénome hépatocellulaire est fondamental car il peut entraîner des complications graves telles qu'une hémorragie massive. La transformation maligne est beaucoup plus rare. C'est la raison pour laquelle dès que le diagnostic est fait le traitement consiste en une résection chirurgicale [50].

A l'échographie, il s'agit habituellement d'une formation hyperéchogène arrondie, bien limitée, discrètement hétérogène. Cet aspect est non caractéristique et inconstant.

A la TDM, l'adénome est hypodense, après injection l'aspect est caractéristique : l'opacification est précoce et fugace, et se fait du centre vers la périphérie.

L'IRM a une faible sensibilité et spécificité. En cas de doute, l'angiographie montre une hypervascularisation.

Il n'y a pas de critère radiologique formel pour l'adénome dont la principale caractéristique est d'être hypervasculaire au temps artériel comme la plupart des tumeurs hépatocytaires. On retiendra simplement que 90% des adénomes comportent, soit une capsule, soit un contenu hétérogène lié à des composantes tissulaires différentes (hémorragie intralésionnelle, stéatose), soit un hypersignal en IRM T1, ensemble de signes qui ne s'observent pas dans l'HNF [44].

Les signes radiologiques observés en présence d'un adénome ne sont d'aucun secours pour le diagnostic différentiel avec un CHC qui peut réaliser les mêmes images. Cette difficulté est retrouvée sur le plan histologique devant des tumeurs comportant des atypies architecturales et cytologiques trop importantes pour être compatibles avec le diagnostic d'un adénome typique, mais toutefois insuffisantes pour permettre un diagnostic de CHC.

Les arguments cliniques ne peuvent pas trancher, la prise de contraceptifs oraux ne peut être considérée comme un élément d'orientation : contrairement à leurs ancêtres, les contraceptifs actuels sont en effet insuffisamment dosés pour constituer un facteur de risque [93].

C- LES METASTASES HEPATIQUES [5-98]

Les métastases hépatiques sur foie de cirrhose sont exceptionnelles. En effet, la fibrose gêne le développement des métastases hépatiques.

Les métastases sont caractérisées par leur aspect très variable en échographie, au scanner, ou en IRM selon le cancer primitif : elles peuvent être homogènes et solides, nécrotiques, entourées d'un halo d'œdème, éventuellement calcifiées. Elles peuvent prendre l'aspect de nodules hyperéchogènes dans 20 % des cas. Le portoscaner est la méthode la plus sensible dans la détection des métastases hépatiques. Elles sont souvent hypovasculaires au scanner après injection de produit de contraste.

Le diagnostic de certitude de métastases repose sur la ponction percutanée. Le contexte clinico-biologique est d'intérêt capital.

D- LA STEATOSE HEPATIQUE [44]

Un nodule sur cirrhose peut être un foyer dépourvu de stéatose dans un foie stéatosique.

L'une des étiologies les plus fréquentes d'une lésion nodulaire à composante « grasseuse » est la stéatose pseudo-tumorale. Le contexte est souvent évocateur : intoxication éthylique connue (la stéatose pseudo-tumorale s'associe souvent à un tableau d'hépatite alcoolique aiguë), troubles dysmétaboliques associant à des degrés divers, diabète, hyperlipémie et surcharge en fer, s'inscrivant dans le cadre d'une stéatose non alcoolique.

Le diagnostic radiologique de stéatose focale est généralement fait dès le stade de l'échographie en présence d'une plage hépatique hyperéchogène, de forme irrégulière n'entraînant aucun effet de masse sur le parenchyme et les vaisseaux hépatiques. Il est également assez facile lorsque, à l'inverse, la stéatose est diffuse et qu'elle n'épargne qu'une bande parenchymateuse périhilaire qui apparaît donc hypoéchogène.

A la TDM, la lésion est hypodense et isodense après injection.

III- CONDUITE A TENIR DEVANT UN NODULE HEPATIQUE CHEZ LE CIRRHOTIQUE [100-101-102-103]

En premier lieu, il faut être certain du diagnostic de cirrhose. L'apparition d'un nodule hépatique au cours de la surveillance échographique d'une cirrhose connue est dans 99% des cas due à un CHC.

Si le nodule est découvert en même temps que la cirrhose, le CHC reste le premier diagnostic (50% des cas si le diamètre est supérieur à 2 cm), les autres étant soit un nodule de régénération (lésion précancéreuse) soit une tumeur bénigne, soit une plage fibreuse au sein d'une stéatose diffuse. Les métastases hépatiques sur cirrhose des cancers colorectaux sont exceptionnelles.

La conférence de consensus de Barcelone en 2000 a précisé les critères diagnostiques du CHC qui reposent sur la taille, le caractère hypervascularisé et l'évolutivité sur le suivi échographique. En dehors de l'échographie de dépistage, les moyens d'imagerie non invasive doivent être privilégiés. La TDM spiralée avec clichés artériels précoces ou l'IRM avec Gadolinium restent les examens de référence de première intention. L'artériographie avec Lipiodol est pratiquement abandonnée en raison des faux positifs. Le dosage de l'alpha foeto protéine est négatif dans 30% des cas.

La biopsie hépatique transpariétale doit être évitée si l'on envisage une transplantation hépatique en raison du risque d'ensemencement du trajet. Cette biopsie est réservée aux cas de doute diagnostique en dehors de la TH.

Lorsque le diagnostic de CHC est posé, la seule question est de savoir s'il n'existe pas de contre indications à la transplantation hépatique qui reste en théorie le meilleur traitement du « petit » CHC. Les protocoles de TH incluent pour des lésions plus importantes un traitement préalable par injection de lipiodol radioactif.

Au delà de 4 cm de diamètre, la situation est le plus souvent palliative . Mais vu la pénurie de greffons, on propose soit la destruction percutanée par radiofréquence ou par cryothérapie ou par alcoolisation pour des lésions allant jusqu'à 5 cm de diamètre, soit la résection chirurgicale si la topographie de la lésion et la fonction hépatique le permettent.

Ces données montrent l'intérêt d'une surveillance échographique des cirrhotiques pour dépister un CHC à un stade précoce, seule chance d'accès à un traitement curatif.

CONCLUSION

CONCLUSION

La découverte d'un nodule du foie sur cirrhose est une situation fréquente en pratique, mais l'identification de la nature et du caractère bénin ou malin de ce nodule est un problème souvent difficile.

La démarche diagnostique et thérapeutique est souvent délicate du fait de l'absence d'attitude consensuelle, des limites des examens diagnostiques (radiologiques, anatomopathologiques) et des méthodes thérapeutiques mais également de la particularité du terrain (difficulté de traiter une lésion nodulaire greffée sur un foie pathologique cirrhotique).

La prise en charge ne peut se concevoir que dans le cadre d'une équipe multi-disciplinaire (cliniciens, radiologues, anatomopathologistes, chirurgiens et oncologues) qui tiendra compte à la fois des données morphologiques, éventuellement anatomopathologiques et des possibilités thérapeutiques.

RESUMES

RESUME

Nous rapportons dans ce travail, les caractéristiques cliniques, paracliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutives du nodule du foie sur cirrhose à travers une étude rétrospective de 33 observations colligées au service d'Hépatogastroentérologie du C.H.U Ibnou Rochd de Casablanca, durant une période de 4 ans (du 03 Janvier 2000 au 31 Décembre 2003).

Les patients se répartissent en 19 femmes et 14 hommes, d'âge moyen de 59 ans, ayant tous une cirrhose, avec un contage viral dans 18 cas.

Les signes cliniques révélés sont : l'ascite (63,6%), l'altération de l'état général (48,5%), la circulation collatérale (42,4%), l'œdème des membres inférieurs (42,4%), la douleur de l'hypochondre droit (39,4%), une hépatomégalie (30,3%), l'ictère (27,3%), une hémorragie digestive (24,2%).

L'échographie abdominale réalisée chez tous nos malades a permis de rechercher les signes de cirrhose et de mettre en évidence les nodules (moins de 3 nodules dans 63,6% des cas et plus de 3 nodules dans 36,4% des cas) et un envahissement portal chez 12,1% des malades. La TDM faite chez 14 malades a permis de préciser les données de l'échographie.

Le dosage de l'AFP est pratiqué chez 27 malades, dont 5 avaient un taux supérieur à 500 ng/ml.

La confirmation diagnostique dans notre étude, est basée sur les critères de diagnostic de la conférence de Barcelone 2000 chez 29 malades.

L'abstention thérapeutique a été l'attitude suivie chez plus de la moitié de nos malades ; un malade a bénéficié d'une alcoolisation, une malade a bénéficié d'une résection hépatique partielle alors qu'une autre a bénéficié d'une chimioembolisation avec radiofréquence.

SUMMARY

In this study, we report the clinic, paraclinic, pathologic, therapeutic and evolutive features of the liver nodule on the cirrhosis through a retrospective study of 33 cases collected at the department of hepatogastroenterology in UHC Ibn Rochd in Casablanca during 4 years (from January 3rd, 2000 to December 31st, 2003).

The patients are divided into 19 women and 14 men that the mean age is 59 years old, all suffer from cirrhosis with viral contagion in 18 cases.

The clinical signs are : the ascitis (63,6%), the deterioration of the general state (48,5%), the collateral circulation (42,4%), the edema of the lower limbs (42,4%), the pain of the right hypochondrium (39,4%), the hepatomegaly (30,3%), the jaundice (27,3%) and a digestive hemorrhage (24,2%).

The abdominal echography permitted in all our patients to look for the cirrhosis signs and to emphasize the nodules (less than 3 nodules in 63,6% of the cases and more than 3 nodules in 36,4% of the cases) and a portal invasion in 12,1% of the patients. The computerized tomography practiced in 14 patients permitted to specify the data of the echography.

The titration of the AFP is practiced in 27 patients. In 5 patients, the rate was superior to 500 ng/ml.

In our study, the diagnostic confirmation is based on the criteria of diagnosis according to the conference of Barcelona 2000 in 29 patients.

More than the half of our patients didn't follow any treatment, one patient benefited from an alcoholization, a patient underwent a partial hepatic resection whereas an other patient benefited from a chemoembolization with radiofrequency.

ملخص

نتناول في هذه الدراسة الخصائص السريرية، الشبه سريرية، التشريحية المرضية، العلاجية و التطورية لعقيدة الكبد عند الاصابة بالتشمع من خلال دراسة استيعادية حول 33 حالة ثم حصرها بمصلحة أمراض الكبد و الجهاز الهضمي بالمركز الأستشفائي الجامعي ابن رشد بالدار البيضاء خلال 4 سنوات (من 31 يناير 2000 الى 31 دجنبر 2003).

و يتكون المرضى من 19 امرأة و 14 رجل بمتوسط سن يبلغ 59 سنة كلهم مصابون بتشمع مع عدوى فيروسية في 18 حالة.

العلامات السريرية تمثلت في : الحبن %63,6 ، تدهور الحالة الصحية % (48,4) ، دوران الردف %42,4، وذمة بالأطراف السفلى % 42,4 ، ألم المراق الأيمن % 39,4 ، ضخامة الكبد % 30,3 اليرقان % 27,3 ونزيف بالجهاز الهضمي %24,2

تخطيط صدى البطن مكن بالنسبة لكل المرضى من البحث عن علامات التشمع وتحديد العقيدات (أقل من 3 عقيدات في % 63,6 من الحالات و أكثر من 3 عقيدات في %36,4 من الحالات). و غزو بابي عند % 12,1 من الحالات. التصوير المقطعي مكن بالنسبة ل 14 مريض من تحديد بدقة معطيات تخطيط الصدى.

معايرة ألفافوتوبروتين AFP أنجزت بالنسبة ل 27 مريض حيث بالنسبة ل 5 مرضى كانت النسبة تفوق 500 mg/ml .

تأكيد التشخيص في دراستنا اعتمد على معايير التشخيص تبعا لمؤتمر برشلونة 2000 عند 29 مريض.

كان الإمتناع عن العلاج هو القاعدة عند أكثر من نصف المرضى، مريض واحد استفاد من كحولة، مريضة خضعت لاستئصال جزئي للكبد في حين أن مريضة أخرى استفادت من انصمام كيميائي مع تواتر إشعاعي.

BIBLIOGRAPHIE

1. SNFGE, Thésaurus de bonnes pratiques en cancérologie digestive :
carcinome hépatocellulaire, SNFGE, 2001.
www.snfge.asso.fr
2. LLOVET J.M, BEAUGRAND M.
Hepatocellular carcinoma : present status and future prospects.
Journal of hepatology; 2003, 38 : S136-S149.
3. MONTALTO G., CERVELLO M., GIANNITRAPANI L., DANTONA F.,
TERRANOVA A., CASTAGNETTA LUIGI A. M.
Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular
carcinoma.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 2002, 963 : 13-20.
4. BERNARD P.H., ATTIA A., DE LEDINGHEN V.
Les facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire développé sur
cirrhose virale C.
Hépto-Gastro ; 2000, 7, n 1 : 17-23.
5. NADIR S., HLIWA W., CHERKAOUI A.
Orientation diagnostique devant un nodule du foie sur cirrhose.
Espérance médicale ; 2003, 10, n 99 : 561-565.
6. BRUIX J., SHERMAN M., LLOVET J.M.
Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of
the Barcelona- 2000. EASL conference.
Journal of hepatology; 2001, 35 : 421-430.

7. EVEN C., LAUNOY G., COLLET T., DUVAL O., PIQUET M.A., ROUGEREAU A. et al.
Epidémiologie du carcinome hépatocellulaire dans le département du calvados.
Gastroenterol. Clin. Biol. 1997, 21 : 450-8.
8. RAZAFIMAHALEO A., BURTIN P., JOLY J.P. et al.
Facteurs pronostiques du carcinome hépatocellulaire : analyse multifactorielle de 84 cas.
Gastroenterol. Clin. Biol. 1993, 17 : 564-569.
9. LLOVET J.M., BURROUGHS A., BRUIX J.
Hepatocellular carcinoma.
The Lancet, 2003, 362 : 1907- 1917.
10. OKUDA K., OKUDA H.
Le carcinome primitif du foie. In : BENHAMOU JP. Hépatologie clinique.
Paris : Flammarion Medecine-Science 1993 : 1015-1030.
11. PALMA DALLA L.
Diagnostic imaging and interventional therapy of hepatocellular carcinoma.
The British journal of radiology, 1998, 71 : 808-818.
12. GANNE-CARRIE N., MOHAND D., N'KONTCHOU G., GRANDO-LEMAIRE V., TRINCHET J.C.
Diagnostic et traitement du carcinome hépatocellulaire chez les patients atteints de cirrhose.
Gastroenterol. Clin. Biol. 2002 ; 26 : 73-77.

13. SEKI S., SAKAGUCHI H., KITADA T., TAMORI A., TAKEDA T., KAWADA N., HABU D., NAKATANI K., NISHIGUCHI S., SHIOMI S.
Outcomes of dysplastic nodules in human cirrhotic liver : a clinicopathological study.
Clinical cancer research, 2000, 6 : 3469-3473.
14. DEUGNIER Y., DUVAUFERRIER R., GUYADER D. et al.
Carcinome hépatocellulaire : épidémiologie, physiopathologie, pathologie, expression et diagnostic.
Encycl. Méd. Chir. (paris, France), Foie-pancréas, 7038 A10, 1-1990, 16p.
15. BRUEL J.M.
Imagerie des nodules sur cirrhose : quels nodules, quelle imagerie, quelle conduite ?
Gastroenterol. Clin. Biol. 1999, 23 : 97-100.
16. ANDRIEU J.M., COLONNA P.
Cancers primitifs du foie.
Document Medespace 1999.
17. DOFFOEL M., VETTER D., WOLF P., JAECK D.
Traitement du petit carcinome hépatocellulaire sur cirrhose.
Post universitaire Paris 2001.
18. BRECHOT CH.
Virus des hépatites B et C et cancer primitif du foie.
Revue du praticien, 1995 ; 45 : 190-196.

19. BOLONDI L. et al.
Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatments of hepatocellular carcinoma : a cost effectiveness analysis.
Gut 2001 ; 48 : 251-259.
20. COLLIER C., SHERMAN M.
Screening for hepatocellular carcinoma.
Hepatology; 1998, 27 : 273-8.
21. ROSMORDUC O., PATERLINI P., POUPON R., BRECHOT C.
Virus des hépatites et carcinome hépatocellulaire.
Gastroenterol. Clin. Biol. 1999; 23 : 363-375.
22. VHB ET VHD.
Infections à transmission parentérale : hépatites B et D.
www.google.fr.
23. MORO A., JIANG J., GIGOU M., FERAY C.
Carcinogénèse hépatique et virus de l'hépatite C.
Médecine sciences 2002 ; 18 : 335-342.
24. BRECHOT C., JAFFREDO F., LAGORCE D., GERKEN G., MEYER ZUM BUSCHENFELDE K., PAPAKONSTONTINO A. et al.
Impact of HBV, HCV and GBV-C/HGV on hepatocellular carcinomas in Europe : results of a European concerted action.
Journal of hepatology, 1998; 29 : 173-83.

25. IKEDA K., SAITOH S., KOIDA I., ARASE Y., TSUBOTA A., CHAYMA K., KUMADA H., KAWANISHI M.
A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis : a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis.
Hepatology; 1993, 18 : 47-53.
26. WILEY TE., MC CARTHY M., BREIDI L., LAYDEN TJ.
Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection.
Hepatology, 1998 ; 28 : 805-9.
27. OSTAPOWICZ G., WATSON KJ., LOCARNINI SA., DESMOND PV.
Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection.
Hepatology 1998 ; 27 : 1730-5.
28. IKEDA K., SAITOH S., SUZUKI Y., KOBAYASHI M., TSUBOTA A., KOIDA I. et al.
Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis : a prospective observation of 2215 patients.
Journal of hepatology, 1998 ; 28 : 930-8.

29. N'KONTCHOU G., PARIES J., TIN TIN HTAR M., COSTENTIN L., GANNE N., GRANDO V., TRINCHET J.C., BEAUGRAND M.
Impact du surpoids, du diabète et du tabac dans la survenue du carcinome hépatocellulaire au cours des cirrhoses virales C et alcooliques.
Masson SAS, Paris, 2003.
30. HENRION J., LIBON E., DE MAEGHT S., DELTENRE P., SCHAPIRA M., GHILAIN J.M., MAISIN J.M., HELLER F.R.
Dépistage du carcinome hépatocellulaire dans une cohorte de malades porteurs d'une cirrhose d'origine principalement alcoolique.
Gastroenterol. Clin. Biol. 2003 ; 27 : 534-539.
31. CONSOMMATION D'ALCOOL ET CANCER.
Alcool – effets sur la santé ; 2002 : 213 – 214.
32. NEDIM INCE, JACK R. WANDS.
The increasing incidence of hepatocellular carcinoma.
The new England journal of medicine ; 1999 ; 340, n 10 : 798-799.
33. NADIM Med ZIAD CHARKASS.
Le carcinome hépatocellulaire.
Thèse ; 2001, n 383.
34. Thèse ; 2000 ; TERRIS BENOÎT.
Les états précancéreux du foie et des voies biliaires.
Journée d'hépatologie de l'hôpital Beaujon, samedi 8 janv. 2000.n
383.
35. SCOAZEC J.Y.
Dysplasie hépatocytaire : lésion pré- ou péri-cancéreuse?
Gastroenterol. Clin. Biol. 1999 ; 23 : 433-7.

36. BORZIO M., BRUNO S., RONCALLI M. et al.
Liver cell dysplasia is a major risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis : a prospective study.
Gastroenterol. Clin. Biol. 1995 , 108 : 812-7.
37. GANNE-CARRIE N., CHASTANG C., CHAPEL F. et al.
Predictive score of the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell dysplasia in western patients with cirrhosis.
Hepatology 1996, 23 : 1112-8.
38. ALEX S., BEFELER et ADRIAN M. DI BISCEGLIE.
Hepatocellular carcinoma : Diagnosis and treatment.
Gastroenterol. Clin. Biol. 2002 ; 122 : 1609-1619.
39. NISRINE ZAMJAOUI.
Le traitement du carcinome hépatocellulaire.
Thèse ; 2005 ; n 30.
40. MEYER HEIM T., STAUBLI M.
Syndromes paranéoplasiques.
Forum Med suisse n 48, 27 novembre 2002 : 1139-1145.
41. TRINCHET J.C.
Dépistage et diagnostic précoce du carcinome hépatocellulaire sur cirrhose.
Poste universitaire 2001.
42. FISCHER DANIEL.
Détection du carcinome hépatocellulaire : apport de la biologie et de l'imagerie.
ANGH : 17 mars 2003.

43. HAMZA J.
Contribution à l'étude des tumeurs primitives du foie.
Thèse médecine, Tunis, 1999, n 31.
44. SCOAZEC J.Y., LA BADIE M., DUMORTIER J., VALETTE P.J.
Diagnostic des nodules hépatiques : techniques, démarche et principaux problèmes pratiques.
Gastroenterol. Clin. Biol. 2000 ; 24 : 1095-1103.
45. RAPACCINI G.L., POMPILI M., CATURELLI E., COVINO M., LIPPI M.E., BECCARIA S et al.
Hepatocellular carcinomas < 2 cm in complicating cirrhosis :
Ultrasound and clinical features in 153 consecutive patients.
Liver international 2004 ; 24 : 124-130.
46. SZKLARUK J., SILVERMAN P.M., CHARNsangAVEJ C.
Imaging in the diagnosis, staging, treatment, and surveillance of
hepatocellular carcinoma.
A.J.R. 2003 ; 180 : 441-454.
47. BARBARE JEAN CLAUDE.
Un petit carcinome hépatocellulaire.
Masson, Paris 2003.
48. DE LEDINGHEN V., LAHARIE D., LECESNE R., LE BAIL B., WINNOCK M., BERNARD P.H., SARIC J. et al.
Detection of nodules in liver cirrhosis : spiral computed tomography
or magnetic resonance imaging ? A prospective study of 88 nodules
in 34 patients.
European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2002 ; 14 :
159-165.

49. RODE A., BANCEL B., DOUEK P., CHEVALLIER M., VILGRAIN V., PICAUD G., HENRY L. et al.
Small nodule detection in cirrhotic livers : evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver.
Journal of computer assisted tomography 2001 ; 25(3) : 327-336.
50. SALAM S., ESSODEGUI F., KADIRI R.
Conduite à tenir radiologique devant un nodule hépatique.
Journal du praticien, Tome XIV, n 2, 2005, pp : 22-26.
51. WARD J., GUTHRIE J.A., SCOTT D.J., ATCHLEY J., WILSON D., DAVIES M.H., WYATT J.I., ROBINSON P.J.
Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver : double contrast MR Imaging for diagnosis.
Radiology 2000 ; 216 : 154-162.
52. DI BISCEGLIE A., CARITHERS P.L., GORE G.J.
Hepatocellular carcinoma.
Hepatology 1998, 28 : 1161-5.
53. RIZZI P.M., KANE P.A., RUDER S.D., RAMAGE J.K., GANE E., TANK C. et al.
Accuracy of radiology in detection of hepatocellular carcinoma before liver transplantation.
Gastroenterology 1994, 107 : 1425-9.

54. CHAPOUTOT C., PERNEY P., FABRE D., TAOUREL P., BRUEL J.M., LARREY D et al.
Essaimages tumoraux sur le trajet de ponction echo-guidées de carcinome hépatocellulaire. Etude de 150 malades.
Gastroenterol. Clin. Biol. 1999 ; 23 : 652-6.
55. DURAND F., REGIMBEAU J.M., BELGHITI J., SAWANET A., VILGRAIN V., TERRIS B. et al.
Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma.
J. Hepatology 2001 ; 35 : 254-8.
56. LABADIE M., VALETTE P.J.
Place de la cytologie dans le diagnostic des lésions nodulaires hépatiques.
Ann. Pathol. 1999 ; 19 : 439-48.
57. BENHAMOU J.P.
Diagnostic approach to a liver mass : diagnosis of an asymptomatic liver tumor in a young woman.
J. Hepatol. 1996 ; 25 (suppl 1) : 30-4.
58. ISHAK, ANTHONY, SOBIN.
Classification histologique des tumeurs hépatiques.
W.H.O. 1994.
59. DILOU N., PATOUILLARD B., AUDIGIER J.C.
Les classifications de prédiction de survie du carcinome hépatocellulaire.
Masson, Paris, 2004.

60. GARCIA-TSAO G.
Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension : Variceal haemorrhage ascites, and spontaneous bacterial peritonitis.
Gastroenterol. Clin. Biol. 2001 ; 120 : 726-48.
61. EBARA M., OHTO M., SHINAGWA T., SUGIURA N., KIMURA K., MATSUTANI S. et al.
Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimetres complicating cirrhosis. A study in 22 patients.
Gastroenterology 1986 ; 90 : 289-98.
62. COLTONE M., VIRDONE R., FUSCO G., ORLANDO A., TURRI M., CALTAGIRONE M. et al.
Asymptomatic hepatocellular carcinoma in child's A cirrhosis. A comparaisn of natural history and surgical treatment.
Gastroenterology 1989 ; 96 : 1566-71.
63. LLOVET J.M., BRUIX J.
Prospective validation of the cancer of the liver Italian program (CLIP) score : a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma.
Hepatology 2000 ; 32 : 679-80.
64. ZHAO W.H., MA Z.M., ZHOU X.R., YENG Y.Z., FANG B.S.
Predection of recurrence and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after resection by use of CLIP score.
World J. Gastroenterology 2002 ; 8 : 237-42.

65. UENO S., TANABE G., SAKO K., HOKOTATE H., FUKUKURA Y.
et al.
Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. Cancer of the liver Italian program.
Hepatology 2001 ; 34 : 529-34.
66. LEVY I., SHERMAN M.
Staging of hepatocellular carcinoma : assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging system in a cohort of 257 patients in Toronto.
Gut 2002 ; 50 : 881-5.
67. BARBARA L., BENZI G., GAINI S., FUSCONI F., ZIRONI G., SIRINGO S. et al.
Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis : a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival.
Hepatology 1992 ; 16 : 132-7.
68. LLOVET J.M., FUSTER J., BRUIX J.
Intention to treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma : resection versus transplantation.
Hepatology 1999 ; 30 : 1434-40.
69. BRUIX J., CASTELLOS A., BOSCH J., FEU F., GARCIA-PAGAN J.C. et al.
Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients : prognostic value of preoperative portal pressure.
Gastroenterology 1996 ; 111 : 1018-22.

70. BARBARE J.C.
Carcinome hépatocellulaire : deux cas cliniques exemplaires.
Hépto-Gastro ; 2001, n 2, 8 : 155-61.
71. BARBARE J.C., BEDENNE L., BOUCHE O., CADIOT G., CALAIS G., DE CALAN L. et al.
Que faire devant un cancer digestif en 1999 ?
Recommandations de la Fondation française de cancérologie digestive (1^{ère} partie).
Gastroenterol. Clin. Biol. 1999 ; 23 : 502-12.
72. YAO F.Y., FERRELL L., BASS N.M., WATSON J.J., 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 : 1394-403.
73. LILLY C.B., HEMMING A.W. et LEVY G.A.
Grefte du foie.
74. CLAUDE EUGENE.
Cirrhose et carcinome hépatocellulaire .
Les documents du réseau VHCO, 16/11/2001.
75. MAJNO P.E., SARASIN F.P., MENTHA G., HADENGUE A.
Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: an outcome-oriented decision analysis.
Hepatology 2000 ; 31 : 899-906.

76. MASAO OMATA, HARUHIKO YOSHIDA.
Prevention and treatment of hepatocellular carcinoma.
Liver transplantation, Vol. 10, n 2, Suppl 1, 2004: pp S111-S114.
77. SITRUK V., SEROR O., GRANDO-LEMAIRE V., MOHAND D.
Traitement percutané du carcinome hépatocellulaire.
Gastroenterol. Clin. Biol. 2003 ; 27 : 381-390.
78. GANNE-CARRIE N., CHEVET S., BARBARE J.C., CHAFFAUD C., GRANDO V., VOGT A.M., BEAUGRAND M., TRINCHET J.C.
Dépistage et traitement précoce du carcinome hépatocellulaire.
79. BONNY C., ABERGEL A., GAYARD P., CHOUZET S., UGHETTO S., SLIM K., ROSENFELD L., GUILLON R., POINCLOUX L., BOMMELAER G.
Traitement par radiofréquence des carcinomes hépatocellulaires sur cirrhose.
Gastroenterol. Clin. Biol. 2002 ; n 8-9, 26 : 735-741.
80. LIVRAGHI T., GOLDGERG S.N., LAZZARONI S., MELONI F.
Small hepatocellular carcinoma : treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection.
Radiology 1999 ; 210 : 655-661.
81. DEGOS F.
Carcinome hépatocellulaire.
Journée d'Hépatologie EPU Paris VII- 12 janvier 2002.

82. EL KHADDARI S., GAUDIN J.L., ABIDI H., PICAUD G., RODE A., SOUQUET J.C.
Chimioembolisation des carcinomes hépatocellulaires : analyse multivariée des facteurs pronostiques de survie après la première séance.
83. BARBARE J.C.
Tamoxifène et carcinome hépatocellulaire : et alors ? et après ?
ANGH, 14 février 2002 : P 1-3.
84. BUFFET C., DUCREUX M., BOIGE V.
Traitement du carcinome hépatocellulaire.
E.M.C. 1998. 7-038-A –20 : 1-5.
85. LLOVET J.M., REAL M.I., VILANA R., PLANAS R., COLL S., APONTE J.J et al.
Chemoembolization improves survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma.
J. Hepatol. 2001 ; 34 (suppl 1): 11.
86. BRUIX J., LLOVET J.M.
Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma.
Hepatology 2002, vol 35, n 3 : 519-524.
87. BEDOSSA PIERRE.
De la cirrhose au cancer.
Les macronodules : aspects anatomopathologiques.
Cours du Diplôme d'Université Faculté de Médecine Saint Antoine.
C.H.U. Saint Antoine 7 au 11 juin 1999.

88. NAKANUMA Y., HIRATA K., TERASAKI S., UEDA K., MATSUI O.
Analytical histopathological diagnosis of small hepatocellular nodules in chronic liver diseases.
Histology and histopathology 1998 ; 13 : 1077-1087.
89. OZGENC F., AYDOGDU S., AKSOYLAR S., ELMAS N., YUCE G., YAGCI R.V., TOKAT Y.
Regenerative nodule mimicking hepatocellular carcinoma in a cirrhotic child due to hepatitis B : an imaging dilemma.
Pediatr transplantation 2004 ; 8 : 198-200.
90. PARADIS V., LAURENDEAU I., VIDAUD M., BEDOSSA P.
Clonal analysis of macronodules in cirrhosis.
Hepatology 1998 ; 28(4) : 953-8.
91. BERNARD P.H., LE BAIL B., LECESNE R. et coll.
Les lésions pré-cancéreuses du foie cirrhotique : vers une meilleure définition et de nouvelles pratiques.
Hépatogastro 1997 ; vol 4, n 3, 209-216.
92. HYTIROGLOU P., THEISE N.D.
Differential diagnosis of hepatocellular nodular lesions.
Seminars in diagnostic pathology, vol 15, n 4, 1998; pp: 285-299.
93. BENHAMOU J.P.
Contraceptifs oraux et tumeurs bénignes du foie.
Gastroenterol. Clin. Biol. 1997 ; 21 : 913-5.

94. VILGRAIN V., LEWIN M., VONS C., DENYS A., VALLA D., FLEJOU J.F., BELGHITI J., MENU Y.
Hepatic nodules in Budd Chiari syndrome : imaging features.
Radiology 1999 ; 210 : 443-50.
95. MATHIEU D., KOBEITER H., MAISON P., RAHMOUNI A., CHERQUI D., ZAFRANI E.S., DUMEAUX D.
Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver.
Gastroenterol. Clin. Biol. 2000 ; 118 : 560-4.
96. CHICHE L., DAO T., SALAME E., GALAIS M.P., BOUVARD N;
et al.
Liver adenomatosis : reappraisal, diagnosis, and surgical
management : eight new cases and review of the litterature.
Ann Surg 2000; 231 : 74-81.
97. PROFESSEUR ZARSKI J.P.
Les tumeurs du foie.
Journée de santé Grenoble, Avril 2003.
98. FAIK M.
Devant une masse focale hépatique. Le point de vue des
spécialistes.
Médecine du Maghreb 2001, n 88.
99. SNFGE
Tumeur bénigne du foie.
100. BIOULAC SAGE PAULETTE.
Diagnostic des nodules hépatiques. Questions au professeur
Bioulac-Sage.
Gastroenterol. Clin. Biol. 2000 ; 24 : 1112-1114.

101. GUETTIER C., GANNE-CARRIE N., SEROR O., BEAUGRAND M.
Découverte d'un nodule dans un foie cirrhotique.
Gastroenterol. Clin. Biol. 2000 ; 24 : 1104- 1109.
102. BOURLIER PASCAL.
Conduite à tenir devant un nodule hépatique chez le cirrhotique.
Journées de septembre 2002, FMC.
103. SITRUK V., SEROR O., ZIOL M., GANNE-CARRIE N., TRINCHET J.C.
Découverte d'un nodule hépatique de 2,5 cm de diamètre à l'échographie chez un malade atteint de cirrhose virale C compensée.
Gastroenterol. Clin. Biol. 2002 ; 26 : 78-80.