



جامعة سيدي محمد بن عبد الله  
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Année 2019

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Thèse N° 028/19

# PRISE EN CHARGE DU CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE AVANCÉ

## Expérience du service d'oncologie du CHU Hassan II de Fès (A propos de 15 cas )

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/02/2019

PAR

M. BEKRAOUI ABDELLATIF

Né le 15 Avril 1991 à Errachidia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

**Carcinome hépatocellulaire - Hépatite virale - Cirrhose  
Traitement palliatif - Sorafénib**

JURY

M. MELLAS NAWFEL..... Professeur d'Oncologie Médicale	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
M. FETOHI MOHAMED..... Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	} JUGES
M. ALAOUI LAMRANI MOULAY YOUSSEF..... Professeur agrégé de Radiologie	
M. EL MEKKAOUI AMINE..... Professeur agrégé de Gastro-entérologie	
Mme. BENBRAHIM ZINEB..... Professeur assistant d'Oncologie Médicale	MEMBRE ASSOCIE

# PLAN



<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION– GENERALITES .....</b>	<b>11</b>
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>14</b>
I. TYPE ET LIEU D’ETUDE : .....	15
II. CRITERES D’INCLUSION.....	15
III. CRITERES D’EXCLUSION .....	15
IV. RECUEIL DES DONNEES : .....	15
V. LES VARIABLES ETUDIEES : .....	16
VI. ANALYSE STATISTIQUE : .....	18
<b>RESULTATS.....</b>	<b>19</b>
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES : .....	20
1. Fréquence : .....	20
2. Sexe : .....	21
3. Âge et comorbidités : .....	22
4. Facteurs de risque : .....	23
II. DONNEES CLINIQUES : .....	24
1. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE : .....	24
2. Signes généraux : .....	26
3. Signes physiques: .....	26
III. DONNEES BIOLOGIQUES : .....	27
1. HEMOGRAMME: .....	27
2. Enzymes hépatiques : .....	27
3. Bilan de crase : .....	28
4. Fonction rénale et albumine: .....	28
5. Alpha foeto–protéine: .....	28

6. Marqueurs viraux :.....	28
<b>IV. DONNEES RADIOLOGIQUES :.....</b>	<b>29</b>
1. L'ECHOGRAPHIE :.....	30
2. La tomодensitométrie :.....	31
3. Imagerie par résonance magnétique:.....	35
4. Bilan d'extension:.....	35
<b>V. DONNEES HISTOLOGIQUES : .....</b>	<b>37</b>
<b>VI. CLASSIFICATIONS PRONOSTIQUES :.....</b>	<b>38</b>
1. LE DEGRE DE L'INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE : .....	38
2. Classification BCLC: .....	38
3. Classification de l'Okuda : .....	39
<b>VII. DONNEES THERAPEUTIQUES : .....</b>	<b>39</b>
1. MODALITES THERAPEUTIQUES: .....	39
1.1. La chimio-embolisation :.....	39
1.2. Sorafénib :.....	39
1.3. La Chimiothérapie palliative :.....	40
1.4. La radiothérapie palliative :.....	40
1.5. Les soins palliatifs et de support :.....	41
2. Résultats et évolution: .....	41
2.1. La chimio-embolisation :.....	41
2.2. Sorafénib :.....	43
a. Réponse :.....	43
b. Stabilité:.....	43
c. Progression:.....	43
3. Survie :.....	43
<b>VIII. TABLEAU RECAPITULATIF : .....</b>	<b>44</b>

<b>DISCUSSION .....</b>	<b>47</b>
<b>I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES : .....</b>	<b>48</b>
1. FREQUENCE.....	48
2. Répartition selon le sexe :.....	50
3. Répartition selon l'âge : .....	51
4. Facteurs de risque: .....	52
4.1. Virus de l'hépatite B :.....	52
4.2. Virus de l'hépatite C : .....	53
4.3. Aflatoxine B1 :.....	55
4.4. Consommation d'alcool :.....	55
4.5. Stéatose hépatique dysmétabolique non alcoolique :.....	56
4.6. Obésité et diabète type 2 :.....	57
4.7. Hémochromatose : .....	58
4.8. Prise médicamenteuse et autres substances :.....	59
4.9. Autres facteurs de risque :.....	60
<b>II. HISTOIRE NATURELLE ET CARCINOGENESE HEPATIQUE :.....</b>	<b>61</b>
1. HISTOIRE NATURELLE: .....	61
2. Carcinogénèse hépatique :.....	64
<b>III. DONNEES CLINIQUES :.....</b>	<b>67</b>
1. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE:.....	67
2. Signes cliniques :.....	68
2.1 Signes généraux :.....	68
2.2 Signes fonctionnels : .....	68
2.3 Signes physiques :.....	68
<b>IV. DONNEES BIOLOGIQUES : .....</b>	<b>70</b>
1. TESTS HEPATIQUES: .....	70

2. Dosage de l'alpha foeto–protéine (AFP) : .....	71
<b>V. DONNEES RADIOLOGIQUES : .....</b>	<b>72</b>
1. ECHOGRAPHIE: .....	73
2. Tomodensitométrie: .....	74
3. Imagerie par résonance magnétique :.....	75
<b>VI. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES : .....</b>	<b>78</b>
1. LA PONCTION BIOPSIE DU FOIE (PBF) : .....	78
1.1. Intérêt : .....	78
1.2. Technique :.....	78
1.3. Les contre indications de la PBF transpariétale : .....	79
1.4. Les limites : .....	79
1.5. Les résultats : .....	79
2. Histologie : .....	80
2.1 Généralités .....	80
2.2 Macroscopie : .....	80
2.3 Microscopie : .....	81
2.3.1 L'architecture : .....	81
a. Un type trabéculaire ou sinusoidal :.....	81
b. Un type pseudo–glandulaire ou acineux ou adénoïde : .....	82
c. Un type compact : .....	83
d. Un type squirreux :.....	83
2.3.2 La cytologie : .....	83
a. Le type commun :.....	83
b. Des types particuliers sont souvent associés dans une même tumeur :....	84
b.1. Les cellules claires : .....	84
b.2. Les cellules géantes ou pléomorphes : .....	84
b.3. Les cellules oncocytaires, ou oxyphiles granuleuses : .....	85

b.4. Les cellules sarcomatoïdes ou fusiformes ou pseudo-sarcomateuses :	85
2.3.3 Formes particulières :	85
a. Le CHC encapsulé :	85
b. Le carcinome fibrolamellaire :	85
c. Le CHC pédiculé :	86
d. Classifications :	86
<b>VII. BILAN D'EXTENSION ET PRETHERAPEUTIQUE :</b>	<b>88</b>
1. Evaluation du foie non tumoral :	88
2. Evaluation de l'état général du patient et du terrain :	90
3. Bilan d'extension:	90
<b>VIII. CLASSIFICATIONS PRONOSTIQUES :</b>	<b>91</b>
1. La classification de Child-Pugh :	92
2. Classification de l'okuda :	94
3. Classification BCLC :	95
4. La classification CLIP :	97
5. La classification TNM:	98
<b>IX. PRISE EN CHARGE :</b>	<b>98</b>
1. MOYENS THERAPEUTIQUES:	99
1.1. La chimio-embolisation :	99
1.2. La radio-embolisation à l'Yttrium 90 :	103
1.3. Le traitement antiangiogénique:	105
1.3.1. Antiangiogéniques de 1 <sup>ère</sup> ligne :	105
a. Sorafénib :	105
b. Lenvatinib :	110
1.3.2. Antiangiogéniques de 2 <sup>ème</sup> ligne :	110
a. Regorafénib :	110
b. Cabozantinib :	112



c. Ramucirumab (RAM) :.....	112
1.4. La chimiothérapie systémique :.....	113
1.5. L'immunothérapie :.....	113
1.6. La radiothérapie :.....	116
1.7. L'hormonothérapie : .....	116
1.8. Soins de support :.....	117
2. Les indications thérapeutiques:.....	118
<b>X. DEPISTAGE ET PREVENTION :.....</b>	<b>120</b>
1. Dépistage:.....	120
1.1 Qui dépister : .....	120
1.2 Modalités de dépistage :.....	121
2. Prévention: .....	122
2.1 Prévention de l'hépatite virale : .....	122
2.2 Prévention de la contamination par l'Aflatoxine :.....	122
2.3 Autres : .....	123
<b>RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>124</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>127</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>129</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>136</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>148</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>AASLD</b>	: American Association for the Study of Liver Diseases
<b>ADN</b>	: acide désoxyribonucléique
<b>ADP</b>	: adénopathie
<b>AEG</b>	: altération de l'état général
<b>AFB1</b>	: aflatoxine B1
<b>AFP</b>	: alpha foeto–protéine
<b>BCLC</b>	: Barcelona Clinic Liver Cancer Group
<b>CE</b>	: chimioembolisation
<b>CEL</b>	: chimioembolisation lipiodolée
<b>CHC</b>	: carcinome hépatocellulaire
<b>CHU</b>	: centre hospitalier universitaire
<b>CLIP</b>	: Cancer of the Liver Italian Program
<b>CMH</b>	: complexe majeur d'histocompatibilité
<b>CVC</b>	: circulation veineuse collatérale
<b>DL</b>	: douleur
<b>EASL</b>	: Association Européenne pour l'Etude du Foie
<b>EORTC</b>	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>EPO</b>	: Erythropoïétine
<b>Hb</b>	: hémoglobine
<b>HCD</b>	: hypochondre droit
<b>HMG</b>	: hépatomégalie
<b>HTA</b>	: Hypertension Artérielle
<b>http</b>	: Hypertension portale

---

<b>HVB</b>	: Hépatite virale B
<b>HVC</b>	: Hépatite virale C
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle
<b>IRM</b>	: imagerie par résonance magnétique
<b>Mtor</b>	: Mammalian Target Of Rapamycine.
<b>NASH</b>	: Non Alcoholic Steatohepatitis
<b>NFS</b>	: numération formule sanguine
<b>PD-1</b>	: Programmed cell Death receptor
<b>PTH-rp</b>	: Parathyroid hormone-related protein
<b>RCP</b>	: réunion de concertation pluridisciplinaire
<b>SHARP</b>	: Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol
<b>SMG</b>	: splénomégalie
<b>TDM</b>	: tomodensitométrie
<b>TDM TAP</b>	: Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelviennne.
<b>TP</b>	: taux de prothrombine
<b>TVP</b>	: thrombose de la veine porte
<b>VEGF</b>	: vascular endothelial growth factor
<b>VHB</b>	: virus de l'hépatite B
<b>VHC</b>	: virus de l'hépatite C

# **INTRODUCTION-**

# **GENERALITES**

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la plus fréquente des tumeurs primitives du foie dont il représente 85% à 90% des cas [1,2]. Il représente la 4<sup>ème</sup> cause de décès par cancer dans le monde, et son incidence annuelle est évaluée à un million nouveaux cas, avec une tendance à augmenter ces 30 dernières années [3,4,5]. Il survient dans 90% des cas sur une cirrhose qui est un véritable état précancéreux, dont les étiologies sont représentées par l'hépatite virale B et C dans 80% des cas, l'alcoolisme, rarement sur une hémochromatose ou cirrhose biliaire primitive, sans oublier d'autres facteurs de risque de survenue de CHC en association avec les hépatites virales : comme le diabète, l'obésité, le tabac, et les carcinogènes chimiques (aflatoxine B1) [6,7,8].

La démarche diagnostique du CHC est différente selon l'existence ou non d'une cirrhose hépatique sous-jacente. Dans le cas de CHC survenant sur un foie cirrhotique, Le diagnostic positif repose sur sa vascularisation étudiée sur les séquences dynamiques après injection de produit de contraste en scanner ou en IRM. L'hypervascularisation artérielle suivie d'un lavage lésionnel aux phases portale et/ou tardive dans un contexte de cirrhose permet le diagnostic positif de CHC sans histologie pour les nodules de plus d'un centimètre (recommandations internationales). Tout autre aspect ainsi que les cas de CHC sur foie sain nécessitent une ponction-biopsie nodulaire et extra-nodulaire pour affirmer le diagnostic. Le bilan d'envahissement local, dominé par l'envahissement portal, et le bilan général doivent être associés à l'évaluation de l'hépatopathie sous-jacente pour guider la décision thérapeutique [9].

Malgré le progrès des moyens diagnostiques, le carcinome hépatocellulaire reste encore de mauvais pronostic du fait qu'il est diagnostiqué le plus souvent à un stade avancé [10].

La prise en charge thérapeutique du CHC dépend essentiellement de la classification de Barcelone qui intègre plusieurs paramètres cliniques et radiologiques (taille, nombre, sévérité de l'hépatopathie chronique), ainsi un traitement curatif chirurgical (transplantation hépatique, la résection chirurgicale) ou percutané (alcoolisation, radiofréquence) n'est applicable que pour des petits CHC [11]. Lorsque les tumeurs sont plus évoluées, les patients relèvent des traitements locaux palliatifs notamment la chimio-embolisation ou la radio-embolisation. En présence de contre-indications à ces thérapies ou en cas de difficultés techniques, le traitement est systémique.

Jusqu'à très récemment, le sorafénib (un inhibiteur de multiples tyrosines kinases possédant une activité antiangiogénique) était le seul traitement qui a démontré un bénéfice en survie chez les patients de stade avancé. Actuellement l'immunothérapie et les nouvelles thérapies ciblées ont aussi fait leur preuve d'efficacité, révolutionnant ainsi l'arsenal thérapeutique.

Dans ce travail nous allons rapporter les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques mais aussi pronostiques des patients traités pour un CHC avancé.

Dans ce cadre nous avons mené une étude descriptive incluant les cas pris en charge pour carcinome hépatocellulaire avancé au sein du service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

Nous avons comme objectifs :

- ❖ Evaluer les aspects épidémiologiques et diagnostiques du carcinome hépatocellulaire avancé dans notre contexte.
- ❖ Evaluer la prise en charge thérapeutique du CHC avancé dans notre service.
- ❖ Comparer nos résultats à ceux de la littérature.
- ❖ Proposer des actions qui pourraient conduire à l'évaluation de la prise en charge et du pronostic.

# MATERIELS ET METHODES

## **I. Type et lieu d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur des malades suivis pour carcinome hépatocellulaire avancé au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II à Fès durant la période allant du mois de janvier 2010 au mois de Décembre 2017.

## **II. Critères d'inclusion**

Nous n'avons inclus dans notre travail que les cas de CHC présentant les critères suivants :

- ✓ Age > 18ans
- ✓ Diagnostic retenu sur une :
  - Biopsie histologique en cas de foie sain.
  - Critères radiologiques typiques en cas de foie cirrhotique.
  - Classification : patients classés en stade avancé, ainsi que ceux classés en stade intermédiaire chez qui un traitement curatif n'était pas possible (BCLC B, C, D).

## **III. Critères d'exclusion**

Nous avons donc exclu de notre travail, les patients ne répondant pas aux critères d'inclusion.

## **IV. Recueil des données :**

Les différents paramètres sont issus des dossiers sources des patients ; soit à partir des dossiers papiers classés aux archives du service soit à partir des dossiers électroniques du système Hosix.net.



Les données ont été renseignées sur une fiche d'enquête incluant les informations nécessaires aussi bien à l'interrogatoire qu'à l'examen clinique, ainsi que les comptes rendus des différents examens complémentaires (TDM, IRM, Anatomopathologie ...).

## V. Les variables étudiées :

Pour la collecte des informations, une fiche d'exploitation (annexe 1) a été constituée avec un questionnaire préétabli comportant des informations sur :

- La description des patients selon les caractéristiques sociodémographiques (sexe, âge, lieu de résidence, profession, couverture médicale...);
- La description des facteurs de risque ;
- La description des circonstances de découverte de la maladie et des données de l'examen clinique ;
- Les résultats des bilans :
  - NFS (Numération formule sanguine)
  - Bilan hépatique
  - Albuminémie
  - Alpha foeto–protéine
  - Urée, créatinine
  - Taux de prothrombine
  - Sérologie virale B/C, bilan d'auto–immunité....
  - Echographie abdominale
  - Scanner abdominal
  - Scanner thoraco–abdomino–pelvien
  - Etude anatomopathologique : Ponction biopsie hépatique.

Certains cas ont bénéficié de :

- Imagerie par résonance magnétique
  - Scanner cérébral
  - Scintigraphie osseuse
  - Fibroscopie oeso-gastro-duodénale.
- Le pronostic des patients a été évalué en fonction du degré d'insuffisance hépatocellulaire (la classification de Child Pugh, BCLC, Okuda).
- Traitements reçus :
- Chimio-embolisation : procédure, résultats, complications.
  - Sorafénib : doses, modalités de prise, tolérance au traitement (sd main-pied, diarrhée, rash cutanée...).
- La réponse au traitement a été évaluée en se basant sur les critères RECIST V1.1 :
- Le taux de réponse objective (RO) est défini par la somme des réponses partielles (RP) et des réponses complètes (RC).
  - Le taux de contrôle de la maladie est défini par la somme des réponses partielles et des réponses complètes et des stabilités.
- Le suivi :
- ✓ La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants, soit la date du décès pour les sujets morts) par rapport à la date du diagnostic.
  - ✓ La survie sans progression (SSP) est calculée à partir de la date du début de traitement à la date de progression ou du décès.
  - ✓ La survie globale (SG) est calculée à partir de la date du diagnostic à la date de décès.

## VI. Analyse statistique :

L'analyse statistique est faite par Microsoft office Excel 2016. Deux types d'analyse ont été effectuées :

- L'analyse descriptive** : mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%).
- L'étude analytique** : calcul de suivi médian, la SSP et la SG.

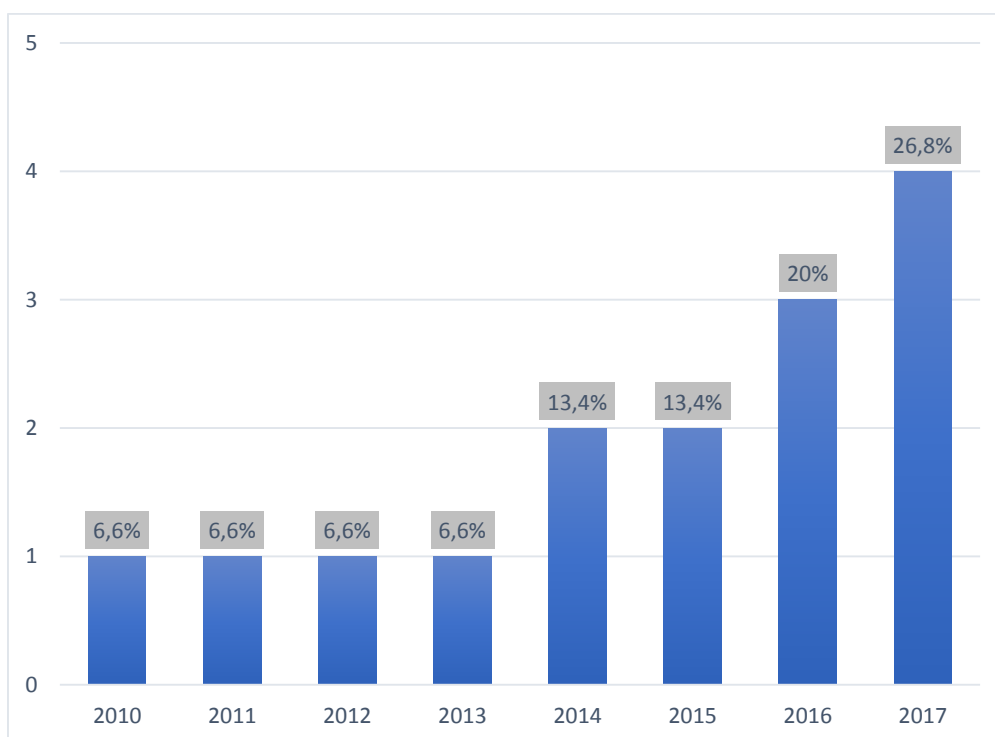
# RESULTATS

Quinze cas de carcinome hépatocellulaire avancé répondant aux critères d'inclusion ont été pris en charge au service d'oncologie du CHU HASSAN II de Fès durant la période janvier 2010 – Décembre 2017.

## I. Données épidémiologiques :

### 1. Fréquence :

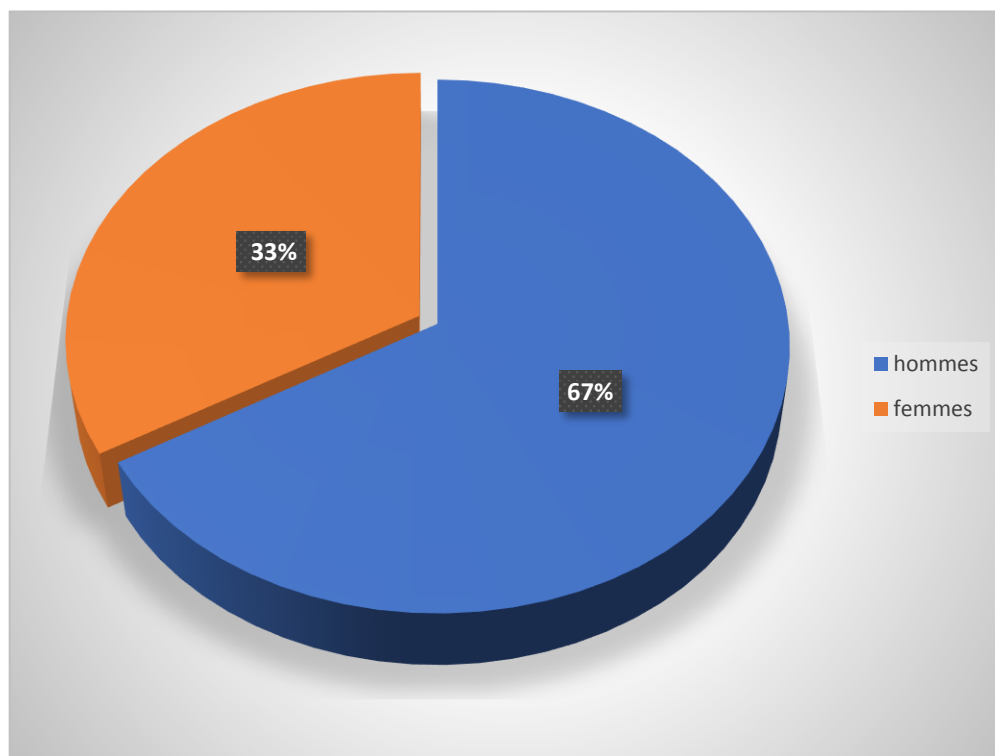
Le carcinome hépatocellulaire ne représente que 0,2% des cancers suivis au service durant la même période de notre étude. La fréquence annuelle était de 1,8 cas par an, le taux d'incidence du CHC avancé dans la population de la région de Fès-Meknès a été estimé à 0,01cas pour 100 000 habitants.



**Figure N°1** : Distribution des patients (15cas) en fonction des années.

## 2. Sexe :

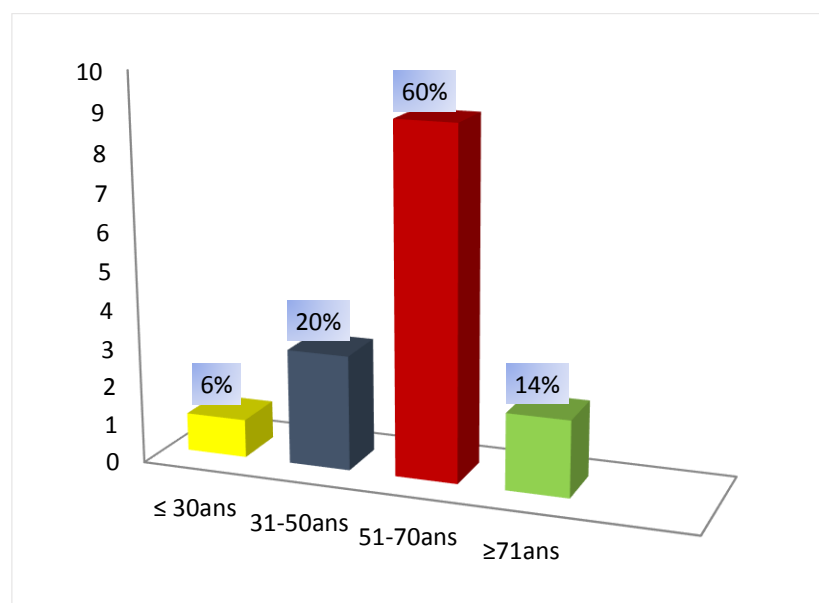
Dans cette série nous avons noté une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,5.



**Figure N°2** : Répartition des malades (15cas) selon le sexe.

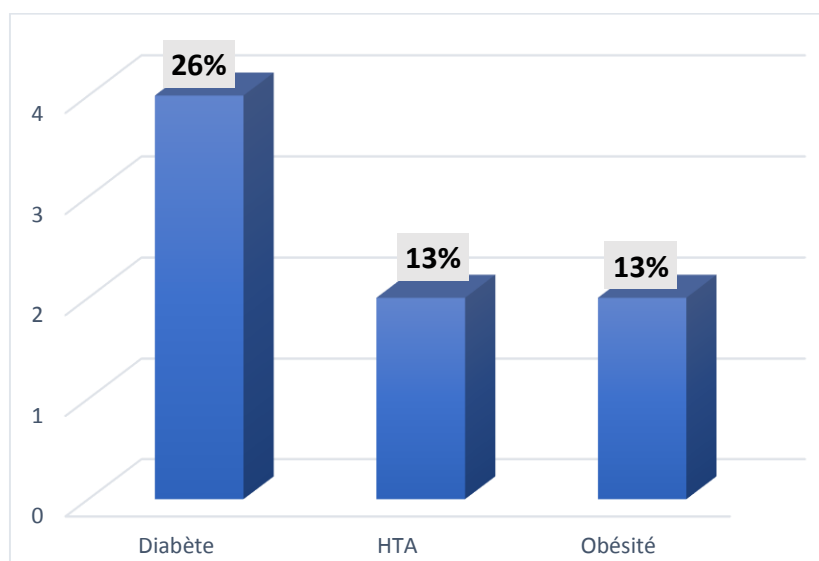
### 3. Âge et comorbidités :

✚ L'âge moyen des patients de notre série était de 59 ans avec des extrêmes entre 28 et 77 ans. Nous avons noté un pic de fréquence au niveau de la tranche d'âge 51–70 ans. Plus de 70% des patients avaient plus de 50 ans au moment du diagnostic.



**Figure N°3 :** Répartition des patients selon les tranches d'âge.

✚ Dans notre série, 6 malades ont présenté des comorbidités, dominées par le diabète retrouvé dans 26% des cas.

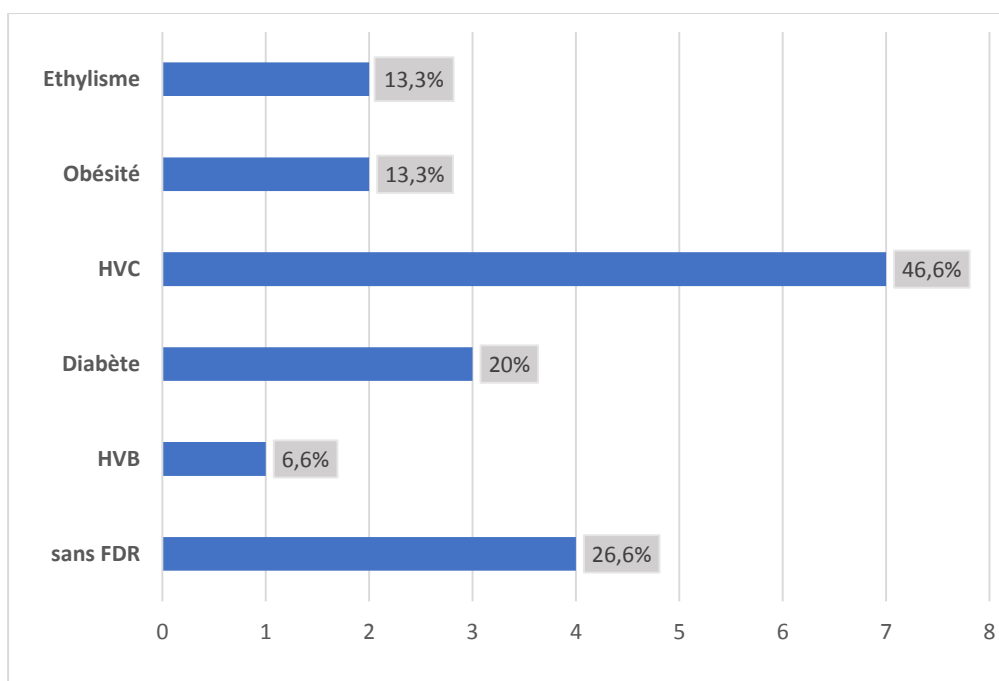


**Figure N°4 :** Répartition des malades en fonction des comorbidités.

#### 4. Facteurs de risque :

Les facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire étaient variés ; dominés par l'hépatite virale C (46,6%), le syndrome métabolique (33,3%) et l'éthylisme (13,3%).

Chez 4 malades de notre série soit 26,6% des cas aucun facteur de risque n'a été identifié.



**Figure N°5 :** Répartition des malades selon les facteurs de risque.



## II. Données cliniques :

### 1. Circonstances de découverte :

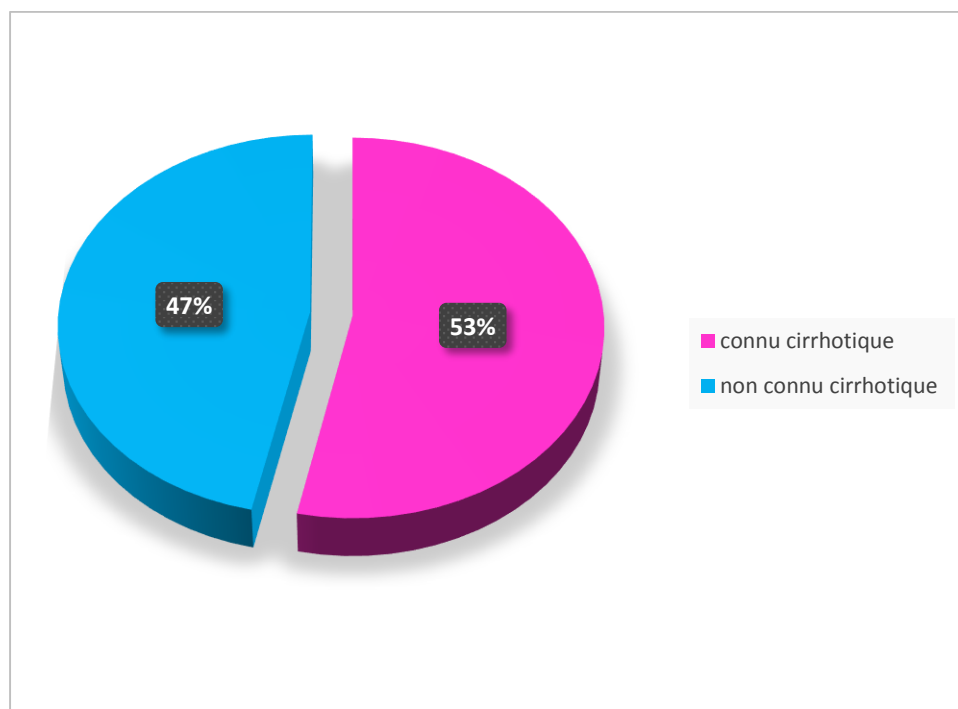
➤ CHC connu :

Un patient a été connu porteur d'un CHC sur foie sain, il avait préalablement reçu un traitement chirurgical (hépatectomie gauche), puis après 2ans, il a fait une rechute métastatique.

➤ CHC de découverte récente :

Le CHC a été découvert d'emblée à un stade avancé chez 14 patients dont :

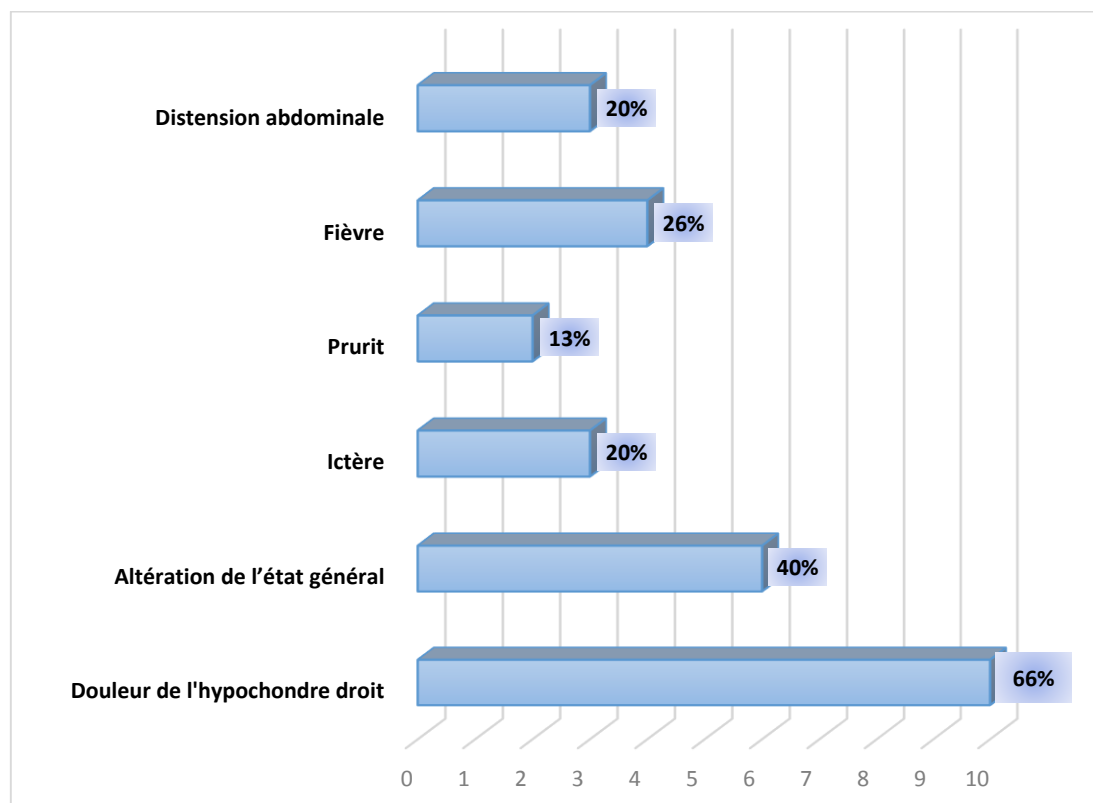
- 8 patients étaient cirrhotiques.
- 6 patients étaient non cirrhotiques.



**Figure N°6** : Répartition des malades en fonction de l'état du foie.

Les signes révélateurs étaient dominés par la douleur de l'hypochondre droit, en effet elle était présente chez 10 de nos malades soit dans 66% des cas.

- L'altération de l'état général a été notée chez 6 patients (soit 40%)
- la fièvre a été notée chez 4 patients (soit 26,6%)
- L'ictère a été retrouvé chez 3 patients (soit 20%)
- La distension abdominale a été rapportée chez 3 patients (soit 20%)
- Le prurit a été noté chez 2 patients (soit 13,3%).

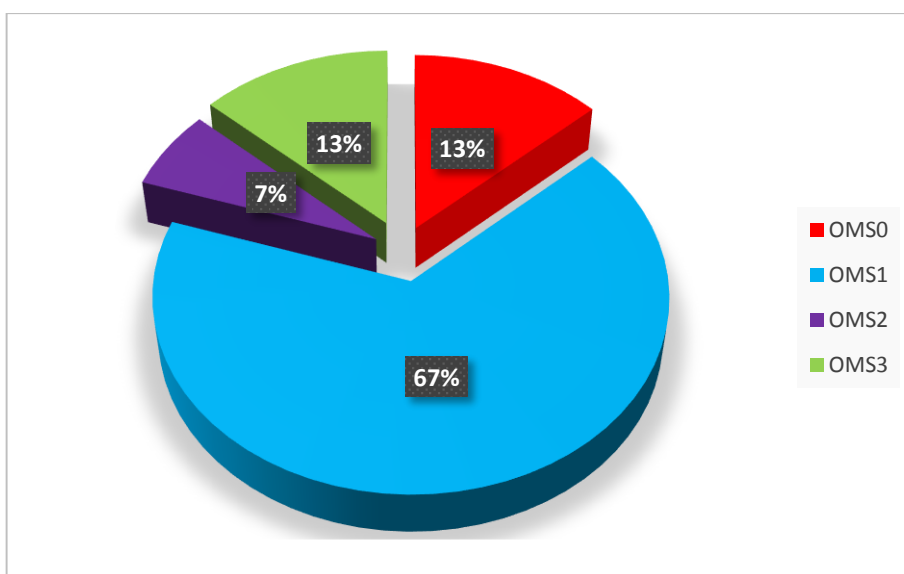


**Figure N°7 :** Répartition des malades en fonction des signes de découverte.

## 2. Signes généraux :

A travers l'étude de notre série, les données de l'état général, évaluées selon l'échelle de l'OMS, étaient les suivantes :

La majorité des patients (80% des cas ; N=11 cas) ont gardé un état général assez conservé (OMS 0 et OMS1). La distribution de l'état général selon l'échelle de l'OMS est présentée dans la figure N°8.



**Figure N °8 :** Répartition des malades en fonction du score de l'OMS.

## 3. Signes physiques:

La sensibilité de l'hypochondre droit, l'hépatomégalie et l'ascite étaient les signes physiques les plus fréquents.

**Tableau N°1:** Répartition des patients selon les signes physiques.

Signes physiques	Nombre de cas	Pourcentage
Sensibilité de l'HCD	8	53,3%
Hépatomégalie	4	26,6%
Ascite	3	20%
Splénomégalie E	1	6,6%
Circulation veineuse collatérale	1	6,6%
Ictère	3	20%
Encéphalopathie hépatique	1	6,6%

### III. Données biologiques :

#### 1. Hémogramme:

- Une anémie a été retrouvée chez 2 malades (13,3%) de notre série.
- Une thrombopénie a été constatée chez 4 patients (26,6%) et elle était inférieure à 50000 dans un seul cas.

#### 2. Enzymes hépatiques :

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'un bilan hépatique complet, il a objectivé :

- Une cytolyse dans 8 cas (53,3%)
- Une cytolyse avec cholestase dans 4 cas (26,6%)
  - Dans le cadre de la cytolyse :
 

Les transaminases étaient augmentées de façon significative (entre 2 fois et 4 fois la normale) dans 5 cas (33,3%).
  - Dans le cadre de la cholestase :
    - la phosphatase alcaline était augmentée 2 à 4 fois la normale dans 3 cas (20%).
    - La Bilirubine totale était supérieure à 30mg/l dans 3 cas (20%).

**Tableau N°2:** Répartition des malades selon le taux de Bilirubine total.

Bilirubine total mg/l	Nombre de cas	Pourcentage
<20	10	66,6%
20-30	02	13,4%
>30	03	20%
Total	15	100%

### 3. Bilan de crase :

Le taux de prothrombine était inférieur à 70% dans 2 cas (13,3%) de notre série.

### 4. Fonction rénale et albumine:

La fonction rénale était normale chez tous les malades de notre série, par contre une hypoalbuminémie a été retrouvée chez 9 patients (60%).

### 5. Alpha foeto–protéine:

Dans notre série L'AFP a été dosée chez tous les patients. Elle variait de 1,8 à 3700 ng/mL, avec une médiane de 556ng/ml. L'AFP était normale (taux inférieur à 10 ng/mL) chez un seul patient (6,6%). Elle était élevée à un taux compris entre 10 et 400 ng/mL dans 6 cas (40%) et s'élevait à plus de 400 ng/mL chez 8 patients (53,4%).

**Tableau N°3 :** Répartition des malades selon le taux d'Alpha foeto–protéine.

Taux d'AFP	Nombre de cas	%
<10	1	6,6%
10–200	2	13,4%
200–400	4	26 ,6%
>400	8	53,4%

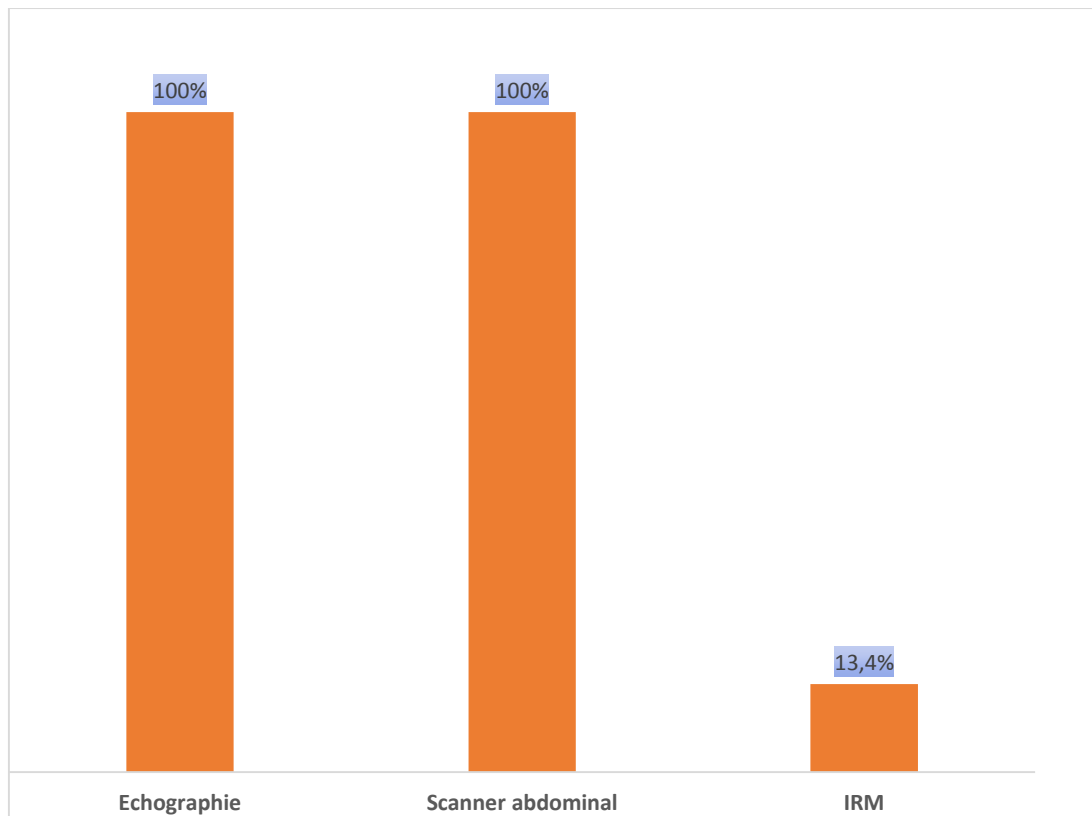
### 6. Marqueurs viraux :

La sérologie virale B et C a été demandée chez tous les malades de notre série :

- La recherche de l'Ag HBs a été positive chez 01 patient (6,6%).
- La recherche de l'Ac anti HCV a été positive chez 07 patients (46,6%).

#### IV. DONNEES RADIOLOGIQUES :

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'une échographie et d'un scanner abdominal en 3 temps.



**Figure N°11** : Répartition des malades en fonction de l'examen radiologique demandé.

## 1. L'échographie :

L'échographie a été réalisée chez tous les malades de notre série et elle a montré les résultats suivants :

**Tableau N°4 :** caractères échographiques de la tumeur.

Caractère échographique de la tumeur		Nombre de cas + pourcentage
Localisation	Foie droit	6 (40%)
	Foie gauche	9 (60%)
Nombre de Nodules	Nodule unique	4 (26,7%)
	Nodule multiple >2	11 (77,3%)
Taille des Nodules	< 3cm	-
	3-5 cm	2 (13,4%)
	>5cm	9 (60%)
	Non précisée	4 (26,6%)

Le tronc porte était envahi dans 46,6% des cas, l'ascite était présente dans 26,6% des cas, elle a révélé la présence des adénopathies dans 12,3% des cas.

## 2. La tomодensitométrie :

Elle était pratiquée chez tous les malades, les résultats étaient les suivants :

**Tableau N°5 :** Résultats scannographiques.

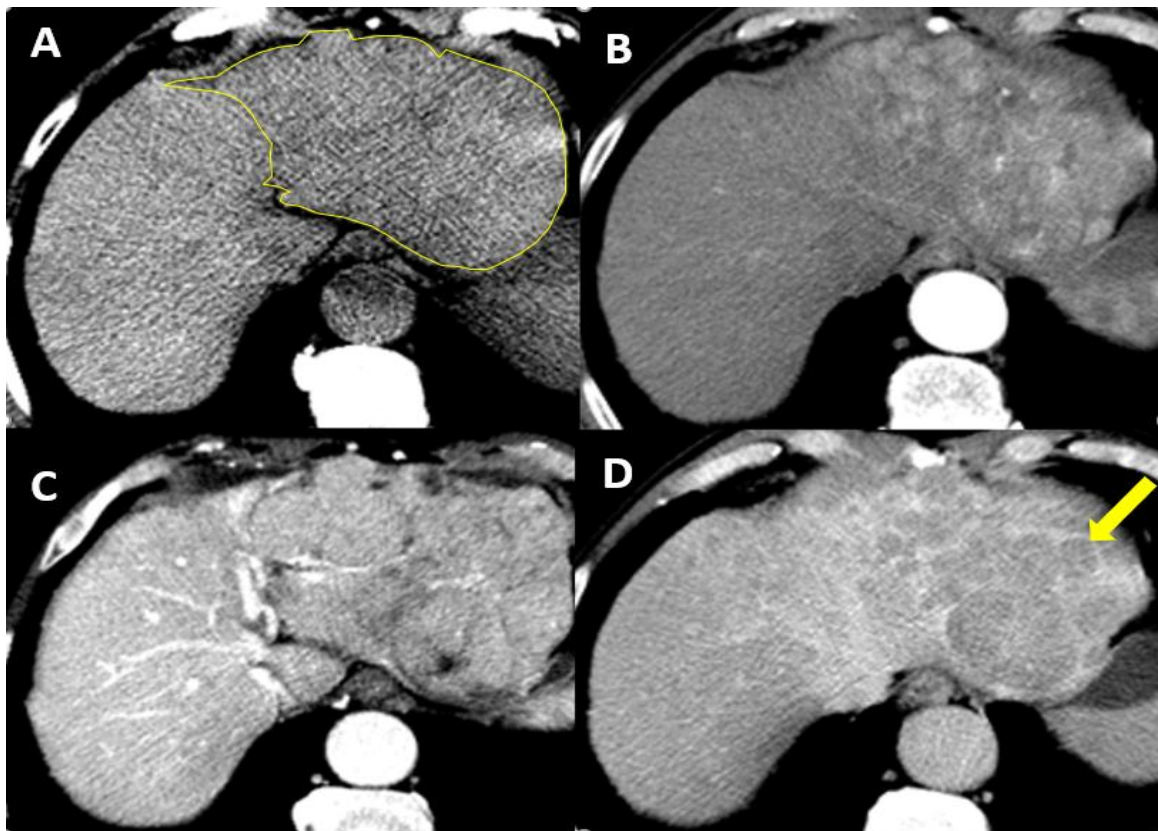
Caractères tomодensitométriques de la tumeur		Nombre de cas	Pourcentage
Nombre des nodules	N. unique	03	20%
	N. multiples > 3	12	80%
Taille des nodules	<3cm	-	-
	3cm-5cm	02	13,4%
	>5cm	08	53,3%
	Taille variable	05	33,3%
Localisation des nodules	Segment I	04	-
	Segment II	04	-
	Segment III	02	-
	Segment IV	02	-
	Segment V	03	-
	Segment VI	02	-
	Segment VII	02	-
	Segment VIII	03	-
	Diffuse	06	-
Hypervascularisation au temps artériel (wash		14	86,6%
Lavage au temps portal (wash out)		14	86,6%
Aspect de la veine porte	Normale	02	13,4%
	Dilatée	04	26,6%
	Thrombose	09	60%
Ascite		6	40%
Splénomégalie		3	20%
Carcinose péritonéale		3	20%





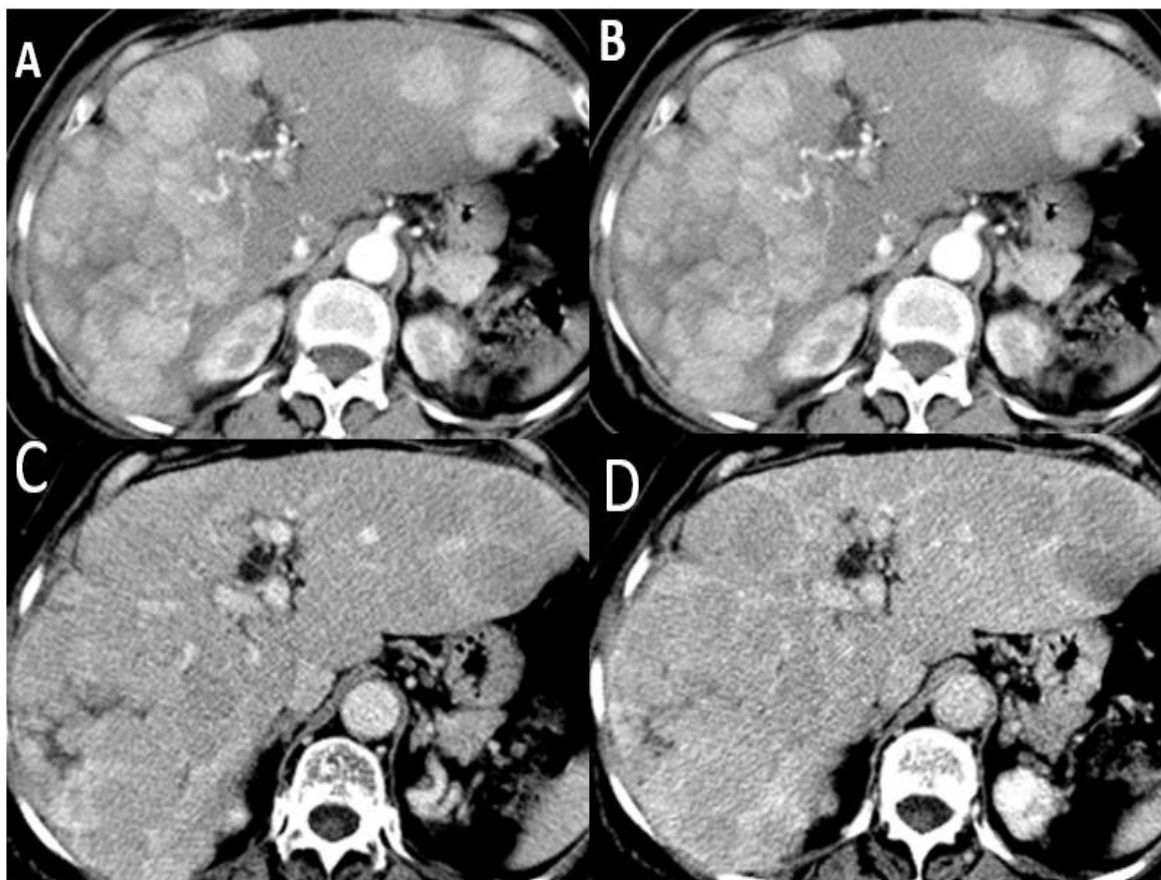
**Figure N°11** : CHC multifocal chez une patiente âgée de 60 ans avec cirrhose post hépatite virale C (service de radiologie du CHU HASSAN II Fès).

TDM abdominale en coupes axiales en contraste spontané (A), au temps artériel (B), au temps portal (C) et au temps tardif de 5 min (D), montrant de multiples lésions nodulaires épaisses, à centre nécrotique, rehaussées de façon modérée au temps artério-portal avec lavage au temps tardif, dont la plus volumineuse au niveau du segment II présente un développement exophytique mesurant 157 x 106 mm.



**Figure N°12:** volumineux CHC du foie gauche chez un patient âgé de 68 ans (service de radiologie du CHU Hassan II Fès).

TDM abdominale en coupes axiales en contraste spontané (A), au temps artériel (B), au temps portal (c) et au temps tardif de 5 min (D) montrant un processus tissulaire des segments II et III hépatiques, mal limité, de contours polylobés, isodense en contraste spontanée, il se rehausse précocement au temps artériel et se lave au temps portal et tardif, mesurant 15 cm de grand axe. On note la présence d'une capsule périphérique qui apparait au temps tardif (Flèche jaune).



**Figure N°13** : CHC multifocal sur foie d'hépatopathie chronique chez une patiente âgée de 66 ans (service de radiologie du CHU Hassan II Fès).

TDM abdominale en coupes axiales en contraste spontané (A), au temps artériel (B), au temps portal (C) et au temps tardif de 5 min (D), montrant de multiples formations nodulaires intéressant les différents segments hépatiques hétérodenses, rehaussées au temps artériel avec wash out au temps portal, dont certaines délimitant des zones hypodenses centrales (nécrose)

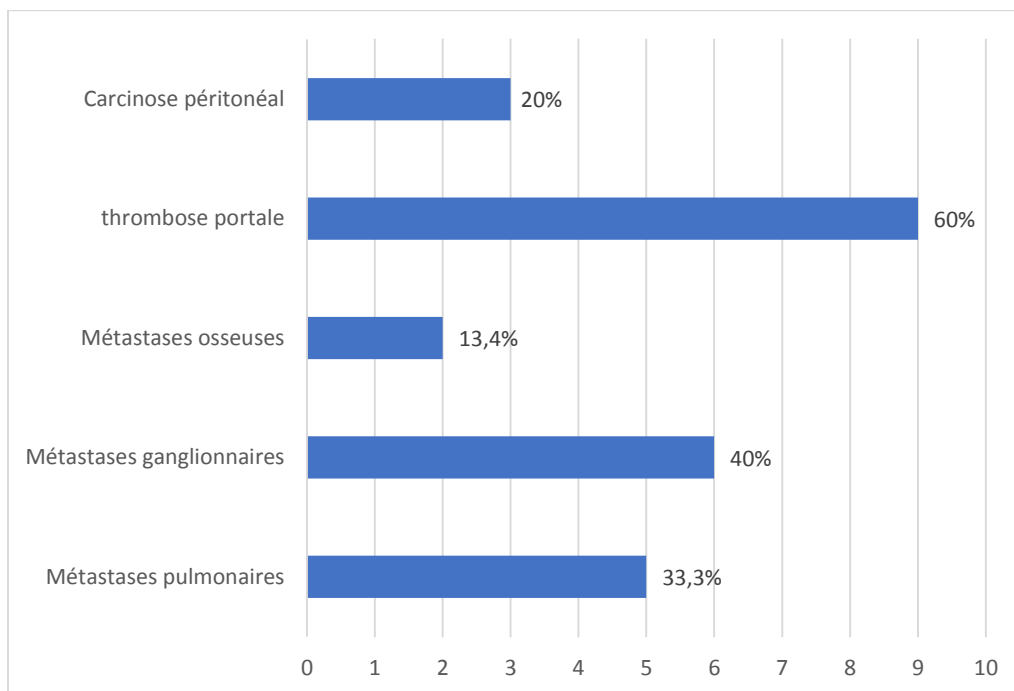
### **3. Imagerie par résonance magnétique:**

Réalisée chez deux patients de notre série, qui avait un aspect atypique à la TDM, elle a permis de visualiser :

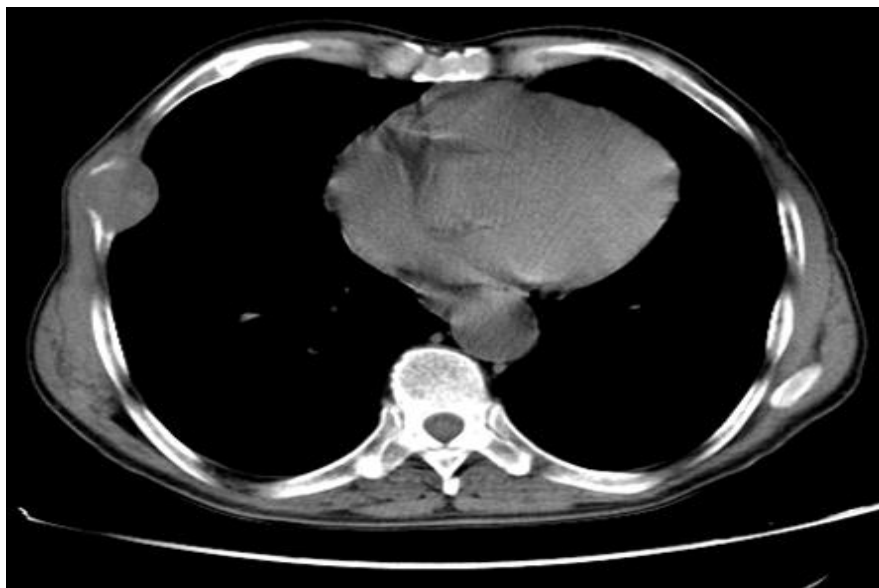
- Des Nodules multiples du foie gauche, de tailles variables dont le plus grand mesurait 10 cm. Les nodules étaient hyperintenses en T1 et T2 avec prise de contraste au temps artériel.
- Un Processus tumoral multifocal du foie droit hypervascularisé au temps artériel, se lavant au temps portal et tardif occupant la totalité du foie droit et le segment IV avec nodules filles des segments II et III.

### **4. Bilan d'extension:**

En plus de l'examen physique, le bilan d'extension locorégional reposait sur les examens d'imagerie déjà réalisés dans un but diagnostique (échographie abdominale, TDM abdominale et IRM abdominale). Pour l'extension à distance, un scanner TAP a été pratiqué chez tous les patients, une scintigraphie osseuse a été réalisée chez deux patients qui présentaient des douleurs osseuses et un scanner cérébral chez un patient qui présentait des signes d'appel neurologiques. Au terme de ce bilan, une extension loco-régionale a été retrouvée dans 13 cas (86,6%) avec une thrombose porte dans 12 cas, des adénopathies chez 6 patients de siège hilare hépatique dans 4 cas, coeliaque dans 1 cas, mésentérique dans 1 cas ; des métastases à distance dans 8 cas : péritonéales dans 3 cas, pulmonaires dans 5 cas et osseuses dans 2 cas.



**Figure N°14:** Résultats du bilan d'extension.



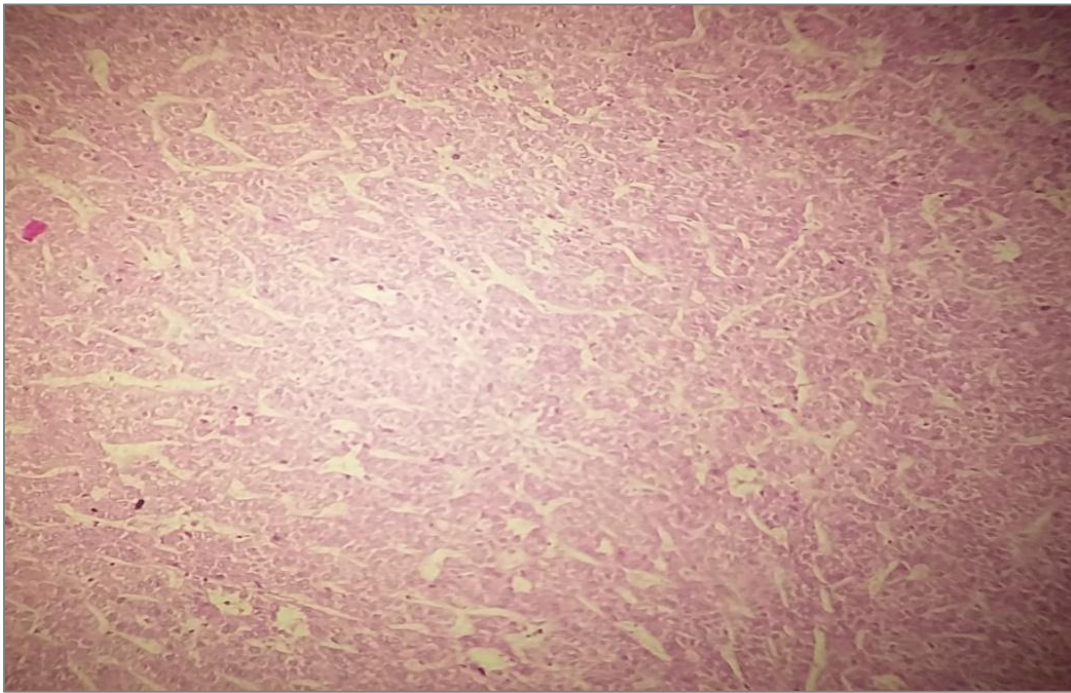
**Figure N°15 :** Coupe tomodensitométrique du thorax montrant un processus tissulaire se développant au sein de l'arc moyen de la 6<sup>ème</sup> cote droite en rapport avec une localisation secondaire du CHC (service de radiologie CHU HASSAN II Fès).

## V. DONNEES HISTOLOGIQUES :

Dans notre série, la ponction biopsie du foie a été réalisée chez tous les patients. La preuve histopathologique du CHC a été confirmée chez 13 cas (86,6%), 2 biopsies étaient non concluantes, le diagnostic était posé sur les données de l'imagerie et le taux élevé de l'AFP. Les types histologiques les plus rencontrés étaient le carcinome hépatocellulaire moyennement différencié (8 cas) et bien différencié (5 cas).



**Figure N°9 :** Pièce de segmentectomie hépatique pour carcinome hépatocellulaire  
(service d'anatomo-pathologie du CHU Hassan II de Fès)



**Figure N°10** : Aspect histologique d'un CHC bien différencié (service d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès).

## VI. Classifications pronostiques :

### 1. Le degré de l'insuffisance hépatocellulaire :

Évaluée par la classification de Child Pugh. Ainsi dans notre série :

- 10 ont été classés CHILD A : 4 (soit 26,6%) A5 et 6 (soit 40%) A6.
- 5 (soit 33,3%) ont été classés CHILD B : 3 (soit 20%) classés B7 et 02 (soit 13,4%) classés B9.

### 2. Classification BCLC:

Dans notre série :

- 2 malades ont été diagnostiqués à un stade intermédiaire (stade B)
- 11 malades (soit 73,3%) à un stade évolué (stade C).
- 2 malades (soit 13,4 %) à un stade terminal (stade D).

### 3. Classification de l'Okuda :

Les malades ont été classés :

- Stade I : 1 cas (6,7 %)
- Stade II : 12 cas (80%)
- Stade III : 2 cas (13,3%)

## VII. Données thérapeutiques :

### 1. Modalités thérapeutiques:

#### 1.1. La chimio-embolisation :

Elle a été réalisée chez 2 patients de notre série devant :

- Multiples CHC du foie gauche dont le plus grand mesurait 12 cm du grand diamètre, sur cirrhose child A dans le 1<sup>er</sup> cas.
- Un CHC du foie droit de 20 cm du grand diamètre survenu sur foie sain non métastatique dans le 2<sup>ème</sup> cas.

Il s'agissait d'une chimio-embolisation lipiodolée, l'agent de chimiothérapie utilisé était la doxorubicine.

On n'a pas noté de complications immédiates en post chimio-embolisation.

#### 1.2. Sorafénib :

➤ Il a été indiqué chez 12 malades :

- 2 malades ont été décédés avant de débiter le traitement
- 2 malades ont été perdus de vue
- 8 malades ont reçu le traitement.

➤ 3 malades n'ont pas pu en bénéficier, en raison de leur état général altéré (OMS 2,3)



Parmi les 8 malades qui ont reçu le traitement, 6 malades ont été classés child A et 2 classés child B.

Le sorafénib a été indiqué en 1<sup>ère</sup> intention chez 5 malades, en 2<sup>ème</sup> intention chez 3 malades dont 2 malades avaient présenté une progression après un traitement par chimio-embolisation, 1 malade avait un antécédent de récurrence après une segmentectomie.

Il a été administré à la dose de 800mg par jour répartie en 2 prises matin et soir en dehors des repas.

❖ **Tolérance au sorafénib :**

La tolérance au sorafénib a été marquée par la survenue de :

- Syndrome main-pied chez 2 malades (25%)
- Diarrhée chez 1 malade (12,5%)
- Eruption cutanée chez 1 malade (12,5%)
- Asthénie chez 2 patients (25%)
- Aucun cas de toxicité cardiaque ou neurologique n'a été rapporté
- Aucune réduction de dose n'a été effectuée.

**1.3. La Chimiothérapie palliative :**

La chimiothérapie a été indiquée chez un seul patient qui avait présenté une progression sous sorafénib, le protocole utilisé était le GEMOX (gemcitabine+sels de platine).

**1.4. La radiothérapie palliative :**

Il s'agissait d'une radiothérapie antalgique pour des métastases osseuses dans le 1<sup>er</sup> cas et d'une radiothérapie stéréotaxique pour des métastases pulmonaires dans le 2<sup>ème</sup> cas.

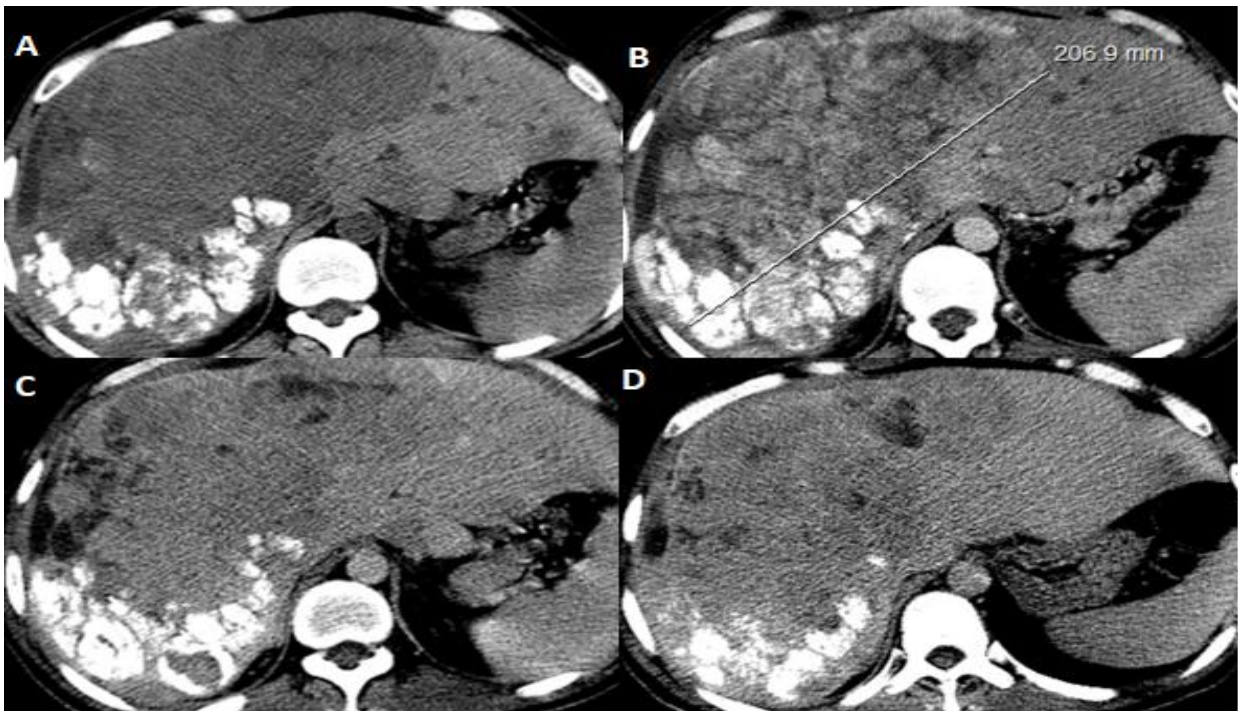
### 1.5. Les soins palliatifs et de support :

- Les soins palliatifs exclusifs ont été indiqués chez 3 patients en raison de l'état général altéré (OMS 2, OMS 3) n'ayant pas permis l'administration du sorafénib.
- Les agents modulateurs de l'os notamment l'acide zolédronique ont été reçus chez les 2 patients qui ont présenté des métastases osseuses.

## 2. Résultats et évolution:

### 2.1. La chimio-embolisation :

Les deux patients qui ont été traités par chimio-embolisation ont présenté une progression après un délai de 11 et 7 mois respectivement et ont été mis sous sorafénib. Le 1<sup>er</sup> a été décédé après un recul de 21 mois et le 2<sup>ème</sup> était toujours en vie lors de la collecte des résultats.



**Figure N°16:** Scanner de contrôle après chimio-embolisation lipiodolée (CEL) (réalisée chez un patient de notre série au service de radiologie du CHU HASSAN II de Fès).

TDM abdominale en coupes axiales en contraste spontané (A), au temps artériel (B), au temps portal (C) et au temps tardif de 5 min (D), montrant une volumineuse lésion occupant tout le foie droit, siège de multiples nodules dont certains gardent une fixation lipiodolée (15 à 20%), la présence de prise de contraste au temps artériel et de lavage au temps portal témoigne l'échec de la CEL.

## **2.2. Sorafénib :**

### **a. Réponse :**

Aucune réponse (partielle ou complète) n'a été notée chez les patients qui ont reçu le traitement.

### **b. Stabilité:**

La stabilité a été maintenue chez 4 patients (4/8 ; 50% des cas)

### **c. Progression:**

La progression radiologique a été notée chez 4 patients (50%). Il s'agissait d'une augmentation en nombre des nodules hépatiques dans 2 cas et l'apparition de nouvelles lésions (métastases pulmonaires et osseuses) dans 1 cas.

## **3. Survie :**

Après un suivi médian de 12mois [2 - 120 mois], nous avons noté :

- ✓ Une survie sans progression médiane chez les patients ayant reçu le sorafénib de 6,6 mois [4 - 96mois].
- ✓ Une survie globale médiane des patients traités par sorafénib de 10,5mois [6-21 mois]
- ✓ Une survie globale médiane de tous stades confondus de 7,4 mois [2-21 mois].

VIII. Tableau récapitulatif :

N°	Age	Sexe	Facteurs de risque	Présentation clinique	Etat général	Données de l'imagerie	Type histologique	Classification	Traitement reçu	Evolution
1	52	H	Alcoolisme	DI de l'HCD	1	Nodules hépatiques des segments VII et VIII Métastases pulmonaires	CHC moyennement différencié	BCLC C	Hépatectomie gauche Sorafénib 800 mg/j Radiothérapie pulmonaire stéréotaxique	-Progression : non -SSP : 96mois -Décès : non -SG :96mois
2	61	F	Cirrhose post HVC Alcoolisme Obésité	DI de l'HCD Vomissements Amaigrissement	1	Masse du foie gauche de 13 cm du grand diamètre TVP	CHC moyennement différencié	BCLC C	Aucun (décédée avant le début de traitement)	-Décès : oui -SG :2mois
3	68	H	Cirrhose post HVB	DI de l'HCD Ballonnement abdominal Toux sèche dyspnée	2	Foie augmenté de taille, avec présence de multiples masses hypodenses leur taille varie de 30 à 120 mm de diamètre ADP hilaires	CHC moyennement différencié	BCLC C	Soins palliatifs	-Décès : oui -SG : 6 mois
4	67	F	RAS	Colique hépatique Ictère cholestatique	1	Foie d'allure cirrhotique avec nodule tumoral de 30 mm Splénomégalie modérée TVP	CHC moyennement différencié	BCLC C	Aucun (Patiente décédée avant le début de traitement)	-Décès : oui -SG : 3 mois
5	68	H	Cirrhose post HVC Diabète	Prurit Ascite	0	Multiplés nodules du foie gauche dont le plus grand mesurait 12 cm Signes d'HTP	CHC moyennement différencié	BCLC B	Chimio-embolisation Radiothérapie antalgique Sorafénib 800mg /j	-Progression : oui -SSP :6mois -Décès : oui -SG :21mois

6	53	F	RAS	DI de l'HCD Ictère HMG	1	Tumeur hépatique de 9cm. TVP Dilatation des Voies biliaires	CHC moyennement différencié	BCLC C	Aucun (patiente perdue de vue )	-Décès : ND -SG :5mois
7	77	H	Cirrhose post hépatite C Diabète	Prurit Asthénie Amaigrissement	1	Nodules multiples du foie gauche, de tailles variables dont le plus grand mesurait 10 cm. TVP Nodules parenchymateux pulmonaires	Biopsie non concluante	BCLC C	Sorafénib : 800mg/j	-Progression : oui -SSP :4 mois -Décès : oui -SG :6mois
8	73	H	Diabète	Colique hépatique Hématémèses Ballonnement abdominale	3	Multiplés nodules au niveau du foie droit TVP Images d'ostéolyse du 12 <sup>eme</sup> vertèbre dorsale	CHC bien différencié	BCLC D	Soins palliatifs	-Décès : oui -SG :4mois
9	36	H	RAS	Colique hépatique. HMG Amaigrissement	0	Processus tumoral multifocal du foie droit	CHC bien différencié	BCLC B	Chimio-embolisation avec la doxorobucine Sorafénib 800mg/j GEMOX	-progression : oui -SSP :4mois -Décès : non -SG :16mois
10	77	F	Cirrhose post HVC Diabète	DI de l'HCD Fièvre Asthénie	1	HMG multi-nodulaire. Micronodules pulmonaires	CHC bien différencié	BCLC C	Sorafénib : 800mg/j	-Progression : oui -SSP :7mois -Décès : oui -SG :9mois
11	59	F	RAS	DI de l'HCD Masse abdominale	1	Multiplés nodules hépatiques dont la plus grande mesure 15cm ADP du hile hépatique	CHC moyennement différencié	BCLC C	Patiente perdue de vue	-Décès : ND -SG : 4mois

12	68	H	Obésité Cirrhose post HVC	DI de l'HCD Asthénie	1	Tumeur du foie gauche hétérogène de 14x8cm de taille ADP hilaires Micronodules pulmonaires Processus tissulaire au sein de l'arc moyen de la 6eme cote	CHC bien différencié	BCLC C	Sorafénib :800mg/j	-Progression : non -SSP :10mois -Décès : non -SG :10mois
13	71	H	Cirrhose post HVC	Distension abdominale Ascite de grande abondance Ictère	3	Nodules hépatiques des segments II et III TVP	Biopsie non concluante	BCLC D	Soins palliatifs	-Décès : oui -SG : 3 mois
14	41	H	Cirrhose post HVC	HMG Ascite CVC	1	HMG nodulaire Lame d'ascite localisée au pelvis Micronodules Pulmonaires	CHC bien différencié	BCLC C	Sorafénib :800mg/j	-Progression : non -SSP :6mois -Décès : non -SG :6mois
15	28	H	RAS	Amaigrissement DI de l'HCD	1	Processus tumoral de 9cm des segments I et II TVP Nodules sous pleuraux mal limités	CHC moyennement différencié	BCLC C	Sorafénib :800mg/j	-Progression : non -Décès : non -SSP :4 mois -SG :4mois

**Légende :** ADP : adénopathie CVC :circulation veineuse collatérale DI : douleur HMG : hépatomégalie HTP: hypertension portale ND :non déterminé TVP :thrombose de la veine porte RAS : rien à signaler SG : survie globale SMG : splénomégalie SSP : survie sans progression.

# DISCUSSION

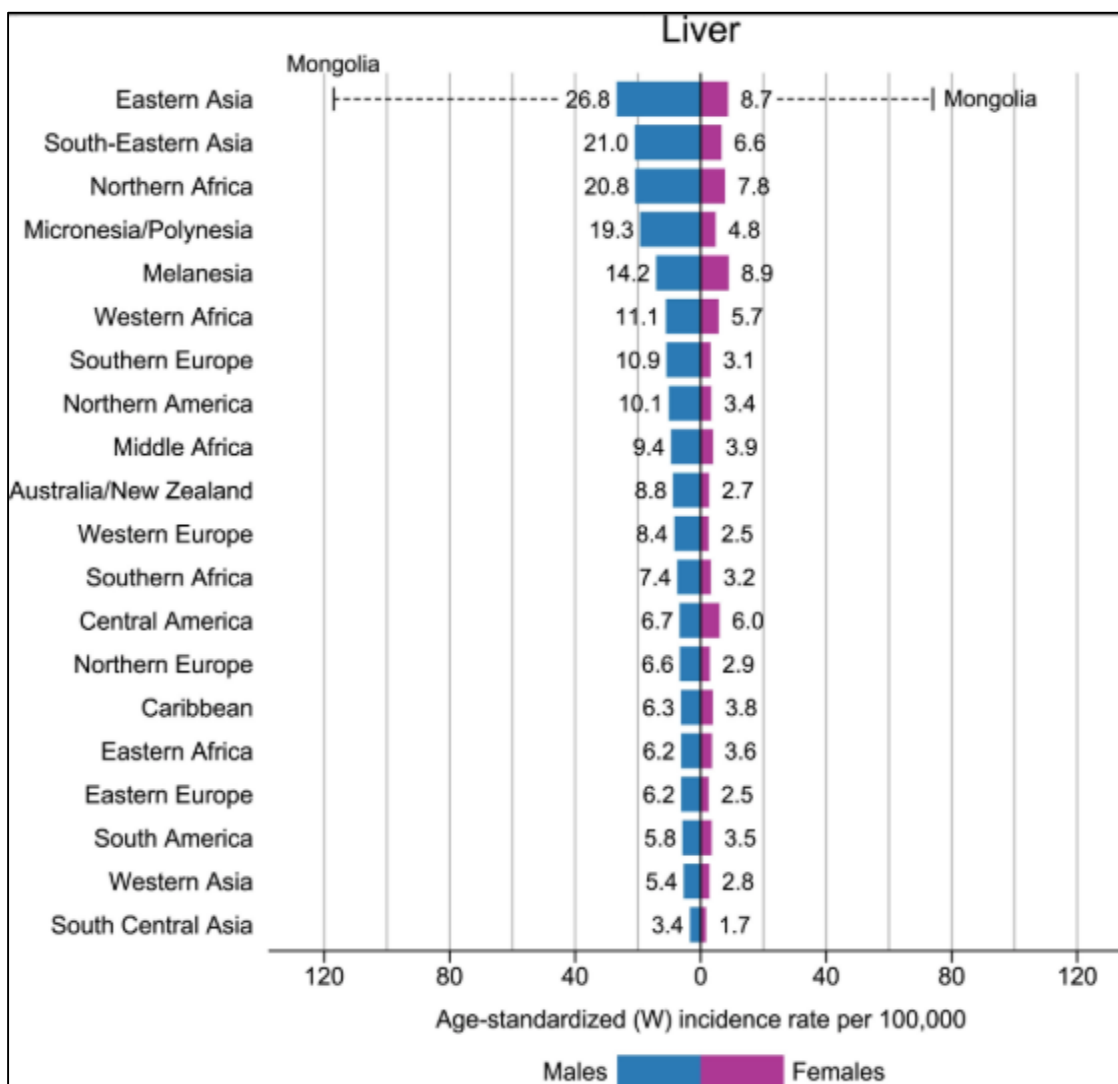


## **I. Données épidémiologiques :**

### **1. Fréquence**

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est un des cancers les plus fréquents au monde. Dans 70 à 90% des cas, il survient dans le cadre d'une pathologie hépatique chronique ou d'une cirrhose. Un tiers des patients cirrhotiques vont développer un CHC dans leur vie [12]. L'étude GLOBOCAN 2018, qui a estimé l'incidence et la mortalité de 36 cancers dans 185 pays, a montré que le carcinome hépatocellulaire était le cinquième cancer en termes d'incidence chez l'homme et le neuvième chez la femme, avec un nombre de nouveaux cas annuels estimé à 841 080 dans le monde (596 574 chez l'homme et 203 426 chez la femme) [13]. Ces chiffres sont en augmentation par rapport à l'étude GLOBOCAN 2008 qui estimait l'incidence du CHC à 748 000 nouveaux cas annuels [13,14]. A l'échelon mondial, le CHC aurait été responsable de 782 000 décès en 2018[13,14]. Il s'agit de la première cause de mortalité chez les patients cirrhotiques et le 4<sup>ème</sup> cancer le plus meurtrier [15].

L'incidence du CHC diffère selon les régions du monde étudiées. Les régions dans lesquelles les taux d'incidence sont les plus élevés sont l'Asie de l'Est et du Sud-est, l'Afrique du nord. L'incidence standardisée sur l'âge est de 28-36 pour 100 000 habitants dans ces régions. L'Europe, l'Amérique, le Japon et l'Australie sont considérées comme des zones à faible ou moyenne incidence, avec une incidence standardisée sur l'âge de 9-14 pour 100 000 habitants [13].



**Figure N°17 :** Le taux d’incidence du CHC en 2018 dans le monde (ajusté selon l’âge pour 100 000)[13].

Au Maroc, selon les données de GLOBOCAN en 2012, l’incidence standardisée à l’âge du CHC était comparable chez les deux sexes, avec un taux de 1,2 pour 100000/an chez les hommes versus 1,3 pour 100 000 /an chez les femmes. Chez les hommes le taux de mortalité était de 187 cas pour 100000/an soit 1.5% du nombre total des décès par cancers. Chez les femmes ce taux était de 134 cas pour 100000/an soit 1.3% du nombre total des décès par cancers [15,16].

Dans notre étude, Le CHC ne présente que 0,2% des cancers suivis au service durant la période de notre étude, avec une fréquence annuelle estimée à 1,8%. De

même, le taux d'incidence de CHC avancé dans la population de la région de Fès-Meknès a été estimé à 0,001 pour 100 000 habitants. A noter que d'après notre revue de littérature, aucune étude ne s'est intéressée à la prévalence spécifique du CHC avancé dans le monde ni au Maroc.

## 2. Répartition selon le sexe :

Le CHC touche d'une façon plus fréquente l'homme que la femme avec un sexe ratio de 2 à 3 hommes pour une femme. Ce taux varie selon les régions géographiques.

En 2013, une étude rétrospective réalisée par Shaker et al entre Janvier 2009 et Décembre 2011 chez 1313 patients suivis pour CHC au sein de l'hôpital universitaire Ain Shams (Egypte), a montré une prédominance masculine avec un sexe ratio de 3,7 [16].

Une autre étude rétrospective publiée en 2016 menée par Chikhi, incluant 196 cas de CHC suivis au sein des services de gastro-entérologie et d'oncologie de l'hôpital Ibn Ziri (Algérie) entre Janvier 2009 et Décembre 2013, a également rapporté une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,6 [17].

En revanche, une prédominance féminine a été rapportée dans une étude rétrospective réalisée par Hamdoun incluant 102 patients suivis au sein du service d'hépto-gastro-entérologie de Fès, avec un sexe ratio de 0,92 [18].

Dans notre série, on a noté une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,5, ce qui rejoint les résultats de la littérature.

**Tableau N°6:** Comparaison des sexes ratio entre les différentes séries.

Série	Egypte 2013 [16]	Algérie 2016 [17]	Marrakech 2017 [19]	Fès 2018 [18]	Notre série
Sexe ratio	3.7	1.6	1.7	0.92	1.5

### 3. Répartition selon l'âge :

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

Dans l'étude égyptienne publiée en 2013 qui a inclus 1313 de CHC, la moyenne d'âge était de 58 ans avec un pic d'incidence dans la tranche d'âge qui est entre 51–60 ans [16]. L'étude algérienne publiée en 2016 a montré une moyenne d'âge de 63 ans avec des extrêmes entre 31 et 87 ans. Les deux études marocaines de Fès (service d'hépatogastro-entérologie) et de Marrakech ont rapporté un âge moyen respectivement de 59 et 62ans.

Dans notre série, l'âge moyen de nos patients était de 59 ans avec des extrêmes allant de 28 ans à 74 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle entre 51ans et 70 ans. Nos résultats concordent parfaitement avec ceux des autres études marocaines.

**Tableau N°7** : Comparaison de l'âge entre les séries.

Série	Age moyen	Tranche d'âge la plus touchée
Egypte 2013 [16]	58 ans	51–60ans
Tunisie 2012 [20]	66ans	-
Algérie 2016 [17]	63ans	61–70ans
Marrakech 2017 [19]	59ans	-
Fès 2018 [18]	62ans	51–70ans
Notre série	59ans	51–70ans

#### 4. Facteurs de risque:

Le carcinome hépatocellulaire survient le plus souvent sur un foie de cirrhose (75% à 80%) [21]. Les facteurs de risque du CHC avancé sont ceux du CHC localisé et sont représentés essentiellement par les hépatites virales B et C qui représentent 80 à 90 % de l'ensemble des CHC dans le monde, l'éthylisme et l'intoxication à l'AFB1 fréquente dans les zones de haute prévalence [22].

##### 4.1. Virus de l'hépatite B :

De nombreuses études ont été menées en Asie du Sud Est pour évaluer le risque de développement d'un CHC chez des patients atteints d'une hépatite B chronique, région dans laquelle la plupart des habitants contractent le virus dès la naissance. Le risque annuel de CHC est de 0,5% chez les porteurs asymptomatiques de l'Ag HBs et de 0,8% chez les patients atteints d'une hépatite B chronique [23, 24]. Au Japon, le délai moyen entre primo-infection par le VHB et le développement d'un CHC est environ 50 ans. Comme la plupart des personnes sont infectées à la naissance, les cas de cirrhoses liées au VHB s'y développent plus précocement qu'en

Europe occidentale ou qu'en Amérique du Nord [24]. En Europe et en Amérique du Nord, peu d'études ont évalué le risque de CHC chez les patients porteurs de l'Ag HBs. La plupart de ces études ont inclus un faible nombre de patients et/ou n'ont pas analysé spécifiquement le groupe des patients Ag HBs positifs. Dans 2 études de cohorte de 350 et 300 patients européens présentant une cirrhose compensée suivis environ 6 ans, l'incidence cumulée à 5 ans du CHC était de 6 et de 9% [25]. Le CHC a été le 1er cancer « accessible » à une prévention par de vastes programmes de vaccination, en l'occurrence contre le VHB. A l'échelle mondiale, il est attendu et déjà observé que les cas d'infections chroniques par le VHB diminuent avec le recours croissant à la vaccination depuis les années 1980 [26]. Le programme de masse de vaccination contre le VHB à Taïwan a considérablement réduit le taux de portage de l'Ag HBs et l'incidence du CHC chez les enfants et adolescents [27]. L'incidence annuelle du CHC chez les enfants de 6-14 ans à Taïwan est ainsi passée de 0,7/100 000 enfants durant la période 1981-1986 à 0,57/100 000 enfants durant la période 1986-1990 et à 0,36/100 000 enfants durant la période 1990-1994. Une diminution de l'incidence du CHC lié aux infections par le VHB chez les adultes asiatiques a été observée au cours des dernières années alors qu'à l'inverse, l'incidence du CHC lié aux infections par le VHC a augmenté [28].

#### 4.2. Virus de l'hépatite C :

A la fin des années 1980, Kunio Okuda a suggéré un rôle étiologique possible du virus non A non B dans l'hépatocarcinogenèse devant l'augmentation soudaine du nombre de cas de CHC non liés au VHB au Japon [29]. Par la suite, l'identification du VHC et la mise en place du diagnostic sérologique de l'infection ont rapidement permis de confirmer l'association étroite entre l'infection par le VHC et le CHC à travers le monde. On estime que 170 millions de personnes ont une infection chronique par le VHC dans le monde et que 3 à 4 millions de personnes sont

nouvellement infectés chaque année. La prévalence de l'infection par le VHC varie considérablement selon les zones géographiques : les pays africains et asiatiques rapportent des taux de prévalence élevés contrairement aux pays européens, d'Amérique du Nord ou à l'Australie [30]. L'Egypte est le pays avec la séroprévalence la plus élevée pour le VHC au niveau mondial (principalement génotype 4) [30, 31,32]. Ce résultat est attribué à la politique égyptienne d'éradication schistosomiale [31]. Des taux d'infections par le VHC allant jusqu'à 60% ont été rapportés dans des populations âgées, dans des populations rurales autour du delta du Nil et dans des populations de faible niveau social [31,32]. En France, selon une étude rendue publique en 2004, 780 000 personnes seraient infectées par le VHC [33].

Le VHC est responsable d'environ 20 % des cas d'hépatites aiguës et de 70 % des cas d'hépatites chroniques. On estime que l'hépatite évolue vers la chronicité dans 80% des cas, vers la cirrhose dans 20% de ces cas chroniques (entre 20 et 30 ans en moyenne) et peut donc se compliquer par un CHC. Une fois le stade de cirrhose atteint, 1 à 5% des cirrhoses se transforment en CHC. L'évolution silencieuse de l'infection et la fréquence élevée de passage à la chronicité expliquent l'existence d'un grand réservoir de sujets infectés. L'histoire naturelle de l'infection par le VHC a donc été étudiée depuis de nombreuses années [34]. Une étude japonaise et une étude américaine ont montré que le délai entre la contamination par le VHC et le développement d'une hépatite chronique était de 10 ans et 13 ans [35]. Dans ces deux études, le délai entre contamination par le VHC et développement d'une cirrhose hépatique puis d'un CHC était de 20 ans et 28 ans, respectivement. A l'heure actuelle, l'infection par le VHC est le principal facteur de risque de développement d'un CHC en Europe occidentale (à l'exception de la France), en Amérique du Nord, en Corée du Sud et au Japon. Des études épidémiologiques ont montré que presque

70% des patients atteints de CHC en Espagne, en Italie ou au Japon présentaient des anticorps anti-VHC dans leur sérum [36].

#### 4.3. Aflatoxine B1 :

Les aflatoxines sont des mycotoxines hépatocarcinogènes puissantes d'origine naturelle produites par certaines espèces d'*Aspergillus* qui poussent sur un grand nombre de substrats, y compris les céréales, le maïs, le manioc, les arachides et les haricots de soja fermentés, particulièrement dans des conditions d'humidité élevée dans certaines régions d'Afrique subsaharienne et d'Asie orientale. Dans les régions où l'ingestion d'aliments contaminés par les aflatoxines est fréquente, les taux d'incidence du CHC ont tendance à être élevés, probablement en raison d'une mutation caractéristique du gène suppresseur de tumeur p53 qui a été trouvée dans 30 à 60% des CHC dans ces régions [37,38]. En outre, il a été constaté que les individus infectés par le VHB et qui sont exposés à l'aflatoxine ont un risque encore plus élevé de cancer du foie, ce qui suggère un effet synergique entre le VHB et l'aflatoxine. Une étude de cohorte prospective menée en Chine a révélé que chez les personnes atteintes d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B, le risque relatif ajusté (RR) du CHC est passé de 7,3 chez les sujets infectés par le VHB, sans exposition aux aflatoxines à 60 chez ceux qui ont également été exposés à l'aflatoxine [55].

#### 4.4. Consommation d'alcool :

Le mécanisme par lequel la consommation d'alcool augmente le risque de développer un CHC est la constitution d'une cirrhose. En France, la cirrhose alcoolique est la principale cause de CHC [40]. La consommation de plus de 80 g d'éthanol par jour pendant 5 ans majore le risque de CHC par 5 [41]. Le risque est proportionnel à la quantité d'alcool ingéré. Ainsi une méta-analyse a montré que les risques relatifs (RR) de développement d'un CHC étaient de 1,19 (IC95% 1,12-1,27),



1,40 (IC95% 1,25–1,56) et 1,81 (IC95% 1,50–2,19) pour une consommation quotidienne de 25,50 et 100 grammes d'éthanol, respectivement [42]. Outre la quantité quotidienne ingérée, la quantité totale d'alcool ingérée au cours de la vie majore le risque de survenue d'un CHC ; une étude prospective cas-contrôle menée au Japon a montré que les personnes ayant bu plus de 600 litres d'alcool ont un risque multiplié par 5 de développement d'un CHC comparativement aux personnes abstinentes ou ayant consommé moins de 600 litres d'alcool (OR 5,19 ; IC95% 2,53–10,64) [43]. Malgré cela, le risque de CHC parmi les faibles consommateurs d'alcool reste inconnu [44].

Le rôle des polymorphismes génétiques des enzymes impliquées dans la métabolisation de l'éthanol a été avancé pour expliquer le mécanisme par lequel se développe le CHC chez des consommateurs comparables d'alcool. Une étude italienne a observé que chez les personnes ingérant quotidiennement > 100 g d'éthanol, celles porteuses du génotype nul de la glutathion S-transferase M1 (GSTM1) avaient 2 fois plus de risque de développer un CHC que celles non porteuses du génotype nul de GSTM1 (OR 8,5 ; IC95% 3,9–18,60 vs. OR 4,5 ; IC95% 2,0–10,0) [45]. Le génotype 2 de l'aldéhyde déshydrogénase est également associé à un risque élevé de CHC (OR 2,53 ; IC95% 1,63–58,60) [43].

#### 4.5. Stéatose hépatique dysmétabolique non alcoolique :

La NASH est maintenant clairement associée à l'obésité, à l'insulinorésistance et à l'hyperlipidémie, c'est à dire à un syndrome dysmétabolique. Cette pathologie a longtemps été considérée comme bénigne. Pourtant, certains patients peuvent présenter une véritable inflammation hépatique, exposant à un risque de cirrhose et de CHC [46].

L'incidence et la prévalence du CHC dans la NASH dépendent des caractéristiques du patient et des comorbidités. Selon une récente méta-analyse

chez des patients non cirrhotiques qui ont la NASH comme facteur de risque, la mortalité cumulative du CHC était de 0% à 3% pour la durée d'étude étalée sur 20 ans. Chez des patients cirrhotiques qui ont la NASH comme facteur de risque l'incidence cumulative varie de 2,4% sur 3 ans à 12,8 % sur 7 ans (tableau 8) [46].

Actuellement, on estime que la NASH est à l'origine de presque 20% des cas de CHC en France [40].

**Tableau N°8** : L'incidence et la prévalence du CHC dans la NASH [46].

Auteur	Année	N	Population étudiée	Prévalence
Bugianesi et al	2002	641	Patients avec CHC sur foie de Cirrhose	23/641 3,6%
Hashimoto et al.	2009	382	Population ayant la Nash	34/382 8,9%
Takuma and nouso	2010	445	Patients ayant bénéficié d'un traitement curatif du CHC	11/445 2,5%
Hai et al.	2006	481	Patients ayant bénéficiés d'une résection hépatique	2/418 0,5%
Maeda et al.	2008	242	Patients ayant bénéficié d'une résection du CHC	3/242 0,8%
Kawada et al.	2009	1168	Patients ayant bénéficié d'une résection hépatique du CHC	8/1168 0,7%
Malik et al.	2009	98	Patients transplantés avec NASH sur cirrhose	17/98 17%
Chagas et al.	2009	394	CHC détecté par échographie	7/394 1,8%

#### 4.6. Obésité et diabète type 2 :

L'incidence croissante du CHC est parallèle à celle de l'obésité et du diabète de type 2 dans de nombreux pays. Il a été estimé que jusqu'à 90% de tous les sujets obèses (IMC > 30 kg / m<sup>2</sup>) et jusqu'à 70% de toutes les personnes atteintes de diabète de type II ont un certain degré de stéatose hépatique [47].

L'effet de l'obésité sur le risque de CHC a été examiné dans plusieurs études de cohorte. Dans une grande étude de cohorte prospective aux États-Unis menée auprès de plus de 900 000 personnes suivies pendant une période de 16 ans, les taux de mortalité par cancer du foie étaient 4,5 plus élevés chez les hommes dont l'IMC était supérieur à 35 et 1,7 plus élevés chez les femmes dont l'IMC était supérieur à 35 par rapport aux personnes dont l'IMC était normal [48]. Deux autres études de cohortes basées sur la population en Suède et au Danemark ont révélé un risque de CHC de 2 à 3 fois plus élevé chez les hommes et les femmes obèses que chez les IMC normaux [49,50].

Plusieurs études cas-témoins ont examiné l'association entre le diabète, principalement le type 2 et le CHC. La majorité a trouvé une association statistiquement significative entre le CHC et le diabète de 50% à 100%. Cependant on ne peut pas dire que cette association est de nature causale parce que dans certains cas le diabète lui-même pourrait être un résultat de la cirrhose. Quelques études de cohortes, mieux adaptées à l'évaluation de la temporalité, ont été menées, montrant que les individus atteints de diabète de type II avaient en moyenne un risque double de développer un CHC, l'une montrant une association entre une plus longue durée de diabète et un risque accru de CHC [51,52].

Des études épidémiologiques suggèrent que l'hyperinsulinémie, qui est compensatrice à l'insulinorésistance, participe au développement et/ ou à la progression du CHC [52].

#### 4.7. Hémochromatose :

L'hémochromatose héréditaire (HH) est due à la présence d'une mutation dans le produit de synthèse protéique codé par le gène HFE (de l'anglais High « élevées », et du symbole de l'élément fer, Fe). Les mutations les plus fréquentes sont celles de type C282Y et H63D [53,54]. Ces mutations entraînent une hyper

absorption du fer et donc une surcharge hépatique en fer devenant toxique pour le foie. L'HH non traitée entraînera une fibrose qui évoluera vers la cirrhose [55]. Le lien entre l'hémochromatose et l'apparition d'un CHC n'est pas seulement dû à l'établissement d'une cirrhose, certains cas de CHC chez des patients souffrant d'HH en absence de cirrhose ayant été recensés [56]. Une partie de ces derniers résultats s'explique par la toxicité tissulaire du fer [57]. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'association statistique entre l'HH et l'apparition d'un CHC. En premier lieu, un milieu enrichi en fer augmente la synthèse d'ADN d'hépatocytes primaires de rats en culture et stimule la prolifération de lignées cellulaires de CHC [58,59]. Le fer étant essentiel à la prolifération, l'hypothèse proposée est que la présence accrue de fer chez ces patients constituerait un terrain favorable à la prolifération de foyers néoplasiques. Des données montrent que l'administration de fer par voie orale n'augmente pas l'apparition du cancer et la surdose de fer serait plutôt un facteur de promotion que d'initiation du CHC. D'un autre côté, le fer libre induit une augmentation de la production de ROS pouvant ainsi provoquer des dommages à l'ADN [60]. De plus, l'augmentation de ce stress oxydatif favoriserait l'apparition plus rapide de la cirrhose et donc du CHC [61]. Finalement, la présence de fer libre diminuerait l'efficacité du système immunitaire et par conséquent du contrôle tumoral [62].

#### **4.8. Prise médicamenteuse et autres substances :**

##### **➤ Les oestroprogestatifs :**

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

La prise d'oestroprogestatifs pourrait favoriser la survenue d'adénomes qui peuvent secondairement se transformer. Mais les études faites jusqu'à nos jours

sont encore non concluantes pour établir une relation entre l'usage de la contraception orale (CO) et le risque de survenue de CHC. En plus, il n'existe pas d'informations nouvelles sur l'utilisation de doses basses de CO [63].

➤ **Autres médicaments :**

Quelques rapports de cas ont incriminé certains médicaments comme l'azathioprine, le méthotrexate, le denazol et l'acétate de cytoprotérone dans la carcinogénèse hépatique [64].

**4.9. Autres facteurs de risque :**

Les autres facteurs de risque de survenue d'un CHC comprennent toutes les autres conditions acquises ou héréditaires favorisant le développement d'une cirrhose hépatique incluant les hépatites auto-immunes, les cirrroses biliaires primitives, les cholangites sclérosantes primitives, le déficient alpha-1-antitrypsine et la maladie de Wilson [65].

Le tabac est actuellement considéré comme un cofacteur dans le développement du CHC, et non pas un facteur de risque indépendant [65].

Dans notre étude, les facteurs de risques du CHC sont variés dominés par l'hépatite virale C dans 46,6%, le syndrome métabolique dans 26,6% des cas, l'éthylisme dans 13,3% des cas et l'hépatite virale B dans 6,6% des cas. Ces résultats rejoignent ceux de la série de Hamdoun qui a inclus 102 cas de CHC suivis au service de gastro-entérologie du CHU Hassan 2 de Fès, qui a également rapporté la prédominance de l'hépatite virale C retrouvée dans 54% des cas suivie du syndrome métabolique dans 43,13% des cas et de l'hépatite virale B dans 18,6% des cas.

En Tunisie, Said et al, dans leur étude publiée en 2012 incluant 111 cas de CHC, ont constaté que les facteurs de risque sont dominés par l'hépatite virale C dans 62,2% des cas suivie de l'hépatite virale B dans 25,7% des cas et de l'éthylisme dans 5,4% des cas.

De la même manière, Shaker et al ont confirmé dans leur étude publiée en 2013 chez 1313 patients suivis pour CHC en Egypte, la prédominance de l'étiologie virale, représentée par l'hépatite virale C retrouvée dans 91,32% des cas suivie de l'hépatite virale B dans 2,51%.

**Tableau N°9** : Facteurs de risque de CHC selon différentes études.

Etude		Nombre de cas	Facteurs de risque			
			VHB	VHC	Ethylisme	NASH
BRIDGE 2015[66]	Amérique du nord	2326	20%	35%	36%	9%
	Europe	3673	8%	43%	41%	8%
	Asie	12031	62%	10%	25,8%	2%
Egypte 2013 [16]		1313	2,51%	91,32%	-	-
Tunisie 2012 [20]		111	25,7%	62,2%	5,4%	1%
Algérie 2016[17]		196	28,6%	44,7%	3,5%	1,2%
Marrakech 2017[19]		76	12,5%	18,2%	9,1%	1,80%
Fès 2018[18]		102	18,6%	54%	15,7%	43,13%
Notre série		15	6,6%	46,6%	13,3%	26,6%

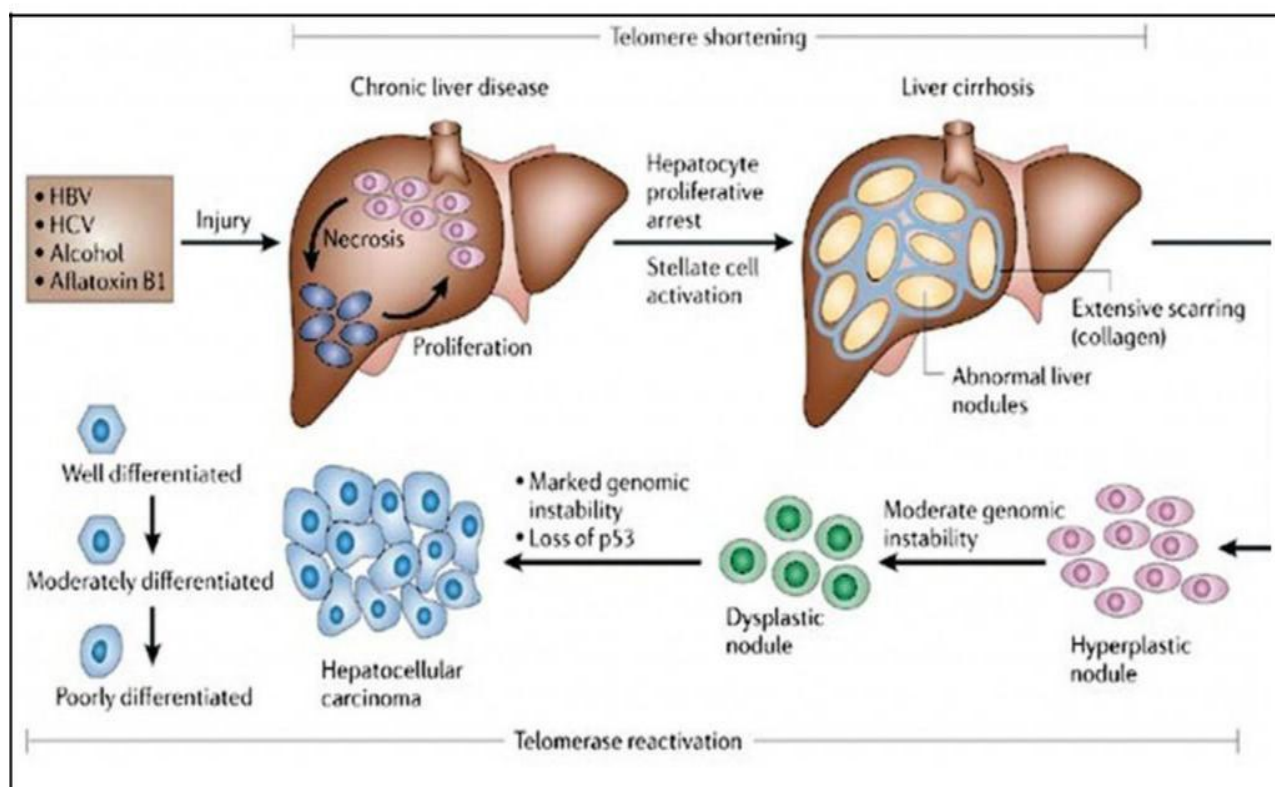
## II. Histoire naturelle et carcinogenèse hépatique :

### 1. Histoire naturelle:

Longtemps méconnue, les vrais progrès ont commencé au milieu du XX<sup>e</sup> siècle avec la ponction biopsie hépatique à l'aiguille de Menghini (1958) qui a permis d'établir la séquence des lésions conduisant de l'hépatite persistante à l'hépatite chronique agressive puis à la cirrhose et au cancer primitif du foie.

Le carcinome hépatocellulaire débute habituellement par un nodule unique, au sein du foie sans localisation préférentielle. Cette lésion va grossir (temps de doublement compris entre un mois et 19 mois) et habituellement envahir les vaisseaux du système porte et cave, entraînant des embols tumoraux à l'origine de la dissémination de la maladie [67].

Sur le plan histologique, la filiation cirrhose cancer (figure 18), est bien établie puisqu'il est estimé qu'au moins 30 à 40 % des cirrhoses, toutes étiologies confondues, se compliquent à plus ou moins long terme d'un carcinome hépatocellulaire, le taux d'incidence annuelle du cancer varie entre 1 et 7 % [68].



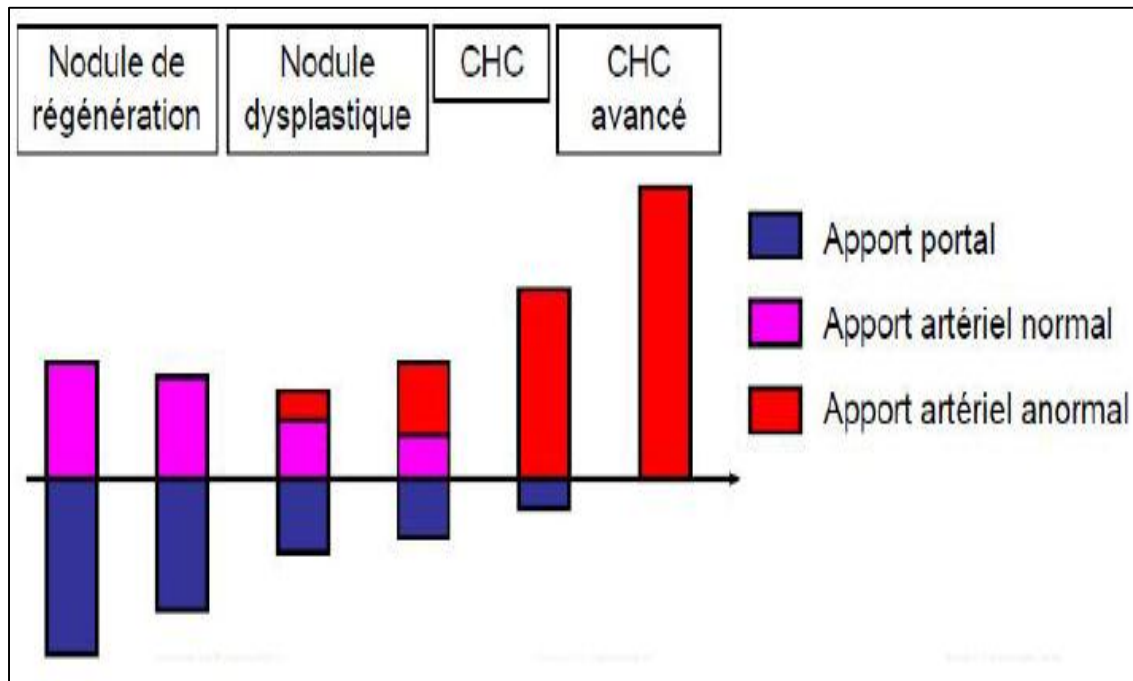
**Figure N°18 :** Histoire naturelle du CHC [68].

Des lésions dites « prénéoplasiques » du foie cirrhotique seraient associées au développement du CHC, sans toutefois que la filiation pathogène soit clairement établie entre ces lésions et le carcinome hépatocellulaire :

- La dysplasie à petites cellules : plusieurs arguments plaident pour une filiation entre dysplasie à petites cellules et CHC [69,70] : ressemblance histologique et altérations chromosomiques identiques.
- La dysplasie à grandes cellules serait associée à la présence de CHC. Mais il n'a pas été retrouvé à ce jour de lien pathogène direct entre cette lésion et le cancer.
- Nodules avec dysplasie de bas grade et haut grade : Des études ont montré que ces lésions étaient des lésions précurseur du CHC [71].
- Macronodules de régénération : ils ne peuvent pas, à l'heure actuelle, être retenus comme lésions précurseurs. Il ne s'agit vraisemblablement pas d'une étape obligatoire dans l'hépatocarcinogénèse, même si des dysplasies de bas grade, de haut grade et des carcinomes hépatocellulaires se développent souvent en leur sein [70].
- Les foyers hépatiques dépourvus de fer dans le cadre d'une hémochromatose sont retenus comme lésions prénéoplasiques, de même que certains foyers hyperplasiques.

La connaissance de ces lésions prénéoplasiques et des caractéristiques vasculaires de la transformation en carcinome hépatocellulaire (vascularisation artérielle prédominante aux dépend du système porte) est à la base des progrès réalisés dans le diagnostic radiologique de ces cancers [72].





**Figure N°19** : Différentes phases de prise de la vascularisation tumorale [72].

## 2. Carcinogénèse hépatique :

Comme la majorité des tumeurs solides, le CHC n'a pas d'étiologie unique, les mécanismes de l'hépatocarcinogénèse restent imprécis.

Un certain nombre de facteurs carcinogènes ont été identifiés mais il est difficile de distinguer les facteurs initiateurs des facteurs promoteurs. Les infections virales chroniques hépatotropes, la cirrhose elle-même et les carcinogènes chimiques s'intriquent pour favoriser l'incidence annuelle de 2 % à 5 % de CHC survenant sur cirrhose.

Il existe une hétérogénéité au sein des CHC et au sein même des tumeurs, certains auteurs ont ainsi développé des classifications de tumeurs selon les altérations mises en évidence (transcriptome, génome. . .) [73,74].

Au stade foetal, de nombreux facteurs de croissance (EGF, HGF, VEGF, PDGF, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ) sont produits dans le foie. Chez l'adulte sain, leur production

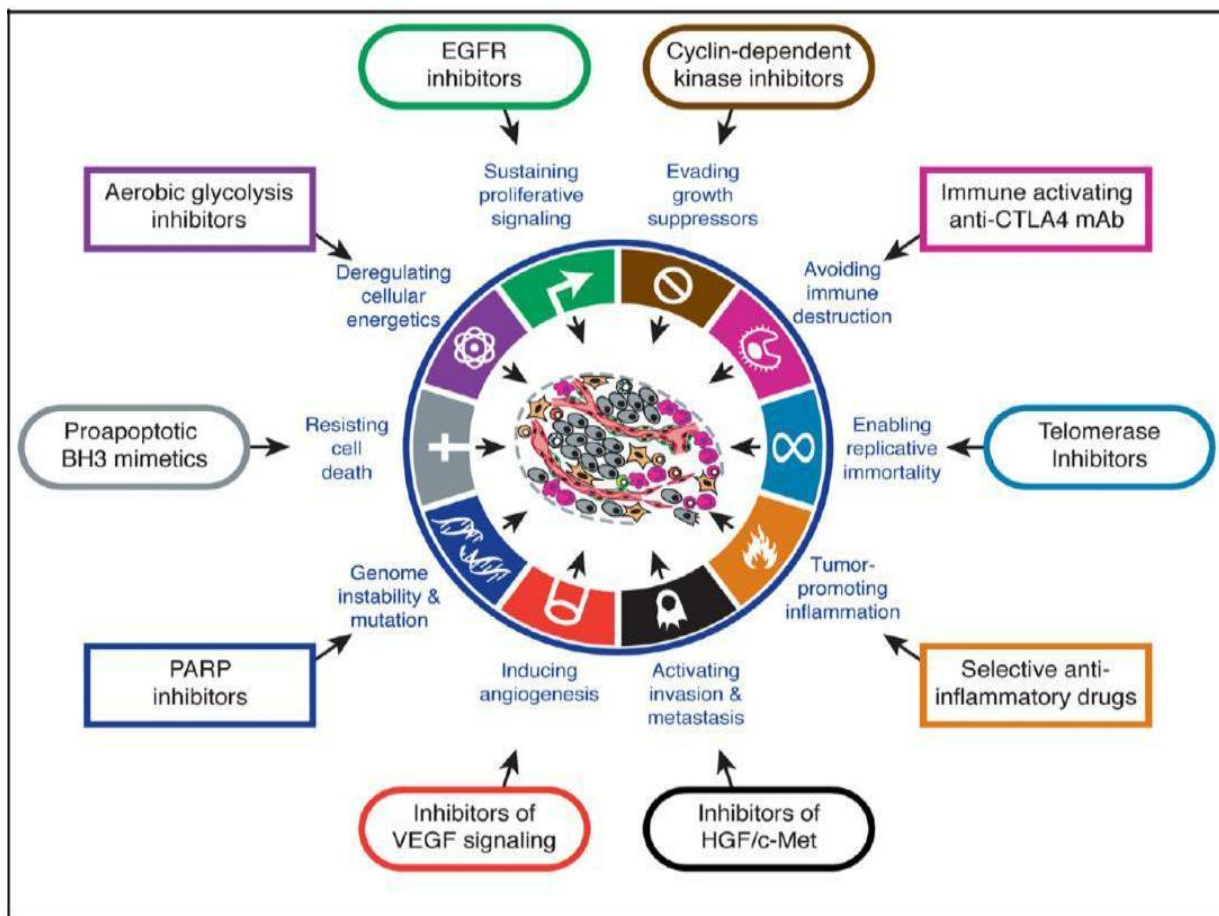
hépatique est réduite ou inexistante, mais elle peut être réactivée de façon transitoire lorsqu'une régénération hépatique est nécessaire (Figure 20).

En cas d'hépatopathie chronique, la surproduction de facteurs de croissance devient permanente ; cette dérégulation joue un rôle essentiel dans la carcinogenèse du CHC [75], en se liant à leurs récepteurs membranaires (tyrosine kinases), les facteurs de croissance activent des voies de signalisation intracellulaires cruciales, telles que les voies RAS/MAPK et PI3K/Akt/Mtor. Cette activation a pour conséquence la prolifération et la survie des cellules tumorales, ainsi que leur migration et le développement de métastases. D'autres voies de signalisation ont été identifiées comme altérées dans les CHC.

Deux d'entre elles sont fréquemment altérées :

- La première est caractérisée par la mutation de la p53 dans un contexte d'instabilité génétique et d'infection par le virus de l'hépatite B, dans 20 à 50% des CHC avec chez les malades exposés à l'Aflatoxine B1 une mutation spécifique au codon 249 [76]. Elle donne des CHC indifférenciés et de mauvais pronostic.
- La deuxième est caractérisée par l'activation de la voie Wnt par mutation de la  $\beta$ -caténine en l'absence d'instabilité génétique. Elle n'est pas associée à l'infection par le virus de l'hépatite B et donne naissance à de volumineuses tumeurs. Il est maintenant admis qu'une activation du signal  $\beta$ -caténine, mise en évidence par son accumulation cytosolique et/ou nucléaire concerne 30 à 40% des CHC chez l'homme [77].

Un travail multicentrique à l'échelle maghrébine en collaboration avec l'institut Pasteur de Paris sur la carcinogenèse a retrouvé une similarité avec l'Europe concernant le taux de la mutation p53 (17%) et un taux de mutation  $\beta$ -caténine est similaire au continent asiatique (<10%) [78]



**Figure N°20 :** Mécanismes d’altération de l’homéostasie cellulaire.

C’est l’ensemble des altérations de l’homéostasie cellulaire qui permettent d’acquérir le phénotype cancéreux. Elles ont été définies par l’équipe de Robert Weinberg en 2000 et complétées en 2011. Ces anomalies sont multiples et constituent des cibles thérapeutiques potentielles pour le développement des nouvelles thérapies ciblées [79].

### III. Données cliniques :

#### 1. Circonstances de découverte:

Contrairement au CHC localisé qui reste longtemps asymptomatique le CHC avancé est le plus souvent symptomatique et généralement révélé par des complications de la cirrhose ou des signes tumoraux (douleurs de l'hypochondre droit, altération de l'état général, ascite...).

Dans notre série de CHC avancés, tous les patients étaient symptomatiques, les signes cliniques révélateurs ont été dominés par la douleur de l'hypochondre droit dans 66%, l'altération de l'état général dans 40% des cas et l'ascite dans 20% des cas.

**Tableau N°10:** Circonstances de découverte de CHC selon différentes études.

Série	Circonstance de découverte			
	Syndrome Tumoral	Décompensation de la cirrhose	Dépistage	Fortuite
Tunisie [20]	38,6%	22,7%	18%	3,9%
Algérie [17]	64,6%	26%	20%	6,1%
Egypte [16]	62%	28,36%	9%	-
Marrakech [19]	62%	28,36%	9%	-
Fès [18]	67%	3%	71%	9%
Notre série	73,4%	26,6%	-	-

## 2. Signes cliniques :

### 2.1 Signes généraux :

Les signes généraux peuvent être : un amaigrissement, une asthénie ou une fièvre [80].

### 2.2 Signes fonctionnels :

- La douleur de l'hypochondre droit, symptôme le plus fréquent, qui peut survenir sur un mode aigu, simulant un abcès du foie.
- Une simple pesanteur de l'hypochondre droit.
- Une sensation de masse épigastrique.
- Un prurit par cholestase.
- Une hémorragie digestive par hypertension portale [80].

### 2.3 Signes physiques :

L'examen physique révèle :

- Une sensibilité de l'hypochondre droit, isolée le plus souvent.
- Une hépatomégalie avec masse palpable dure, le plus souvent douloureuse, avec une surface irrégulière à bord inférieur mousse.
- Un ictère par insuffisance et/ou un obstacle par compression des voies biliaires, ou un embole intra-canalair.
- Un Syndrome paranéoplasique.
- Une fièvre.
- Des signes d'insuffisance hépatocellulaire (IHC) :
  - Angiomes stellaires,
  - Érythrose palmaire,
  - Hippocratisme digital,
  - Foetor hépatique,
  - Astérix.

## ➤ Des signes d'hypertension portale (HTP) :

- Splénomégalie,
- Ascite,
- CVC de type porto-cave.

## ➤ Une encéphalopathie hépatique :

L'auscultation du foie peut révéler dans quelques cas, un souffle systolique ou continu à renforcement systolique, en rapport avec une hypervascularisation artérielle de la tumeur ; ou alors la constitution d'une fistule artérioveineuse intra-tumorale [80].

Dans notre étude, les signes physiques retrouvés sont dominés par la sensibilité de l'HCD dans 66% des cas, l'hépatomégalie dans 26% des cas, l'ictère et l'ascite dans 20% des cas et la splénomégalie dans 13% des cas.

**Tableau N°11** : Manifestations cliniques de différentes séries.

Série	Signes cliniques							
	AEG	Ictère	CVC	HMG	SMG	Ascite	DI de HCD	Pas de signes
Egypte 2013 [16]	43,6%	26,3%	-	36,4%	-	22,7%	66,3%	-
Algérie 2016 [17]	28,3%	27,8%	31,1%	31,1%	30,2%	31,7%	-	-
Marrakech 2017 [19]	50%	14,5%	17,2%	55,2%	19,7%	39,4%	75%	-
Fès 2018 [18]	33%	8%	1%	12,7%	17,9%	21,6%	3,9%	49%
Notre série	40%	20%	6,6%	26,6%	13,3%	20%	66,6%	-

## IV. Données biologiques :

### 1. Tests hépatiques:

Contrairement au CHC de petite taille survenant sur un foie sain où les tests hépatiques sont souvent normaux, des perturbations de ces tests sont retenus dans les CHC avancés surtout dans ceux survenant sur un foie de cirrhose.

On peut observer :

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

- Hypercholestérolémie en rapport avec une greffe néoplasique chez un cirrhotique en l'absence de cholestase [85].

Dans notre série, le bilan hépatique était perturbé dans la plupart des cas, une cytolyse était présente dans 53% des cas, elle a été associée à une cholestase dans 26% des cas.

## **2. Dosage de l'alpha foeto-protéine (AFP) :**

C'est le principal marqueur biologique des Carcinomes hépatocellulaires et des tumeurs embryonnaires, mais il n'a de spécificité dans le diagnostic du CHC qu'à des taux très élevé [81].

L'alpha foeto-protéine est une glycoprotéine onco-foetale. L'AFP est présente chez le fœtus, sa synthèse étant localisée dans les hépatocytes, le sac vitellin et les cellules de la muqueuse gastro-intestinale. Chez le fœtus, elle aurait un rôle de transporteur, son pic sérique est observé vers la 16<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Chez le sujet normal, les concentrations sériques d'AFP sont élevées à la naissance puis diminuent pour atteindre les valeurs de l'adulte vers l'âge de 8 mois ( $N < 10$  ng/mL). L'AFP est augmentée en cas de grossesse, mucoviscidose, hépatites aiguës (30 à 50%), hépatites chroniques (15-50%) ou les cirrhoses (11-47%) et dans d'autres tumeurs : gastriques, pancréatiques, biliaires, testiculaires (non séminomateuses) et ovariennes (germinales). La concentration d'AFP est sensiblement corrélée à la taille de la tumeur, 80 % des petits CHC ne s'accompagnent pas d'une augmentation de l'AFP. La sensibilité est de 52 % pour des CHC de taille supérieure à 3 cm mais chute à 25% pour de petites tumeurs de taille inférieure à 3 cm. En effet la spécificité de l'AFP est faible en raison des augmentations observées en cas d'hépatite chronique et de cirrhose, mais dans ce contexte les valeurs sont généralement inférieures à



400 ng/mL. En revanche, une concentration d'AFP supérieure à 400 ng/mL est fortement évocatrice de la présence d'un CHC [81].

Dans notre série L'AFP a été dosée chez tous les patients. Elle variait de 1,8 à 3700 ng/mL, avec une médiane de 556ng/ml. L'AFP était normale (taux inférieur à 10 ng/mL) chez un seul patient (6,6%). Elle était élevée à un taux compris entre 10 et 400 ng/mL dans 6 cas (40%) et s'élevait à plus de 400 ng/mL chez 8 patients (53,4%).

En comparant nos résultats avec ceux de la littérature, on peut remarquer que la moyenne d'AFP a été très élevée dans notre série, ce qui peut être justifié par le stade évolué des CHC dans notre étude.

**Tableau N°12 :** La moyenne de l'AFP des différentes séries.

Séries	Egypte 2013[16]	Tunisie 2012[20]	Algérie 2016[17]	Fès 2018[18]	Notre série
La moyenne d'AFP (ng/mL)	74	294 ,44	277 ,7	32	556

## V. Données radiologiques :

L'imagerie joue un rôle important dans la prise en charge des patients avec un carcinome hépatocellulaire (CHC) car elle permet de poser un diagnostic sans qu'une preuve histopathologique soit nécessaire contrairement à d'autres cancers. Plus encore, elle participe à la recherche de facteurs pronostiques permettant d'élaborer des stratégies thérapeutiques adaptées à l'agressivité de la tumeur ainsi qu'à l'hépatopathie sous-jacente.

## 1. Echographie:

L'échographie est l'examen de 1ère intention à réaliser en cas de suspicion clinique de carcinome hépatocellulaire, en plus de son intérêt dans le dépistage du CHC précoce chez les patients cirrhotiques, elle permet d'orienter le diagnostic du CHC avancé et d'évaluer le retentissement sur l'ensemble du foie et du pédicule hépatique.

L'aspect échographique du CHC est classiquement hétérogène, en mosaïque entouré d'une couronne hypoéchogène lorsqu'il dépasse 3cm [82].

Dans le cadre du bilan d'extension tumorale du CHC avancé, l'échographie peut correctement identifier une extension biliaire, veineuse sus hépatique ou plus fréquemment portale. La nature cruorique ou tumorale des envahissements vasculaires est mal analysée par doppler, qui ne détecte une hypervascularisation que dans 20% des cas. L'échographie permet aussi de rechercher des adénopathies profondes du pédicule hépatique et rétropéritonéale. L'extension aux autres organes est mieux étudiée par la TDM et l'IRM [82].

L'échographie est limitée par un obstacle gazeux, le plus souvent digestif ou par une atténuation du faisceau ultrasonore par un panicule adipeux important. En outre, la sensibilité et la spécificité de l'échographie hépatique classique demeurent très faibles comme un outil d'investigation diagnostique de première intention et dont les constatations sont médecins dépendantes.

L'échographie de contraste basée sur le principe de coupler l'échographie abdominale à l'injection intraveineuse de produit de contraste permettant de rehausser le signal du parenchyme hépatique à tous les temps du rehaussement [82] (temps artériel, portal et tardif) serait intéressant pour le diagnostic positif. Cependant, cette technique n'est pas disponible au CHU Hassan II et aucun de nos malades n'en a bénéficié.

Dans notre série l'échographie a été effectuée au préalable chez tous les malades, le tronc porte était envahi dans 46,6% des cas, l'ascite était présente dans 26,6% des cas, et elle a révélé la présence des adénopathies dans 12,3% des cas.

## 2. Tomodensitométrie:

L'exploration tomodensitométrique du foie dans le cadre du diagnostic de CHC doit comprendre quatre phases : une phase sans injection de produit de contraste et trois phases après injection de produit de contraste. L'une au temps artériel (30 à 35 secondes après le début de l'injection), une au temps portal (75 à 90 secondes) et une au temps tardif (3 minutes). La phase portale doit couvrir l'ensemble de la cavité abdominale et pelvienne afin de faire le bilan d'extension et de rechercher des signes d'hypertension portale. Une exploration thoracique devra être faite lors de la phase artérielle. Avant l'injection de produit de contraste iodé, le CHC est habituellement hypodense. Plus rarement, il apparaît isodense par rapport au parenchyme hépatique, dépisté alors sur les modifications des contours. Le nodule de CHC peut apparaître hyperdense en cas d'hémorragie intra-nodulaire récente ou lorsqu'il survient sur un foie de surcharge stéatosique.

Le diagnostic positif de CHC repose surtout sur la cinétique vasculaire de la lésion. En effet, l'une des principales caractéristiques du CHC est d'avoir une vascularisation exclusivement artérielle (tumeur hypervascularisée) [83].

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

Durant la phase portale, une hypervascularisation nodulaire peut persister mais souvent le CHC redevient isodense avec le reste du foie [84], c'est à cette phase qu'on met en évidence l'envahissement portal.

Ainsi, le CHC dans sa forme typique, même aux stades avancés, montre une hypervascularisation à la phase artérielle (wash in) suivie d'une hypodensité à la phase portale et/ou à la phase tardive. Cet aspect d'hypodensité définit le lavage lésionnel (wash out). Le lavage lésionnel est défini comme une hypodensité comparativement au parenchyme avoisinant faisant suite à une hypervascularisation artérielle, et survenant au temps portal et/ou tardif. Cela s'explique par le fait que le nodule cancéreux est vascularisé majoritairement par un flux d'origine artérielle prenant le contraste à la phase artérielle, contrairement au parenchyme sain qui a une double vascularisation (artérielle et principalement portale). A la phase portale, le nodule est moins vascularisé que le reste du foie ce qui réalise le "wash out" ou lavage du nodule. Ce wash out persiste à la phase tardive de l'injection. Cette définition est importante car elle est un des éléments clés du diagnostic non invasif de CHC selon les recommandations internationales [83,85].

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

### **3. Imagerie par résonance magnétique :**

La présentation classique du carcinome hépatocellulaire, même aux stades avancés, est celle d'une lésion hypo-intense T1, hyperintense T2, hypervasculaire à la phase artérielle avec un lavage à la phase portale ou tardive. On comprend l'importance de la qualité et du « bon timing » de l'acquisition à la phase artérielle de l'injection : les progrès techniques actuels autorisent des acquisitions en apnée, des tests bolus pour adapter le délai entre le début de l'injection et de la première

acquisition à la phase artérielle qui ne doit pas être trop précoce (un peu plus tardive que la phase purement angiographique artérielle hépatique). Les sensibilité et spécificité de l'IRM sont très variables d'une étude à l'autre, dépendent bien sûr de la taille des lésions détectées, mais aussi de l'élément de référence (simple suivi ou pièce d'hépatectomie totale) : ainsi pour les nodules de plus de 2 cm, la sensibilité de l'IRM varie entre 90 et 100 %, et entre 50 et 80 % pour les lésions de 2 cm ou moins [86,87]. Cette sensibilité peut être améliorée par l'utilisation conjointe de gadolinium et de microparticules ferriques, pour augmenter le contraste entre le parenchyme hépatique dont le signal est abaissé par captation du fer et le carcinome hépatocellulaire rehaussé par l'injection [88].

L'imagerie de diffusion est actuellement intégrée comme technique de routine dans l'exploration des pathologies hépatiques : elle a fait ses preuves pour la détection des lésions secondaires hépatiques, avec une sensibilité qui est proche de l'IRM avec perfusion de produits de contraste spécifiques [88]. Sa place exacte dans l'exploration des foies de cirrhose et de leurs nodules reste encore à définir, mais semble prometteuse, les carcinomes hépatocellulaires apparaissant hyperintenses par rapport au parenchyme avoisinant dans plus de 90 % des cas, avec une possible relation entre l'intensité de leur signal en diffusion et leur grade histopathologique.

– Scanner ou IRM ?

Les sensibilités de détection de ces deux examens sont assez voisines. En cas de doute, si le caractère hypervasculaire ou le « lavage » ne sont pas évident, on peut s'aider d'autres signes en IRM pour suspecter la malignité : hyperintensité T2, et maintenant hyperintensité en diffusion... enfin, chaque fois que l'on est en présence d'anomalies de surcharge hépatique (stéatose), l'exploration hépatique par IRM apportera une meilleure différence de contraste entre le parenchyme hépatique sous-jacent pathologique et les nodules présentés. En revanche, chez un patient qui

a du mal à tenir l'apnée, ou en présence d'une décompensation ascitique marquée, il faudra préférer une exploration scanographique, plus rapide, et qui n'est pas sujette aux artefacts de mouvements de l'ascite [87].

Dans notre étude, toutes les tumeurs avaient un diamètre supérieur à 20mm, le diagnostic a été posé grâce à l'angio-TDM seule dans 86,6% des cas et à l'association de l'angio-TDM et l'angio-IRM dans 13,4 %. Ces chiffres sont en concordance avec les données de la littérature qui confirment que l'association TDM-IRM est rarement réalisée pour les tumeurs supérieures à 20 mm car un seul examen suffit dans 90 à 100% des cas pour poser le diagnostic [83,87].

**Tableau N°13** : Sensibilité de la TDM et revue de littérature [83].

Série	Nombre de patients avec lésions >2cm	Sensibilité pour des lésions >2cm
Lim et coll. 2000	11	9/11 (82%)
Rode et coll. 2001	1	1/1 (100%)
De Lédinghen et coll.2002	12	11/12 (92%)
Burrel et coll.2002	24	24/24 (100%)
Valls et coll.2004	47	44/47 (94%)
Notre série	15	13/15 (86,6%)

**Tableau N°14:** sensibilité de l'IRM et revue de littérature [87].

Séries	Nombre de cas avec des lésions > 2cm	Sensibilité pour des lésions > 2cm
Rode et coll. 2001	1	1 / 1 (100%)
De Lédinghen et coll. 2002	12	12 / 12 (100%)
Burrel et coll. 2003	25	25 / 25 (100%)
krinsky et coll. 2002	25	25 / 25 (100%)
Bhartia et coll. 2003	11	10 / 11 (91%)
Notre série	2	2 / 2 (100%)

## VI. Données anatomopathologiques :

### 1. La ponction biopsie du foie (PBF) :

#### 1.1. Intérêt :

La PBF est le seul examen permettant d'apprécier l'ensemble des lésions anatomiques du foie lui conférant à la fois un rôle dans le diagnostic de la maladie hépatique et une valeur pronostique en évaluant sa sévérité. Elle permet de confirmer le diagnostic de CHC dans 60% à 80% des cas, et d'évaluer le pronostic en étudiant le parenchyme non tumoral sur lequel il survient.

#### 1.2. Technique :

Le prélèvement peut être effectué par diverses méthodes, et la nature du geste technique est liée principalement au type de pathologie hépatique (maladie diffuse ou lésions focales) et à l'état clinico-biologique du patient. La ponction biopsie transpariétale échoguidée reste la technique la plus utilisée en pratique courante. On peut aussi utiliser la Ponction-aspiration transpariétale à l'aiguille fine [89].

Les modalités de réalisation doivent suivre une procédure très précise, comprenant l'information du malade, le respect des contre-indications, le repérage préalable par échographie, une aiguille adaptée à la pathologie [89].

### 1.3. Les contre indications de la PBF transpariétale :

- Les troubles de la coagulation : TP<50%, et/ou un taux de plaquettes<60000/mm, un allongement isolé de TCA.
- Cholestase avec dilatation des voies biliaires [90].
- L'angiocholite et les anastomoses bilio-digestives [90].
- L'ascite.
- Les kystes parasitaires.
- Le foie cardiaque.
- L'amylose.
- L'impossibilité de disposer d'une transfusion sanguine.

### 1.4. Les limites :

La fiabilité de la biopsie est loin d'être satisfaisante, avec un risque de faux négatifs et faux positifs important. Ainsi, en utilisant l'aspect du foie comme critère de jugement de cirrhose, le pourcentage de faux positifs de la biopsie oscille entre 1 et 50 % [91].

### 1.5. Les résultats :

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

L'étude anatomopathologique de la pièce obtenue, permet de faire le diagnostic de CHC qui est généralement facile lorsque la tumeur est volumineuse. Pour les petits CHC bien différenciés, ils sont de diagnostic délicat, mais certains caractères permettent de les distinguer des macronodules de régénération. Pour les



CHC peu différenciés, à cellules claires, c'est la recherche de bile, inconstante, qui est spécifique de la nature hépatocytaire. L'histologie permet aussi de préciser le type de CHC et de préciser le grade de différenciation tumorale (grade d'Edmondson) [89].

## 2. Histologie :

### 2.1 Généralités

Sur le plan histologique, le CHC est une prolifération tumorale épithéliale maligne dont les cellules tumorales ressemblent morphologiquement et fonctionnellement à des hépatocytes. La prolifération peut prendre un aspect trabéculaire ou tubulaire dans les formes bien ou moyennement différenciées ; la prolifération est plutôt d'aspect anarchique avec parfois une fibrose associée dans les formes plus indifférenciées [92].

### 2.2 Macroscopie :

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

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

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

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

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

Le type diffus : multiples nodules de 0.5 à 1cm de diamètre, répartis dans le foie cirrhotique et ne fusionnant pas. La tumeur, de diagnostic difficile en macroscopie, remplace les nodules de régénération [93].

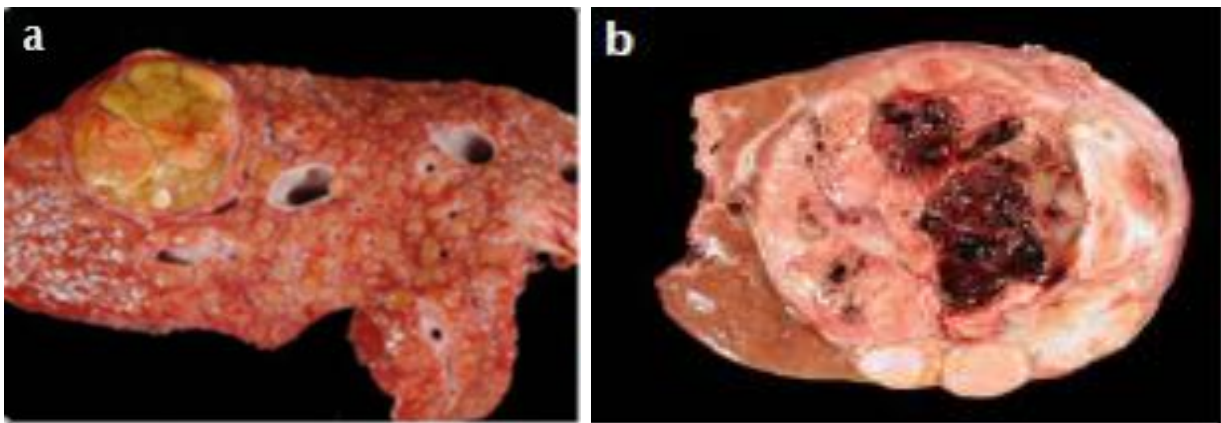


Figure N°21 : Aspects macroscopiques de CHC : [93]

a :Type expansif sur foie de cirrhose.

b :Type expansif sur foie sain

### 2.3 Microscopie :

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

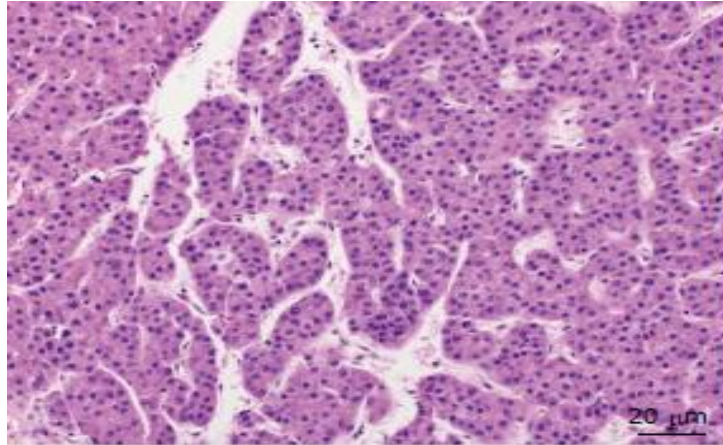
#### 2.3.1 L'architecture :

L'architecture permet de décrire :

##### a. Un type trabéculaire ou sinusoidal :

Les cellules tumorales sont disposées en lames d'épaisseur variable de 1 à 10 assises cellulaires, séparées par des sinusoides limitées par un endothélium aplati

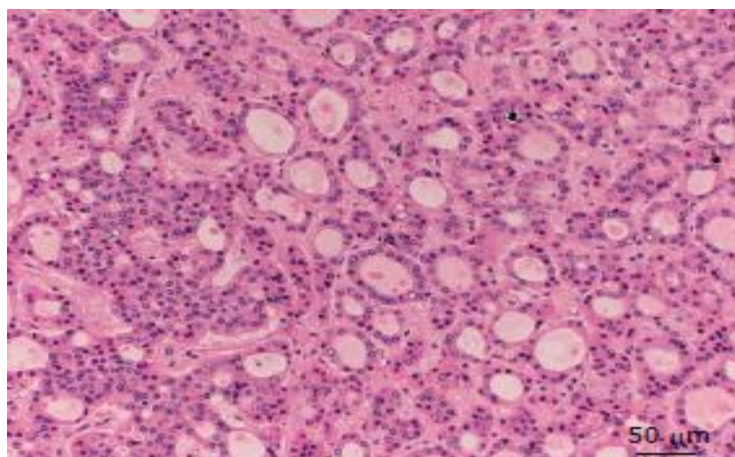
dépourvu d'éléments kupfferiens. Certaines sinusoides sont parfois très dilatées et les cellules tumorales se disposent autour en rosettes, donnant un faux aspect de glande [94].



**Figure N°22** : Aspect histologique d'un CHC avec une architecture trabéculaire [96].

**b. Un type pseudo-glandulaire ou acineux ou adénoïde :**

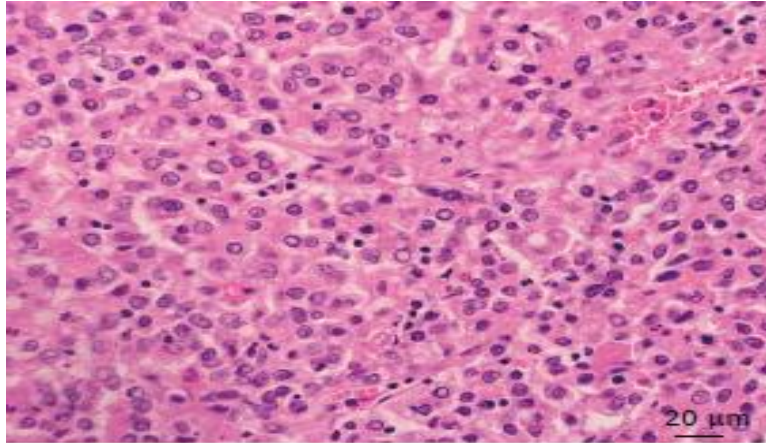
Il existe un grand nombre de structures granuliformes. Qui peuvent être représentées par les dilatations sinusoidales, Les dilatations canaliculaires, qui peuvent ou non contenir de la bile, des nécroses au sein de massifs compacts de cellules hépatiques [95].



**Figure N°23**: Aspect histologique d'un CHC avec une architecture pseudo-glandulaire [96].

**c. Un type compact :**

La structure trabéculaire de base est difficile à mettre en évidence, les sinusoides étant comprimés et peu visibles [94,95].



**Figure N°24 :** Aspect histologique d'un CHC avec une architecture compacte [96].

**d. Un type squirrheux :**

Le stroma est très développé, fibreux, dur. De telles lésions sont parfois difficiles à distinguer d'un cholangiocarcinome ou d'une métastase [94].

**2.3.2 La cytologie :**

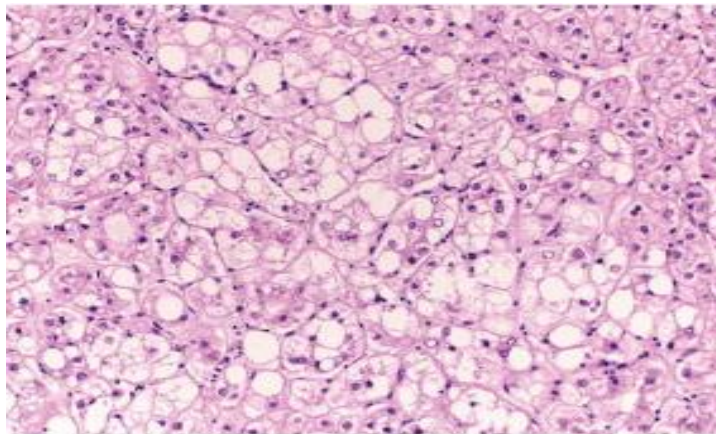
La cytologie permet de décrire :

**a. Le type commun :**

Les cellules tumorales ressemblent à des hépatocytes ou le degré de différenciation est variable, avec un aspect polygonal des contours cellulaires, un cytoplasme abondant, éosinophile, granuleux, renfermant parfois des granules biliaires. Les noyaux sont centraux, nucléolés, avec un rapport nucléocytoplasmique augmenté. La présence de bile doit être recherchée soigneusement et signe la nature hépatocytaire de la tumeur. [94,95]

**b. Des types particuliers sont souvent associés dans une même tumeur :****b.1. Les cellules claires :**

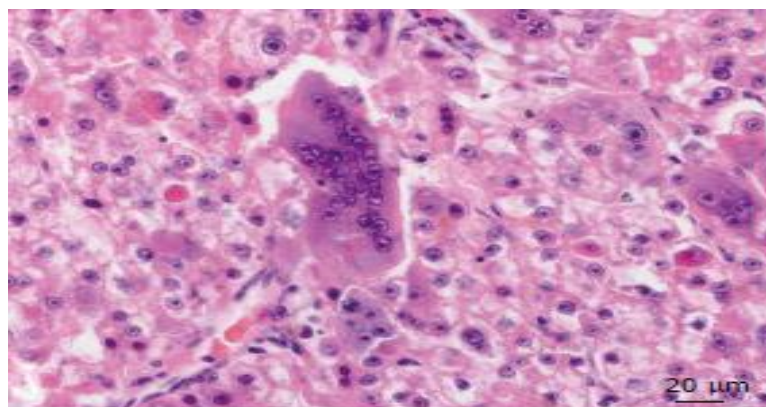
Riches en glycogène posant des problèmes de diagnostic différentiel avec un adénocarcinome à cellules claires du rein, sur biopsie. Sur pièce opératoire il importe de multiplier les prélèvements afin de rechercher un contingent plus typique ou une sécrétion biliaire.



**Figure N°25 :** Aspect histologique d'un CHC à cellules claires [96].

**b.2. Les cellules géantes ou pléomorphes :**

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



**Figure N°26 :** Aspect histologique d'un CHC à cellules géantes [96].

**b.3. Les cellules oncocytaires, ou oxyphiles granuleuses :**

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

**b.4. Les cellules sarcomatoïdes ou fusiformes ou pseudo-sarcomateuses :**

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

**2.3.3 Formes particulières :**

Trois formes méritent d'être individualisées :

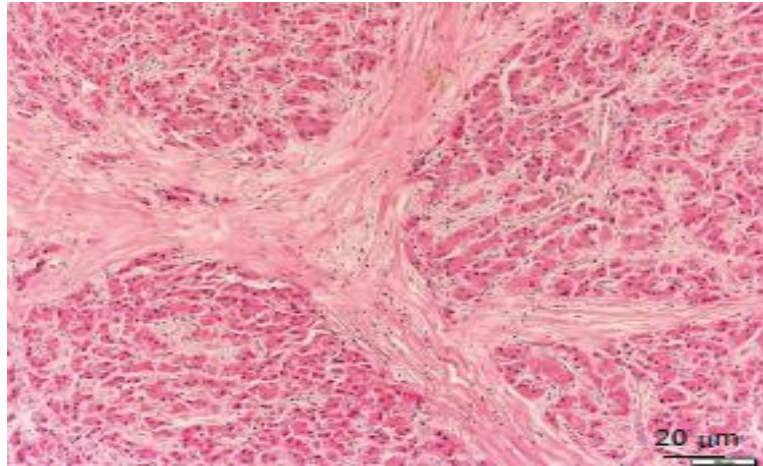
**a. Le CHC encapsulé :**

De 3 à 5cm de diamètre, de croissance lente, entouré d'une capsule, sans envahissement vasculaire, peu remanié et bien différencié [94].

**b. Le carcinome fibrolamellaire :**

Il est très rare, touche les sujets jeunes, croît lentement, n'envahit pas les veines, survient sur un foie non cirrhotique. Il a un aspect macroscopique particulier : tumeur compacte, blanchâtre, ferme, lobulée, bien limitée sans être encapsulée. Sur le plan histologique cette tumeur est très particulière : les cellules tumorales se disposent en massifs ou en petites travées, avec parfois des formations pseudo-glandulaires, qui sont séparés par des lames épaisses de collagène hyalinisé qui peut renfermer des calcifications. On peut voir des canalicules biliaires et de la bile. Les cellules tumorales sont grandes, éosinophile,

renferment des mitochondries ; des corps pâles, de même que des corps de Mallory [94,97].



**Figure N°27:** Aspect histologique d'un CHC fibrolamellaire [96].

**c. Le CHC pédiculé :**

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

**d. Classifications :**

Pour le staging histopathologique des CHC, on utilisera la classification Edmondson et Steiner qui décrit quatre grades, en fonction de l'intensité de la dédifférenciation et des atypies mais son utilisation à visée pronostique ou thérapeutique n'a pas été démontrée. Actuellement, l'Organisation Mondiale de la Santé propose de classer les CHC en tumeurs bien, moyennement et peu différenciées : CHC bien différencié correspond globalement au grade 1 ou 2 d'Edmondson, moyennement différencié au grade 3 et peu différencié au grade 4 [98].

Il convient de noter que dans la plupart des CHC, et surtout dans ceux de grande taille, plusieurs grades ou degrés de différenciation peuvent être associés [98].

**Tableau N°15** : Classifications histologiques des CHC [98].

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

Dans notre série, la ponction biopsie du foie a été réalisée chez tous les patients. La preuve histopathologique du CHC a été confirmée chez 13 (86,6%), 2 biopsies étaient non concluantes, le diagnostic a été posé sur les données de l'imagerie et le taux élevé de l'AFP. Les types histologiques les plus rencontrés étaient le carcinome hépatocellulaire moyennement différencié (8 cas) et bien différencié (5 cas).



**Tableau N°16** : Classifications histologiques du CHC selon les différentes études.

Séries	Nombre	Nombre de PBH	GI	GII	GIII	GIV
Egypte 2013 [16]	1313	205	31,7%	44,9%	18,5%	4,9%
Tunisie2012 [20]	111	8	50%	50%	-	-
Algérie 2016 [17]	196	73	1,4%	72,6%	26%	-
Fès 2018 [18]	102	12	58,33%	16,66%	25%	

## VII. Bilan d'extension et préthérapeutique :

Les décisions thérapeutiques du CHC avancé doivent être élaborées en RCP en tenant compte de ces trois critères :

- L'état du foie non tumoral
- L'état général du patient
- L'extension tumorale

### 1. Evaluation du foie non tumoral :

Le diagnostic de la cirrhose repose sur :

- des critères cliniques : le foie est généralement ferme ou dur à bord inférieur tranchant et il existe souvent des signes d'HTP à type de splénomégalie, circulation veineuse collatérale abdominale, ascite et hémorragie digestive. Des signes d'insuffisance hépatocellulaire (IHC) peuvent aussi exister à savoir l'asthénie, la présence de signes cutanés tels l'ictère et les angiomes stellaires et des signes localisés aux mains tels que l'érythroïse palmaire, l'hippocratisme digital, la leuconychie et l'asterixis.

- des critères biologiques tels que la thrombopénie, l'hypoalbuminémie, la baisse des facteurs de coagulations (TP, facteur V), la cytolyse hépatique, et l'électrophorèse des protéines sériques montrant une augmentation des Ig A (cirrhose alcoolique) ou un bloc bêta-gamma.

- des critères endoscopiques tels que les varices oesophagiennes et des critères morphologiques (dysmorphisme hépatique et signes d'hypertension portale à l'échographie ou au scanner).

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

L'évaluation de la gravité et de l'activité de la cirrhose repose donc sur :

- Le bilan clinique et paraclinique complet.
- La détermination du score de Child-Pugh.

- Ponction biopsie du foie tumoral :

Elle n'est pas systématique dans le bilan pré-thérapeutique ; elle n'est indiquée que lorsque le diagnostic de CHC n'est pas évident après évaluation clinique, biologique et morphologique et son indication dépend particulièrement de l'orientation thérapeutique.

La biopsie hépatique percutanée à l'aiguille, écho ou scano-guidée, doit être pratiquée après avoir informé le patient sur son intérêt, évaluer le rapport bénéfice / risque et d'en éliminer les contre-indications (type: troubles de coagulation, anomalies des voies biliaires et présence d'ascite...) [99].

## **2. Evaluation de l'état général du patient et du terrain :**

- L'état général et d'activité doit être évalué (grade OMS) (annexe 2) ;
- Les comorbidités liées au terrain doivent être recherchées ;
- Si une chimio-embolisation par doxorubicine est envisagée, une échocardiographie doit être effectuée.
- Les contre-indications au sorafénib doivent être recherchées ;
- Les éléments constitutifs du syndrome dysmétabolique (HTA, diabète, dyslipidémie) et ses complications (en particulier les coronaropathies), doivent être recherchés car fréquemment associés au CHC et sources possibles de difficultés dans la prise en charge ;

## **3. Bilan d'extension:**

Ce bilan comporte deux objectifs :

- Le premier est d'évaluer l'extension locorégionale à savoir le volume de la tumeur (taille et nombre), l'extension locale à l'un ou aux deux lobes hépatiques, l'extension vasculaire (branches et tronc porte). Pour ce faire, l'échographie reste l'examen essentiel. La TDM thoraco-abdominale avec injection permet de préciser la morphologie tumorale, la vascularisation portale et sus-hépatique, l'existence ou non de localisations ganglionnaires ou viscérales. L'échodoppler peut être utile pour préciser l'état du flux portal ou sus-hépatique. L'IRM peut être utile si le scanner ne permet pas suffisamment de caractériser le nodule ou l'extension tumorale.

-Le deuxième objectif est d'évaluer l'extension générale à savoir un examen physique des aires ganglionnaires à la recherche d'un ganglion de Troisier, une radiographie du thorax à la recherche de métastases pulmonaires ; une TDM thoracique si la radiographie revient anormale. De même une scintigraphie osseuse peut être réaliser en cas de signe d'appel à type d'algies osseuses, tumeur osseuse, fracture spontanée, compression médullaire avec paraplégie spasmodique [99].

Un bilan d'extension locorégional et à distance complet (TDM TAP, échodoppler, et parfois si nécessaire : scintigraphie osseuse ...) a été pratiqué chez tous les patients de notre série.

## VIII. Classifications pronostiques :

Le pronostic du carcinome hépatocellulaire est dans l'ensemble mauvais, surtout aux stades avancés et en présence d'une cirrhose sous-jacente. De nombreux auteurs ont cherché à établir des classifications pronostiques dans le but d'orienter le traitement. Ces classifications ont plusieurs objectifs : l'évaluation du pronostic initial et la sélection des patients pouvant bénéficier d'un traitement à visée curative susceptible d'améliorer leur survie. Enfin, dans le cadre des essais thérapeutiques, elles permettent en prédisant la survie spontanée, l'inclusion de groupes de patients homogènes et ainsi d'éviter des biais de sélection [100].

Pour estimer correctement le pronostic du carcinome hépatocellulaire, 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 carcinome hépatocellulaire est très variable même en l'absence de traitement spécifique. 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 [100].

De nombreuses études multifactorielles ont cherché à trouver des facteurs pronostiques de la survie des malades porteurs d'un carcinome hépatocellulaire. Elles ont été effectuées sur des populations dont la médiane de survie est très variable. Les facteurs mis en évidence sont en rapport avec l'état de la fonction hépatique, l'état général du patient et l'extension tumorale. Ils peuvent d'ailleurs être communs à plusieurs classifications. Les plus récentes ont été effectuées sur des cohortes importantes et ont mis en évidence des facteurs pronostiques à l'aide d'analyse multivariée [100].

Les principales classifications qui ont été proposées sont :

## **1. La classification de Child–Pugh :**

La classification de Child–Pugh n'est pas une classification de survie des carcinomes hépatocellulaires. Toutefois certains de ces facteurs ont été inclus dans la majorité des stadifications. Elle a été élaborée en 1973 pour apprécier la survie des malades ayant une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes. Elle est basée sur la présence ou non d'une encéphalopathie, sur l'existence d'une ascite, la bilirubinémie, le taux de prothrombine et l'albuminémie [101].

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

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

**Tableau N°17** : Classification de Child-Pugh [101].

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

Dans notre série, 4 patients ont été classés A5 (soit 26,6%) ; 6(soit 40%) classés A6 ; 3 (soit 20%) classés B7 ; 01 (soit 6,6%) classé B8 et 2(soit 13,3%) classés B9. Ces résultats concordent parfaitement avec ceux de l'étude BRIDGE et ceux de l'expérience du service de gastrologie de Fès, par contre ils sont différents des résultats des études égyptienne et tunisienne qui ont été prédominés par les patients avec un stade Child A suivi par le stade Child B.

**Tableau N°18:** Classification Child Pugh des patients dans la littérature.

Séries	Nombre	Child Pugh			
		A	B	C	
Egypte 2013 [16]	1313	39,5%	44,2%	16,3%	
Tunisie 2012[20]	111	37,9%	45,1%	17%	
BRIDGE 2015[66]	Amérique du nord	2326	71%	23%	6%
	Europe	3673	72%	25%	3%
	Asie	12031	86%	12,5%	1,5%
Algérie 2016[17]	196	47,2%	29,1%	23,6%	
Marrakech 2017[19]	76	20%	31%	38,1%	
Fès 2018 [18]	102	62%	36,3%	1%	
Notre étude	15	60%	40%	-	
Notre série					

## 2. Classification de l'okuda :

La classification d'Okuda , établie en 1985 à partir de 850 cas de carcinome hépatocellulaire, a étudié la valeur pronostique des facteurs suivants : le volume tumoral, la présence d'ascite, la bilirubinémie et l'albuminémie. La cohorte avait une médiane de survie globale de 4,1 mois. Les auteurs ont montré des médianes de survie statistiquement différentes entre le stade I (11,5 mois), le stade II (3 mois) et le stade III (0,9 mois) [102].

**Tableau N°19 :** Classification d'Okuda. [102]

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

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

### 3. Classification BCLC :

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 [103].

Les auteurs ont donc défini quatre stades :

- Le stade A est dit précoce. Le stade A1 est défini par une tumeur unique de moins de cinq centimètres, sans hypertension portale et sans anomalie de la bilirubinémie. Les stades A2 et A3 sont caractérisés par une tumeur unique de moins de 5 centimètres accompagnée d'une hypertension portale associée soit à une bilirubinémie normale (stade A2) soit à une hyperbilirubinémie (stade A3). L'hypertension portale est définie par les auteurs par l'existence de varices oesophagiennes ou d'une splénomégalie avec une thrombopénie ( $< 100\ 000$  plaquettes/mm<sup>3</sup>) ou un gradient de pression veines sus-hépatiques/veine porte supérieur à 10 mmHg. Le stade A4 est défini par l'existence de moins de 3 nodules de moins de 3 centimètres associés à une cirrhose Child-Pugh A.

- Le stade B (stade intermédiaire) est caractérisé par une tumeur multinodulaire chez des malades possédant un état général conservé.

- Le stade C (stade avancé) est caractérisé par la présence d'au moins un des quatre facteurs de mauvais pronostic chez les patients porteurs d'un carcinome hépatocellulaire non chirurgical déterminés lors d'un essai prospectif conduit par le groupe BCLC. Ces facteurs sont l'existence d'une altération de l'état général, du statut patient à 1 ou 2, d'une thrombose porte ou des métastases.

- Les patients au stade terminal sont dits D.



**Tableau N°20:** classification de Barcelone (BCLC) [103].

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

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

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux CHC de stades intermédiaires (stade B) et avancé (stades C et D). Ainsi parmi les malades inclus, 2 malades (13,3%) ont été diagnostiqués à un stade intermédiaire B, 11 malades (73,3%) à un stade avancé C et 2 malades (13,4%) à un stade terminal D.

**Tableau N°21** : Classification BCLC des patients dans la littérature.

Séries		Nombre	BCLC			
			A	B	C	D
Egypte 2013 [16]		1313	47,9%	24,6%	11,3%	16,2%
Tunisie 2012[20]		111	15,8%	18,8%	33,5%	31,7%
BRIDGE 2015[66]	Amérique du nord	2326	37%	10%	42%	11%
	Europe	3673	30%	11%	51%	8%
	Asie	12031	58,3%	13%	27,3%	1,3%
Algérie 2016[17]		196	25,3%	25,9%	25,9%	22,8%
Marrakech 2017[19]		76	13,1%	10,5%	21%	50%
Fès 2018 [18]		102	57,8%	1%	35,2%	5,8%
Notre étude		15	-	13,3%	73,4%	13,4%

#### 4. La classification CLIP :

Sa capacité discriminative a été démontrée par de nombreuses études prospectives et rétrospectives dans des populations italiennes, canadiennes et japonaises. Cette classification semble plus apte à distinguer les malades à un stade précoce où un traitement curatif est possible, son utilisation dans les CHC avancés a peu d'intérêt [104].

En analyse multivariée, les facteurs indépendants prédictifs de la survie étaient le stade de Child-Pugh, la morphologie et l'extension tumorale, le taux d'alpha-fœto-protéine et la présence d'une thrombose portale. Cette classification a été validée de façon interne et également au cours de plusieurs études prospectives [104].

**Tableau N°22:** Classification CLIP [104] .

Points	0	1	2
Classe de Child–Pugh	A	B	C
Morphologie tumorale	Nodule unique et $\leq 50\%$	Nodules multiples et $\leq 50\%$	Massif ou $> 50\%$
AFP (g/L)	$< 400$	$\geq 400$	
Thrombose portale	Non	Oui	

## 5. La classification TNM:

La classification TNM a été révisée en 1997, elle ne tient compte que des caractéristiques tumorales. L'évaluation de la taille tumorale (T1 à T4) est basée sur le nombre et la localisation des nodules, la taille du plus grand nodule et la présence d'une invasion soit vasculaire, soit d'un organe de voisinage. Les critères pour le statut ganglionnaire et métastatique (N et M) sont identiques à ceux des autres tumeurs solides (voir annexes) [105].

Cette classification paraît peu appropriée pour guider l'indication thérapeutique dans les CHC avancés car elle ne tient pas compte de la fonction hépatique du malade.

## IX. Prise en charge :

La prise en charge du carcinome hépatocellulaire dépend essentiellement de la classification de Barcelone. En effet, un traitement curatif ne peut être proposé qu'aux malades ayant un CHC précoce. Dans le cas de CHC avancé, notamment le cas des CHC dans ce travail, le traitement est palliatif avec comme objectif

principal l'amélioration de survie non seulement en durée, mais également en qualité, sans aggraver l'évolution de la cirrhose.

Jusqu'à 2018, les seuls traitements qui ont montré une efficacité dans le cas de CHC avancé étaient la chimio-embolisation et le Sorafénib. Depuis quelques mois d'autres molécules ont rejoint l'arsenal thérapeutique suite à leur bénéfice sur la survie.

## **1. Moyens thérapeutiques:**

### **1.1. La chimio-embolisation :**

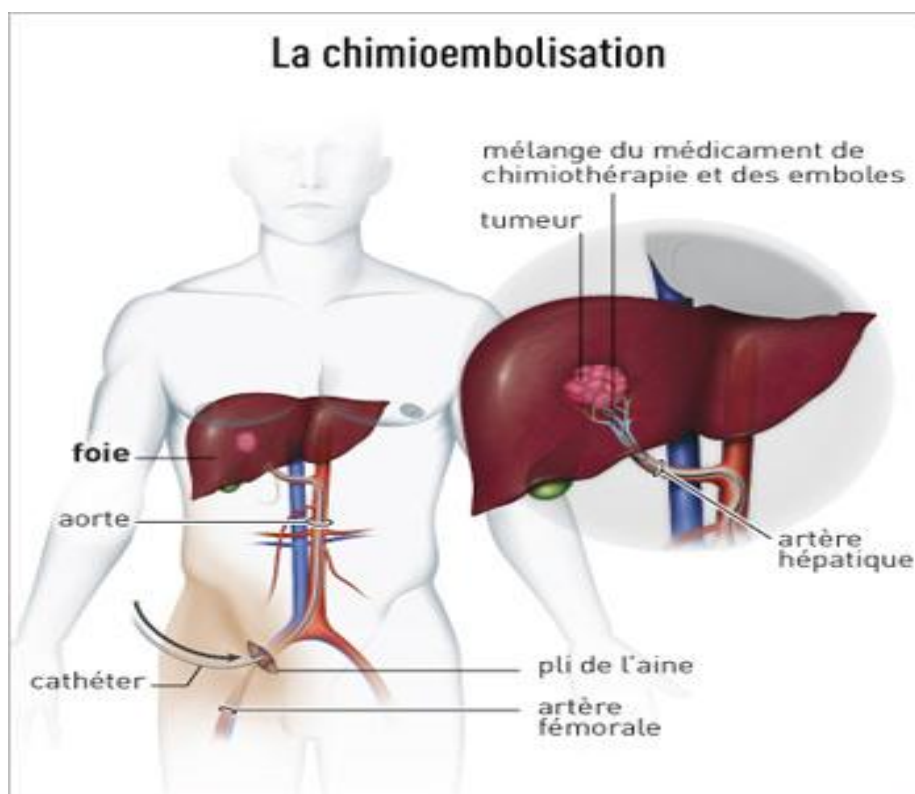
La vascularisation du CHC est à 99% artérielle et 1% portale, d'où le rationnel de cette technique qui consiste en l'injection intra-artérielle tumorale d'une chimiothérapie et d'un vecteur suivie d'une embolisation afin de « piéger » le produit de chimiothérapie au sein de la tumeur. C'est le traitement palliatif le plus utilisé dans le traitement des CHC.

Comparativement à une simple embolisation, il a été prouvé qu'une chimio-embolisation (CE) augmente significativement la survie chez les patients ne pouvant être traités de manière curative, avec un bénéfice de survie évalué à 20-30% sur 2 ans [106,107].

Les patients concernés par ce type de traitement sont les patients stade B de BCLC : en bon état général, avec une fonction hépatique conservée (CHILD-PUGH A ou B7) et un CHC évolué non métastatique sans thrombose portale tronculaire. En pratique, il s'agit surtout de tumeurs multi-nodulaires, hors critères de transplantation hépatique chez des patients asymptomatiques. Elle peut également être utilisée en traitement d'attente d'une transplantation hépatique lorsque les traitements à visée curative ne sont pas réalisables et dans certaines situations, afin d'essayer d'effectuer un « down-staging » des lésions, c'est à dire essayer de

diminuer le volume tumoral afin de rendre accessible le patient à un traitement curatif tel qu'une transplantation hépatique.

L'injection de la chimiothérapie se fait lors d'une artériographie classique par voie fémorale, de manière la plus sélective possible afin d'épargner le foie non tumoral (figure 28). Elle doit viser l'artère nourricière de la tumeur. Une hospitalisation de quelques jours est nécessaire afin de prévenir et traiter un éventuel syndrome post-embolisation (douleurs, fièvre, nausées etc).



**Figure N°28** : Technique de chimio-embolisation.

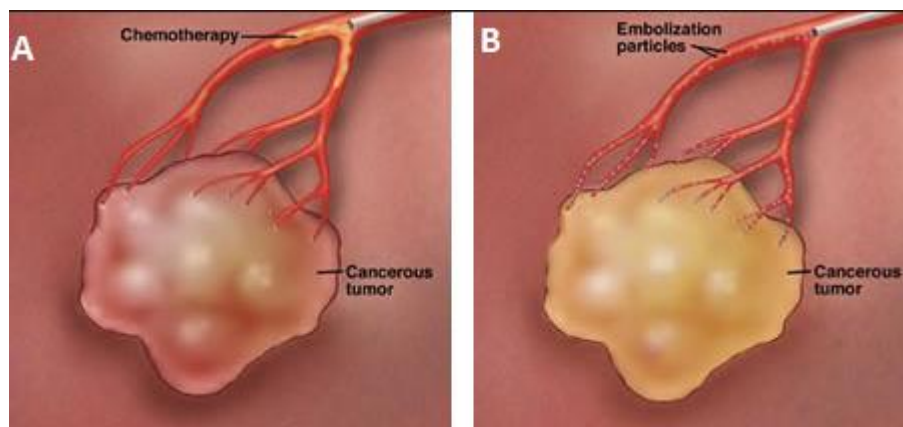
Il existe différents produits de chimiothérapie (doxorubicine, cisplatine, épirubicine, mitomycineC), la plus utilisée étant la doxorubicine (36%). Il n'existe pas d'essai comparatif d'efficacité entre ces drogues.

Néanmoins, l'idarubicine semble être une drogue plus efficace. Sa forte lipophilie permettrait un passage important de barrière transmembranaire et donc une concentration intra-cellulaire plus importante [108].

Deux types de vecteurs sont actuellement utilisés : le lipiodol, principalement, et depuis quelques années, les billes chargées (drug eluting beads).

Le lipiodol est une huile saturée en iode dotée d'une sélectivité vasculaire importante. Bien qu'injectée en intra-artériel, il existe un passage artério-portal du lipiodol à travers les plexus péri-biliaire, agissant comme effet préventif type marge de résection [109].

Les billes chargées sont des microparticules chargées de chimiothérapie permettant un relargage progressif de la drogue, un passage systémique moindre, une meilleure tolérance et une meilleure sélectivité.



**Figure N°29** : Chimio-embolisation : A conventionnelle. B par billes chargées.

Cependant, la comparaison de ces deux vecteurs (billes et lipiodol) a montré qu'il n'existe pas de différence significative en termes de réponse objective et d'efficacité, hormis chez les patients « fragiles » : performans status (PS) 1, avec une fonction hépatique altérée : CHILD PUGH B, les formes bi-lobaires et les récives [109]. Mais, de manière plus récente, l'équipe de Barcelone a rapporté des données de survie de 50% à 4 ans, comparables aux séries chirurgicales, chez 104 patients « sélectionnés » traités par chimio-embolisation aux billes chargées. Parmi ces 104 patients « sélectionnés », 41 avaient un CHC stade A (précoce) et 63 stade B de BCLC

(intermédiaire), la cirrhose était parfaitement compensée (CHILD A ou B7), et tous étaient en excellent état général (PS 0) [110].

Les techniques de CE actuelles visent de plus en plus d'hyperselectivité afin de mieux concentrer les drogues et de diminuer les effets secondaires. Ainsi, pour les formes multifocales bi-lobaires, il est préférable de traiter les deux lobes en deux temps séparés.

La chimio-embolisation lipiodolée (CEL) reste un traitement palliatif du CHC, car elle apporte rarement une réponse complète, évaluée, en imagerie à 39% de réponse objective et 0% de réponse complète [110] et sur une étude d'explant hépatique à 16,7% de nécrose complète [111].

Ceci fait que ce traitement est rarement unique, plusieurs « cures » sont souvent réalisées. Les experts ont jugé raisonnable de proposer des modalités de re-traitement basées sur la tolérance et l'efficacité. L'appréciation de l'efficacité repose sur l'imagerie réalisée 4 à 6 semaines après le traitement. A la différence des autres tumeurs solides, l'efficacité n'est pas évaluée par la diminution en taille de la tumeur mais sur la présence ou non d'un résidu tumoral hypervascularisé et sa taille. Une fixation lipiodolée complète serait associée à un meilleur pronostic et une excellente réponse histologique [112]. En cas de progression ou d'insuffisance de traitement, une nouvelle chimio-embolisation pourra licitement être proposée en fonction de la tolérance de celle-ci. En cas de réponse tumorale, une surveillance est préconisée et un re-traitement en cas de nouvelle progression.

Les contre-indications absolues de la chimio-embolisation sont les suivantes :

- Insuffisance rénale (Clairance de la créatinine < 30ml/min)
- Thrombose portale tronculaire ou étendue sur  $\geq 3$  segments hépatiques (risque d'ischémie hépatique)
- Anastomoses bilio-digestives (risque septique).

Les contre-indications relatives sont les suivantes :

- Dilatation des voies biliaires (risque d'hypoperfusion portale)
- Incontinence papillaire (risque septique)

Elle peut se compliquer de décompensations hépatiques telles que : insuffisance hépato-cellulaire (13,6%), encéphalopathie hépatique (3,6%), ascite (14,7%), d'hémorragie digestive (4,5%), d'insuffisance rénale (1,2%), d'abcès hépatique (1,2%). La mortalité dans les 30 jours est de 2,5%.

Dans notre série 2 patients (13,4%) ont bénéficié de la chimio-embolisation classique dite lipiodolée sélective.

**Tableau N°23** : Données de la littérature sur la survie des patients traités par CEL.

Série	Nombre de cas	Survie		
		1 an	2 ans	3 ans
Algérie 2016 [17]	32	45,8%	27,8%	27,8%
Fès 2018 [18]	45	86%	48%	48%
Notre série	2	100%	-	-

## 1.2. La radio-embolisation à l'Yttrium 90 :

L'Yttrium90 est un radioélément, émetteur  $\beta^-$ , qui dès qu'il est relargué au sein du tissu hépatique, irradie jusqu'à 10 mm autour de chaque bille. L'objectif est une délivrance, par voie artérielle, par irradiation locale très intense, d'une dose de 100Gy au CHC tout en préservant le parenchyme non tumoral. Deux produits sont actuellement utilisés : soit sous forme de microsphères de verre de 20-30 $\mu$ m (Thérasphère®), peu emboligène, soit sous forme de microsphères de résine de 20-60 $\mu$ m (SIR-Sphères®), plus emboligène.



Le traitement par Yttrium90 est cependant un traitement fastidieux, nécessitant une préparation attentive et deux hospitalisations successives.

Pendant la première hospitalisation seront réalisés : un repérage artériel scanographique, une quantification du volume tumoral à traiter, une artériographie permettant la vaso-occlusion des pédicules tumoraux à destinée extra-hépatique (classiquement artère gastrique droite, artère gastro-duodénale etc) et le repérage par gamma-caméra après injection de Tc99m des shunts extra-hépatiques notamment hépto-pulmonaires et un calcul de dose nécessaire.

Le traitement en lui-même n'est délivré que 15 jours plus tard lors de la 2ème hospitalisation, en chambre plombée. Une nouvelle artériographie est réalisée permettant l'injection intra-artérielle très lente, sur environ une heure, de l'Yttrium.

En termes de survie, la radio-embolisation apporte des résultats comparables à la chimio-embolisation. Une étude comparative a été menée chez des patients éligibles et à une chimio-embolisation et à une radio-embolisation, avec des résultats en termes de survie similaires pour les deux traitements. Néanmoins, il existait un avantage pour la survie sans progression dans le groupe traité par Yttrium [114].

Cependant, à l'inverse de la chimio-embolisation, ce traitement peut être réalisé en présence d'une thrombose portale tronculaire.

La radio-embolisation s'adresse donc à :

- Des patients stade B de BCLC mauvais candidats pour une chimio-embolisation
- Des patients stade C de BCLC contre-indiqués à une CE en raison d'une thrombose portale (cependant le pronostic semble moins bon) [115].
- Des patients progressant après chimio-embolisation ou Sorafénib.

La limite de ce traitement est le CHC infiltrant avec un envahissement majeur, supérieur à >70% du volume hépatique [115].

Le principal risque encouru, à ne pas méconnaître, est la toxicité radio-induite sur le reste du foie : maladie veino-occlusive, cholestase à voies biliaires fines.

Cette technique de radio-embolisation n'est pas disponible à l'heure actuelle dans notre CHU, aucun de nos patients n'a pu en bénéficier.

### 1.3. Le traitement antiangiogénique:

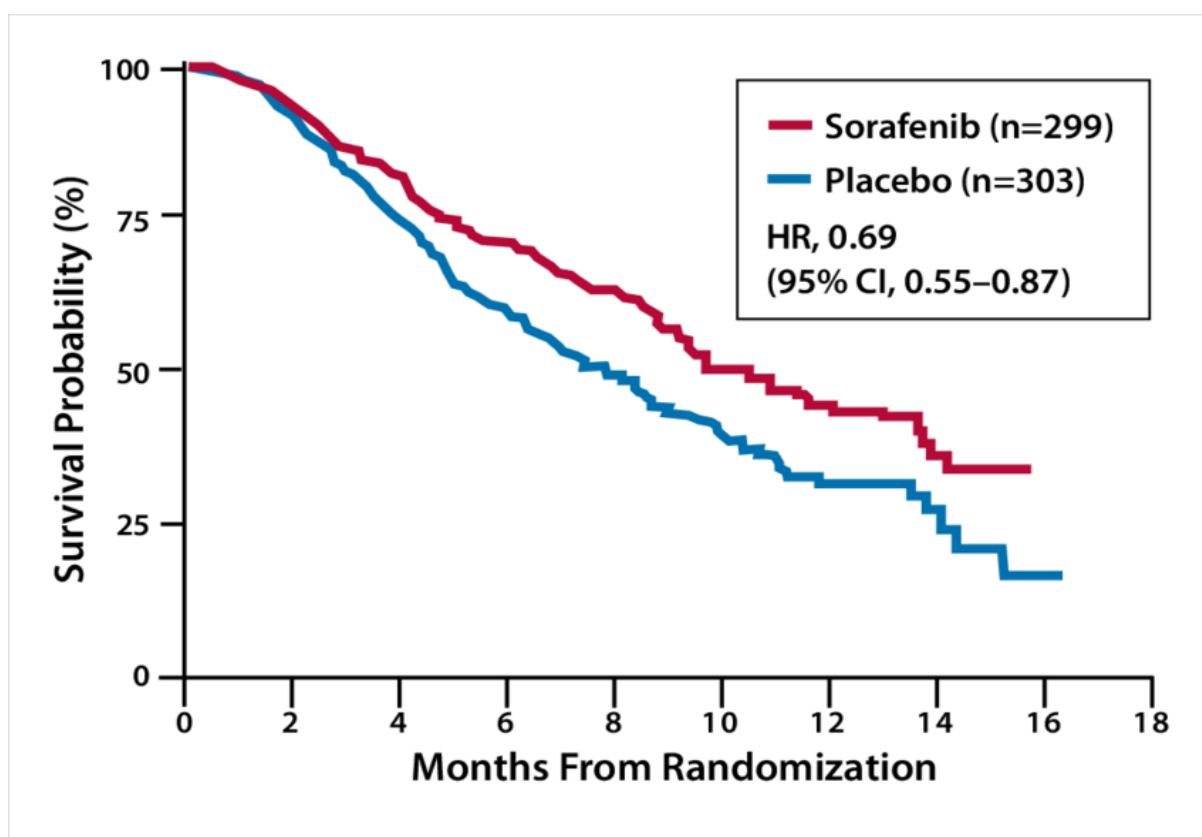
Après plusieurs décennies de recherche biologique, la preuve de l'efficacité des thérapies antiangiogéniques dans le CHC a été apportée en 2007 aboutissant à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du sorafénib pour le traitement des formes avancées de CHC. Depuis, de nombreux essais cliniques évaluant des thérapies ciblées inhibant différentes voies de signalisation cellulaire ont été menés, soit en compétition avec le sorafénib, soit en deuxième ligne.

#### 1.3.1. Antiangiogéniques de 1<sup>ère</sup> ligne :

##### a. Sorafénib :

Le sorafénib est un inhibiteur de Tyrosine Kinase multicible oral ayant une activité anti-angiogénique et antiproliférative. Deux études de phase III ont montré une amélioration significative de la survie dans les CHC avancés [116,117]. L'étude SHARP [116] montrait une amélioration de la survie globale de 44 % avec le sorafénib par rapport au placebo (10,7 vs 7,9 mois, HR = 0,69 ; p = 0,00058). Le délai médian jusqu'à la progression radiologique était de 5,5 mois dans le groupe sorafénib et de 2,8 mois dans le groupe placebo (p < 0,001). Parallèlement, l'étude Asie Pacifique a confirmé l'efficacité du sorafénib pour le CHC avancé chez des patients majoritairement infectés par le VHB [117]. La survie globale était de 6,5 mois dans le groupe sorafénib versus 4,2 mois dans le groupe placebo (HR = 0,68 ; p = 0,014). Le temps jusqu'à progression était significativement supérieur dans le groupe sorafénib (2,8 vs 1,4 mois, p = 0,0005). Dans cette étude comme dans l'essai SHARP, un gain en survie globale était observé en dépit d'un taux de réponses objectives

inférieur à 5 %. Le profil de tolérance du sorafénib était satisfaisant et comparable dans les deux études avec essentiellement des syndromes mains-pieds, des diarrhées et une asthénie fréquents, mais habituellement mineurs à modérés (grades 1-2) et gérables par des traitements spécifiques associés ou par des ajustements de dose. Il n'était pas observé d'augmentation significative du risque d'hémorragie. Sur les bases de ces données, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et l'Agence européenne du médicament (EMA) ont donné leur approbation au sorafénib dans le cadre du traitement du CHC avancé.



**Figure N°30 :** Courbe de survie des patients randomisés au sorafénib ou un placebo (Essai SHARP) [116]

Le sorafénib est actuellement indiqué pour le traitement du CHC chez les patients avec une fonction hépatique adéquate (Child-Pugh A) chez qui un traitement spécifique (transplantation hépatique, résection chirurgicale, destruction percutanée

ou chimio-embolisation (CEL)) en première intention n'est pas possible, ou en récurrence après un traitement spécifique. Dans la pratique clinique, les meilleurs candidats à l'administration du sorafénib sont les patients en bon état général (ambulatoires, OMS 0-1) avec une survie « projetée » estimée à plus de six mois, une hépatopathie sous-jacente contrôlée (Child Pugh A) et un bilan hépatique peu ou pas perturbé. Avant de démarrer le traitement par sorafénib, il est important de bien rechercher des risques de complications ischémiques ou hémorragiques.

Les contre-indications de la prescription de sorafénib définies dans la RCP du produit et utilisées pour les essais cliniques sont les suivantes : âge < 18 ans, insuffisance coronarienne instable ou infarctus datant de moins de 6 mois, insuffisance cardiaque de stade = 2 (patient dyspnéique à la moindre activité physique), HTA ou troubles du rythme cardiaque non contrôlés par le traitement, artériopathie sévère, infection sévère, hémorragie digestive datant de moins d'un mois, créatininémie > 1,5 N, Hb < 8,5 g/dL, plaquettes < 60 000, albumine < 28 g/L, bilirubine totale > 50 µmol/L, TP < 35 %, impossibilité de prise orale du médicament ou femmes enceintes.

La dose quotidienne recommandée de sorafénib est de 800 mg répartie en deux prise matin et soir en dehors des repas. En pratique courante, la majorité des effets secondaires observés sont de gravité minime, facilement gérables et surviennent lors du premier mois de traitement, justifiant une surveillance rapprochée pendant cette période. Une sélection appropriée des patients ainsi qu'une surveillance clinique adaptée sont deux conditions obligatoires et importantes pour maintenir une dose-intensité optimale et minimiser simultanément le risque de complications.

Dans notre série 8 patients (53,3%) ont été traités par sorafénib, parmi eux 6 patients ont été classés au stade A de Child pugh et 2 patient au stade B. Le taux de contrôle tumoral à 6 et à 12 mois a été estimé à 75% et 12,5% respectivement.

Nos résultats ont été comparés à ceux de la littérature. Le taux de contrôle tumoral à 6 mois dans notre série est supérieur à celui des deux études algérienne et égyptiennes et il est comparable à celui de l'étude de SHARP. De la même manière la survie globale des patients de notre série rejoint celle de la littérature avec une médiane de 10,5 mois.

**Tableau N°24:** Données de la littérature concernant la réponse tumorale des patients traités par sorafénib.

Etude	Réponse complète	Réponse partielle	Taux de contrôle tumoral à 6 mois
SHARP 2007 n=602 [116]	0	2,3%	73,3%
Asie pacifique 2007 n=226 [117]	0	3,3%	57,3%
Algérie 2016 n=35[17]	0	5,7%	11,4%
Egypte 2015 n=130 [118]	1,5%	12,95%	45,9%
Notre série n=8	0	0	75%

**Tableau N°25 :** Données de la littérature sur la survie des patients traités par sorafénib.

Etude	Nombre de cas	Survie sans progression (en mois)	Survie globale (en mois)
Essai SHARP 2007 [116]	602	5,5	10,3
Asie pacifique 2007 [117]	226	2,8	6,5
Algérie 2016 [17]	35	-	18
Egypte 2015 [118]	130	4	5
Notre série	8	6,6	10,5

Concernant les effets secondaires de ce traitement, ils étaient variés dans notre étude et concordent avec ceux rapportés dans la littérature :

**Tableau N°26 :** Données de la littérature sur les principaux effets secondaires du sorafénib.

Effets secondaires	Séries				
	SHARP 2007 [116]	Asie-pacifique 2007 [117]	Algérie 2016 [17]	Egypte 2015 [118]	Notre série
Syndrome main-pied	21%	45%	28,6%	32,2%	25%
Diarrhée	39%	25,5%	28,6%	5,3%	12,5%
Asthénie	22%	20,1%	-	15,4%	12,5%
HTA	12%	18,8%	5,6%	-	-

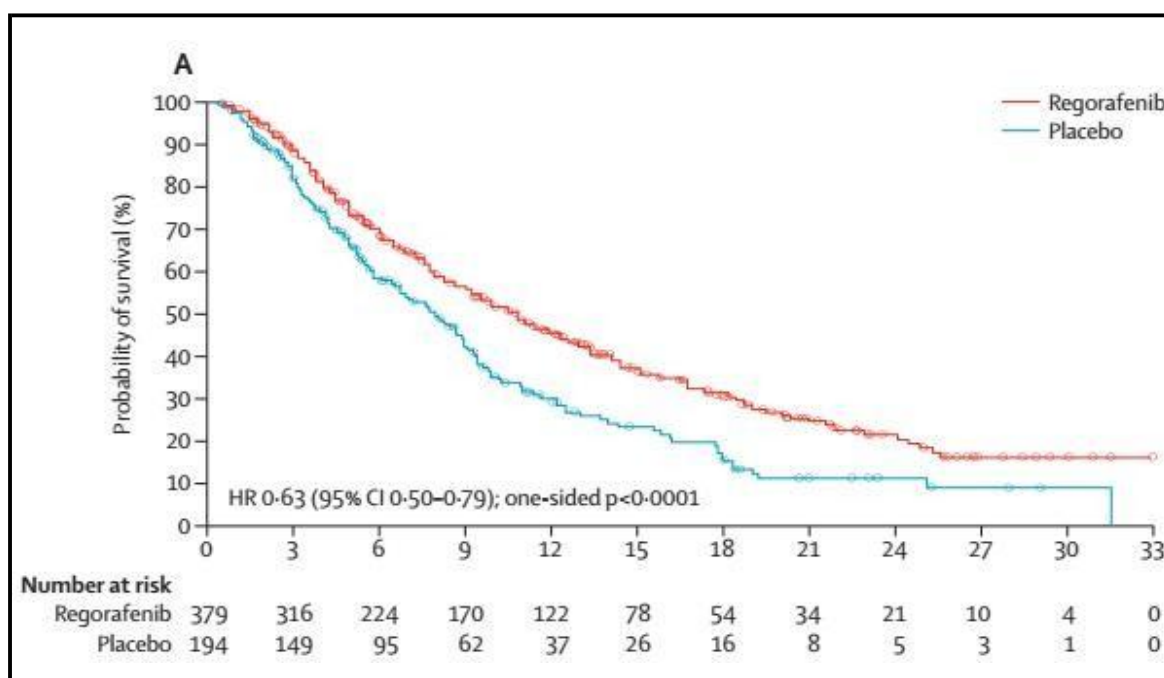
**b. Lenvatinib :**

Le lenvatinib est un inhibiteur des récepteurs tyrosine kinase (RTK) qui inhibe sélectivement les activités kinase des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR1-3) ainsi que ceux des fibroblastes. Une étude de phase III, multicentrique, randomisée, de non-infériorité, a comparé le lenvatinib (12 mg/jour si poids  $\geq$  60 kg, 8 mg/j si poids  $<$  60 kg) au sorafénib (800mg/j) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire BCLC B ou C, avec une fonction hépatique préservée (Cirrhose Child A) et un état général ECOG 0-1. Les patients ayant un envahissement hépatique de plus de 50% ou une invasion du tronc porte étaient exclus. L'objectif principal était la survie globale. L'étude a inclus 954 patients avec une randomisation 1:1. L'objectif principal a été atteint. La survie médiane a été de 13,6 mois dans le bras lenvatinib, non inférieure à la survie de 12,3 mois dans le bras sorafénib (HR 0,92 (IC 95% 0,79-1,06). Le lenvatinib a été supérieur au sorafénib dans l'évaluation des objectifs secondaires : survie sans progression (7,4 vs 3,7 mois, (HR 0,66 (95% CI 0,57-0,77)  $p < 0,0001$ ), taux de réponse (24 versus 9%,  $p < 0,0001$ ). Les profils de toxicité ont été différents, davantage de toxicité cutanée et de syndrome main-pied dans le bras sorafénib, davantage d'hypertension artérielle dans le bras lenvatinib. Ces résultats placent le lenvatinib en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du carcinome hépatocellulaire avancé, en attendant son approbation par les organismes de réglementation [119].

**1.3.2. Antiangiogéniques de 2<sup>ème</sup> ligne :****a. Regorafénib :**

Le régorafénib est un inhibiteur multikinase oral. Dans l'étude de phase III RESORCE [120], 573 patients avec CHC issus de 21 pays différents, avec un score de Child A ayant progressé sous sorafénib, ont été randomisés en double aveugle selon une proportion 2:1 en deux groupes thérapeutiques. Le premier recevait du

régorafénib (160 mg) et le second un placebo, une fois par jour durant les trois premières semaines de chaque cycle de quatre semaines en association avec les meilleurs soins de support. Il a été objectivé une médiane de survie sans progression et une survie globale de 1,5 mois vs 3,6 et de 10,6 mois vs 7,8 (HR : 0,46 et HR : 0,63), dans les groupes placebo et régorafénib, respectivement. Le taux de contrôle de la maladie (réponses partielle et complète, ainsi que les maladies stables selon les critères RECIST modifiés) s'est avéré significativement meilleur dans le groupe régorafénib (65,2 vs 36,1 % pour le groupe placebo, ( $p < 0,001$ ) avec 10 % des patients présentant une réponse partielle. Concernant la tolérance, il n'a pas été mis en évidence de toxicité inattendue. Nous retrouvons les effets indésirables inhérents aux inhibiteurs des tyrosines kinases, soit de l'hypertension artérielle, des réactions cutanées aux mains et aux pieds, de la fatigue et des diarrhées. Dix pour cent des patients ont dû interrompre le régorafénib en raison d'une toxicité [120].



**Figure N°31 :** Courbe de survie des patients randomisés au régorafénib ou un placebo (Essai RESORCE) [120]



**b. Cabozantinib :**

Le cabozantinib est un inhibiteur tyrosine-kinase qui inhibe les récepteurs de c-Met, VEGFR2, FLT3, KIT, AXL et RET. Dans une étude de phase II programmée pour évaluer le cabozantinib chez des patients atteints de 14 types différents de tumeurs solides, les résultats chez 41 patients avec un CHC avancé ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement systémique ont été récemment publiés [121]. Les effets secondaires liés au traitement de grade supérieur ou égal à 3 les plus fréquents étaient plutôt semblables à ceux observés avec les inhibiteurs de VEGFR avec diarrhée (20 %), syndrome main-pied (15 %), thrombopénie (15 %) et hypertension (10 %). Le cabozantinib a montré des signes d'activité dans la cohorte de patients atteints de CHC avancé, avec un taux global de contrôle de la maladie de 66 % à 12 semaines.

**c. Ramucirumab (RAM) :**

Le RAM est une immunoglobuline humaine G1 (IgG1), anticorps monoclonal qui inhibe l'activation du ligand du VEGFR2. Dans la phase III de l'essai REACH comparant le Ramucirumab versus placebo après échec de sorafénib, aucune amélioration statistiquement significative de la SG n'a pu être démontrée sur la population, mais une amélioration significative a été observé dans un sous-groupe de patients avec un taux d'AFP >400 ng /mL. Sur la base de ces données, l'essai de phase III de REACH-2 a analysé l'efficacité du RAM chez les patients présentant un taux d'AFP élevée préalablement traité par le sorafénib. Le traitement par le RAM a considérablement amélioré survie globale de 7,3 à 8,5 mois (HR 0,710; IC 95% 0,531, 0,949; P=0,0199) et la survie sans progression de 1,6 à 2,8 mois (HR 0,452; IC 95%0,339, 0,603; P <0,0001) comparé au placebo [122]. Le taux de réponse objective était 4,6% avec le RAM contre 1,1% avec un placebo.

Le profil de tolérance observé dans l'étude REACH-2 était cohérent avec ce qui a déjà été observé, et les seuls effets indésirables de grade 3 apparaissant à un taux de 5% dans le bras RAM étaient l'hypertension (12,2% contre 5,3%) et l'hyponatrémie (5,6% contre 0%).

#### **1.4. La chimiothérapie systémique :**

Les résultats sont très décevants avec des taux de réponse dans les études « modernes » ne dépassant que rarement 20 % avec une toxicité importante. Ceci est en rapport avec la surexpression au niveau tumoral de gènes de chimio-résistance et avec la coexistence d'une cirrhose modifiant le métabolisme de certaines drogues et majorant le risque de complications sévères. Les drogues les plus intéressantes semblent être la doxorubicine, le 5FU, le cisplatine ; malgré cela les schémas combinant ces trois drogues donnent moins de 20 % de taux de réponse objective ; la combinaison de cette association avec de l'interféron semble plus efficace mais plus toxique ; des cas de réponse complète prouvée sur pièce opératoire ont été observés. Les drogues de chimiothérapie les plus récentes ne semblent pas d'intérêt majeur ; un schéma associant oxaliplatine et capecitabine récemment rapporté par un essai multicentrique français [3] donne 15 % de réponses objectives. Les résultats de ces schémas chez des patients n'ayant pas de cirrhose constituée sont inconnus. Par contre, ces traitements peuvent entraîner des réactivations parfois mortelles de l'hépatite B [123].

#### **1.5. L'immunothérapie :**

Des nouvelles cibles ont été identifiées dans le CHC, particulièrement dans le domaine de l'immunothérapie. Le récepteur PD-1 (programmed death-1) et son ligand PDL-1 (programmeddeath-ligand-1) apparaissent comme des cibles intéressantes et prometteuses dans le CHC mais aussi dans d'autres pathologies tumorales. Schématiquement, l'utilisation de l'immunothérapie repose sur des

principes assez simples : restauration de l'activité immunitaire des cellules lymphocytaires T contre les cellules cancéreuses qui les inhibaient et/ou réhabilitation de la fonction des cellules immunitaires à reconnaître les cellules tumorales comme étrangères à combattre, rompant ainsi « l'immunotolérance ». Le concept de l'immuno-environnement a été décrit par les équipes japonaises au début des années 1990 [124], mais a connu son développement à partir de 2006.

Récemment, El-Khoueiry et al. ont rapporté les résultats de l'étude de phases I/II CheckMate-040 évaluant le nivolumab (anticorps monoclonal G4 humanisé contre PD-1) chez des patients atteints de CHC confirmé histologiquement sur hépatopathie B ou C et sans infection virale active, déjà traités ou non par le sorafénib [125].

Cette étude ouverte, multicentrique et internationale était composée de deux phases : Une partie d'escalade de dose du nivolumab (de 0,1 à 10 mg/kg chez 48 patients) et puis une partie d'expansion de cohorte à la dose à 3 mg/kg chez 214 patients. Les patients inclus avaient reçu une ligne de traitement systémique (69% traités par sorafénib), 69% avaient des localisations extra-hépatiques et 29 % une atteinte vasculaire. À la phase d'escalade de dose, la principale raison d'arrêt du traitement était la progression tumorale (88 % des cas). Deux cas d'arrêt de traitement à cause de toxicités ont été rapportés dans cette étude (un cas lié au traitement de l'étude et un cas non lié au traitement).

Au moment de l'analyse, deux patients étaient en cours de traitement par le nivolumab. Dans cette cohorte, la dose maximale tolérée n'a pas été atteinte, et un seul cas de toxicité limitante a été observé chez un patient avec insuffisance hépatique de grade 2 rapidement résolutive. Les effets secondaires liés au traitement les plus fréquemment rapportés étaient : rash (23 %), augmentation des ASAT et ALAT (21 et 15 %, respectivement), augmentation des lipases (21 %) et

prurit (19 %). De très rares cas de patients ayant eu des effets secondaires sérieux ou de grade supérieur ou égal à 3 ont été rapportés dans cette cohorte (pemphigoïde bulleuse, insuffisance hypophysaire, hépatite, diarrhée et insuffisance rénale). En termes de réponse tumorale, le nivolumab a permis d'obtenir une réponse objective chez 15 % des patients (trois cas de réponse complète et quatre cas de réponse partielle).

De façon intéressante, le traitement par nivolumab a permis un contrôle durable de la maladie avec une durée médiane de réponse tumorale de 17 mois. Le taux de contrôle de la maladie était de 58 %. Cet effet antitumoral s'est traduit en termes de survie, puisque la survie globale dans cette cohorte était de 15 mois [125]. Se fondant sur ces résultats prometteurs en termes de tolérance et d'efficacité, le sponsor de l'étude et les investigateurs ont poursuivi l'étude avec une phase d'expansion chez 214 patients utilisant le nivolumab à la dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines. Quatre cohortes de patients atteints de CHC ont été identifiées : 56 patients non infectés et non traités ou intolérants au sorafénib, 57 patients progressifs sous sorafénib, 50 patients infectés par le virus de l'hépatite c et 51 patients infectés par le virus de l'hépatite B.

Au moment de l'analyse, 27 % des patients inclus dans cette phase sont toujours traités par le nivolumab. Comme pour la phase d'escalade de dose, la progression tumorale était la principale raison d'arrêt du traitement (62 % des cas). Dans seulement 4 % des cas, le nivolumab a été arrêté à cause de toxicités. À la dose de 3 mg/kg, la tolérance du nivolumab était acceptable : chez respectivement 19 et 4 % des patients, des effets secondaires liés au traitement de grade supérieur ou égal à 3 et toxicités sérieuses ont été rapportés. Des taux intéressants de réponse objective et de contrôle de la maladie se sont confirmés dans cette cohorte (20 et 64 % respectivement). En termes de réponses objectives, trois

réponses complètes et 39 réponses partielles ont été rapportées. La durée de réponse sous nivolumab était également durable dans cette cohorte avec une durée médiane de réponse de 9,9 mois. En termes de survie, le taux de survie à six et neuf mois était de 83 et 74 %, respectivement.

### 1.6. La radiothérapie :

En raison du risque de complications radiques hépatiques avec les doses requises pour un traitement efficace, elle a été longtemps exclue des stratégies thérapeutiques du CHC. Néanmoins les nouvelles techniques telles que la radiothérapie stéréotaxique sont prometteuses. Cette dernière permettrait un travail de haute précision, un ciblage de l'irradiation sur le volume tumoral et une épargne du parenchyme adjacent avec une bonne tolérance.

Les études prospectives de faibles effectifs réalisées chez des patients CHILD-PUGH A ou B sans autre traitement réalisable ou après échec d'autres traitements montrent des résultats encourageants en termes de survie et de contrôle local de la maladie [126,127]. Des essais randomisés comparatifs plus larges sont nécessaires afin d'établir le réel bénéfice de cette technique.

### 1.7. L'hormonothérapie :

Cette voie a rapidement semblé très prometteuse après la mise en évidence à la surface des cellules tumorales de récepteurs pour diverses hormones, sexuelles ou non. Les études contrôlées ferment l'une après l'autre les diverses portes. Les anti-androgènes ont été abandonnés après les résultats d'une étude de l'EORTC montrant que le pronostic était plus mauvais dans les bras traités que dans le bras placebo. Le tamoxifène a plus longtemps résisté ; largement prescrit après les résultats positifs de petites études, trois études randomisées récentes (italienne, espagnole et française de la FFCD [128]) de gros effectifs et de bonne méthodologie

ont clos le débat : le tamoxifène ne modifie pas la survie des patients atteints de CHC traités en palliatif.

L'espoir soulevé par une étude randomisée de faible effectif (58 patients) démontrant la supériorité de la somatostatine par rapport à un traitement symptomatique vient d'être déçu par les résultats de plusieurs études, dont celle de la FFCD [129], étude en double aveugle de gros effectif : la somatostatine n'a aucun effet en palliatif sur les CHC.

### **1.8. Soins de support :**

#### **\*Les médicaments antalgiques :**

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a établi une échelle d'emploi des analgésiques selon l'intensité de la douleur évaluée. L'International Association for the Study of Pain (IASP) préconise la prescription d'opioïdes, d'emblée, pour toute douleur par excès de nociception supérieure à 6 sur l'Échelle Visuelle Analogique (EVA).

**Les analgésiques du palier I :** paracétamol.

**Les analgésiques du palier II :** sont dits "centraux" ou "morphiniques faibles", car ils sont actifs sur la perception de la douleur au niveau cérébral. Ils sont utilisés seuls (par exemple le tramadol), ou en association avec les analgésiques de palier I (par exemple codéine–paracétamol, tramadol–paracétamol).

**Les analgésiques du palier III :** regroupent des agonistes morphiniques forts et des agonistes antagonistes (Morphine, Oxycodone, Hydromorphone, Fentanyl).

Dans certains cas, les analgésiques peuvent être associés à des médicaments dits "adjuvants" ou "co-analgésiques" (AINS, antispasmodiques, anxiolytiques, corticoïdes, myorelaxants). Ce sont des médicaments dont l'effet antalgique propre est relativement modeste, mais qui, associés à un autre analgésique, peut renforcer

ou compléter l'action de celui-ci, voire limiter la prescription de médicament opioïde.

\*Les agents modulateurs de l'os :

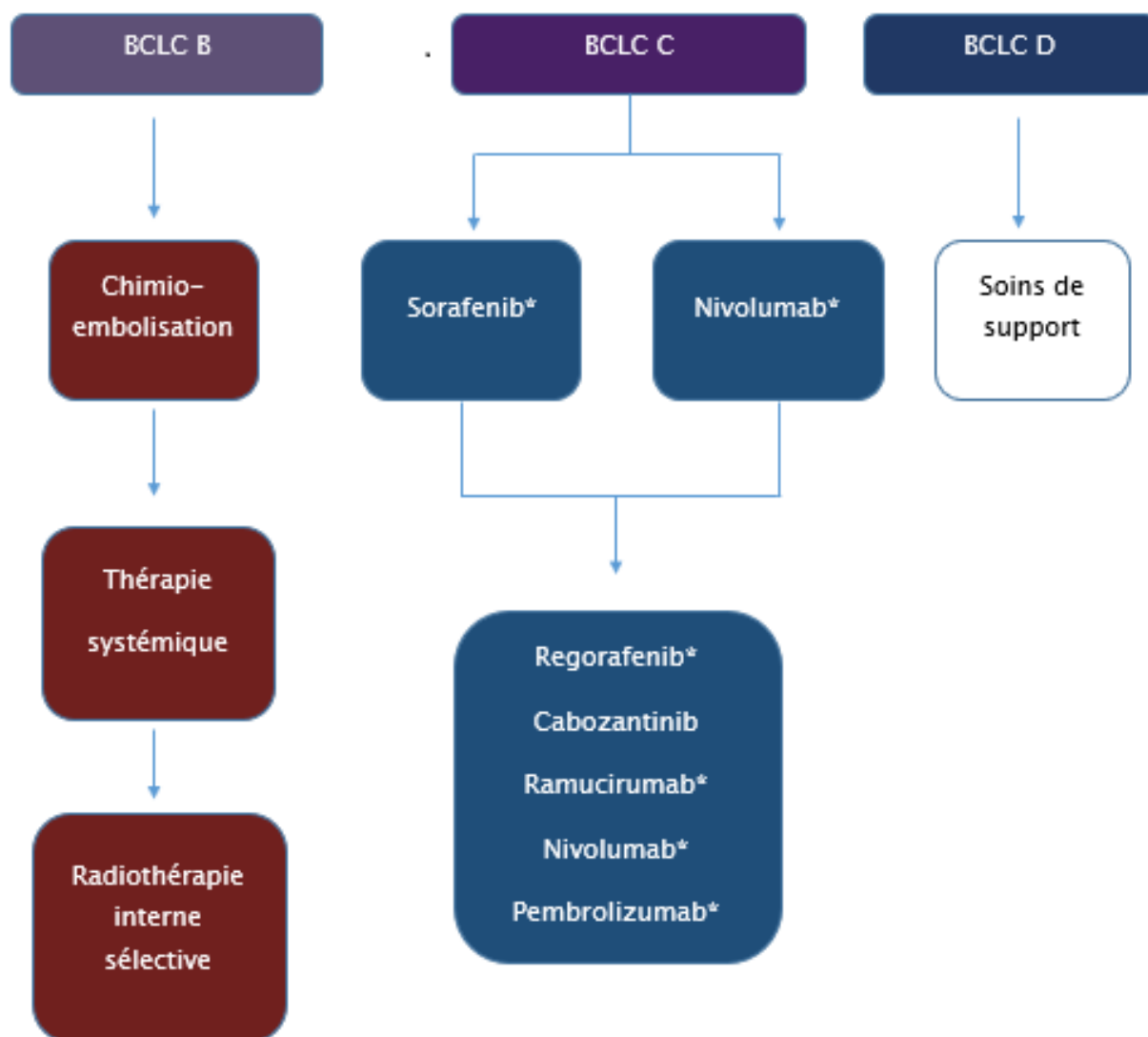
**Les biphosphonates (en chef de fil : l'acide zolédronique) ;** qui inhibe la résorption ostéoclastique osseuse.

**Le Denosumab :** anticorps monoclonal qui inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et diminue ainsi la résorption osseuse.

Ces agents modulateurs de l'os, et à un degré supérieur le Dénosumab, réduisent significativement le taux de complications liées aux métastases osseuses notamment l'hypercalcémie, la compression médullaire et la fracture osseuse pathologique.

## **2. Les indications thérapeutiques:**

La stratégie thérapeutique du CHC doit prendre en compte les caractéristiques tumorales, mais également la fonction hépatique sous-jacente, puisque plus de 80% des CHC surviennent sur cirrhose. Nous présentons ci-dessous la dernière version, établie en 2018, des recommandations de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) en fonction du stade de la classification du Barcelone (BCLC) :



La décision de la stratégie thérapeutique chez la majorité de nos patients était retenue en réunion de concertation pluridisciplinaire et tenait compte des moyens disponibles (chimio-embolisation, sorafénib et soins palliatifs). Le traitement était palliatif chez tous les patients de notre série dominés par le sorafénib dans 53,3% des cas, les soins palliatifs exclusifs dans 20% et la chimio-embolisation dans 13,3%.



**Tableau N°27:** Traitement du carcinome hépatocellulaire avancé des différentes séries.

Série	Chimio-embolisation	Sorafénib	Soins palliatifs
Algérie 2016 [17]	48%	21%	29%
Marrakech2017 [19]	-	32%	66%
Fès 2018 [18]	62%	26%	7%
Notre série	13,4%	53,3%	20%

## X. Dépistage et prévention :

Le pronostic du CHC avancé est péjoratif et ceci malgré les progrès thérapeutiques récents. Le seul moyen pour améliorer les données de survie reste le diagnostic précoce (d'où l'intérêt du dépistage) et encore mieux la prévention.

### 1. Dépistage:

L'objectif du dépistage est de détecter la tumeur à un stade curable et d'améliorer l'espérance de vie globale qui reste très faible (médiane de survie < 1 an).

#### 1.1 Qui dépister :

Le dépistage du CHC s'adresse à tous les patients cirrhotiques quel qu'en soit la cause. Cependant les patients suivants, non cirrhotiques mais porteurs de maladie chronique du foie, doivent être soumis aux mêmes modalités de dépistage [130] :

- Patients porteurs chroniques de Ag Hbs avec :

- Fibrose hépatique mutilante ( $\geq$ METAVIR F3),
- Age > 40 ans + augmentation des ALAT et/ou ADN VHB > 2000 UI/ml

- Asiatiques : homme > 40 ans et femmes > 50 ans
- Antécédents familiaux de CHC au 1er degré
- Africains > 20 ans.

– Patients porteurs d'une hépatite virale C chronique avec fibrose mutilante ( $\geq$  METAVIR F3).

Pour les patients atteints de NASH, cette affection étant émergente, les critères indiquant une surveillance restent encore à définir. En effet, en dehors de la cirrhose, parmi les nombreux patients obèses ou diabétiques ayant une hépatopathie dysmétabolique, il n'y a pas encore de critères permettant d'identifier formellement les patients à risque de CHC.

### 1.2 Modalités de dépistage :

La principale méthode de dépistage du CHC recommandée par l'EASL et l'AASLD est l'échographie hépatique effectuée tous les 6 mois. Cet examen non invasif, il est peu coûteux et largement disponible avec une sensibilité 79% à 80% et une spécificité supérieure à 90% pour des tumeurs < 2cm, mais reste opérateur dépendant [131]. L'échographie n'est pas techniquement réalisable chez 10% environ des patients (surtout du fait d'une obésité) : la réalisation d'un autre examen d'imagerie (par IRM principalement) est logique, même si elle n'est pas scientifiquement étayée. Lorsque la nature du nodule n'a pas été précisée à l'issue de la procédure diagnostique, il est indispensable de continuer la surveillance pour détecter une augmentation de taille faisant suspecter qu'il s'agit bien d'un carcinome hépatocellulaire [132]. Le dosage de l'AFP, habituellement réalisé simultanément, à moins d'intérêt en raison de ses limites, liées au fait que la plupart des tumeurs de petite taille (celles recherchées par le dépistage) ne s'accompagnent pas d'une augmentation de sa concentration sérique. [132] sa sensibilité est faible, seul 10 à

20% des CHC curables ont un taux d'AFP élevé et la spécificité est faible. Le taux de l'AFP peut être élevée dans d'autres situations (lésions hépatiques chroniques, tumeurs extra-hépatiques), son utilisation est actuellement controversée et non recommandée par l'EASL et l'AASLD.

## **2. Prévention:**

### **2.1 Prévention de l'hépatite virale :**

La vaccination VHB est la méthode la plus efficace pour la prévention de l'hépatite virale. Celle-ci a beaucoup progressé dans les pays développés, et l'impact de cette stratégie a été confirmé dans des interventions conduites en Asie et en Gambie. Pour le virus HCV, il n'y a pas de vaccin disponible et la stratégie de prévention repose sur le contrôle des dons de sang et les techniques aseptiques pour les injections. Dans les pays en développement, les contraintes économiques limitent l'impact de cette stratégie de prévention. La chimiothérapie par des agents antiviraux a été proposée chez les porteurs de l'infection HVB ou HVC pour réduire la charge de virus et ralentir la progression vers la cirrhose puis le cancer. La lamivudine qui inhibe la reverse transcriptase du virus HBV a été utilisée en Asie, mais le virus devient résistant. On a également utilisé l'interféron isolé ou combiné à la ribavirine pour bloquer la réplication de HCV [133,134].

### **2.2 Prévention de la contamination par l'Aflatoxine :**

La stratégie de prévention de la contamination par l'Aflatoxine, dans les régions exposées à cette mycotoxine, repose sur des recommandations relatives à la nutrition et la diététique. Une chimio-prévention du CHC dans les régions exposées à l'Aflatoxine, en particulier en Chine, a aussi été proposée en administrant, soit l'Oltipraz qui stimulerait la production d'enzymes de

détoxification des carcinogènes, soit la chlorophylline qui freinerait la formation des « DNA-adducts ». Le bénéfice de ces interventions reste à prouver [135].

### 2.3 Autres :

- Arrêt de la consommation d'alcool ;
- Prévention et traitement du syndrome dysmétabolique ;
- Arrêt du tabac et traitement des hépatopathies de surcharge.

# RECOMMANDATIONS

# ET PERSPECTIVES

A la lumière de nos résultats et les données de la littérature, les perspectives d'avenir pour améliorer le pronostic des carcinomes hépatocellulaires actuellement effroyable devraient s'orienter vers :

- Intensification du dépistage des hépatopathies virales ou autres dont l'histoire risque d'aboutir à une greffe néoplasique.
- Elargissement de la vaccination antivirale B des sujets à risque et lutter contre la transmission des virus B et C.
- Prévenir et prendre en charge le syndrome métabolique.
- Améliorer l'accès aux soins des malades porteurs d'hépatopathies virales B ou C afin de débiter rapidement le traitement antiviral dans le but de prévenir la greffe néoplasique.
- Sensibiliser les médecins sur le programme de dépistage du CHC de tout patient suivi pour hépatopathie chronique en pratiquant une échographie par un radiologue averti et dosage AFP chaque 6 mois.
- Une campagne d'information destinée aux généralistes pour promouvoir la surveillance échographique en cas de cirrhose surtout dans les zones à forte prévalence d'hépatite virale B ou C.
- Sensibiliser les radiologues pour le diagnostic de CHC (respect du timing de la phase artérielle et portale à l'angio TDM-IRM)

- Nécessité de développer la radiologie interventionnelle (CEL et radiofréquence percutanées).
- La transplantation hépatique est devenue une réalité et doit s'intégrer dans le programme de santé publique comme modalité thérapeutique du CHC et pour toutes les hépatopathies invalidantes.
- Les nouveaux traitements tels que les thérapeutiques ablatives percutanées, quand la résection est récusée, méritent d'être disponibles. Néanmoins il faut former les radiologues et les familiariser à ce type de traitements.
- Améliorer l'accès aux nouvelles thérapies ciblées et à l'immunothérapie.
- Nécessité d'identifier les circuits actuels de prise en charge des malades atteints de cirrhose et les raisons du diagnostic et du traitement encore trop tardif, des études spécifiques portant sur les différentes étapes sont indispensables : moyens de détection des patients atteints de cirrhose, réalisation et qualité de la surveillance périodique (notamment la formation des échographistes) et adéquation des étapes diagnostiques et thérapeutiques en cas de découverte échographique d'un nodule .

# CONCLUSION



Le carcinome hépatocellulaire est la principale tumeur maligne du foie. Il représente la 4<sup>ème</sup> cause de décès par cancer dans le monde.

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

Son incidence est en pleine expansion avec une mortalité qui reste encore élevée malgré les progrès Thérapeutiques réalisés sur le plan curatif ou palliatif.

C'est une tumeur de mauvais pronostic constituant un véritable problème de santé publique qui est souvent diagnostiquée à un stade avancé, malgré l'amélioration des techniques radiologiques de diagnostic.

Le traitement curatif ne peut être proposé que pour les CHC précoces, dans le cas de CHC avancé la prise en charge est souvent palliatif visant à améliorer la survie en durée et en qualité sans aggraver la cirrhose, elle était basée essentiellement sur la chimio-embolisation et le sorafénib.

Actuellement de nouvelles molécules ont rejoint l'algorithme de prise en charge du CHC avancé suite à leur bénéfice sur la survie.

Malgré ces progrès, la prévention reste le meilleur moyen de diminuer l'incidence de ces cancers. Elle doit être primaire visant à élargir la vaccination contre l'hépatite B, l'éviction des donneurs de sang infectés par le virus de l'hépatite C.

La prévention doit également être secondaire, ayant pour but de dépister précocement le CHC à un stade curable, grâce à la mise en évidence des lésions suspectes ou précancéreuses ainsi que la surveillance régulière des patients à risque.

# RESUME

## **RESUME**

### **Introduction :**

Le carcinome hépatocellulaire est le cancer primitif du foie le plus fréquent, Il se développe sur un foie de cirrhose dans 90 % des cas. Il est classé au 7<sup>ème</sup> rang mondial des cancers en termes d'incidence avec un taux de mortalité élevé qui le place au 4<sup>ème</sup> rang mondial en termes de décès par cancer. Il est le plus souvent diagnostiqué à un stade avancé, stade où les options thérapeutiques sont limitées et le plus souvent palliatives.

### **Objectifs :**

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

### **Matériels et méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur une série de 15 cas de carcinomes hépatocellulaires avancés colligés au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès durant une période de 8 ans [du Janvier 2010 au Décembre 2017]. Les données épidémiologiques, cliniques, pathologiques ainsi que les résultats thérapeutiques ont été analysés par logiciel Excel. La survie globale, la survie sans progression ont été calculées selon la méthode de Kaplan–Meier.

### **Résultats :**

Au terme de notre étude, nous avons inclus 15 cas de CHC avancé. Le CHC ne représente que 0,2% de l'ensemble des cancers suivis au service. L'âge moyen de la population étudiée était de 59 ans et le sexe ratio était de 1,5. Le CHC était survenu,

dans 53% des cas, sur un foie de cirrhose, le plus souvent en rapport avec une hépatite virale C et/ou B. Il était découvert principalement à l'occasion d'une douleur de l'hypochondre droit. Le diagnostic était confirmé par les données de l'examen anatomopathologiques dans 86,6% des cas et par les données de l'imagerie (TDM, IRM) dans 13,4% des cas. Le pronostic était évalué par la classification de Child Pugh (Child A dans 10cas, B dans 5cas) et par la classification de Barcelone (BCLC B dans 2 cas, BCLC C dans 11 cas et BCLC D dans 2 cas). 2 malades ont été perdus de vue et 2 ont été décédés avant la décision thérapeutique, pour les autres malades le traitement était d'emblée palliatif: 2 malades ont bénéficié d'une chimio-embolisation, 8 malades ont reçu le sorafénib, alors que 3 patients n'ont reçu que des soins palliatifs exclusifs. A la date de fin de l'analyse de notre étude 8 malades ont été décédés, 2 malades ont été perdus de vue et 5 malades sont encore en vie sous sorafénib.

### **Conclusion :**

Malgré les progrès effectués ces dernières années ces dernières années dans la prise en charge thérapeutique du carcinome hépatocellulaire, le pronostic reste encore sombre. L'amélioration de la prise en charge passe d'abord par une politique de prévention et d'un suivi régulier et rigoureux des patients présentant une hépatopathie chronique afin de permettre un diagnostic précoce du CHC.

## **ABSTRACT**

### **Introduction :**

Hepatocellular carcinoma is the most common primary cancer of the liver. It is developed on a cirrhosis liver in 90% of cases. It is ranked 7th in the world in terms of incidence, with a high mortality rate, which makes it the 4th in terms of cancer deaths. It is most often diagnosed at an advanced stage, where the therapeutic options are limited and most often palliative.

### **Objectives :**

The aim of our work is to describe the epidemiological, clinical, and especially therapeutic characteristics of advanced HCC in our context.

### **Material and methods:**

This is a retrospective study of advanced hepatocellular carcinoma's serie, composed of 15 cases and collected in the medical oncology department of Hassan II University Hospital Center in Fez during a 8-year period [from January 2010 to December 2017]. Epidemiological, clinical and pathological data as well as the therapeutic results were analyzed by Excel software. Overall survival and progression-free survival were calculated using the Kaplan–Meier method.

### **Results:**

At the end of our study, we included 15 cases of advanced HCC. HCC represents only 0.2% of all cancers followed in the service. The average age of the study population was 59 years and the sex ratio was 1.5. HCC occurred in 53% of cases in a cirrhosis liver, most often in relation to viral hepatitis C and / or B. It was

mainly found with pain in the right hypochondrium. The diagnosis was confirmed by histopathological examination data in 86.6% of cases and by imaging data (CT, MRI) in 13.4% of cases. The prognosis was evaluated by the Child Pugh classification (Child A in 10 cases, B in 5 cases) and by the Barcelona classification (BCLC B in 2 cases, BCLC C in 11 cases and BCLC D in 2 cases). 2 patients were lost to follow-up and 2 died before the therapeutic decision, for the other patients the treatment was palliative: 2 patients underwent chemo-embolization, 8 patients received sorafenib, while 3 patients received only exclusive palliative care. At the end of the analysis of our study, 8 patients were dead, 2 patients were lost to follow-up and 5 patients are still alive on sorafenib.

### **Conclusion :**

Despite the progress made in recent years, still poor prognosis for patients with hepatocellular carcinoma. The improvement of care passes initially by a prevention policy of and a regular and rigorous follow-up of the patients presenting a chronic hepatopathy to allow an early diagnosis of the CHC.

## ملخص:

**مقدمة:** سرطان الخلايا الكبدية هو السرطان البدائي الكبدى الأكثر شيوعاً، وينشأ في 90 ٪ من الحالات في كبد مصاب بالتشمع، وهو يحتل المرتبة السابعة في العالم في ترتيب السرطانات الاكثر انتشارا، والمرتبة الرابعة من حيث الوفيات بالسرطان .يتم تشخيصه في معظم الاحيان في مرحلة متقدمة من المرض وهي مرحلة تكون الخيارات العلاجية فيها محدودة.

**الاهداف:** الهدف من عملنا هو وصف الخصائص الوبائية والسريرية وخاصة العلاجية لسرطان الخلايا الكبدية في منطقتنا.

**المواد والطرق:** هذه دراسة استعادية لسلسلة من 15 حالة من حالات سرطان الخلايا الكبدية المتقدمة التي تم جمعها في قسم الأورام الطبي التابع للمستشفى الجامعي بفاس خلال فترة 8 سنوات [من يناير 2010 الى دجنبر 2017]. تم تحليل البيانات الوبائية والسريرية والمرضية بالإضافة إلى النتائج العلاجية بواسطة برنامج Excel. تم حساب المدة الاجمالية للعيش و مدة العيش بدون تطور باستخدام طريقة Kaplan\_Mieir.

**النتائج :** في نهاية دراستنا التي شملت 15 مريضا، ومن خلال النتائج المحصل عليها، توصلنا الى أن سرطان الخلايا الكبدية لا يمثل سوى 0,2% من مجموع السرطانات المتتبعة في قسمنا، وقد أصاب بصفة أكبر الرجال أكثر من النساء (نسبة الجنس 1,5)، اما في ما يخص متوسط اعمار الشريحة المدروسة فقد كان هو 59 سنة.ظهر هذا السرطان في 53% من الحالات لدى مرضى كانوا يعانون من التشمع الكبدى الذي كانت له علاقة في أغلب الاحيان بالالتهابات الفيروسية الكبدية ("ب" و"س"). تم اكتشاف سرطان الخلايا الكبدية بشكل رئيسي بمناسبة ألم المراق الأيمن، واستند التشخيص على بيانات فحص الأنسجة في 86.6 ٪ من الحالات، واقتصر في 13.4 ٪ من الحالات على بيانات التصوير المقطعي "سكانير" والفحص بالرنين المغناطيسي.تم تقييم تطور المرض وفقا لتصنيف "شايلد بوغ (شايلد "أ" في 10 حالات، "ب" في 5 حالات) وتصنيف "برشلونة

“ (BCLC B) في 2 حالات ، BCLC C في 11 حالة و BCLC D في 2 حالات). قبل اتخاذ القرارات العلاجية كان مريضين قد توفيا و لثنتين اخريين غابا عن الأنظار ،بالنسبة للمرضى المتبقين ،كان العلاج ملطفا : مريضين تلقيا العلاج الكيميائي الموضعي ” شيميوامبولزاسيون“ ، 8 مرضى تلقوا "سورافنيب" ،في حين اقتصر العلاج على الرعاية الملطفة الحصرية فقط لدى 3 مرضى. في نهاية تحليل دراستنا، كان 8 مرضى قد توفوا، مريضين غابا عن الانظار و 5 مرضى لا يزالون على قيد الحياة يتلقون "سورافنيب" .

**خاتمة :** على الرغم من التقدم الذي عرفته الوسائل العلاجية الخاصة بسرطان الخلايا الكبدية خلال السنوات الأخيرة ، الا أنه لم يؤثر كثيرا في مقاومة تطور هذا السرطان الذي يظل كارثيا. تحسين التكفل بالمرضى يتطلب وضع سياسة وقائية وتتبع أفضل لكل حامل علة كبدية الذي يسمح بالتشخيص المبكر.



# ANNEXES





**5. Signes physiques :**

Sensibilité de l'HCD	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
▪ HMG	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
▪ Des signes d'insuffisance hépatocellulaire :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
✓ Ictère	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
✓ Angiome stellaire	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
✓ Erythrose palmaire	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
✓ Hippocratismes digitaux	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
✓ Astérisis	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
✓ Hypogonadisme	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
▪ Des signes d'hypertension portale :		
✓ SMG	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
✓ Ascite	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
✓ CVC	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
▪ Encéphalopathie hépatique	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
▪ Ganglion de Troisier :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>

**6. Bilan Biologique :**

Bilan hépatique : BT ..... BC ..... PAL ..... GGT ..... GOT .....

GPT.....

Taux de prothrombine : .....

INR : .....

Facteur V : .....

Urée: ..... Créat : ..... NA<sup>+</sup> : ..... K<sup>+</sup> : .....

Albumine : ..... Protéide : .....

Cholestérol : .....

NFS : hb.....GB.....PLQ.....

Glycémie à jeun : .....

Calcémie : .....

Alpha foetoprotéine : .....

VHB : .....VHC : .....

EPP : .....

Bilan d'auto immunité : .....

Autres:.....

**7. Imagerie du CHC :**❖ **Echo abdominale :**

Nodule : nombre    taille    échogénéicité    localisation

Tronc porte :

ADPs :

Ascite :

❖ **TDM**

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

## ❖ IRM

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

**8. Bilan d'extension :**

## ❖ Tomodensitométrie thoracique :

Réalisée :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Métastases pulmonaires :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Métastases médiastinales :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Métastases ganglionnaires :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>

## ❖ Tomodensitométrie cérébrale

Réalisée :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Métastases cérébrales :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>

## ❖ Scintigraphie osseuse :

Réalisée :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Métastases osseuses :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>

**9. Examen anatomopathologique :**

Faite : oui  non

Echo-guidée : oui  non

Scano-guidée : oui  non

Pose le diagnostic : oui  non

Classification histologique :

Complication : hémorragie dissémination tumorale non rentabilité

**10. Classifications pronostiques :**

- Classification OMS	0	1	2	3	4
- Classification child pugh	A		B		C
- Classification Okuda	stade I		stade II		stade III
- Classification BCLC	A	B	C	D	

**11. Traitement:**

## ❖ Chirurgie :

Réalisée : oui  non

Type :

## ❖ Traitement percutané :

Radiofréquence oui  non

Alcoolisation oui  non

## ❖ Chimio-embolisation :

Indication :

Type de chimiothérapie :

Avec ou sans Lipiodol :

Nombre de séance :

Complications :

## ❖ Sorafénib :

Indication :

Modalité de prise :

Toxicité :

## ❖ Chimiothérapie :

Indication :

Protocole :

Toxicité :

- ❖ Biphosphonates :                      oui                       non
- ❖ Radiothérapie antalgique :        oui                       non

## 12. EVOLUTION :

- Un suivi médian de ..... mois, extrêmes[...-...mois].
- Une Survie Sans Progression médiane de... mois [...-...mois] chez les patients ayant reçu un traitement palliatif.
- Une survie globale médiane de .... mois extrêmes [...-...mois].



## **Annexe 2 . Etat général: Echelle OMS**

0 = capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction.

1 = activité physique diminuée mais ambulatoire, et capable de mener un travail.

2 = ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps.

3 = capable de seulement quelques soins personnels. Alité ou au fauteuil plus de 50 % du temps.

4 = incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence

## Annexe 3 . Classification TNM

### Classification TNM

(American Liver Tumor Study Group)

<b>T1</b>	Nodule unique < 2 cm
<b>T2</b>	Nodule unique 2-5 cm ou 2-3 nodules < 3 cm
<b>T3</b>	Nodule unique > 5 cm ou 2-3 nodules, dont au moins un > 3 cm
<b>T4a</b>	≥ 4 nodules, quelle que soit la taille
<b>T4b</b>	T2, T3, T4a plus envahissement vasculaire : veine porte ou veine hépatique intra-hépatiques
<b>N1</b>	Atteinte ganglionnaire régionale ( <i>portal hepatis</i> )
<b>M1</b>	Atteinte métastatique ou veine porte ou veine hépatique extra-hépatiques

## Annexe 4. Critères de réponse au traitement :

### 1. Lésions cibles :

**Réponse complète (RC) :** Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension <10 mm dans leur plus petit axe

**Réponse partielle (RP) :** Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).

**Progression (PD) :** Augmentation  $\geq 20$  % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (NADIR), y compris la visite de baseline. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm. Nota bene : l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est également considérée comme progression.

**Stabilisation (SD) :** Ni RP (ou RC), ni PD.

### 2. Lésions non-cibles :

**Réponse complète :** Disparition de toutes les lésions non-cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint un petit diamètre < 10 mm.

**Réponse incomplète – Stabilisation :** Persistance d'au moins une lésion non cible et/ou marqueur tumoral au-dessus des normales.**Progression :** Augmentation indiscutable de la taille des lésions non-cibles ou apparition d'une nouvelle lésion.

#### Réponse globale :

Lésions cibles	Lésions non-cibles	Nouvelle lésion		Réponse globale
RC	RC	Non	=	<b>RC</b>
RC	Non RC/Non PD	Non	=	<b>RP</b>
RC	Non évalué	Non	=	<b>RP</b>
RP	Non PD ou pas tous évalués	Non	=	<b>RP</b>
SD	Non PD ou pas tous évalués	Non	=	<b>SD</b>
Pas tous évalués	Non PD	Non	=	<b>Non-évaluable</b>
PD	Indifférent	Oui ou non	=	<b>PD</b>
Indifférent	PD	Oui ou non	=	<b>PD</b>
Indifférent	Indifférent	Oui	=	<b>PD</b>

## Annexe 5 . Adaptations de doses du sorafénib

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

- Niveau de dose 0.5 = 400mg (2 comprimés de 200mg) une fois par jour.
- Niveau de dose 0.25 = 400mg (2 comprimés de 200mg) tous les deux jours.

Il est laissé à la discrétion du prescripteur la possibilité de procéder à une réascension de dose après récupération complète de l'effet secondaire. Les tableaux suivants résument les adaptations de dose et de délai du sorafénib en fonction de la toxicité.

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

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

# REFERENCES

- [1]. BINDER-FOUCARD F, DOFFÖEL M, VELTEN M .Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Bas-Rhin: analysis of ail incident cases from 1990 to 1999.Gastroenterol Clin Biol, 2007; 31: 838-843.
- [2]. Hagymási K, Tulassay Z.Epidemiology, risk factors and molecular pathogenesis of primary liver cancer.Orv Hetil, 2008; 149(12): 541-8.
- [3]. BOUVIER AM, REMONTET L, JOUGLA E, LAUNOY G  
Incidence of gastrointestinal cancers in France.Gastroenterol Clin Biol, 2004;28:877-881.
- [4]. CAUMES JL, NOUSBAUM JB, BESSAGUET C, FAYÇAL J, ROBASZKIEWICZ M, GOUÉROUH. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Finistère Prospective study from June 2002 to May 2003 Gastroenterol Clin Biol, 2007; 31: 259-264.
- [5]. Merle P. Epidémiologie, Histoire naturelle et pathogenèse du carcinome hépatocellulaire.Cancer/Radiothérapie, 2005; 9(6-7): 452-457.
- [6]. But DYK, Lai CL, Yuen MF.Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma,World journal of gastroenterology, 2008; 14(11): 1652-1656.
- [7]. Mazzanti R, Gramantieri L, Bolondi L.Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and clinical aspects .Molecular Aspects of Medicine, 2008; 29( 1-2): 130-143.
- [8]. Leong TY, Leong AS. Epidemiology and carcinogenesis of hepatocellular carcinoma,HPB (Oxford), 2005; 7(1): 5-15.
- [9]. Cartier V, Aubé C. Diagnostic du carcinome hépatocellulaire. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle. 2014
- [10]. V. Aedo ,V. Cristina, E. Raymond ,S. Faivre Carcinome hépatocellulaire avancé : importance des essais thérapeutiques Revue Médicale Suisse 2015

- [11]. Plan national de prévention et de control de cancer volume 2 épidémiologie situation et action 2010–2019.
- [12]. EASL–EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. Eur. J.Cancer. 2012;48:599–641.
- [13]. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018;68(6):394-424.
- [14]. Ferlay J, Shin H–R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int. J. Cancer. 2010;127:2893–2917.
- [15]. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, Kudo M, Johnson P, Wagner S, Orsini LS, Sherman M Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study.Liver Int. 2015 Sep;35(9):2155–66. doi: 10.1111/liv.12818.
- [16]. Shaker MK, Abdella HM, Khalifa MO, Dorry AKE. Epidemiological characteristics of hepatocellular carcinoma in Egypt: a retrospective analysis of 1313 Cases. Liver International. Mai 2013; 68(6):394-424.
- [17]. CHIKHI Y . CARCINOME HEPATOCELLULAIRES CARACTERISTIQUES ANATOMO–CLINIQUES ET EVOLUTIVES. 14 février 2016.
- [18]. Hamdoun F. prise en charge du carcinome hépatocellulaire experience du service d’hépto–gastro–entérologie CHU HASSAN II .05 mars 2018
- [19]. Khadija Pratic. Le carcinome hépatocellulaire : profil épidémiologique, clinique et thérapeutique au CHU de Marrakech (à propos de 76 cas). Hegel Vol. 7 N° 3 – 2017.

[20]. Yosra.Said, Radhouene.Debbeche, Z Ben ali, Kahena Bouzid, SendaTrabelsi, Slim Bouzaidi, Mohamed Salem, Hatem Rajhi, Mohamed KouniChahed, Taoufik Najjar. Aspect épidémiologique, clinique et thérapeutique du carcinome hépatocellulaire chez le cirrhotique. La tunisie Medicale – 2012 ; Vol 90 ( n°06 ) : 468 – 472.

[21]. McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2005;19(1):3–23

[22]. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69.

[23]. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Lin DY, Sheen IS, Chen TJ, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. A prospective study. Gastroenterology. févr 1986;90(2):263–7.

[24]. Michielsen PP, Francque SM, van Dongen JL. [No Title]. World Journal of Surgical Oncology. 2005;3(1):27.

[25]. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E, et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. Am J Gastroenterol. nov 2002;97(11):2886–95.

[26]. Balogh J, Victor D, Asham EH, Burroughs SG, Bektour M, Saharia A, et al. Hepatocellular carcinoma: a review. J Hepatocell Carcinoma. 5 oct 2016;3:41–53.

[27]. Liu C–J, Kao J–H. Hepatitis B virus–related hepatocellular carcinoma: epidemiology and pathogenic role of viral factors. J Chin Med Assoc. avr 2007;70(4):141–5.

[28]. Yu M–W, Yeh S–H, Chen P–J, Liaw Y–F, Lin C–L, Liu C–J, et al. Hepatitis B Virus Genotype and DNA Level and Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study in Men. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 16 févr 2005;97(4):265–72.



- [29]. Andrade L de O, D'Oliveira A, Melo R, De Souza E, Silva CC, Parana R. Association between hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Journal of Global Infectious Diseases*. 2009;1(1):33.
- [30]. La Fontaine H, Chaix ML, Lagneau JL, Bréchet C, Pol S. Recovery from chronic hepatitis C in long-term responders to ribavirin plus interferon alfa. *Lancet* 2000 ; 356 : 41.ncet 2000 ; 356 : 41.
- [31]. el Gohary A, Hassan A, Nooman Z, Lavanchy D, Mayerat C, el Ayat A, et al. High prevalence of hepatitis C virus among urban and rural population groups in Egypt. *Acta Trop*. Mai 1995;59(2):155–61.
- [32]. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. sept 2005;5(9):558–67.
- .
- [33]. Brouard C, Le Strat Y, Larsen C, Jauffret-Roustide M, Lot F, Pillonel J. The Undiagnosed Chronically-Infected HCV Population in France. Implications for Expanded Testing Recommendations in 2014.
- [34]. Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L, Dantona F, Terranova A, Castagnetta LAM. Epidemiology, Risk Factors, and Natural History of Hepatocellular Carcinoma. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 24 janv 2006;963(1):13–20.
- [35]. Seeff LB. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968–2009). *Liver International*. janv 2009;29:89–99.
- [36]. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. juill 2010;42(Suppl 3):S206–14.
- [37]. Pol, V. Mallet S, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Sogni P, Perret C, Terris B, Cavard C. Carcinome hépatocellulaire et hépatocarcinogénèse virale EMC hépatologies.

- [38]. Zhang YJ, Chen Y, Ahsan H, Lunn RM, Chen SY, Lee PH, Chen CJ, Santella RM. Silencing of glutathione S-transferase P1 by promoter hypermethylation and its relationship to environmental chemical carcinogens in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.* 2005 Apr 28; 221(2) :135–43.
- [39]. Qian GS, Ross RK, Yu MC, Yuan JM, Gao YT, Henderson BE, Wogan GN, Groopman JD. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994 Jan–Feb; 3(1) :3–10.
- [40]. Trinchet, J. C. (2009). "Hepatocellular carcinoma: increasing incidence and optimized management." *Gastroenterol Clin Biol* 33 (8–9): 830–839.
- [41]. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol.* 15 févr 2002;155(4):323–31.
- [42]. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med.* mai 2004;38(5):613–9.
- [43]. Munaka M, Kohshi K, Kawamoto T, Takasawa S, Nagata N, Itoh H, et al. Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and the risk of hepatocellular carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* 1 juin 2003;129(6):355–60.
- [44]. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* juin 2007;132(7):2557–76.
- [45]. Covolo L, Gelatti U, Talamini R, Garte S, Trevisi P, Franceschi S, et al. Alcohol dehydrogenase 3, glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms, alcohol consumption and hepatocellular carcinoma (Italy). *Cancer Causes Control.* sept 2005;16(7):831–8.

- [46]. Maeda S, Kamata H, Luo JL, Leffert H, Karin M. IKKbeta couples hepatocyte death to cytokine-driven compensatory proliferation that promotes chemical hepatocarcinogenesis. *Cell* 2005 ; 121:977-90.
- [47]. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis : summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003 May ; 37(5) :1202-19.
- [48]. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ N Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *Engl J Med*. 2003 Apr 24 ; 348(17) :1625-38.
- [49]. Møllemaard A, Lindvig K, Olsen JH. Obesity and cancer risk : a Danish recordlinkage study. *Møller H, Eur J Cancer*. 1994 ; 30A(3) :344-50.
- [50]. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). Wolk A, Gridley G, Svensson M, Nyrén O, McLaughlin JK, Fraumeni JF, Adam HO *Cancer Causes Control*. 2001 Jan ; 12(1) :13-21.
- [51]. Stroppolini T, Andreone P, Andriulli A, Ascione A, Craxì A, Chiamonte M, Galante D, Manghisi OG, Mazzanti R, Medaglia C, Pilleri G, Rapaccini GL, Albanese M, Taliani G, Tosti ME, Villa E, Gasbarrini G. Gross pathologic types of hepatocellular carcinoma in Italy. *Oncology*. 1999 Apr ; 56(3) :189-92.
- [52]. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Feb; 126(2):460-8.
- [53]. Blonski W, Kotlyar DS, Forde KA. Non-viral causes hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010 ; 16:3603-3615.
- [54]. ElMBERG M, Hultcrantz R, EkBOM A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, Lindgren S, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first degree relatives. *Gastroenterology* 2003 ; 125:1733-1741.
- [55]. Kowdley KV. Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004 ; 127 :S79-86.

- [56]. Von Delius S, Lersch C, Schulte-Frohlinde E, Fend F, Dobritz M, Schmid RM, Eckel F. Hepatocellular carcinoma associated with hereditary hemochromatosis occurring in non-cirrhotic liver. *Z Gastroenterol* 2006 ; 44:39- 42.
- [57]. Singh P, Kaur H, Lerner RG, Patel R, Rafiyath SM, Singh Lamba G. Hepatocellular Carcinoma in Non-cirrhotic Liver Without Evidence of Iron Overload in a Patient with Primary Hemochromatosis. Review. *J Gastrointest Cancer* 2010.
- [58]. Chenoufi N, Loreal O, Drenou B, Cariou S, Hubert N, Leroyer P, Brissot P, et al. Iron may induce both DNA synthesis and repair in rat hepatocytes stimulated by EGF/pyruvate. *J Hepatol* 1997 ; 26:650-658.
- [59]. Hann HW, Stahlhut MW, Hann CL. Effect of iron and desferoxamine on cell growth and in vitro ferritin synthesis in human hepatoma cell lines. *Hepatology* 1990 ; 11:566-569.
- [60]. Marrogi AJ, Khan MA, van Gijssel HE, Welsh JA, Rahim H, Demetris AJ, Kowdley KV, et al. Oxidative stress and p53 mutations in the carcinogenesis of iron overload-associated hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2001 ;93:1652-1655.
- [61]. Houglum K, Ramm GA, Crawford DH, Witztum JL, Powell LW, Chojkier M. Excess iron induces hepatic oxidative stress and transforming growth factor beta1 in genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1997 ; 26:605-610.
- [62]. Green R, Esparza I, Schreiber R. Iron inhibits the nonspecific tumoricidal activity of macrophages. A possible contributory mechanism for neoplasia in hemochromatosis. *Ann N Y Acad Sci* 1988 ; 526:301-309.
- [63]. YUN ZHAI, GANGQIAO ZHOU, GUOHONG DENG, WEIMIN XIE, XIAOJIA DONG. Estrogen Receptor  $\alpha$  polymorphisms Associated With Susceptibility to Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B virus Carriers. *Gastroenterology*, 2006, 130, 2001-09.
- [64]. Leong TY, Leong AS. Epidemiology and carcinogenesis of hepatocellular carcinoma, *HPB (Oxford)*, 2005; 7(1): 5-15.

- [65]. Hollebecque A, Cattan S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child–Pugh score. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;34:1193–1201.
- [66]. Park JW et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death : the BRIDGE Study *Liver Int.* 2015 .
- [67]. E. Maillard . Épidémiologie, histoire naturelle et pathogénèse du carcinome hépatocellulaire *Cancer/Radiothérapie* 15 (2011) 3–6
- [68]. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Arase Y, Tsubota A, Chayama K, et al. 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
- [69]. Zhao M, Zhang NX, Laissue JA, Zimmermann A. Immunohistochemical analysis of p53 protein overexpression in liver cell dysplasia and in hepatocellular carcinoma. *Virchows Arch* 1994;424:613–21
- [70]. Libbrecht L, Desmet V, Roskams T. Preneoplastic lesions in human hepatocarcinogenesis. *Liver Int* 2005;25:16–27.
- [71]. Maggioni M, Coggi G, Cassani B, Bianchi P, Romagnoli S, Mandelli A, et al. Molecular changes in hepatocellular dysplastic nodules on microdissected liver biopsies. *Hepatology* 2000;32:942–6.
- [72]. Lencioni R, Crocetti L, Della Pina MC. CioniDGuidelines for imaging focal lesions in liver cirrhosis *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:697–703.
- [73]. Boyault S, Rickman DS, de Reynies A, Balabaud C, Rebouissou S, Jeannot E, et al. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology* 2007;45:42–52.

- [74]. Hoshida Y, Nijman SM, Kobayashi M, Chan JA, Brunet JP, Chiang DY, et al. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2009; 69:7385–92.
- [75]. Hopfner M, Schuppan D, Scherubl H. Growth factor receptors and related signaling pathways as targets for novel treatment strategies of hepatocellular cancer. *World J Gastroenterol* 2008;14:1–14
- [76]. Bressac B, Kew M, Wands J, Ozturk M. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa [see comments]. *Nature* 1991; 350: 429–31.
- [77]. Coste A, Romagnolo B, Billuart P, Renard CA, Buendia MA, Soubrane O, et al. Somatic mutations of the beta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 8847–51.
- [78]. Carcinome Hépatocellulaire au Maghreb et Mécanismes Génétiques de Carcinogénèse, P. Pineau S. Benjelloun, S. Ezzikouri A. Essaid M. Benazzouz H. Triki, F. Igger, R. Afifi, L. El Kihal, T. Khalfallah, Marchio, E. Cordina, I. Cheikh, N. Benmaml, K. Meddahi, N. Debzi, S Berkane, O. Bahri
- [79]. Thomas M, Molecular targeted therapy for HCC. *J Gastroenterol* 2009;44;136–41.
- [80]. Zhang X, Xu HJ, Murakami Y, Sachse R, Yashima K, Hirohashi S. Deletions of chromosome 13q, mutations in Retinoblastoma 1, and retinoblastoma protein state in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1994.
- [81]. Pham P, Saffroy R, Reffas M, Takka M, Lemoine A, Debuire B. Dépistage, diagnostic et suivi biologique du carcinome hépatocellulaire. *Revue Francophone des Laboratoires*. déc 2006;2006(387):
- [82]. Luciani A, Alice O, Zegai B, Djabbari M, Anglade MC, Rahmouni A, et al. Nodules sur foie de cirrhose : quelle imagerie ? pourquoi ? comment ? .9 mars 2008 .

- [83]. Dodd G, Baron R, Olivier J, Federie M. Spectrum of imaging finding of the liver in end-stage cirrhosis : partII, focal abnormalities. AJR1999 ; 173:1185–92.
- [84]. Okuda K hepatocellular carcinoma : recent progress hepatology 1992 ; 15(5):948–63.
- [85]. Llovet JM. Ducreux M. EASL–EORTC clinical practise guidelines : management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012 ; 56 :908–43.
- [86]. Kelekis NL, Semelka RC, Worawattanakul S, de Lange EE, Ascher SM, Ahn IO, et al. Hepatocellular carcinoma in North America: a multiinstitutional study of appearance on T1-weighted, T2-weighted, and serial gadolinium-enhancedgradient–echo images. AJR Am J Gastroenterol 1998;170:1005–13.
- [87]. Rode A, Bancel B, Douek P, Chevallier M, Vilgrain V, Picaud G, et al. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. J Comput Assist Tomogr 2001;25:327–36.
- [88]. Tang Y, Yamashita Y, Arakawa A, Namimoto T, Mitsuzaki K, Abe Y, et al. Detection of hepatocellular carcinoma arising in cirrhotic livers: comparison of gadolinium– and ferumoxides–enhanced MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1999;172:1547–54.
- [89]. Cazals–Hattem D, Bedossa P . Apport du pathologiste au diagnostic en hépatologie. EMC–Hépato–Gastroentérologie, 2005; 2: 284–296.
- [90]. Loustaud–Ratti V. À propos des recommandations pour la pratique clinique : «ponction–biopsie hépatique » La Revue de médecine interne, 2003; 24: 1–3.
- [91]. Poynard T Faut–il encore faire des biopsies du foie ? La Revue de médecine interne, 2007; 28: 67–70.

- [92]. ZARSKI JP. Cirrhose et étiologies des cirrhoses. Site internet d'enseignement de la faculté de médecine de Grenoble, 2005.
- [93]. Valerie P. Multidisciplinary Treatment of Hepatocellular Carcinoma, Recent Results in Cancer Research 190, Verlag Berlin Heidelberg 2013.
- [94]. SAINT-PAUL MC Tumeurs du foie. Polycopié d'anatomie-pathologique, Faculté de Médecine de Nice 2000.
- [95]. DEUGNIER Y, DUVAUFERRIER R, GUYADER D. Carcinome hépatocellulaire : épidémiologie, physiopathologie, pathologie, expression et Diagnostic. Encycl. Med. Chir. (Paris, France), foie-pancréas, 1990 ; 7-083 -A10 :16p.
- [96]. Schlageter M, Terracciano LM, D'Angelo S, Sorrentino P. Histopathology of hepatocellular carcinoma. World Journal of Gastroenterology. 2014;20(43):15955.
- [97]. SEFIANI S, MAHASSINI N, CHERRADI N, BERNOUSSI Z, BENKIRANE L, ZOUAIDIA F, LARAKI L, JELTHI A, MANSOURI F, ELHACHIMI A. Le carcinome hépatocellulaire, aspects anatomo-pathologiques, a propos de 108 cas, Medecine du Maghreb, 1999; 78: 7-12.
- [98]. Guichard, Amaddeo, Imbeaud et al, Nature Genetics, 2012.
- [99]. Jean-Claude Barbare . Hepatocellular Carcinoma: diagnostic criteria in 2009.
- [100]. DILOU N, PATOUILLARD B, AUDIGIER JC. Les classifications de prédiction de survie du carcinome hépatocellulaire. Gastroenterol Clin Biol, 2004; 28: 359-366.
- [101]. Murray-Lyon IM, Pugh RN, Nunnerley HB, Laws JW, Dawson JL, Williams R. Treatment of bleeding oesophageal varices by infusion of vasopressin into the superior mesenteric artery. Gut 1973 ; 14 : 59-63.



- [102]. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985 ; 56 : 918–28.
- [103]. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients : prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996 ; 111 : 1018–22.
- [104]. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma : a retrospective study of 435 patients : the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998 ; 28 : 751–5.
- [105]. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1527–36.
- [106]. Lo C-M, Ngan H, Tso W-K, Liu C-L, Lam C-M, Poon RT-P, *et al.* Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164–71.
- [107]. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, *et al.* Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734–9.
- [108]. Boulin M, Guiu S, Chauffert B, Aho S, Cercueil J-P, Ghiringhelli F, *et al.* Screening of anticancer drugs for chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Drugs* 2011;22:741–8.
- [109]. Kan Z, McCuskey PA, Wright KC, Wallace S. Role of Kupffer cells in iodized oil embolization. *Invest Radiol* 1994;29:990–3.

[110]. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, *et al.* Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41–52.

[111]. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, *et al.* Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatology* 2012;56:1330–5.

[112]. Herber S, Biesterfeld S, Franz U, Schneider J, Thies J, Schuchmann M, *et al.* Correlation of multislice CT and histomorphology in HCC following TACE: predictors of outcome. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:768–77.

[113]. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, *et al.* Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:6–25.

[114]. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, *et al.* Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:497–507.

[115]. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, *et al.* Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138:52–64.

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al.

(2008) Sorafenib in advanced hepatocel-

lular carcinoma. N Engl J Med 359:

378-90

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al.

(2008) Sorafenib in advanced hepatocel-

lular carcinoma. N Engl J Med 359:

378-90

[116]. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. (2008) Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359: 378-90.

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al.

(2008) Sorafenib in advanced hepatocel- lular carcinoma. N Engl J Med 359: 378-90

[117]. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. (2009) Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 10: 25-34.

[118]. Nada Y, Rashad N, Eissa M, Ghonaim A, Farag K, Saadawi I, et al. Outcomes of treatment with sorafenib in Egyptian patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. janv 2018;12(1):99-107.

[119]. Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018; 391: 1163-1173.

[120]. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet, 2017, 389, 10064,56-66.

- [121]. Kelley RK, Verslype C, Cohn AL et al (2017) Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase II placebo-controlled randomized discontinuation study. *Ann Oncol* 28:528-34.
- [122]. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J et al. REACH-2: a randomized, double blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. *J Clin Oncol* 2018; 36: 4003-4003.
- [123]. Yeo W, Lam KC, Zee B, et al. (2004) Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Ann Oncol* 15: 1661-6.
- [124]. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al (1992) Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO* 11:3887-95.
- [125]. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al (2017) Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase I/II dose escalation and expansion trial. *Lancet* (published online Apr 20).
- [126]. Seo YS, Kim M-S, Yoo SY, Cho CK, Choi CW, Kim JH, *et al*. Preliminary result of stereotactic body radiotherapy as a local salvage treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2010;102:209-14.
- [127]. Price TR, Perkins SM, Sandrasegaran K, Henderson MA, Maluccio MA, Zook JE, *et al*. Evaluation of response after stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2012;118:3191-8.

- [128]. Barbare JC, Bouche O, Bonnetain F, et al. (2005) Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with long acting octreotide: preliminary results of a randomized placebo-controlled trial (FFCD-ANGH 2001-01). *J Clin Oncol* 23 (Suppl) 4036: 316S.
- [129]. Barbare JC, Bouche O, Bonnetain F, et al. (2005) Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 23: 4338-46.
- [130]. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-43.
- [131]. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011; 54:1987-97.
- [132]. Davila JA, Morgan RO, Richardson PA, Du XL, McGlynn KA, El-Serag HB. Use of surveillance for hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis in the United States. *Hepatology* 2010;52:132-41.
- [133]. Takada S, Kaneniwa N, Tsuchida N, Koike K. Cytoplasmic retention of the p53 tumor suppressor gene product is observed in the hepatitis B virus X genetransfected cells. *Oncogene* 1997 ; 15:1895-1901.
- [134]. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100: 698 -711 .
- [135]. Qian GS, Ross RK, Yu MC, Yuan JM, Gao YT, Henderson BE, Wogan GN, Groopman JD. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994 Jan-Feb; 3(1) :3-10.