

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	13
PATIENTS ET MÉTHODE.....	16
I. Problématique et objectifs :	17
II. Matériels et méthodes :	17
1. Type et lieu d'étude:.....	17
2. Modalités de recueil des données :	18
3. Les variables étudiées :.....	18
4. Les critères d'inclusion et d'exclusion:.....	19
5. Analyse et traitement des résultats :	20
RÉSULTATS	21
I. Données épidémiologiques :.....	22
1. Incidence :.....	22
2. Sexe :.....	24
3. L'âge :.....	25
4. Couverture sociale :.....	26
II. FACTEURS DE RISQUE :.....	27
III. DONNEES CLINIQUES :.....	29
1. Circonstance de découverte :.....	29
2. Signes généraux :.....	30
3. Signes physiques :.....	31
IV. DONNEES BIOLOGIQUES :.....	32
1. Enzymes hépatiques :.....	32
2. Bilan de crase :.....	33
3. Fonction rénale et albumine :.....	33
4. Alpha foeto–protéine :.....	34

5. Corrélation entre le diamètre du nodule et le taux d'alpha foeto–protéine:	34
6. bilan étiologique :	35
V. DONNEES RADIOLOGIQUES :	36
1. Echographie abdominale :.....	37
2. La tomodensitométrie :.....	39
3. Imagerie par résonance magnétique :	41
4. Bilan d'extension :.....	43
VI. DONNEES HISTOLOGIQUE :.....	44
VII. PRONOSTIC :	46
1. Comorbidités :.....	46
2. Le degré d'insuffisance hépatocellulaire :.....	46
3. Classification MELD :	47
4. score alpha foetoprotéine :.....	48
5. Classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer Group) :.....	48
VIII. TRAITEMENT :.....	49
1. Traitement à visé curative :.....	49
2. Traitement à visée palliatif :.....	59
IX. L'EVOLUTION APRES TRAITEMENT :	69
1. Le recul et survie:	69
2. Après résection hépatique :	70
3. Après radiofréquence :	71
4. Après alcoolisation :	71
5. Chimioembolisation :.....	72
6. Sorafénib :.....	72
7. Traitement symptomatique :.....	72

DISCUSSION	73
I. Données épidémiologiques :.....	74
1. Fréquence :	74
2. Répartition selon le sexe :.....	74
3. Répartition selon l'âge:.....	76
4. Facteurs de risque:	78
II. DONNEES CLINIQUES :.....	81
1. Circonstance de decouverte :.....	81
2. Signes cliniques :.....	83
III. DONNES PARACLINIQUES :	84
1. Biologie :.....	84
2. Radiologie :.....	85
IV. Données histologiques :	90
V. PRONOSTIC :	91
1. Child Pugh :.....	91
2. Classification BCLC :	92
VI. Les modalités thérapeutiques :	93
1. Traitements curatifs :	95
1.1. Transplantation hépatique :	95
1.2. Résection hépatique :.....	95
1.3. Radiofréquence :.....	96
1.4. Alcoolisation :.....	97
2. Traitements non curatifs :.....	98
2.1. Chimioembolisation lipiodolée :.....	98
2.2. Thérapie ciblée :	99

2.3. Traitement symptomatique :	100
RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES	101
1. Prévention primaire :	102
2. Prévention secondaire :	102
3. Prévention tertiaire :	103
CONCLUSION	104
RESUMES.....	106
ANNEXES	112
BIBLIOGRAPHIE.....	120

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Répartition des patients (102 cas) en fonction de l'incidence annuelle	22
Figure 2: répartition des patients (102 cas) selon l'incidence par sexe.....	23
Figure 3: répartition des malades (102 cas) selon le sexe	24
Figure 4: répartition des patients (102 cas) selon les tranches d'âge.....	25
Figure 5:répartition des malades (102 cas) en fonction de la couverture sociale.....	26
Figure 6: répartition des malades en fonction de l'état du foie.	29
Figure 7: répartition des malades en fonction des signes de découverte	30
Figure 8: répartition des malades en fonction du score de l'OMS.	30
Figure 9: répartition des malades (n= 102) en fonction du taux d'alpha foeto protéine	34
Figure 10: répartitions des malades en fonction profil sérologique	35
Figure 11:répartitions des malades en fonction de l'examen radiologique demandé	36
Figure 12: découverte d'un nodule sur échographie de dépistage chez un patient connu cirrhotique post virale C	38
Figure 13: volumineux CHC hétérogène du foie droit sur cirrhose post virale B.....	38
Figure 14: CHC du segment VII iso dense en C-	39
Figure 15: CHC hyper vascularisé du segment VII au temps artériel	40
Figure 16: CHC du segment VII avec Wash out au temps portal.....	40
Figure 17: image de typique du CHC en IRM avec hyper vascularisation intense au temps artériel	42
Figure 18: image typique de CHC en IRM avec Wash out au temps portal	42

Figure 19: répartition des malades selon le bilan d'extension	43
Figure 21: aspect histologique du CHC après coloration HES, les rapports nucléocytoplasmiques sont augmentés et la densité cellulaire est élevée. La flèche indique la production de bile par les cellules tumorales.	45
Figure 22: répartition des malades en fonction des comorbidités.....	46
Figure 23: répartition des malades(102 cas) en fonction du CHILD	47
Figure 24: répartition des malades (102 cas) en fonction du MELD	47
Figure 25: répartition des malades (102 cas) en fonction du score AFP.....	48
Figure 26: répartition des malades (102 cas) en fonction de la classification BCLC	48
Figure 27: répartition des malades en fonction du traitement curatif.....	49
Figure 28: image de CHC du segment VIII en C- avant l'alcoolisation	52
Figure 29: image de CHC du segment VIII au temps artériel avant l'alcoolisation	52
Figure 30: image de CHC du segment VIII au temps veineux avant l'alcoolisation.....	53
Figure 31: image de CHC du segment VIII en C- après l'alcoolisation.....	53
Figure 32: absence de vascularisation du CHC du segment VIII post alcoolisation.....	54
Figure 33: image de CHC du segment VIII au temps veineux après l'alcoolisation.....	54
Figure 34: générateur de radiofréquence	56
Figure 35: électrode de radiofréquence	57
Figure 36: image de CHC du segment VII hyper vascularisée au temps artériel avant la radiofréquence	58
Figure 37: image de CHC du segment VII non vascularisée au temps artériel un mois après radiofréquence	58
Figure 38: répartition des malades en fonction du traitement palliatif.....	59

Figure 39:Cathétérisme hypersélectif de la branche alimentant le nodule	61
Figure 40:Captation du lipiodol mélangé à l'agent de chimiothérapie.....	61
Figure 41:image de CHC du segment I en c- avant la chimioembolisation.....	63
Figure 42:image de CHC du segment I au temps artériel avant la chimioembolisation .	63
Figure 43: image de CHC du segment I au temps veineux avant la chimioembolisation	64
Figure 44:image de CHC du segment I avec wash out au temps tardive avant la chimioembolisation	64
Figure 45:persistence de bourgeon tissulaire du CHC du segment I en C- après chimioembolisation	65
Figure 46:persistence de bourgeon tissulaire du CHC du segment I prenant le contraste au temps artériel après chimioembolisation	65
Figure 47:persistence de bourgeon tissulaire du CHC du segment I au temps veineux après chimioembolisation	66
Figure 48:persistence de bourgeon tissulaire du CHC du segment I qui se lave au temps tardif après chimioembolisation	66
Figure 49:courbe de survie à un an.....	69
Figure 50:courbe de survie à cinq ans	70
Figure 51: Tendances temporelles dans la distribution de l'âge de survenue de CHC aux États-Unis.	76
Figure 52:algorithme du diagnostique du CHC [13].....	86

Liste des tableaux

Tableau 1: répartition des malades selon les facteurs de risque.....	28
Tableau 2: répartition selon les signes physiques	31
Tableau 3: répartition des malades selon le taux de bilirubine totale.....	32
Tableau 4: répartition des malades selon le taux de plaquette	33
Tableau 5: caractères échographiques de la tumeur.....	37
Tableau 6: caractères scannographiques de la tumeur	39
Tableau 7: caractères de la tumeur sur IRM	41
Tableau 8: comparaison des sexes ratio entre les différentes séries	76
Tableau 9: comparaison de l'âge et du sexe ratio entre les séries.....	77
Tableau 10: Facteurs de risque de CHC selon différentes études.	80
Tableau 11: Circonstances de découverte du CHC de différentes séries.....	82
Tableau 12: Manifestations cliniques de différentes séries.	83
Tableau 13: la moyenne de l'AFP des différentes séries.....	85
Tableau 14: sensibilité de la TDM et revue de littérature[39].....	88
Tableau 15: sensibilité de l'IRM et revue de littérature[39].....	89
Tableau 16: données histologiques selon les données de littérature.....	90
Tableau 17: classification Child Pugh des patients dans la littérature	91
Tableau 18: classification BCLC des patients dans la littérature.....	92
Tableau 19: traitement du carcinome hépatocellulaire des différentes séries	94
Tableau 20: complications post résection hépatique des différentes séries	96
Tableau 21: Survie des patients traités par traitement chirurgical ou RF	97

Tableau 22: Survie des patients traités par traitement RF ou alcoolisation.....	98
Tableau 23: Survie des patients traités par CEL des différentes séries.....	99
Tableau 24: survie des malades traités par Sorafénib	100

Liste des abréviations

ADN	: acide désoxyribonucléique
ADP	: adénopathie
AFB1	: aflatoxine B1
AFP	: alpha foeto–protéine
AEG	: altération de l'état général
AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases
ANN	: anticorps anti nucléaire
BCLC	: Barcelona Clinic Liver Cancer Group
CNOPS	: Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale
CNSS	: Caisse Nationale de Sécurité Sociale
CHC	: carcinome hépatocellulaire
CHU	: centre hospitalier universitaire
CE	: chimioembolisation
CEL	: chimioembolisation lipiodolée
CVC	: circulation veineuse collatérale
CT	: computerized tomography
DP	: destruction percutanée
DL	: douleur
EASL	: Association Européenne pour l'Etude du Foie
FLT3	: Fms like tyrosine kinase
HES	: hématoxyline éosine safran
HMG	: hépatomégalie
HTIC	: hypertension crânienne
HCDt	: hypochondre droit
IRM	: imagerie par résonance magnétique
LKM1	: Liver Kidney Microsomal Type 1

MELD	: Model for End–Stage Liver Disease
NASH	: Stéatohépatite non–alcoolique
NFS	: numération formule sanguine
OMS	: organisation mondiale de santé
PDGFRD	: beta type platelet derived growth factor receptor
RCP	: réunion de concertation pluridisciplinaire
RET	: rearranged during transfection
RF	: radiofréquence
RH	: résection hépatique
RTT	: radiothérapie
SEER	: The Surveillance, Epidemiology, and End Results
SMANCS	: styrenemaleic acid neocarzinostatin
SMG	: splénomégalie
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TDM	: tomodensitométrie
TH	: transplantation hépatique
TP	: taux de prothrombine
VEGF	: vascular endothelial growth factor
VHB	: virus de l'hépatite B
VHC	: virus de l'hépatite C

INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire est la tumeur primitive du foie la plus fréquente. Son taux de mortalité est élevé, le plaçant au deuxième rang mondial en termes de décès spécifique par cancer [6]. Son incidence est estimée à 0,8 par 100000 personnes par an au Maroc, il constitue la deuxième cause de cancer chez l'homme et la troisième chez la femme en Afrique [3].

Il se développe habituellement sur une cirrhose (75 à 80% des cas), plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain [2, 4]. En cas de cirrhose, il existe donc un état précancéreux et une fonction hépatique précaire, particularités qui conditionnent le pronostic et la démarche thérapeutique.

Les étiologies sont représentées par l'hépatite virale B et C dans 80% des cas, l'alcoolisme, rarement l'hémochromatose ou cholangite biliaire primitive, sans oublier d'autres facteurs de risque de survenue de CHC en association avec les hépatites virales comme le diabète, l'obésité, le tabac, et les carcinogènes chimiques (aflatoxine B1)[1, 2].

La démarche diagnostique du CHC est différente selon l'existence ou non d'une cirrhose hépatique sous-jacente. Dans la très grande majorité des cas de CHC survenant sur foie cirrhotique, des critères diagnostiques non-invasifs basés sur des techniques d'imagerie (scanner ou IRM 4 phases) peuvent être appliqués. Pour les lésions sur foie cirrhotique ne présentant pas tous les critères spécifiques de CHC à l'imagerie et pour tous les cas de CHC survenant sur foie sain, la réalisation d'une biopsie hépatique pour analyse anatomopathologique est indispensable [1, 5].

Malgré tous les progrès thérapeutiques, seuls 30% des malades peuvent bénéficier d'un traitement curatif chirurgical (transplantation hépatique, résection) ou percutanée (alcoolisation, radiofréquence) du fait soit du stade avancé du CHC et/ou

du degré d'insuffisance hépatocellulaire au moment du diagnostic, le manque de disponibilité des greffons, ou la présence de comorbidités [1, 5].

Dans tous les autres cas, le traitement est palliatif dont l'objectif principal est l'amélioration de survie non seulement en durée, mais également en qualité, sans aggraver l'évolution de la cirrhose. [5, 7].

Le dépistage par échographie hépatique semestrielle chez les cirrhotiques augmente les chances de diagnostic précoce, de traitement à visée curative et améliore la survie [8].

Le but de ce travail est de rapporter les résultats et d'analyser les moyens thérapeutiques employés dans le traitement du carcinome hépatocellulaire au CHU HASAN II de Fès à savoir :

- Le traitement per cutané, incluant l'alcoolisation et la radiofréquence, procédure existante au service d'hépto-gastro-entérologie du CHU de Fès depuis 2010 et qui demeure le meilleur traitement avec plus de 50 % de survie à 5 ans, mais n'est applicable que pour des masses tumorales accessibles et, en l'absence de traitement adjuvant, n'est efficace qu'à moyen terme ;
- La chimioembolisation augmente significativement la survie des patients bien sélectionnés, aux fonctions hépatiques préservées;
- Le Sorafénib pour les tumeurs non éligibles pour un traitement spécifique (transplantation hépatique (TH), résection chirurgicale, destruction percutanée, chimioembolisation (CE)), ou en récurrence après traitement spécifique, chez les malades en état général conservé.
- La radiothérapie conformationnelle qui a montré des résultats très encourageants.

PATIENTS ET MÉTHODE

I. Problématique et objectifs :

1. Problématique :

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), dont l'incidence est en augmentation, pose des problèmes thérapeutiques, notamment du fait de la pathologie hépatique chronique sous-jacente, des comorbidités et de l'état général.

Objectifs :

Le présent travail avait pour objectifs :

➤ Objectif principal :

Analyser les moyens thérapeutiques, employés dans le traitement du carcinome hépatocellulaire.

➤ Objectifs spécifiques :

- Evaluation des caractéristiques épidémiologiques des malades traités pour carcinome hépatocellulaire.
- Décrire le profil thérapeutique des patients atteints de carcinome hépatocellulaire et étudier la survie.
- Evaluer les résultats thérapeutiques dans notre formation

II. Matériels et méthodes :

1. Type et lieu d'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur des malades atteints de carcinome hépatocellulaire, hospitalisés au service d'hépatogastroentérologie du CHU Hassan II à Fès ou ayant consulté à l'hôpital du jour durant la période allant du mois de janvier 2009 (date d'inauguration du service) au mois novembre 2017.

2. Modalités de recueil des données :

Le recueil des données a été basé sur l'exploitation :

- des dossiers médicaux des malades atteints de carcinome hépatocellulaire ;
- des registres de radiofréquence et alcoolisation au service des explorations fonctionnelles E0.
- le registre de chimioembolisation du service de radiologie en D-1.
- Des registres des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP).
- Le système d'information hospitalier Hosix;

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 ...).

3. Les variables étudiées :

Pour la collecte des informations, une fiche d'enquête constituée de douze parties a été utilisée. Le questionnaire préétabli a comporté 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 foetoprotéine

- Urée, créatinine
- Taux de prothrombine
- l'étiologie de la cirrhose : Sérologie virale B/C, bilan d'auto-immunité...
- les données de l'échographie abdominale
- Scanner abdominal

Certains cas ont bénéficié de :

- Imagerie par résonance magnétique.
- Etude anatomopathologique : Ponction biopsie hépatique.
- Le pronostic des patients a été évalué en fonction du degré d'insuffisance hépatocellulaire (la classification de Child Pugh, MELD).
- Type de traitement : procédure, résultats, complications.
- La description du profil évolutif : réponse au traitement, survie.

4. Les critères d'inclusion et d'exclusion:

Ont été inclus dans notre étude tous les patients :

- hospitalisés au service d'hépatogastroentérologie;
- ayant été suivi à l'hôpital du jour du service;
- de sexe masculin ou féminin;
- sans limite d'âge.
- Foie de cirrhose ou non, quelque soit l'étiologie.
- CHC retenu par des critères non invasifs ou histologiques.

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

5. Analyse et traitement des résultats :

- La saisie et l'analyse des résultats a été effectuée avec le logiciel Statistique Package For Social Science (SPSS version 13.0) pour Windows;
- Les graphiques et tableaux ont été réalisés avec les logiciels Word et Excel 2013;
- Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm écart type;
- Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage (%);
- Les comparaisons entre les variables qualitatives a été effectuée avec le test « khi 2 de Person» et nous avons considéré comme significatif un $p < 0,05$.

RÉSULTATS

Cent deux cas de patients atteints de carcinome hépatocellulaire répondant aux critères d'inclusion ont été pris en charge au service d'hépatogastroentérologie du CHU HASSAN II de Fès durant la période janvier 2009 – novembre 2017.

I. Données épidémiologiques :

Ces 102 cas sont recrutés parmi 4800 patients qui ont été hospitalisés au service d'hépatogastroentérologie du CHU HASSAN II de Fès, pour autre pathologie, durant la même période. Ainsi la fréquence du CHC parmi les malades hospitalisés au service de gastroentérologie de 2,12%

1. Incidence :

a. L'incidence annuelle :

L'incidence du CHC augmente au fil du temps (figure1). L'incidence maximale a été notée en 2017 avec 30 patients soit 29%, suivie de l'année 2016 avec 18%

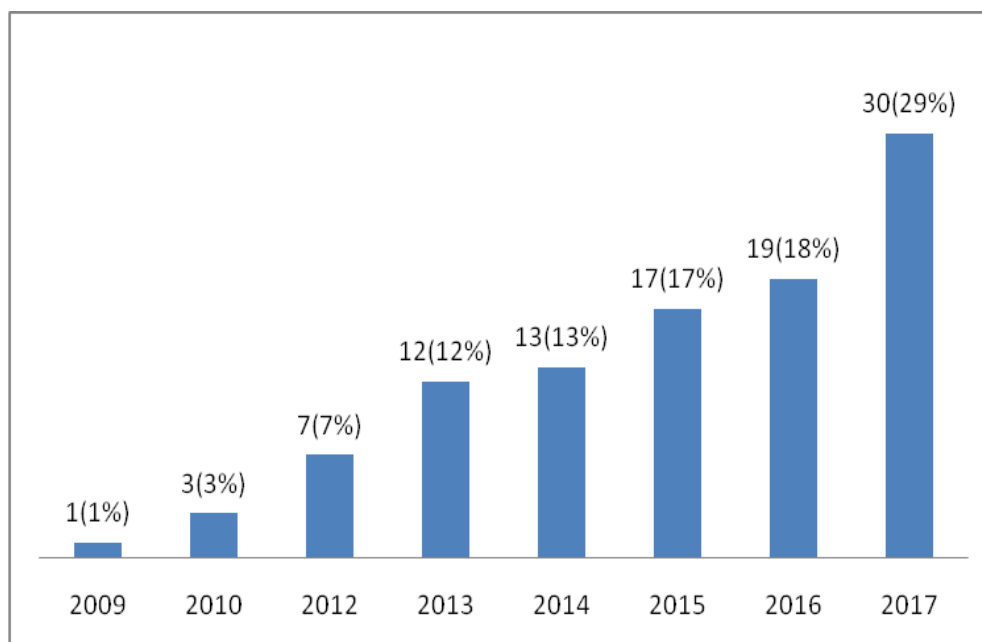


Figure 1 : Répartition des patients (102 cas) en fonction de l'incidence annuelle

b. Incidence selon le sexe :

Nous avons noté une prédominance féminine avec un sexe ratio de 0,92. Par ailleurs la variation de l'incidence par sexe a montré une augmentation du nombre d'hommes atteints du carcinome hépatocellulaire avec un pic durant l'année 2013 et qui était de 18,4% suivi d'une augmentation du nombre de femmes pour atteindre 26,4% en 2017.

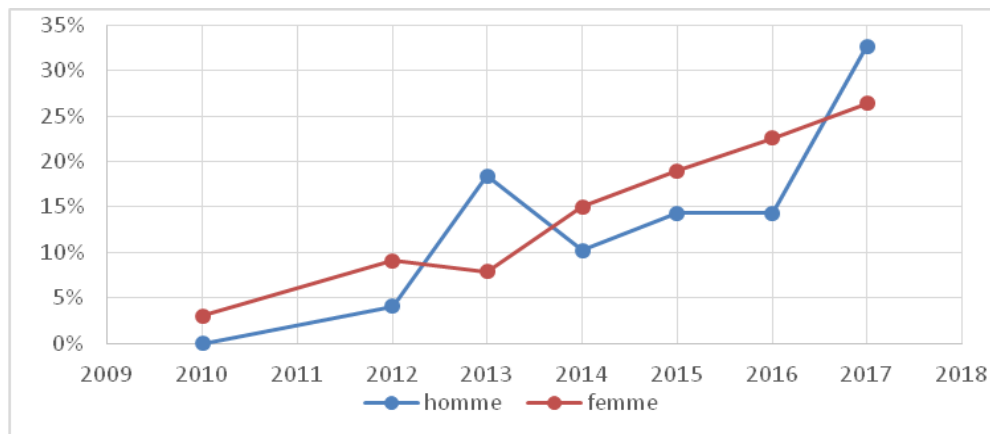


Figure 2: répartition des patients (102 cas) selon l'incidence par sexe

2. Sexe :

Notre étude objective une légère prédominance féminine avec 53 cas de sexe féminin (51%) contre 49 cas de sexe masculin (48%) ; Avec un sexe ratio de 0,92.

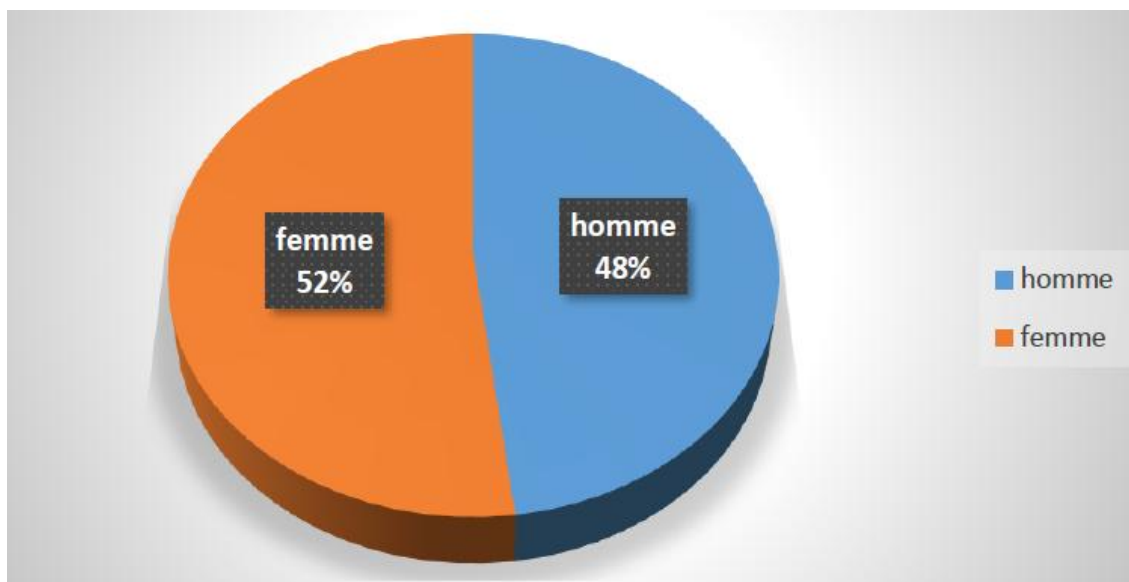


Figure 3: répartition des malades (102 cas) selon le sexe

3. L'âge :

L'âge moyen des patients de notre série est de : 62 ans \pm 14,54 avec des extrêmes entre 21 et 82 ans . Nous avons noté un pic de fréquence au niveau de la tranche d'âge 51-70 ans. Plus de 80% des patients avaient plus de 50 ans au moment du diagnostic.

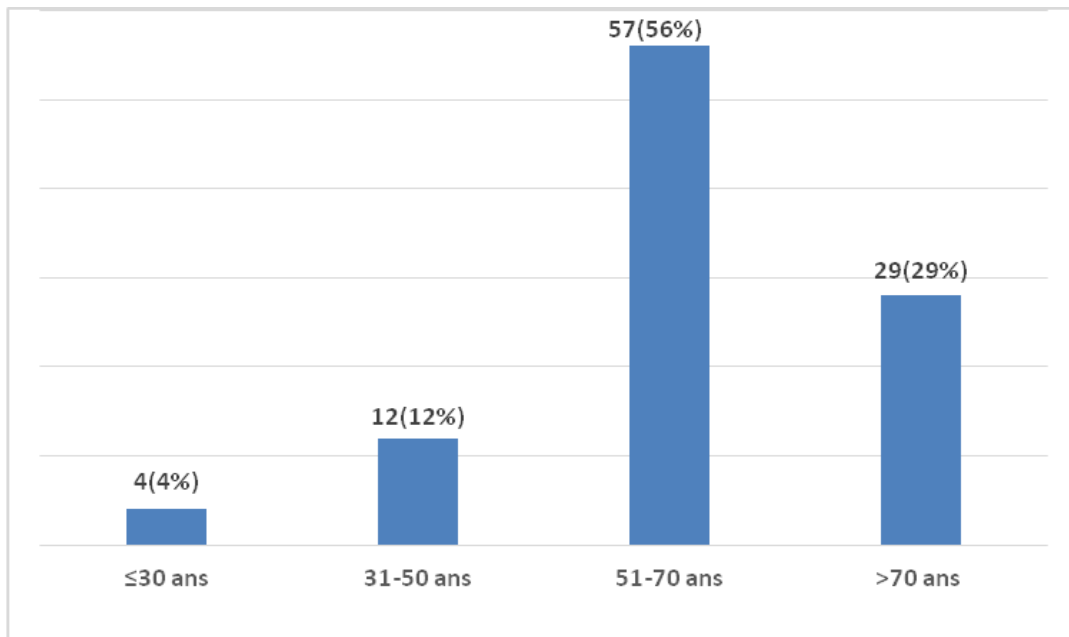


Figure 4: répartition des patients (102 cas) selon les tranches d'âge.

4. Couverture sociale :

La majorité des malades de notre série étaient des Ramédistes : 44 cas, contre 41 cas CNOPS et 17 cas de CNSS.

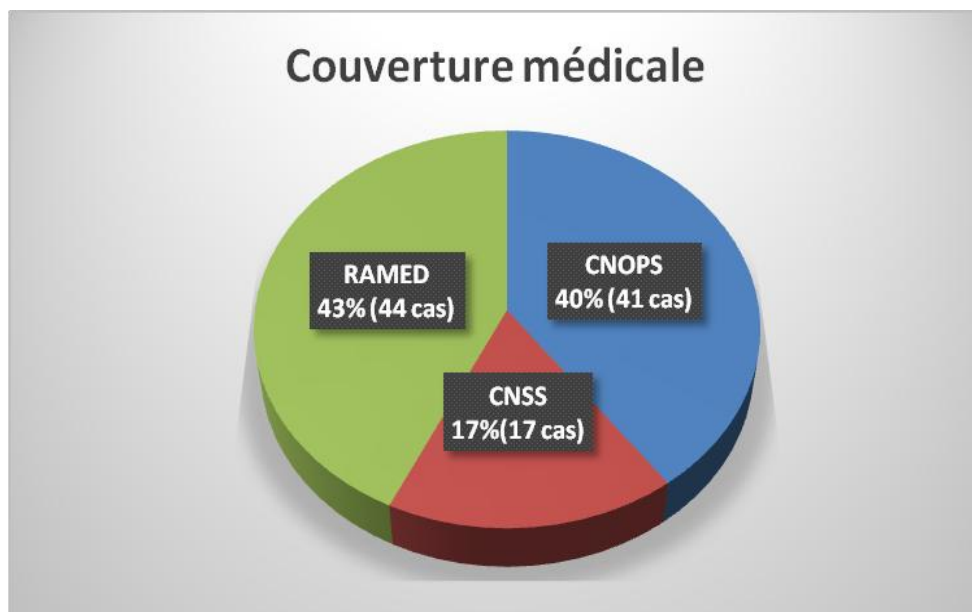


Figure 5:répartition des malades (102 cas) en fonction de la couverture sociale

II. FACTEURS DE RISQUE :

Les facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire étaient variés ; dominés par l'hépatite virale C (54%), le syndrome métabolique (43.13%) et l'hépatite virale B (18.6%).

Chez 14 malades de notre série soit 13,7% des cas aucun facteur de risque n'a été identifié.

Tableau 1 : répartition des malades selon les facteurs de risque.

Facteurs de risque	Effectif et pourcentage N(%)
Hépatite virale C	55(54%)
Hépatite virale B	19(18.6%)
Ethylisme	16(15.7%)
Syndrome métabolique	
–surpoids	19(18.6%)
–Diabète	21(20.6%)
–Hypertriglyceridemie	2(2%)
–Hypercholestérolémie	2(2%)
Hépatite auto-immune	1(1%)
Syndrome d'Alagille	1(1%)
Hépatite virale B + surpoids	2(2%)
Hépatite virale B +diabète	1(1%)
Hépatite virale C + éthylisme	6(6%)
Hépatite virale C + surpoids	6(6%)
Ethylisme + diabète	2(2%)
Surpoids + diabète	2(2%)
Hépatite virale B + hépatite virale C +diabète	1(1%)
Hépatite virale B + éthylisme + diabète	6(5,8%)
Hépatite virale C +éthylisme + diabète	1(1%)
Hépatite virale C + surpoids +diabète	1(1%)
Hépatite virale C +surpoids + hypertriglycémie +hypercholestérolémie	1(1%)

III. DONNEES CLINIQUES :

1. Circonstance de découverte :

Dans notre série, 67% (soit 68) des patients étaient connus et suivis pour une cirrhose au moment du diagnostique, contre 26% (soit 27) porteurs d'une cirrhose mais non connue et 7% (soit 7) sans hépatopathie.

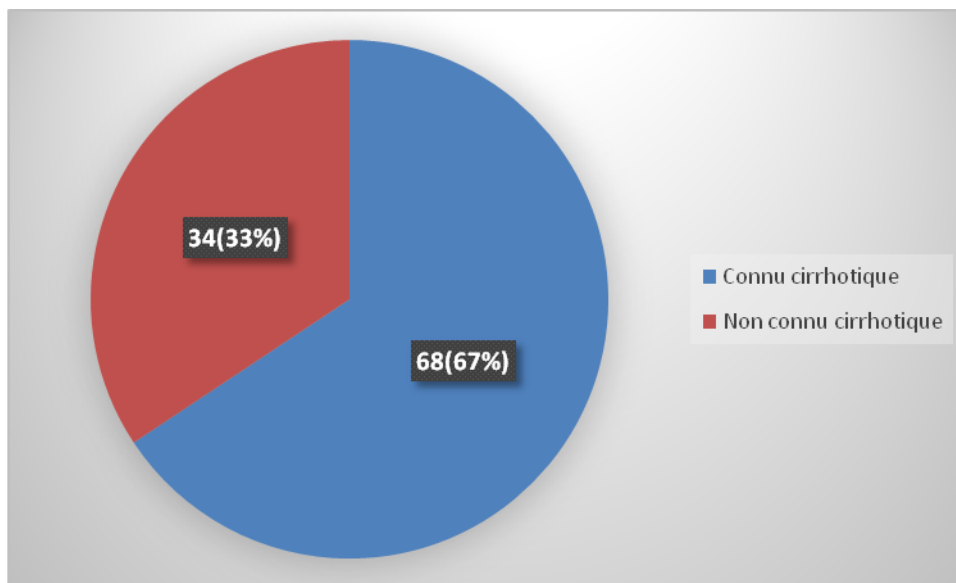


Figure 6: répartition des malades en fonction de l'état du foie.

Nous avons noté que plus de 50% de nos malades étaient symptomatiques au moment du diagnostic, les signes cliniques révélateurs étaient variés, dominés par les douleurs de l'hypochondre droit (34%) suivie de l'altération de l'état général (33%). Par ailleurs, le carcinome hépatocellulaire était découvert de façon fortuite suite à un bilan biologique ou radiologique pour autre causes dans 9% des cas.

Le dépistage a permis la découverte de la tumeur dans 71% des cas des malades connus cirrhotiques ou porteurs hépatopathies chroniques non cirrhotique.

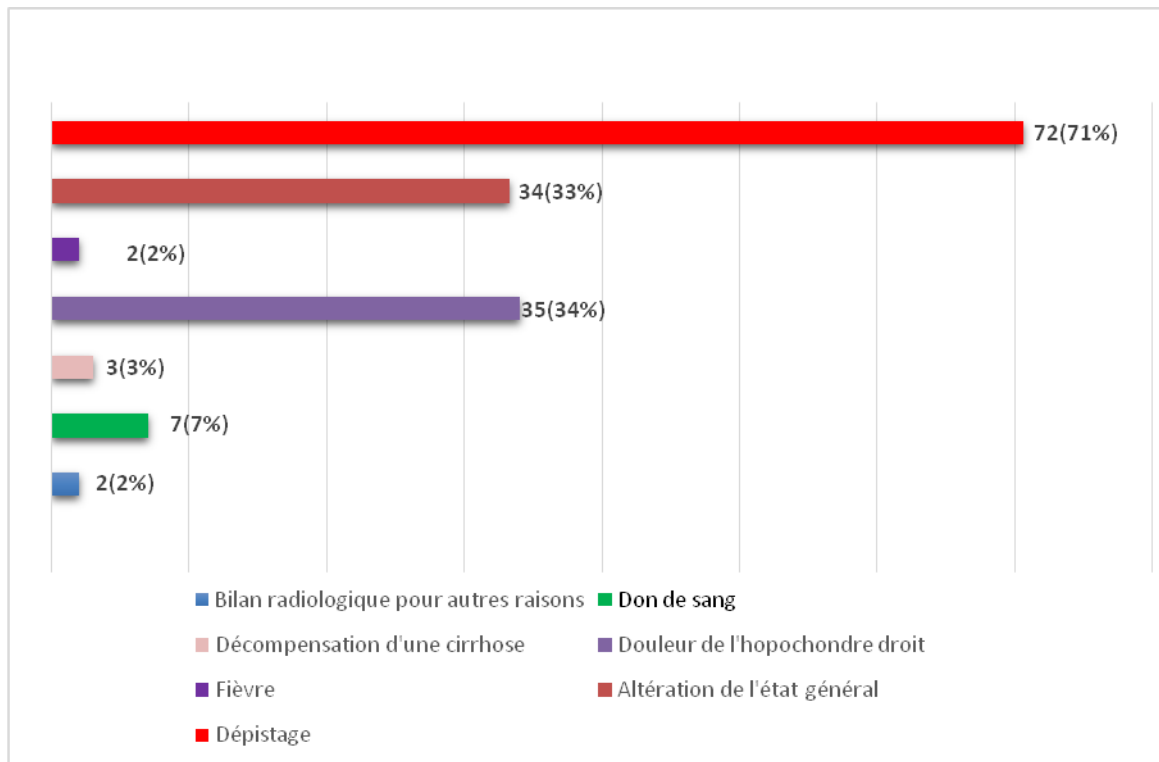


Figure 7: répartition des malades en fonction des signes de découverte

2. Signes généraux :

La plupart des malades de notre série étaient en bon état général, ictérique dans

8%

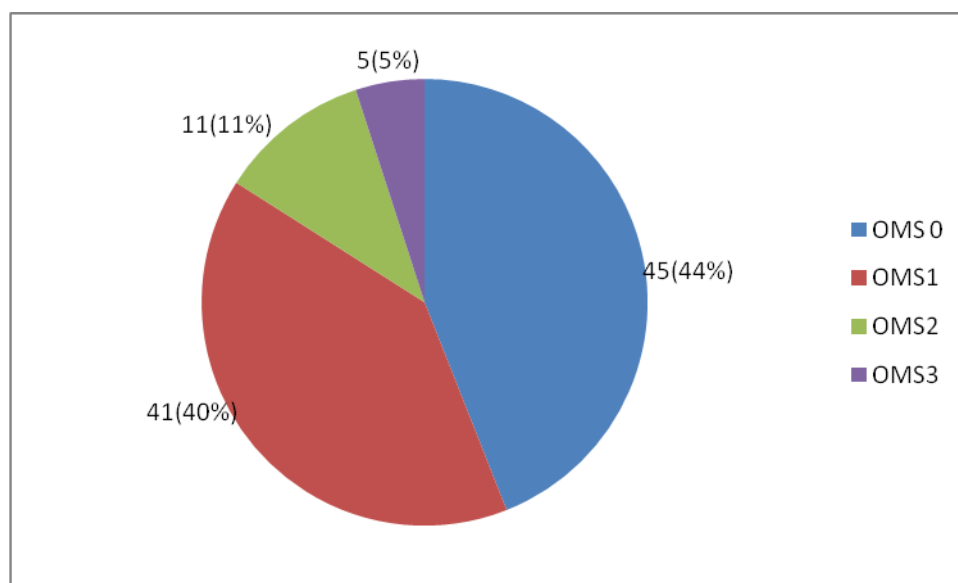


Figure 8: répartition des malades en fonction du score de l'OMS.

3. Signes physiques :

L'ascite, la SMG et l'hépatomégalie étaient les signes physiques les plus présents.

Nous avons noté que 49% des patients de notre série avaient un examen clinique parfaitement normal.

Tableau 2: répartition selon les signes physiques

symptômes	Effectif et pourcentage N(%)
Hépatomégalie	18(17,6%)
Ascite	22(21,6%)
ictère	8(8%)
Splénomégalie	20(19,6%)
Sensibilité de l'hypochondre droit	7(6,8%)
Hépatomégalie + augmentation du volume abdominal	1(1%)
Hépatomégalie + splénomégalie	1(1%)
Ascite + augmentation du volume abdominal	1(1%)
Ascite +hépatomégalie +splénomégalie	5(4,9%)
Ascite + hépatomégalie +CVC	1(1%)
Hépatomégalie + CVC +splénomégalie	1(1%)
Hépatomégalie + ascite + CVC + splénomégalie	3(2,9%)
CVC +splénomégalie +augmentation du volume abdominale	2(2%)
Ascite + CVC +splénomégalie + augmentation du volume abdominal	3(2,9%)
Encéphalopathie hépatique	0%

IV. DONNEES BIOLOGIQUES :

1. Enzymes hépatiques :

- Cytolyse :
 - Les transaminases étaient augmentées de façon significative dans 81,37% des cas avec une moyenne de 3.12 *N.
- Cholestase :
 - la phosphatase alcaline était augmentée dans 49% des cas avec une moyenne de 1,9*N.
 - La Bilirubine totale était >30mg/l (soit >510 µmol/l) chez 8 cas.

Tableau 3: répartition des malades selon le taux de bilirubine totale

Bilirubine total mg/l	Nombre de cas + pourcentage
<20	69(67,6%)
20 et 30	25(24,5%)
>30	8(7,8%)

2. Bilan de crase :

Le taux de prothrombine (TP) était <50% chez 2,9% des cas de notre série

Une thrombopénie était constaté chez 64 des patients soit 62,7% dont 6,8% < 60000 contre indiquant d'emblé le traitement per cutané.

Tableau 4: répartition des malades selon le taux de plaquette

Taux de plaquette	Nombre de cas + pourcentage
<50000	4(3,9%)
50000 et 100000	35(34,3%)
100000 et 150000	25(24,5%)
>150000	38(37,25%)

3. Fonction rénale et albumine :

Nous avons noté une hypo albuminémie (albumine <38 g/l) chez 56(53.8%) et insuffisance rénale avec une créatinine >14 mg/l chez 4(3.8%) au moment du diagnostic.

4. Alpha foeto–protéine :

Dans notre étude, l'AFP a été demandée chez tous les patients. Elle variait entre 1,9 à 120560 ng/mL avec une médiane en intervalle interquartile vu que la distribution est non gaussienne de 32 [6.5–345]. L'AFP était normale (taux inférieur à 10 ng/mL) dans 39,2% des cas. Elle était élevée à un taux compris entre 10 et 200 ng/mL dans 39,2% et s'élevait à plus de 200 ng/mL dans 31,4%.

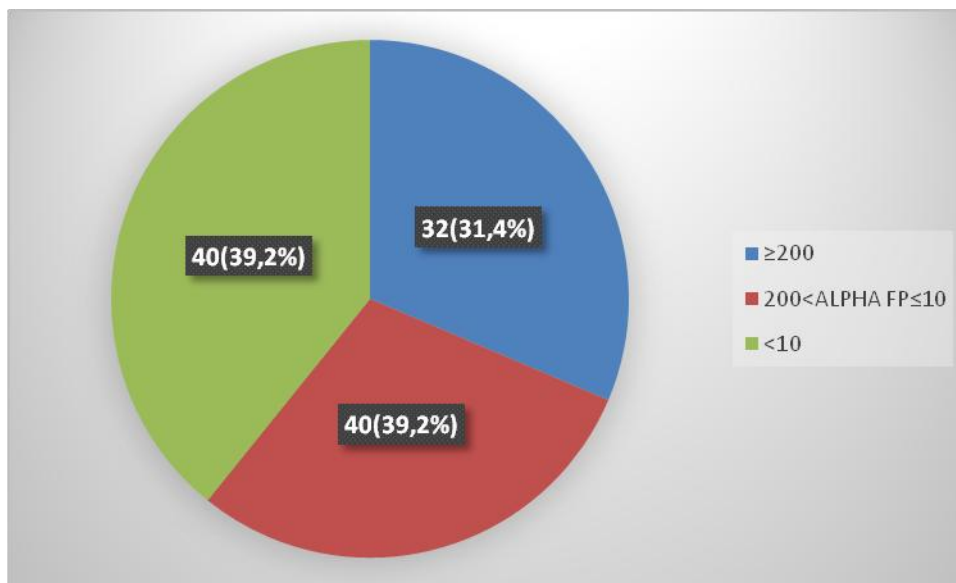


Figure 9: répartition des malades (n= 102) en fonction du taux d'alpha foeto protéine

5. Corrélation entre le diamètre du nodule et le taux d'alpha foeto–protéine:

Notre étude montre qu'il existe une corrélation positive ($r = 0.4$) et significative ($p < 0.001$) entre le taux d'alpha foeto–protéine et la taille de la tumeur. Autrement dit, plus la taille de la tumeur augmente plus le taux d'alpha foeto–protéine augmente.

6. bilan étiologique :

6.1. Sérologie :

Elles étaient demandées chez tous les malades de notre série avec prédominance de l'hépatite C dans 74%.

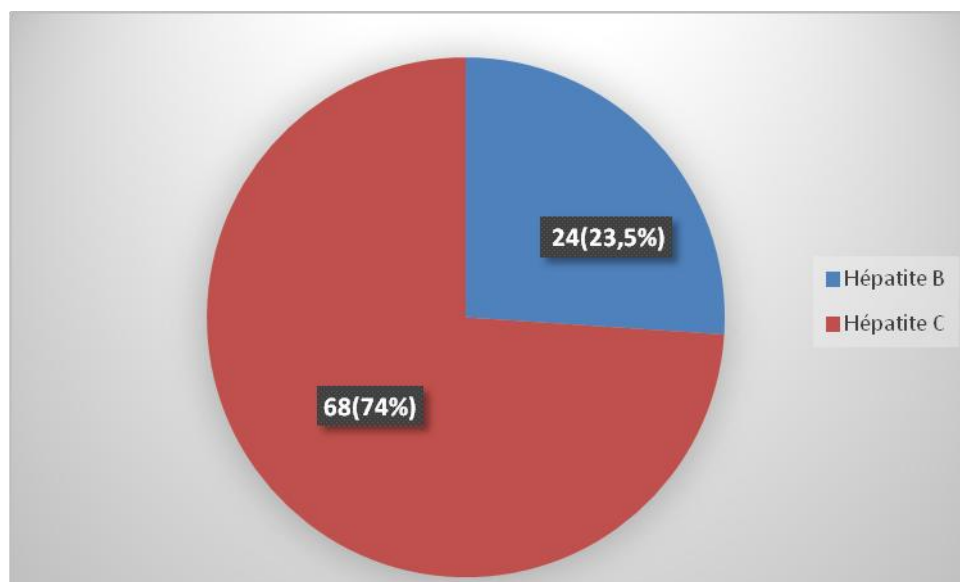


Figure 10: répartitions des malades en fonction profil sérologique

6.2. Bilan d'auto immunité :

Le bilan d'auto immunité n'a été demandé que chez 3 patients par manque de moyens, il inclue les anticorps anti nucléaire, les anti muscle lisse et les anti LKM1, revenu positif chez un seul malade.

V. DONNEES RADIOLOGIQUES :

La plupart des malades de notre série ont bénéficié d'une échographie abdominale + scanner abdominal en 3 temps 70%(artériel, portal et tardif).

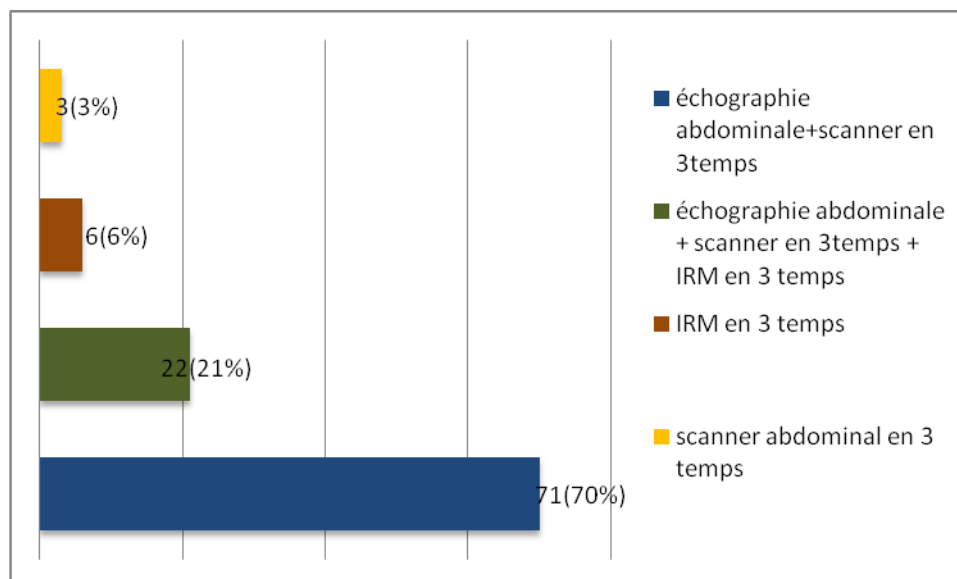


Figure 11 :répartitions des malades en fonction de l'examen radiologique demandé

1. Echographie abdominale :

L'échographie a été réalisée chez tous les malades de notre série, pour l'évaluation du foie, dépistage ou caractérisation d'un nodule hépatique préexistant, elle a montré les résultats suivants :

Tableau 5: caractères échographiques de la tumeur

Caractère échographique de la tumeur		Nombre de cas + pourcentage
Localisation	Foie droit	71(69,7%)
	Foie gauche	31(30,3%)
Nombre de nodules	Nodule unique	67(74,5%)
	2-3	14(13,7%)
	>3	12(11,8%)
Taille des nodules	< 3cm	27(26,5%)
	3-5 cm	21(20,6%)

Sur l'échographie : Le tronc porte était thrombosé dans 16,7%,
L'ascite était présente dans 24,5%
Les ADPs, dans la majorité hilare, présentent dans 5,9%

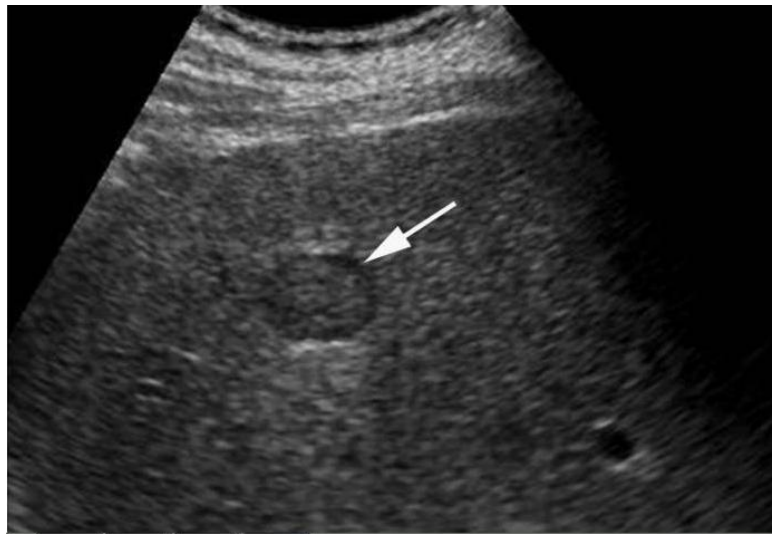


Figure 12: découverte d'un nodule sur échographie de dépistage chez un patient connu cirrhotique post virale C



Figure 13: volumineux CHC hétérogène du foie droit sur cirrhose post virale B

2. La tomодensitométrie :

L'image scannographique était typique du CHC chez 82 cas soit 80,9% des patients ayant bénéficié d'une TDM abdominal avec acquisition en 4 phases et a montré, selon les critères de MILAN, les résultats suivants :

Tableau 6: caractères scannographiques de la tumeur

Caractères scannographiques		Nombre de cas + pourcentage
Petit CHC		48(47,1%)
CHC évolué		54(52,9%)
Envahissement vasculaire	Oui	18(17,6%)
	Non	84(82,3%)



Figure 14: CHC du segment VII iso dense en C-

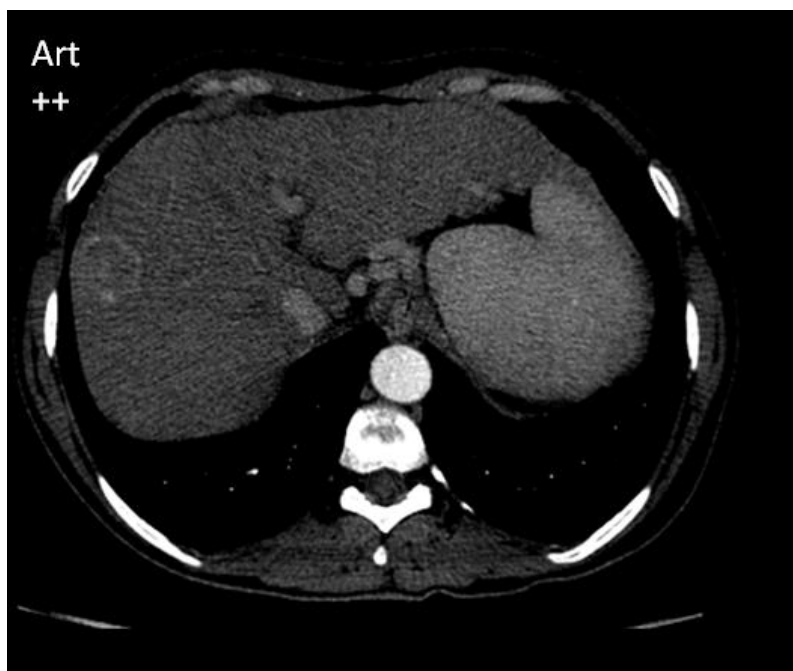


Figure 15: CHC hyper vascularisé du segment VII au temps artériel

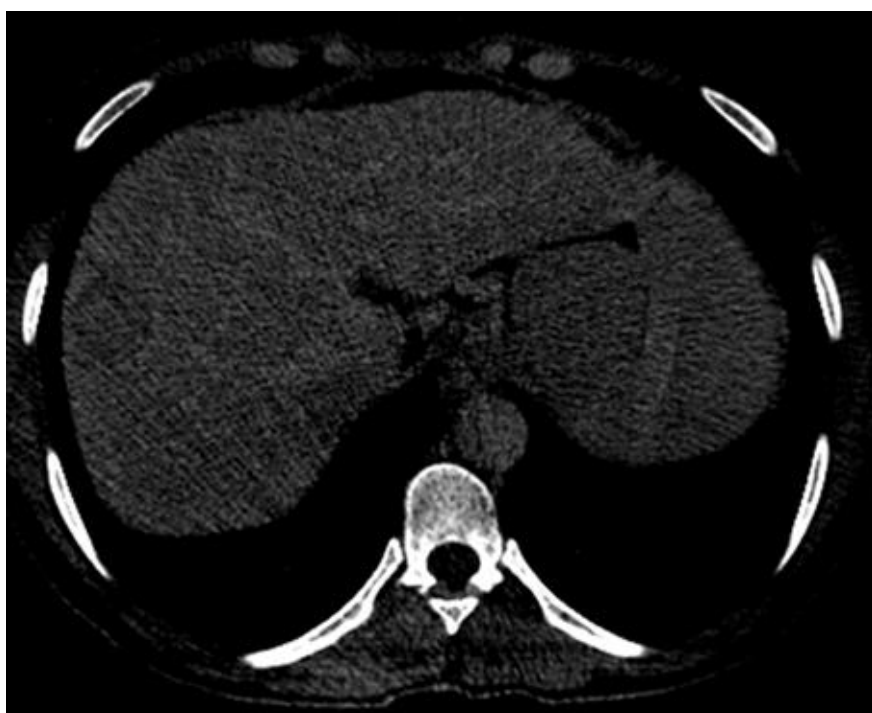


Figure 16: CHC du segment VII avec Wash out au temps portal

3. Imagerie par résonance magnétique :

Elle a été réalisée chez 26% cas devant l'aspect atypique du nodules hépatique au scanner et a montré les résultats suivants :

Tableau 7: caractères de la tumeur sur IRM

Caractère de la tumeur sur IRM		Nombre de cas + pourcentage
Nombre de nodules	Nodule unique	19(73,1%)
	> ou = 2	7(26,9%)
Taille des nodules	< 3cm	5(19,2%)
	3-5 cm	10(38,5%)
	>5cm	11(42,3%)
localisation	Unique	18(17,6%)
	Multiplés	84(82,4%)

Le tronc porte était envahi chez 7 malades ayant bénéficié d'une IRM abdominale dans notre série.

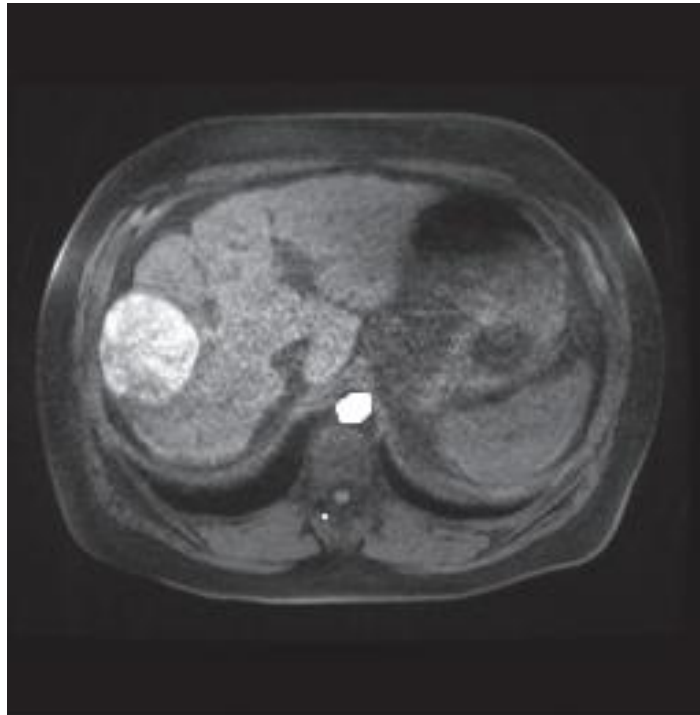


Figure 17: image de typique du CHC en IRM avec hyper vascularisation intense au temps artériel

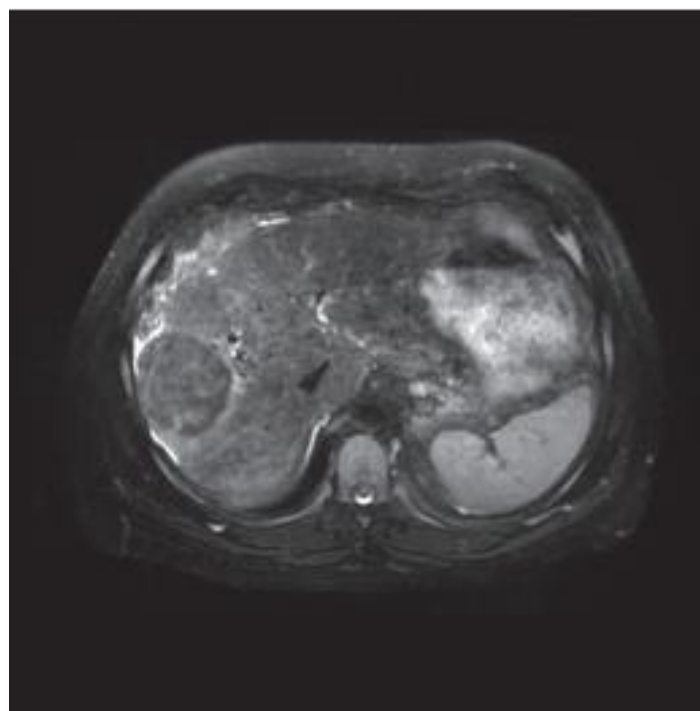


Figure 18: image typique de CHC en IRM avec Wash out au temps portal

4. Bilan d'extension :

Le bilan d'extension était réalisé chez 75% des malades de notre série et a montré des métastases chez 14,7% (15 malades) au moment du diagnostic : nous avons trouvé 11 malades métastatiques au niveau pulmonaire, 4 métastatiques au niveau ganglionnaire, 2 au niveau osseux, un malade avec métastases au niveau cérébral découvertes à l'occasion du syndrome HTIC et un malade métastatique au niveau de la surrénale droite découverte de façon fortuite lors du bilan d'extension.

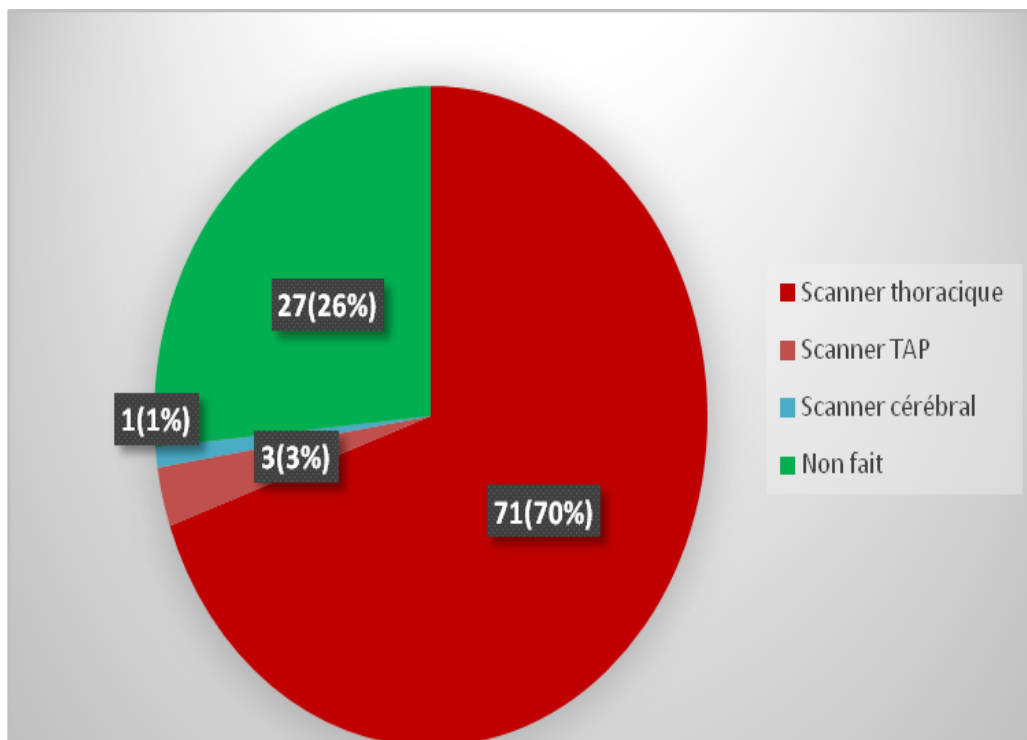


Figure 19: répartition des malades selon le bilan d'extension

VI. DONNEES HISTOLOGIQUE :

Le diagnostic de CHC a été confirmé par les données histologiques chez 12 cas de notre série (12%) devant :

- L'absence des caractéristiques morphologiques de perfusion spécifique du carcinome hépatocellulaire chez 5 patients.
- L'absence de signe en faveur de la cirrhose chez 7 patients.

La confirmation histologique a été réalisée après une ponction biopsie hépatique écho guidée.

Le type histologique le plus rencontré était le carcinome hépatocellulaire bien différencié chez 9 cas (7 grade I et 2 grade II) et 3 moyennement différencié.

Aucun incident lié à la technique de biopsie hépatique n'a été noté.

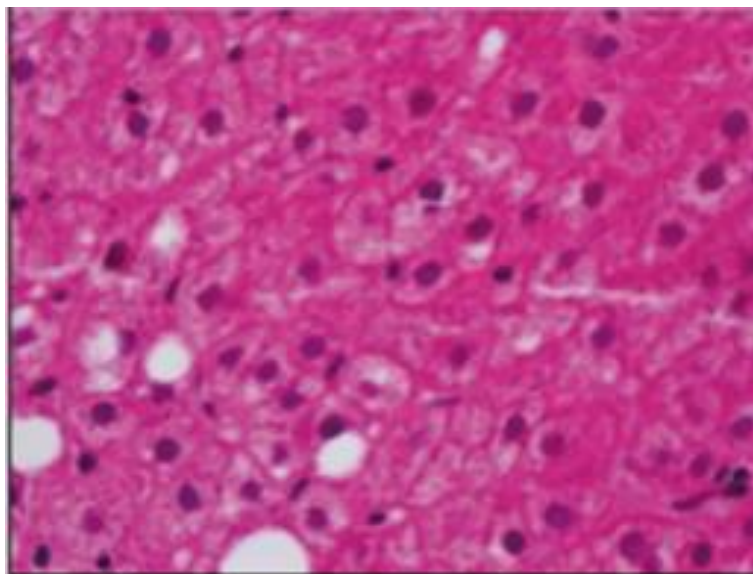


Figure 20:aspect histologique d'un foie sain après coloration HES (hématoxyline éosine safran)

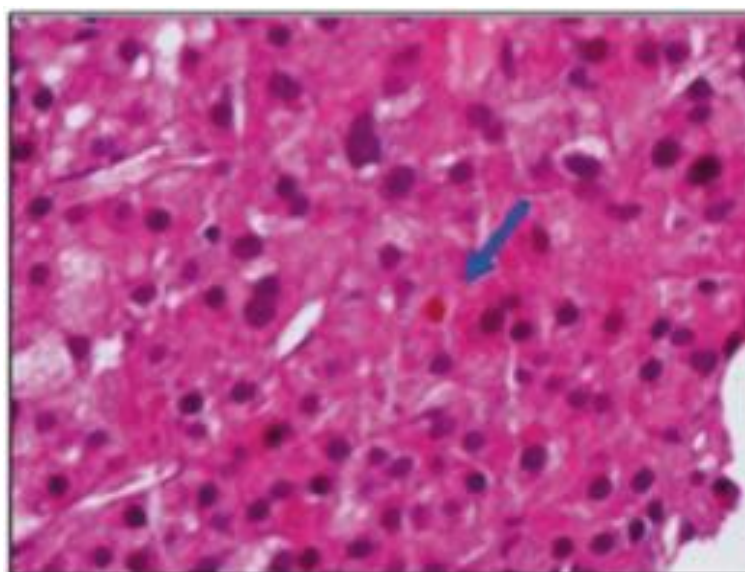


Figure 21:aspect histologique du CHC après coloration HES, les rapports nucléocytoplasmiques sont augmentés et la densité cellulaire est élevée. La flèche indique la production de bile par les cellules tumorales.

VII. PRONOSTIC :

1. Comorbidités :

Dans notre série, 45 malades présentaient des comorbidités dominées par la présence de cardiopathie dans 34%.

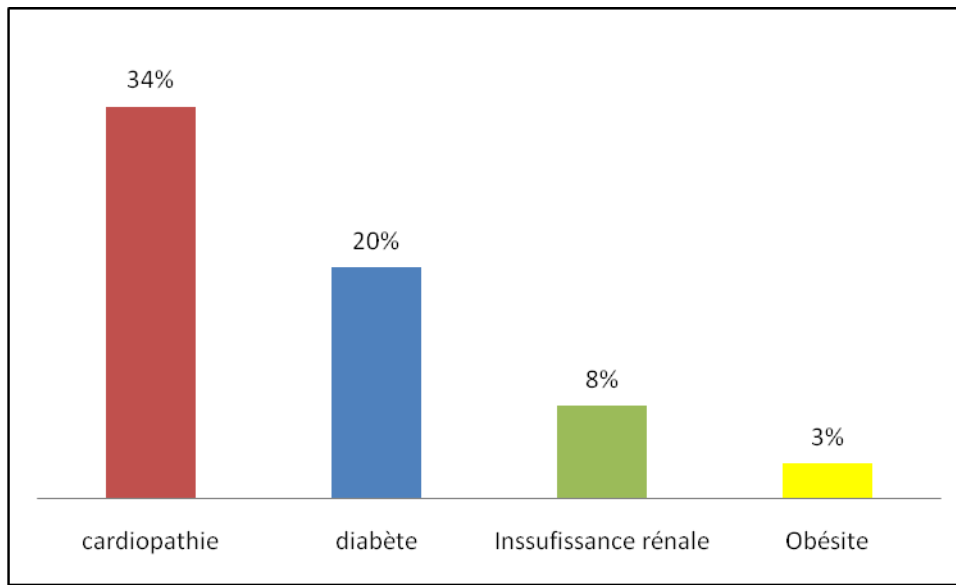


Figure 22:répartition des malades en fonction des comorbidités

2. Le degré d'insuffisance hépatocellulaire :

Évalué par la classification de Child Pugh

Ainsi dans notre série :

- 88 (soit 86,2%) ont été classés CHILD A/B7 : 28 (soit 27%) A5; 36 (soit 35%) A6 et 24(soit 23%) classés B7
- 5 (soit 5%) classés B8, 8 (soit 8%) classés B9 et 01 (soit 1%) cas classé C12

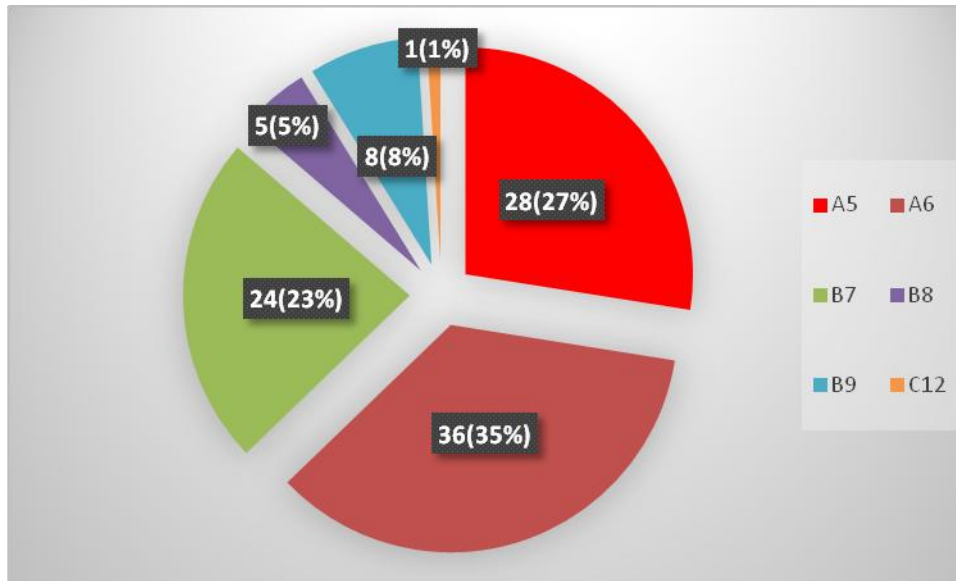


Figure 23: répartition des malades(102 cas) en fonction du CHILD

3. Classification MELD :

Dans notre série :

- 23 malades (soit 22,5%) avaient un MELD <9 ;
- 62 patients (soit 60%) avaient un MELD ≥ 9 –<15 ;
- 15 cas (soit 14,7%) avaient un MELD ≥ 15 –<20
- 2 malades avec un MELD ≥ 20 .

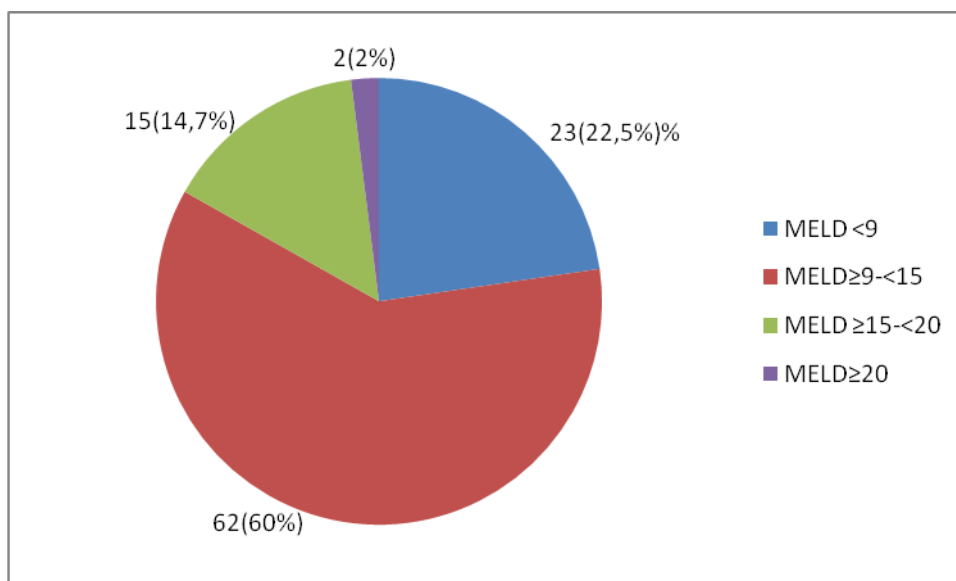


Figure 24: répartition des malades (102 cas) en fonction du MELD

4. score alpha foetoprotéine :

Dans notre, 52 patients ont un score AFP>2 contre 48 avec un score ≤ 2 .

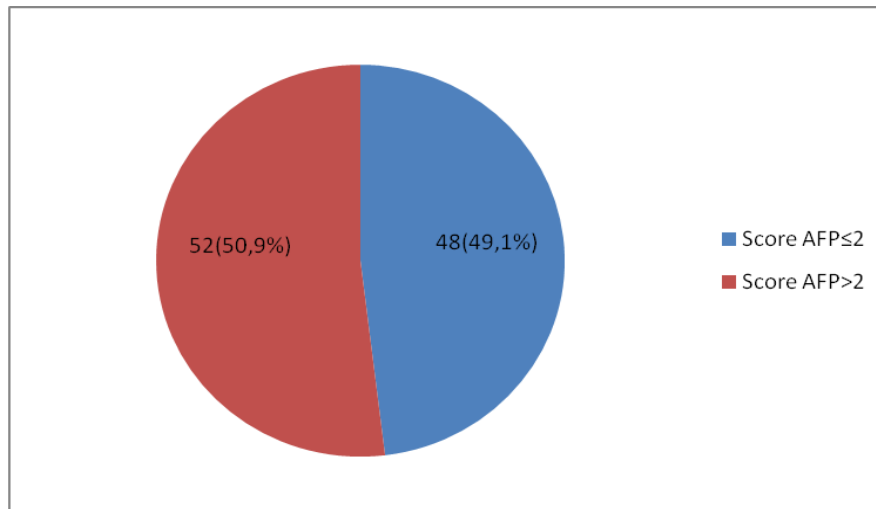


Figure 25: répartition des malades (102 cas) en fonction du score AFP

5. Classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer Group) :

Dans notre série :

- 59 des patients ont été diagnostiqués à un stade précoce (stade A).
- Une patiente à un stade intermédiaire (stade B).
- 36 malades à un stade évolué (stade C).
- 6 cas diagnostiqués à un stade terminal (stade D).

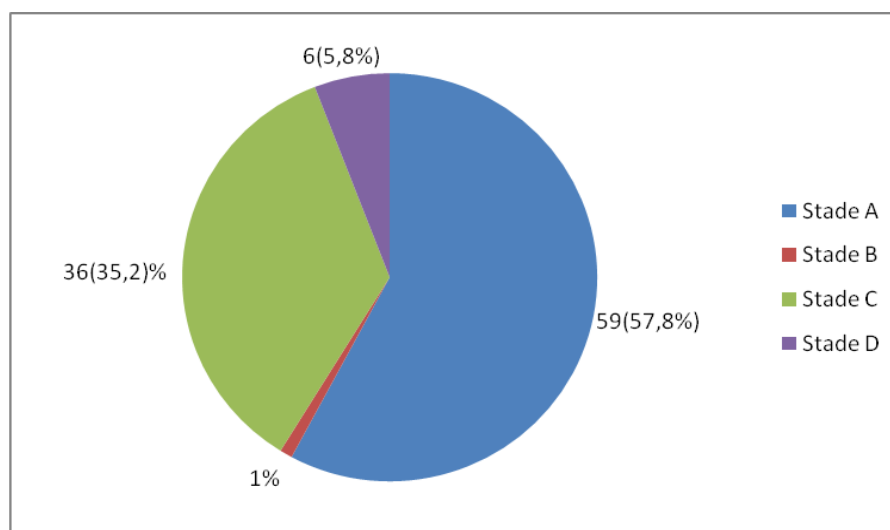


Figure 26:répartition des malades (102 cas) en fonction de la classification BCLC

VIII. TRAITEMENT :

1. Traitement à visé curative :

Parmi les 102 patients, seuls 30 patients (29,4%) ont eu un traitement curatif ; 8 ont eu une résection hépatique, et 22 ont bénéficié d'une destruction percutanée par alcoolisation (n= 13) et radiofréquence (n=9) ou les deux 2 techniques (n=2)

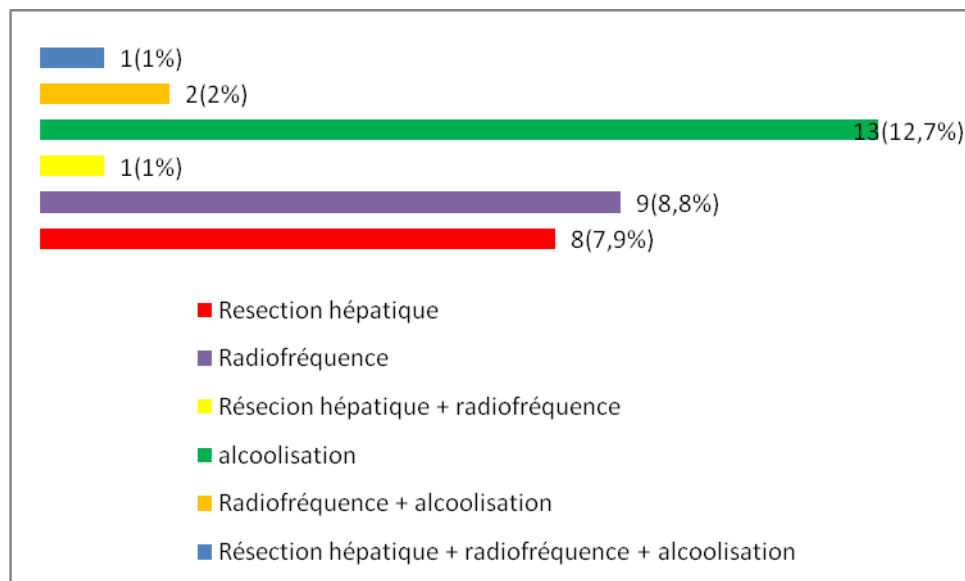


Figure 27: répartition des malades en fonction du traitement curatif

a. Résection hépatique :

La résection hépatique a été réalisée chez 8 malades ayant tous un Child A5

Tableau 8 : caractéristiques des malades ayant bénéficié d'une résection hépatique

Caractéristiques des tumeurs réséquées		Nombre de cas + pourcentage
Nombre de nodules	Nodule unique	6(75%)
	2 nodules	2(25%)
Taille des nodules	< 3cm	6(75%)
	3-5 cm	2(25%)
Type de résection	segmentectomie	3(37,5%)
	bisegmentectomie	1(12,5%)
	Hépatectomie	3(37,5%)
	Lobectomie gauche	1(12,5%)

L'étude anatomopathologique était en faveur d'un CHC fibrolamellaire chez 6 cas et CHC sclérosant chez 2cas.

Les limites de résection sur toutes les pièces étaient saines mesurant 1,5 cm sur 2 pièce ; 0,5 sur 4 pièces et 0,3 cm sur 2 pièces.

Nous avons noté 02/08 décès dans le post opératoire immédiat par choc hémorragique.

b. Alcoolisation :

L'alcoolisation fait appel à l'injection intra tumorale, le plus souvent guidée par échographie, d'un produit cytotoxique notamment l'alcool absolu.

Le principe de l'injection d'alcool dans les CHC est basé, d'une part, sur la différence de structure entre la tumeur qui est de consistance molle et le foie adjacent,

habituellement cirrhotique et dur, permettant à l'alcool d'être confiné dans la tumeur et, d'autre part, sur la toxicité liée à l'alcool qui exerce une action de déshydratation cellulaire entraînant une nécrose de coagulation et d'ischémie tumorale par thrombose artérielle.

La technique de référence est l'injection fractionnée de quelques millilitres d'alcool pur lors de chaque séance. Le nombre de séances varie à plus d'une dizaine en fonction du nombre et de la taille des lésions. En pratique, on met en place une aiguille dont le diamètre est compris entre 19 et 22G au centre de la lésion et l'on injecte, par sessions, un volume moyen compris entre 1 et 9 ml. Lors de l'injection de l'alcool, on observe dès le premier millilitre une transformation fortement hyperéchogène du nodule. Une fois l'injection terminée, l'aiguille est laissée en place pendant une minute pour éviter le reflux d'alcool dans la cavité péritonéale. Les passages vasculaires précoces d'alcool nécessitent, soit le repositionnement de l'aiguille, soit l'arrêt de l'injection. Ce traitement est répété deux à trois fois par semaine jusqu'à ce que les examens morphologiques ou le contrôle histologique montrent la nécrose complète de la lésion [33].

Dans notre série, l'alcoolisation a été réalisée chez 12 malades ayant tous un nodule <3cm avec un Child A5 pour 2 malades, A6 pour 4 malades et B7 pour 6 malades.

Le nombre de séances a varié de 1 à 11 séances.

Le type d'alcool utilisé : 90%, 95%, 96%

La dose moyenne injectée : $9,04 \pm 5,1$ cc.

La plupart des malades de notre série, ont présenté des douleurs de l'hypochondre droit qui ont cédé sous antalgiques en post alcoolisation immédiate.

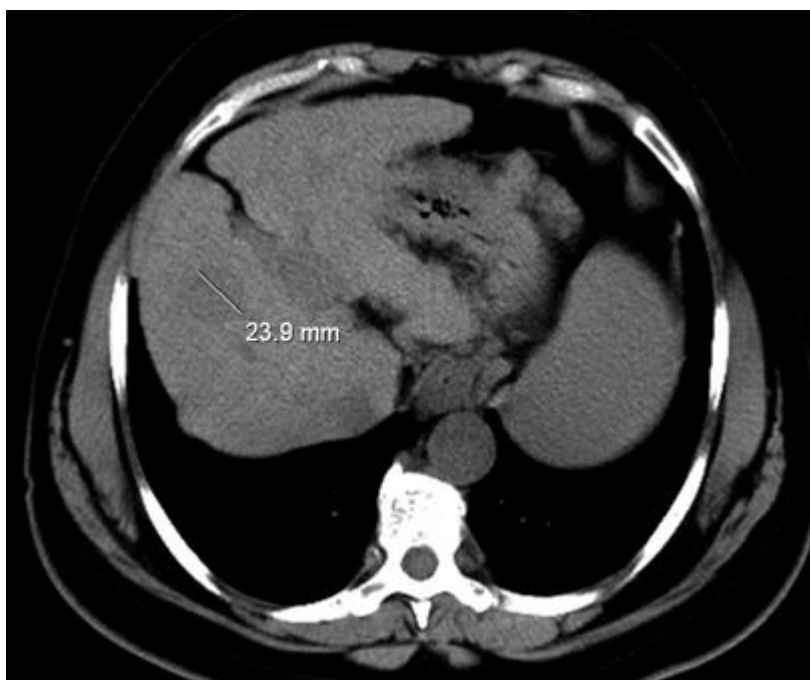


Figure 28:image de CHC du segment VIII en C- avant l'alcoolisation

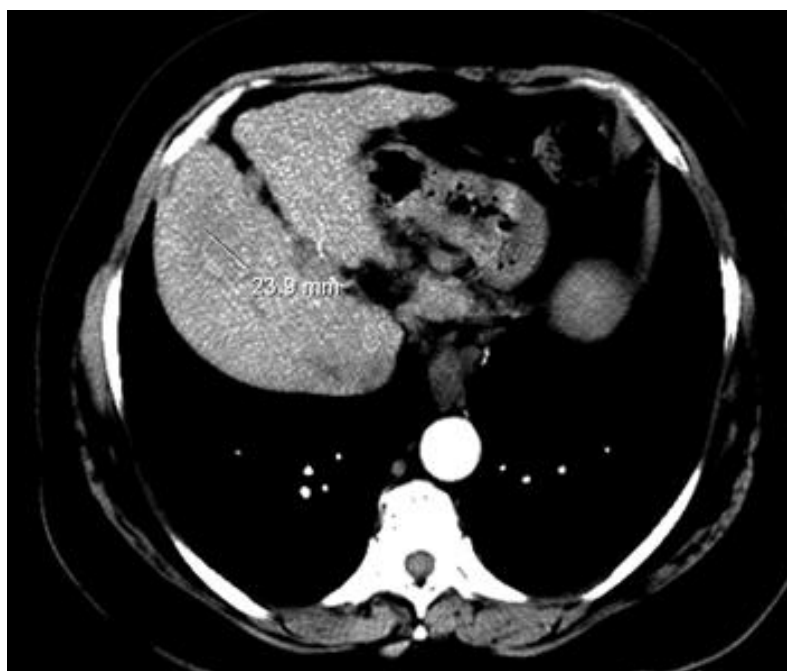


Figure 29:image de CHC du segment VIII au temps artériel avant l'alcoolisation

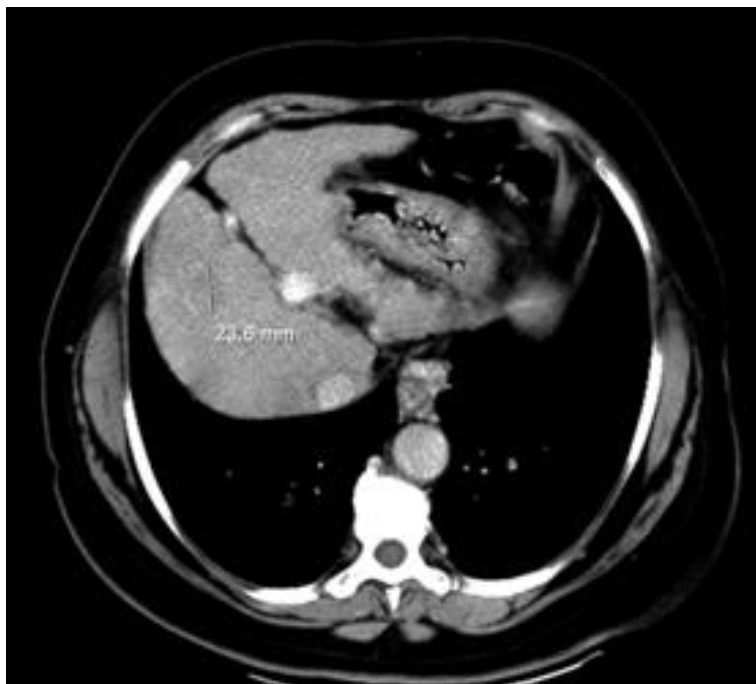


Figure 30:image de CHC du segment VIII au temps veineux avant l'alcoolisation

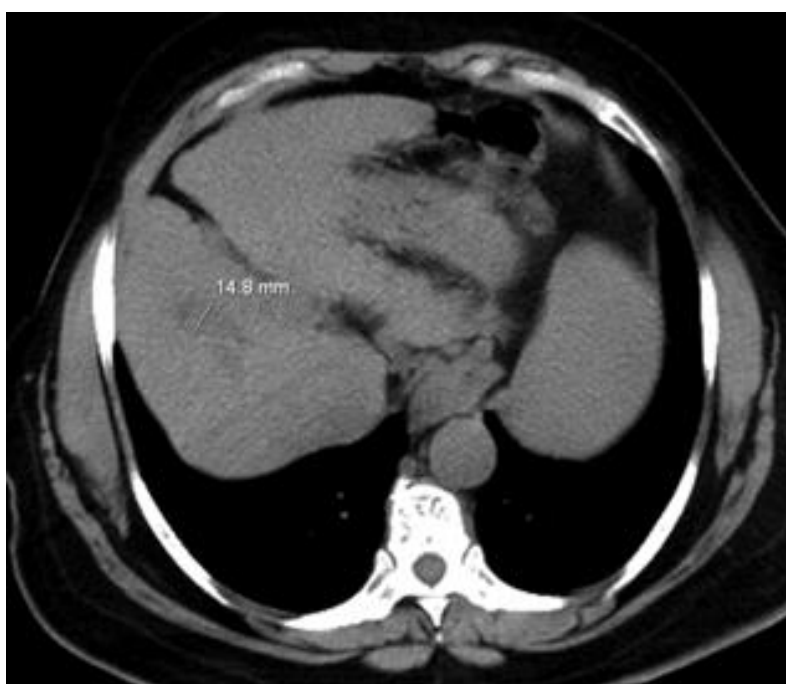


Figure 31:image de CHC du segment VIII en C- après l'alcoolisation



Figure 32:absence de vascularisation du CHC du segment VIII post alcoolisation



Figure 33:image de CHC du segment VIII au temps veineux après l'alcoolisation

c. La radiofréquence :

Le principe du traitement par radiofréquence est le passage d'un courant électrique alternatif de haute fréquence dans une électrode représentée par une aiguille, introduite dans les tissus tumoraux qu'elle détruit par une température comprise entre 70 °C et 90 °C (thermo exérèse).

L'ablation par radiofréquence utilise un courant appliqué dans la tumeur par des aiguilles reliées à un générateur externe. La fréquence utilisée varie de 400 à 500 KHz. Sinusoïdal, ce courant induit une agitation ionique qui provoque un échauffement, puis une nécrose par coagulation. La destruction cellulaire est obtenue par les effets de la chaleur sur la fluidité des membranes, les protéines du cytosquelette et sur la structure des noyaux, par arrêt de la réplication de l'ADN. Une destruction irréversible des tissus est ainsi obtenue, d'autant plus facilement que les cellules tumorales sont plus sensibles à la chaleur que les cellules normales. L'avantage de la radiofréquence est la possibilité de traiter de grosses lésions tumorales grâce à l'application d'un système d'aiguilles multiples [34].



Figure 34:générateur de radiofréquence



Figure 35:électrode de radiofréquence

Dans notre série, la radiofréquence a été réalisée chez 7 malades ayant tous un nodule <3cm avec un Child A5 pour 2 malades, A6 pour 3 malades et B7 pour 2 malades.

Le nombre de séance a varié de 1 à 2 séances.

On n'a pas noté de complications immédiates en post radiofréquence.



Figure 36: image de CHC du segment VII hyper vascularisée au temps artériel avant la radiofréquence



Figure 37: image de CHC du segment VII non vascularisée au temps artériel un mois après radiofréquence

2. Traitement à visée palliatif :

Les moyens thérapeutiques palliatifs utilisés dans notre série intéressent 72 malades (70,5%), sont dominés par la chimioembolisation dans 62,5% suivi par le NEXAVAR dans 26,3%, le traitement symptomatique chez 5 patients (6,9%) et la radiothérapie chez 2 malades.

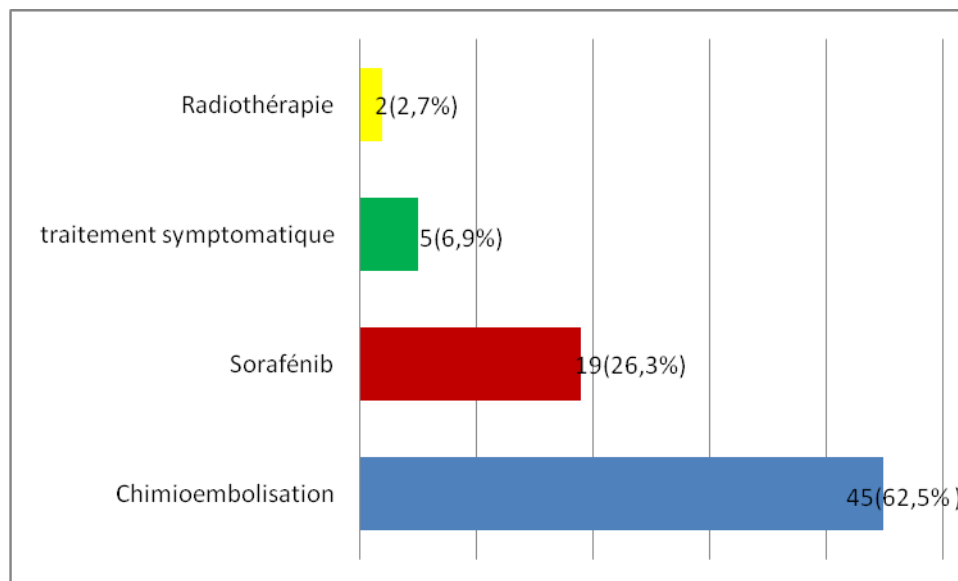


Figure 38:répartition des malades en fonction du traitement palliatif

a. Chimioembolisation :

La CE est une technique de radiologie interventionnelle locorégionale qui associe l'injection intra artérielle d'un agent anticancéreux (Les molécules les plus utilisées à travers le monde pour la CE des CHC sont la doxorubicine (36 %), le cisplatine (31 %), l'épirubicine (12 %), la mitoxantrone (8 %), la mitomycine C (8 %) et le SMANCS(5 %)) à l'aide d'un vecteur (lipiodol ou microsphères d'embolisation chargeables) complétée par une occlusion artérielle par des agents d'embolisation résorbables (ex. :gélatine) ou non résorbables (ex. : particules calibrées) lorsque le lipiodol est utilisé comme vecteur. Lorsque les microsphères chargeables sont utilisées, elles assurent à la fois une fonction de vecteur et d'agent d'embolisation ;on parle alors de CHE avec microsphères chargées [35].

Par rapport à une administration intraveineuse classiquement utilisée pour les chimiothérapies, l'avantage théorique de la CE est double : augmenter la concentration locale et le temps de rémanence de l'agent anticancéreux dans le tissu tumoral pour augmenter ses effets thérapeutiques, et limiter la diffusion de l'agent anticancéreux en dehors du foie, et ainsi sa toxicité systémique. De plus, l'embolisation des artères nourricières du CHC contribue à l'efficacité de la procédure en induisant une nécrose tumorale liée à l'ischémie [36].



Figure 39: Cathétérisme hypersélectif de la branche alimentant le nodule



Figure 40: Captation du lipiodol mélangé à l'agent de chimiothérapie

Dans notre série, la chimioembolisation a été réalisée chez 45 malades, lipiodolée pour tous les patients.

L'agent de chimiothérapie utilisé était la doxorubicine.

Le nombre de séance a varié de 1 à 5 séances.

Caractéristiques des tumeurs chimioembolisées		Nombre de cas + pourcentage
localisation	unique	11(24,44%)
	multiples	34(75,55%)
Taille des nodules	< 5cm	16(35,55%)
	> 5 cm	29(64,44%)
Child	A5	13(28,88%)
	A6	25(55,55%)
	B7	15(33,33%)
	B8	1(2,2%)

Le tronc porte était partiellement thrombosé chez 8 malades soit 17,7%.

On n'a pas noté de complications immédiates en post chimioembolisation.

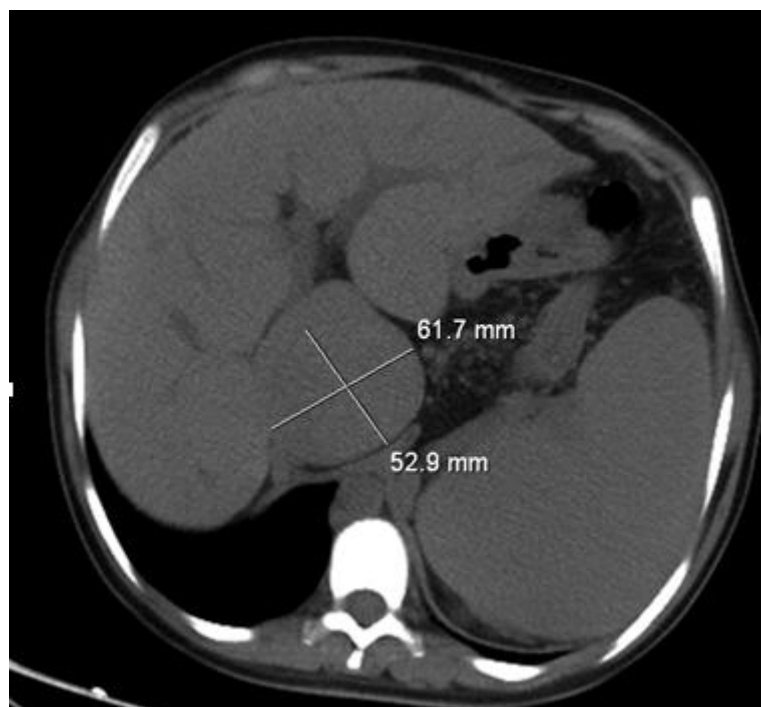


Figure 41: image de CHC du segment I en c- avant la chimioembolisation

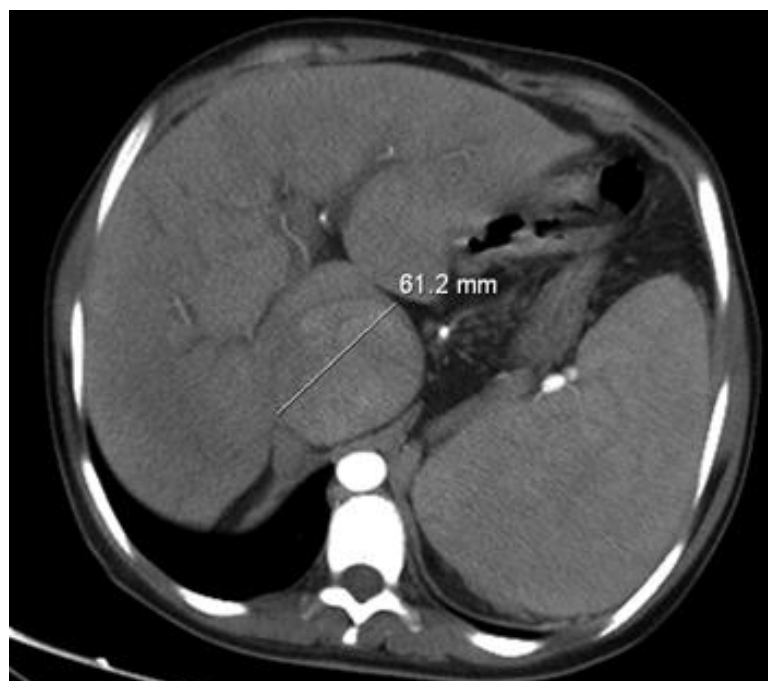


Figure 42: image de CHC du segment I au temps artériel avant la chimioembolisation

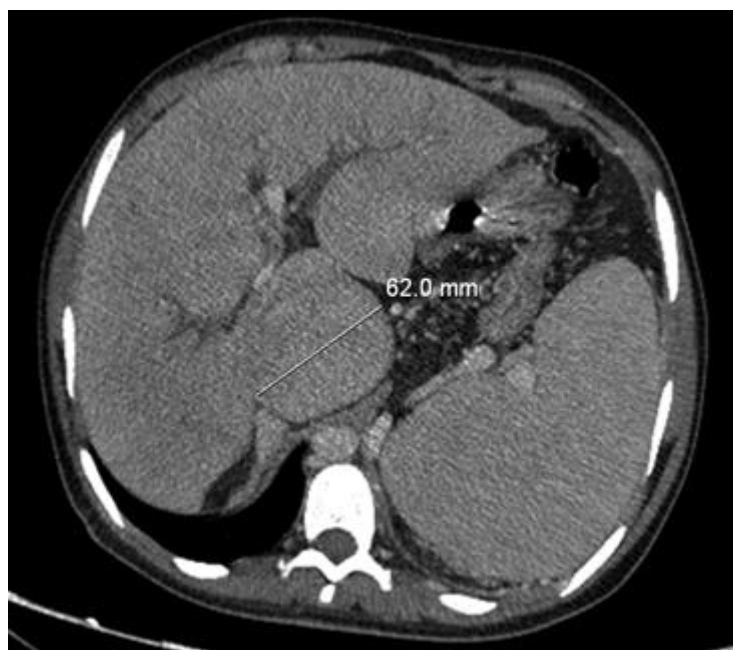


Figure 43: image de CHC du segment I au temps veineux avant la chimioembolisation

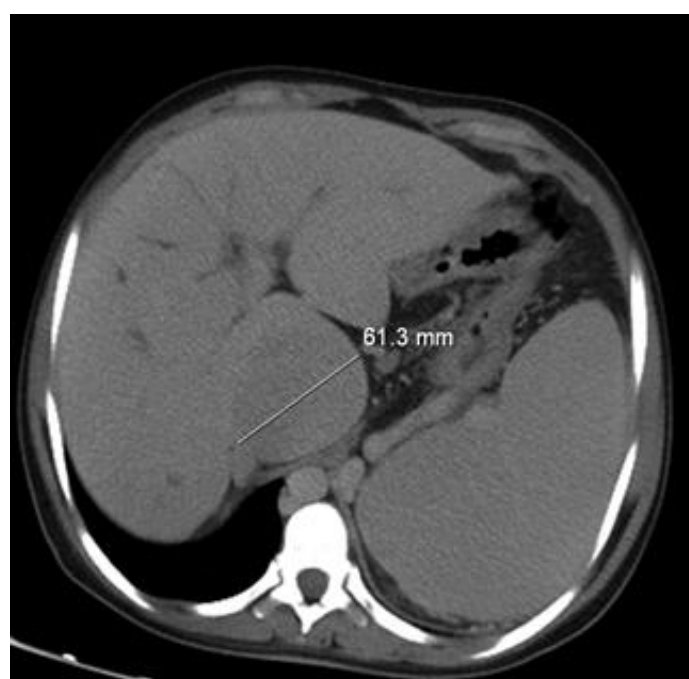


Figure 44: image de CHC du segment I avec wash out au temps tardive avant la chimioembolisation



Figure 45:persistance de bourgeon tissulaire du CHC du segment I en C- après chimioembolisation



Figure 46:persistance de bourgeon tissulaire du CHC du segment I prenant le contraste au temps artériel après chimioembolisation

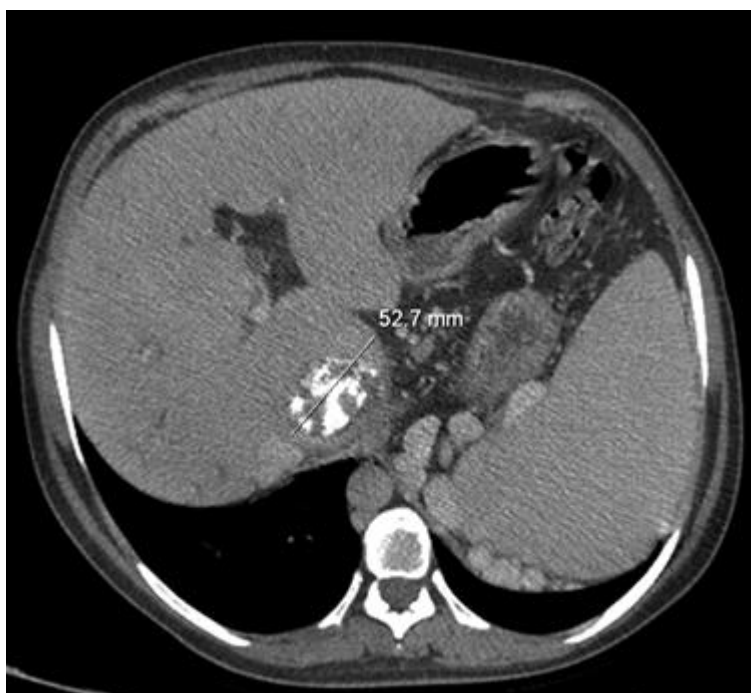


Figure 47: persistance de bourgeon tissulaire du CHC du segment I au temps veineux après chimioembolisation

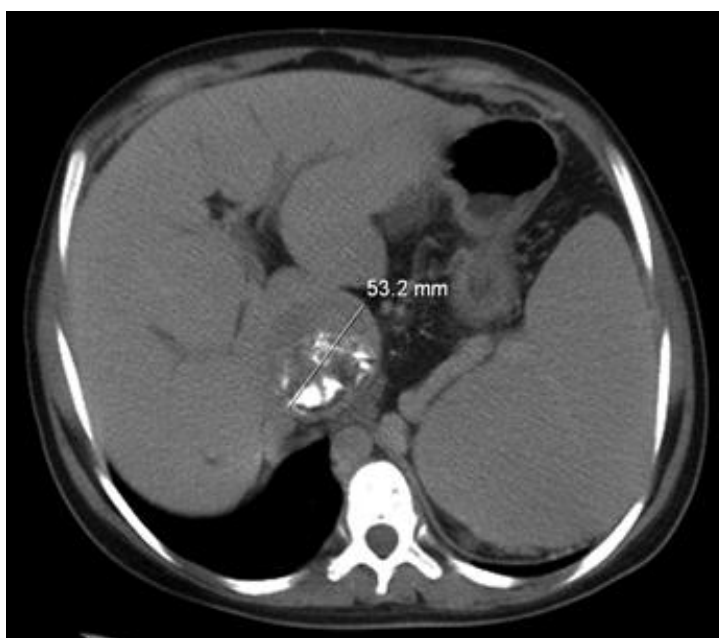


Figure 48: persistance de bourgeon tissulaire du CHC du segment I qui se lave au temps tardif après chimioembolisation

b. Sorafénib :

Molécule capables d'inhiber simultanément plusieurs protéines -kinase (Raf kinase ,PDGFR-B,c-Kit, RET , FLT3, VEGF-R1, R2 et R3) ayant un double mécanisme d'action ,en ciblant à la fois directement la cellule tumorale(inhibition de la prolifération cellulaire)et les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins (inhibition de l'angiogénèse) induisant un puissant effet antiprolifératif et anti-angiogénique [37].

Dans notre série, le sorafénib a été démarré chez 19 malades, arrêté chez 11 cas en raison de l'apparition des effets indésirables notamment le syndrome main pied puis repris après traitement.

Caractéristiques des malades mis sous Sorafénib		Nombre de cas + pourcentage
localisation	unique	12(60%)
	multiples	8(40%)
Child	A5	1(5%)
	A6	6(30%)
	B7	4(20%)
	B8	5(25%)
	B9	4(20%)
Métastase au moment du diagnostic	Oui	12(60%)
	Non	8(40%)

c. Radiothérapie :

La radiothérapie de conformation correspond à la délivrance de l'irradiation par plusieurs faisceaux dont l'orientation et la dose sont calculés après une planification basée sur une modélisation tridimensionnelle des volumes cibles et critiques, permettant une quantification de la relation entre la dose, le volume et les complications des tissus non tumoraux irradiés. Comme le foie non tumoral est épargné, une dose d'irradiation potentiellement tumoricide (beaucoup plus forte que la dose tolérée par l'ensemble du foie) peut être administrée, au prix d'un taux de complications acceptable [38].

Dans notre étude la radiothérapie conformationnelle a été proposée chez 3 malades, réalisée chez 2 malades dont un cas dans but curatif (CHC de 2 cm du segment VIII proche du hile non accessible à la destruction per cutané chez un malade Child A5), le troisième est décédé avant la programmation.

L'évolution a été marquée par la réponse au traitement chez un malade et la progression chez un autre.

IX. L'EVOLUTION APRES TRAITEMENT :

1. Le recul et survie:

La durée moyenne de suivi était de $18,18 \pm 16,28$ mois avec des extrêmes de 2 mois à 88 mois. 47 patients étaient encore vivants à la fin de l'étude contre 50 patients décédés et 5 malades perdus de vue. La survie moyenne était de 13(6-23) mois.

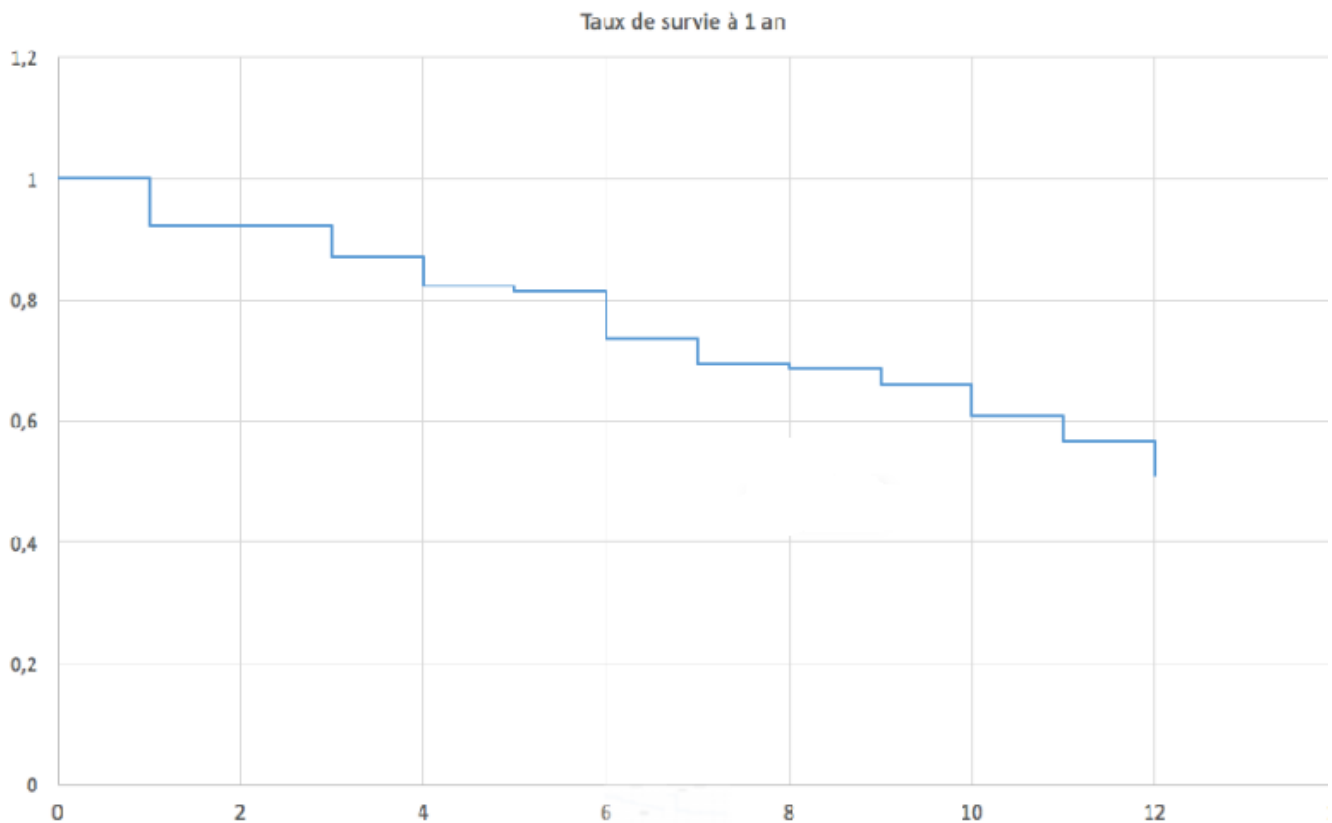


Figure 49: courbe de survie à un an

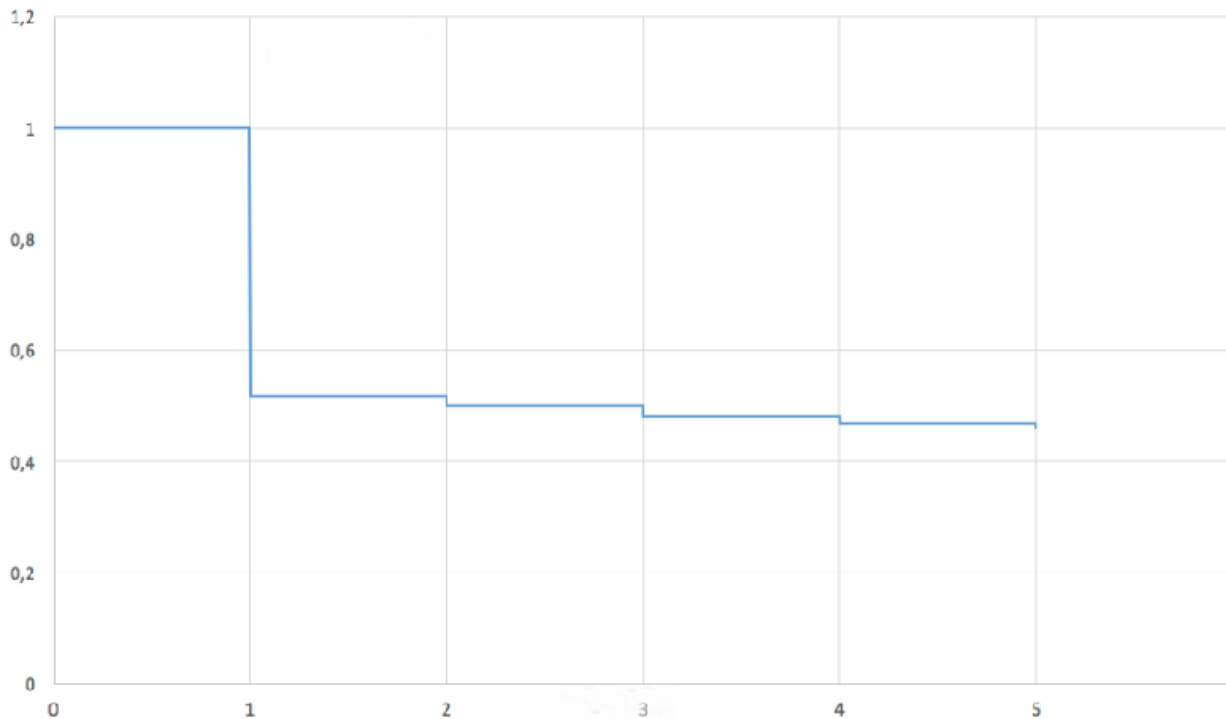


Figure 50: courbe de survie à cinq ans

A 1 an, nous avons constaté que la survie est passée à 52% autrement dit presque la moitié de nos patients sont décédés après une période de douze mois. En analysant la survie sur 5 ans, nous avons remarqué que ce taux varie peu après un an. Il atteint 46% à 5 ans.

2. Après résection hépatique :

- Cinq patients soit (62,5%) ont présenté une rémission complète sans récurrence locale ni à distance.
- Deux patients (soit 25%) sont décédés dans les 24 H suivant la résection hépatique par choc hémorragique.
- Un seul patient (soit 12,5%) a présenté une récurrence ganglionnaire mis sous Sorafénib puis décédé après 18 mois

3. Après radiofréquence :

- Trois patients (soit 33,33%) ont présenté une réponse satisfaisante sans récurrence locale ni à distance ni progression.
- Vu la persistance, chez deux malades, de logettes de prise de contraste au niveau de la face postérieure de la lésion radiofréquencee après contrôle radiologique, la décision lors du staff des masses hépatiques était de compléter la destruction du CHC par une alcoolisation.
- Deux malades (soit 22,22%) ont eu une progression sous radiofréquence : un malade a été mis sous chimioembolisation puis sous Sorafénib, l'autre sous traitement symptomatique par manque de moyen vu l'apparition de métastases pulmonaires. Les deux sont décédés après un recul de 18 mois et 5 mois chacun.
- Deux malades (soit 22,22%) ont été perdus de vue.

4. Après alcoolisation :

- Huit malades (soit 61,5%) ont présenté une réponse satisfaisante sans récurrence locale ni à distance ni progression avec surveillance stricte.
- Un patient a présenté une altération des fonctions hépatiques (Child-Pugh classe C) avec apparition d'une ascite de grande abondance, mis sous traitement symptomatique et décédé 9 mois plus tard.
- Quatre malades (soit 30,7%) ont eu une progression après une moyenne de 6,5 mois. Ils sont mis sous Sorafénib vu l'altération de leur état général (OMS à 3) et l'apparition de métastases, $\frac{3}{4}$ sont décédés et un seul malade est encore en vie.

5.Chimioembolisation :

- Seize patients (soit 35,5%) ont présenté une réponse complète, une surveillance étroite leurs est proposée.
- Neuf malades (soit 20%) ont eu une réponse partielle :
 - 3 malades ont bénéficié d'autres séances de chimioembolisation,
 - 5 malades mis sous Sorafénib,
 - Un patient mis sous traitement pour gérer d'abord l'http
- Trois malades (soit 6,6%) ont présenté une stabilisation malgré plusieurs séances de chimioembolisation, mis tous sous Sorafénib,
- Treize patients (soit 28,8%) ont eu une progression : 8 malades mis sous Sorafénib, 3/8 sont décédés après un recul de 23 mois et 5 mis sous traitement symptomatique, tous décédés après un recul de 8,8 mois.
- Quatre malades (soit 8,8%) ont été perdus de vu,

6.Sorafénib :

- 10 patients (soit 52,6%) sont décédés après progression du CHC et altération des fonction hépatique avec un recul de 15,9 mois.
- 9 patients (soit 47,3%) sont encore en vie sous Sorafénib.

7.Traitement symptomatique :

Les 5 malades mis sous traitement symptomatique, vu le diagnostique de leur maladie à un stade tardif, sont tous décédés :

- Trois après 03 mois ;
- Un après 4 mois ;
- Et un autre après 06 mois.

DISCUSSION

I. Données épidémiologiques :

1. Fréquence :

Le carcinome hépatocellulaire est le cinquième cancer mondial par sa fréquence et le deuxième par sa mortalité [6]. Il est responsable de 500 000 à 1 million de décès par an dans le monde [9]. Le Maroc fait partie des zones d'incidence faible de CHC, puisque l'incidence annuelle moyenne est de 3,1 % de l'ensemble des cancers [9].

L'incidence du CHC est estimée à 523 000 nouveaux cas par an [10]. Une étude américaine récente utilisant le registre du SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results) prévoit que l'incidence du CHC continuerait à augmenter jusqu'en 2030 avec une forte augmentation chez les espagnoles, suivis des Afro-Américains puis des Caucasiens et une diminution notée chez les Américains d'origine asiatique.

Dans notre étude, la fréquence du carcinome hépatocellulaire a été estimée à 2,12% durant la période janvier 2009 – novembre 2017.

2. Répartition selon le sexe :

Dans presque toutes les régions du monde, les hommes sont plus susceptibles que les femmes à développer un CHC. Il est au cinquième rang en termes d'incidence chez les hommes. En revanche, chez les femmes, il est le septième cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la sixième cause de décès par cancer [9].

En 2012, une étude rétrospective menée, par Said et coll, entre janvier 1997 et décembre 2009 chez 111 patients cirrhotiques ayant développé un CHC, suivis au service de Gastroentérologie de l'hôpital Charles Nicolle (TUNISIE), ont rapporté un sex-ratio de 1,7 avec prédominance masculine [14].

L'étude BRIDGE, publiée en 2015, est une étude observationnelle de cohortes incluant 18021 cas de CHC de 14 pays, du 1 janvier 2005 au 30 septembre 2012 :

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

Dans cette étude, Park et coll ont rapporté une prédominance masculine avec un sexe ratio de 4,9 en Asie, 3,5 en Europe et 3,1 en Amérique du Nord [17].

La prédominance masculine a été également rapportée par Chikhy et coll dans une étude rétrospective algérienne publiée en 2016, incluant 196 patients ayant développé un CHC entre janvier 2009 jusqu'à décembre 2013 [15].

En 2017, Pratic et coll dans leur étude rétrospective entre janvier 2004 à janvier 2016 chez 76 patients ayant développé un CHC suivis au service de gastroentérologie du CHU de MARRAKECH, ont rapporté un sexe ratio de 1,7 avec prédominance masculine [9]. Dans la même année, une autre étude descriptive chez 20 malades ayant développé un CHC suivis aux services de chirurgie viscérale et d'oncologie médicale de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès sur une période de 6 ans de janvier 2011 au décembre 2016, a également montré une prédominance masculine avec un sexe ratio de 4 [16].

Cependant, dans notre série le sexe ratio est égal à 0,92 (H/F) avec une prédominance féminine. Ceci peut être expliqué en partie par la prévalence du VHC [42] et de la NASH [43] chez les femmes plus que chez les hommes au CHU HASSAN II de FES.

Tableau 9: comparaison des sexes ratio entre les différentes séries

Série	TUNISIE [14]	BRIDGE[17]			ALGERIE [15]	MARRAK -ECH [9]	MEKNES [16]	Notre série
		Amérique du nord	Europe	Asie				
Sexe ratio	1,7	3,1	3,5	4,9	1,64	1,7	4	0,92

3. Répartition selon l'âge:

L'incidence du 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 [11].

Aux états unis, l'âge de découverte du CHC commence à diminuer au fur et à mesure que l'incidence de CHC augmente par accroissement des cas d'hépatite chronique C (Figure 33).

Taux d'incidence pour
100000 habitants

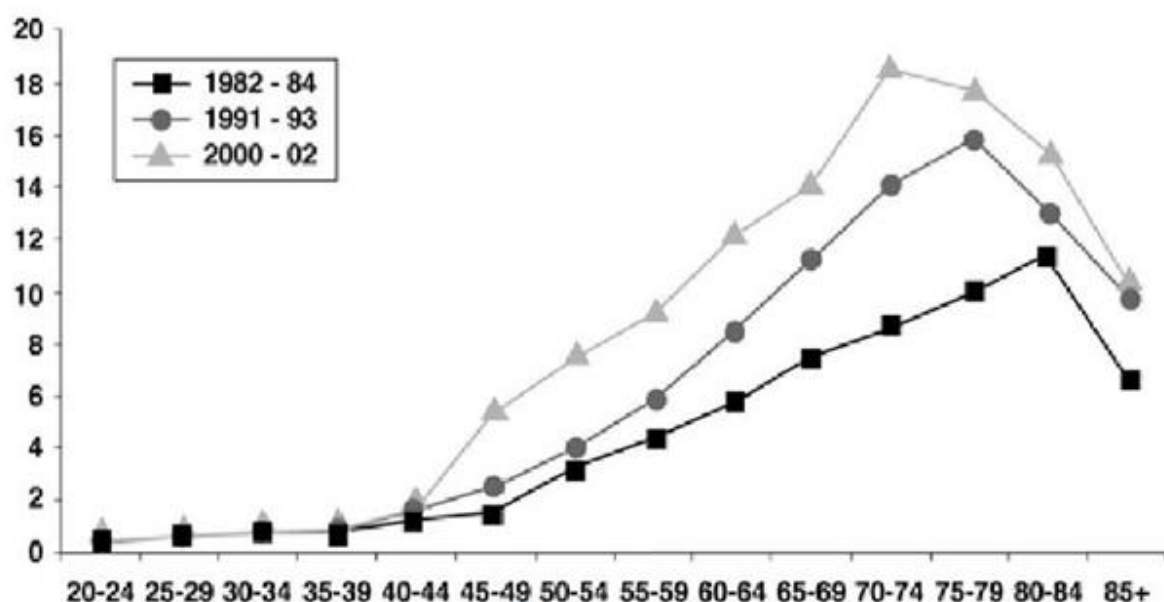


Figure 51: Tendances temporelles dans la distribution de l'âge de survenue de CHC aux États-Unis.

Dans notre étude, l'âge moyen est de 62 ans avec des extrêmes allant de 21 et 82 ans, ce qui rejoint l'âge des zones où l'incidence est faible.

Ces résultats sont comparables à ceux rapportés dans une étude tunisienne de 2012 au service de Gastroentérologie de l'hôpital Charles Nicolle puisque la moyenne d'âge était 65,4 ans [14]. L'étude BRIDGE de 2015, qui a inclus 18021 cas de CHC de 14 pays, a révélé une moyenne d'âge de 62 ans [17]. L'étude algérienne de 2016 a également montré une moyenne d'âge de 64 ans et des extrêmes allant de 20 à 85 ans [15]. De la même manière, les études marocaines de Marrakech et de Meknès ont rapporté un âge moyen respectivement de 59 ans et 63,6 [9 ; 16].

Tableau 10: comparaison de l'âge et du sexe ratio entre les séries

Age et sexe		Age	Sexe ratio
Etude	ratio		
Tunisie 2012[14]		66,4 ans	1,7
Bridge 2015[17]	Amérique du Nord	62 ans	3,1
	Europe	65 ans	3,5
	Asie	59,7 ans	4,9
Algérie 2016[15]		64 ans	1,64
Marrakech 2017[9]		59 ans	1,7
Meknès 2017[16]		63,6 ans	4
Notre série		62 ans	0,92

4. Facteurs de risque:

La présence de cirrhose représente le facteur de risque clé pour le développement du CHC. La prévalence de la cirrhose parmi les patients porteurs du CHC a été estimée à 85% – 95% et le taux d'incidence du CHC chez les patients cirrhotiques est estimé à 2% – 4% par an[6].Par conséquent, les patients atteints de cirrhose constituent un groupe à haut risque pour les efforts de prévention et détection précoce.

Le carcinome hépatocellulaire survient le plus souvent sur un foie de cirrhose (75% à 80%) [12]. Les principaux facteurs de risques sont l'infection par le VHB et le VHC qui représente 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 [9].

Chez les patients porteurs de l'hépatite B, l'incidence du carcinome hépatocellulaire augmente avec l'augmentation de la charge virale, la durée de l'infection et la gravité de la maladie du foie [13].

Aux Etats-Unis, en Europe et au Japon, l'hépatite C est le principal facteur de risque, associée à la consommation excessive d'alcool. Au Japon et en Europe, où la propagation du virus de l'hépatite C est survenue plus tôt qu'aux États-Unis, l'incidence du carcinome hépatocellulaire a presque atteint un plateau et dans certaines régions, elle est en déclin. En revanche, aux États-Unis, où la propagation du virus de l'hépatite C est venue tardivement, l'incidence est toujours en augmentation et devrait se stabiliser d'ici 2020 [13].

Des preuves de plus en plus fondées sur les évaluations rétrospectives soutiennent l'association entre le syndrome métabolique, le diabète, l'obésité et carcinome hépatocellulaire chez les patients porteurs de stéatose hépatique non alcoolique. Le diabète est un facteur de risque indépendant pour le carcinome

hépatocellulaire et la mortalité par cancer du foie est cinq fois plus élevée chez les hommes ayant un indice de masse corporelle élevé que chez les hommes avec un index normal. D'autres causes moins fréquentes incluent l'hémochromatose, le déficit en alpha-1-antitrypsine, l'hépatite auto-immune, certains types de porphyrie et la maladie de Wilson. La répartition de ces facteurs de risque chez les patients avec CHC est très variable et dépend de la localisation géographique, et du groupe ethnique [9].

Dans notre série, les facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire sont variés, dominés par l'hépatite virale C dans 54% des cas, le syndrome métabolique dans 43,13% des cas l'hépatite virale B dans 18,6% des cas et l'éthylisme dans 15,7% des cas. Par ailleurs, chez 13,7% des cas aucun facteur de risque n'a été détecté.

Ces résultats sont différents de ceux rapportés par Said et coll. en Tunisie en 2012 chez 111 patients, puisque les facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire étaient dominés par l'hépatite virale C dans 62,2% des cas suivie de l'hépatite virale B dans 25,7% puis l'éthylisme dans 5,5% et le syndrome métabolique dans juste 1% des cas.

De la même manière, Park et coll. ont constaté dans leur étude de 2015 chez 18031 patients que les facteurs de risque sont dominés par l'hépatite virale C dans 29,3% des cas suivie de l'hépatite virale B dans 30% des cas puis l'éthylisme dans 34,26% des cas et le syndrome métabolique dans 6,33%.

En Algérie, Chikhy et coll. en 2016 dans leur étude chez 196 patients atteints de carcinome hépatocellulaire ont rapporté également la prédominance de l'hépatite C dans 44,7% suivie de l'hépatite B dans 28,6% puis l'éthylisme dans 3,5% et le syndrome métabolique dans 1,2%.

Au Maroc en 2017, Pratic et coll. ont montré dans leur étude rétrospective chez 76 patients porteurs de carcinome hépatocellulaire une prédominance de l'hépatite

virale C dans 18,2% suivie de l'hépatite virale B dans 12,7% puis l'éthylisme dans 9,1% et le syndrome métabolique dans 3%. L'expérience de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès chez 20 patients atteints de carcinome hépatocellulaire a également montré une prédominance de l'hépatite virale C dans 55% suivie de l'hépatite virale B dans 30%, puis le syndrome métabolique dans 3% des cas.

Tableau 81: Facteurs de risque de CHC selon différentes études.

Etude		Nombre	Facteurs de risque			
			VHB	VHC	Ethylisme	NASH
Tunisie 2012[14]		111	25,7%	62,2%	5,4%	1%
BRIDGE 2015[17]	Amérique su nord	2326	20%	35%	36%	9%
	Europe	3673	8%	43%	41%	8%
	Asie	12031	62%	10%	25,8%	2%
Algérie 2016[15]		196	28,6%	44,7%	3,5%	1,2%
Marrakech 2017[9]		76	12,7%	18,2%	9,1%	1,8%
Meknès 2017[16]		20	30%	55%	0%	3%
Notre série		102	18,6%	54%	15,7%	43,13%

II. DONNEES CLINIQUES :

1. Circonstance de découverte :

La présence de signes cliniques témoigne le plus souvent d'un stade évolué de CHC

[9], les signes les plus fréquemment rencontrés sont les douleurs abdominales, l'altération de l'état général, l'hépatomégalie et l'ascite, avec souvent des signes liés à l'insuffisance hépatocellulaire [9].

Dans l'étude tunisienne de Said et coll. le syndrome tumoral, comprenant les douleurs abdominales et l'altération de l'état général constituait la principale circonstance de découverte du CHC et était observé chez 38,6% de l'ensemble des patients. La décompensation de la cirrhose était révélatrice du CHC chez 22,7% des patients et était oedémato-ascitique dans la moitié des cas. Le CHC était découvert dans le cadre d'un dépistage systématique chez 20 patients cirrhotiques connus. Chez 4 patients (3,9%), le CHC était de découverte fortuite à l'occasion de perturbations du bilan hépatique (n=1) ou d'une échographie (n=3) réalisée pour le contrôle d'une lithiase rénale, d'un kyste hydatique du foie ou d'une tumeur vésicale.

Dans l'étude Algérienne, le syndrome tumoral était le plus fréquemment retrouvée dans 64,6 % des cas, les complications de la cirrhose notamment l'hémorragies par rupture de varices œsophagiennes, l'ictère, l'ascite ou encéphalopathie étaient présents dans 26% des cas. Le carcinome hépatocellulaire était de découverte fortuite dans 6,1%.

Selon PRATIC et coll. les signes cliniques retrouvés sont dominés par le syndrome tumoral dans 62%. La décompensation de la cirrhose était révélatrice dans 28,36%. Par ailleurs, le CHC était découvert lors du dépistage dans 9% des cas.

Selon l'expérience de l'hôpital militaire de Meknès, les principales circonstances de découverte de CHC étaient: la douleur de l'hypochondre droit (75%), un amaigrissement, une asthénie et une fièvre (40%). Par contre la décompensation de la cirrhose était révélatrice dans 25%.

Dans notre série, 67% des malades étaient connus cirrhotiques au moment du diagnostique, les signes révélateurs sont variés dominés par la douleur de l'hypochondre droit dans 34%, l'altération de l'état général dans 33% des cas. La décompensation de la cirrhose est retrouvée dans 3% des cas. Par ailleurs le dépistage a permis la découverte de la tumeur chez 71% des cas. Chez 9% des cas, le CHC était découvert fortuitement à l'occasion de perturbation du bilan hépatique, d'un don de sang ou d'un bilan radiologique pour autres raisons.

Tableau 92: Circonstances de découverte du CHC de différentes séries

série	Circonstance de découverte			
	Syndrome tumoral	Décompensation de la cirrhose	Dépistage	Fortuite
Tunisie [14]	38,6%	22,7%	18%	3,9%
Algérie [15]	64,6%	26%	20%	6,1%
Marrakech [9]	62%	28,36%	9%	–
Meknès [16]	57,5%	25%	10,2%	–
Notre série	67%	3%	71%	9%

2. Signes cliniques :

Dans notre étude, les signes physiques retrouvés sont dominés par l'ascite dans 21,6%, la splénomégalie dans 17,9%, l'hépatomégalie dans 12,7% des cas, l'ictère dans 8% des cas et la sensibilité de l'hypochondre droit dans 3,9%. Par ailleurs l'examen clinique était parfaitement normal dans 49% des cas.

Tableau 103: Manifestations cliniques de différentes séries.

série	Signes cliniques							
	AEG	Ictère	CVC	HMG	SMG	Ascite	DL de HCDt	Pas de signes
Tunisie 2012 [14]	38,01%	9,9%	-	35,2	38,1%	22,7%	30,7%	9,8%
Algérie 2016 [15]	28,3%	27,8%	31,1%	31,1%	30,2%	31,7%	-	-
Marrakech 2017 [9]	50%	14,5%	17,2%	55,2%	19,7%	39,4%	75%	-
Meknès 2017 [69]	40%	25%	20%	80%	20%	30%	-	15%
Notre série	33%	8%	1%	12,7%	17,9%	21,6%	3,9%	49%

III. DONNES PARACLINIQUES :

1. Biologie :

Aucun test biologique n'est spécifique du CHC. Ils sont souvent normaux si la tumeur est de petite taille survenant sur un parenchyme sain [18]. Par ailleurs si la tumeur est de grande taille survenant sur un foie cirrhotique, ces tests montrent des anomalies habituelles observées au en cas de cirrhose [18].

Compte tenu de la performance faible de l'AFP dans le diagnostic avec 60% de sensibilité et 80% de spécificité[19]. Elle a été marginalisée des critères diagnostiques et des programmes de dépistage de CHC de certaines sociétés savantes (EASL, AASLD) au dépend des performances radiologiques.

Dans notre étude, l'AFP a été réalisée chez tous les patients. Elle variait entre 1,9 à 120560 ng/ml avec une médian de 32 [6.5–345]. L'AFP était normale (taux inférieur à 10 ng/mL) dans 39,2% des cas. Elle était élevée à un taux compris entre 10 et 200 ng/mL dans 39,2% et s'élevait à plus de 200 ng/mL dans 31,4%. Notre étude montre qu'il existe une corrélation positive ($r = 0.4$) et significative ($p < 0.001$) entre le taux d'alpha foeto–protéine et la taille de la tumeur. Autrement dit, plus la taille de la tumeur augmente plus le taux d'alpha foeto–protéine augmente.

Tableau 114: la moyenne de l'AFP des différentes séries

AFP (ng/ml)	Séries							
	Tunisie [14]	BRIDGE [17]			Algérie [15]	Marrakech [9]	Meknès [16]	Notre étude
		Amérique du nord	Europe	Asie				
moyenne	294,44	24*	17*	90,7 5*	277,17	–	–	32*[6.5 –345]

* médiane

2. Radiologie :

L'Association Européenne pour l'Etude du Foie (EASL) ainsi que L'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ont adopté les critères de Barcelone pour retenir le diagnostic de CHC (figure 34). Pour un nodule < à 1 cm, malin dans moins de 50 % des cas, un suivi par échographie est nécessaire tous les 3–4 mois, et en absence d'évolution de la taille, retour à la surveillance habituelle [13]. Pour un nodule entre 1 et 2 cm le diagnostic de CHC doit être fait par 2 techniques d'imagerie (TDM et IRM) [13]. Pour un nodule > à 2 cm, le diagnostic de CHC, avant les nouvelles recommandations, nécessitait une imagerie et une biologie caractéristiques, alors que actuellement l'imagerie seule est suffisante pour le diagnostic.

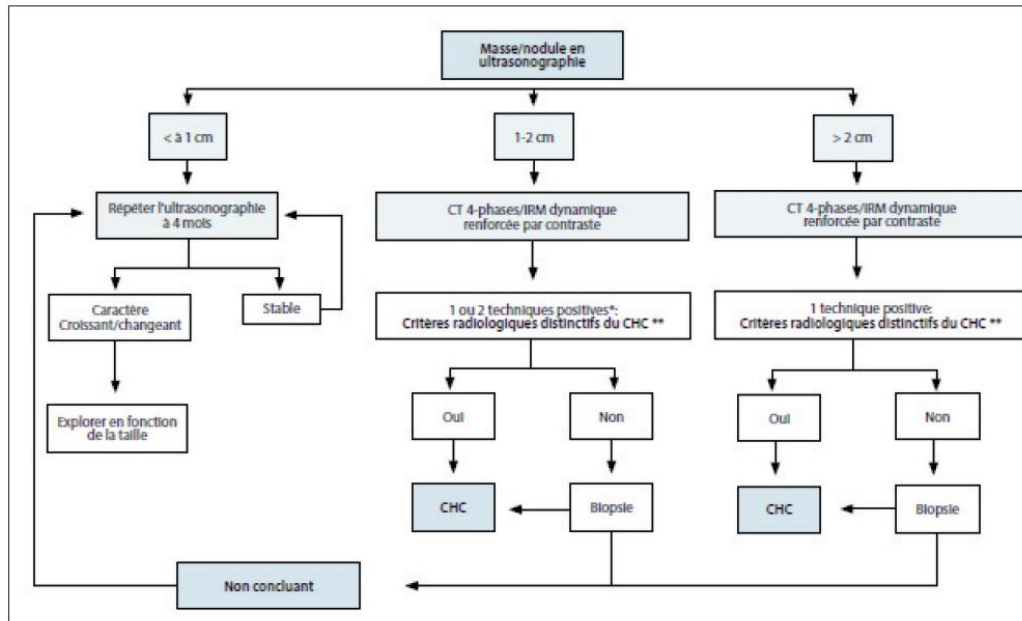


Figure 52:algorithme du diagnostique du CHC [13]

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

**Critères radiologiques distinctifs du CHC : hyper-vascularisation artérielle et lavage à la phase veineuse/tardive.

2.1. Echographie :

Outil de référence dans le dépistage du CHC chez les patients cirrhotiques [20].cet examen répond aux critères exigés d'un test de dépistage, par sa très grande acceptabilité et le fait qu'il est non invasif, rapide et d'un coût peu élevé [20]. La sensibilité est de 65% et la spécificité est >90%, montrant ainsi l'important progrès technologique des appareils d'échographie [20,21]. Ces performances échographiques sont significativement plus élevées par rapport à celle des marqueurs biologiques. Mais cette technique n'est pas performante dans la détection des lésions hépatiques de petite taille<1cm et dans bilan d'extension pré thérapeutique de la maladie [21], en plus limitée par le fait qu'elle est opérateur dépendante, ainsi que le problème posé de diagnostic différentiel.

Dans notre série, l'échographie abdominale a été effectuée au préalable chez tous les malades, dans 16,7% des cas le tronc porte était envahi, l'ascite était présente dans 24,5% et elle a révélée la présence d'ADPs dans 5,9% .

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 [22] (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.

2.2. La Tomodensitométrie et IRM :

Dans notre étude, le diagnostic a été posé grâce à l'angio-TDM seule dans 70%, à l'angio-IRM dans 6% et à l'association de ces 2 méthodes d'imageries dans 21 %, ce taux semble élevé.

Dans la littérature cette association TDM-IRM est rarement réalisée pour les tumeurs supérieurs à 20 mm, car un seul examen suffit dans 90 à 100% des cas pour poser le diagnostic[23]. Dans notre série 87% des tumeurs avaient un diamètre supérieur à 20 mm au moment du diagnostic. Les causes de cette discordance est liées probablement au non respect des procédures techniques de pratique de l'angio-TDM ou l'angio-IRM (non respect du timing de l'injection du produit de contraste).

Dans 90,5 % des cas, l'association des lésions typiques de wash in et wash out, ont été retrouvés à l'angio-TDM et/ou IRM, ils étaient plus fréquents pour les tumeurs >20mm (91,2 %) versus 77,7% pour les tumeurs <20mm (figure 24,25) [23]. Ceci confirme les données de la littérature sachant que de nombreux "petits" CHC ne sont pas hyper vascularisés et la sensibilité de l'examen tomodensitométrique pour la détection de ces "petits" CHC était médiocre et serait <70 %.

Tableau 125: sensibilité de la TDM et revue de littérature[39]

séries	N° de patient/ N° des lésions	Sensibilité pour les lésions <1 cm	Sensibilité pour des lésions 1-2 cm	Sensibilité pour des lésions >2 cm
Lim et coll. 2000	41 /21	-	6 /10 (60%)	9 /11 (82%)
Rode et coll. 2001	43 /13	3 /7 (43%)	3 /5 (60%)	1 /1 (100%)
De Lédinghen et coll.2002	34 /54	2 /8 (25%)	15 /34 (44%)	11 /12 (92%)
Burrel et coll.2002	50 /76	2 /20 (10%)	17 /26 (65%)	24 /24 (100%)
Valls et coll.2004	85 /85	-	23 /38 (61%)	44 /47 (94%)

Tableau 136: sensibilité de l'IRM et revue de littérature[39]

séries	N° de patient/ N° des lésions	Sensibilité pour les lésions<1 cm	Sensibilité pour des lésions 1-2 cm	Sensibilité pour des lésions>2 cm
Rode et coll. 2001	43/13	5/7 (71%)	4/5 (80%)	1/1 (100%)
De Lédinghen et coll.2002	34/54	2/8 (25%)	19/34 (56%)	12/12 (100%)
Burrel et coll.2003	50/76	8/23 (34%)	25/28 (89%)	25/25 (100%)
krinsky et coll.2002	24/118	3/72(4%)	11/21(52%)	25/25(100%)
Bhartia et coll. 2003	31/32	3/8(38%)	12/13(92%)	10/11(91%)

Dans notre étude :

- A l'angio-TDM, l'aspect typique du CHC était observé dans 80,9% des cas : 80,2% des patients avaient au moment du diagnostic au scanner un seul nodule et 19,8% plus de 2 nodules, ces nodules étaient de localisation multiple dans 30,4%. L'envahissement vasculaire était noté chez 18 patients (19,1%).
- L'angio-IRM a été réalisée chez 27 patients devant l'aspect atypique de l'image scanographique, elle était concluante dans 74,5% des cas et elle a montré un envahissement du tronc porte chez 7 malades.

IV. Données histologiques :

La biopsie hépatique garde toujours sa place si l'imagerie (TDM et/ou IRM) ne permet pas de retenir le diagnostic, sa spécificité est proche de 100% et sa sensibilité est de 60 à 70%[24].

Dans notre série, le diagnostique du CHC était basé sur l'histologie chez 12 patients : Six patients sur neuf avaient un CHC bien différencié (grade I et II).

Tableau 147: données histologiques selon les données de littérature

séries	Nombre	Nombre de PBH	GI	GII	GIII	GIV
Tunisie 2012 [14]	111	8	50%	50%	-	-
Algérie 2016 [15]	196	73	1,4%	72,6%	26%	-
Marrakech 2017 [9]	76	-	-	-	-	-
Notre étude	102	12	7	2	3	-

V. PRONOSTIC :

1. Child Pugh :

L'évaluation de la gravité de la cirrhose de nos patients se base sur le score de Child-Pugh, Ainsi dans notre série :28 (soit 27%) ont été classés A5 ;36 (soit 35%) classés A6 ; 24(soit 23%) classés B7 ; 5 (soit 5%) classés B8 ; 8 (soit 8%) classés B9 et 01 (soit 1%) cas classé C12.

Tableau 158: classification Child Pugh des patients dans la littérature

Séries		Nombre	Child Pugh		
			A	B	C
Tunisie 2012[14]		111	37,9%	45,1%	17%
BRIDGE 2015[17]	Amérique du nord	2326	71%	23%	6%
	Europe	3673	72%	25%	3%
	Asie	12031	86%	12,5%	1,5%
Algérie 2016[15]		196	47,2%	29,1%	23,6%
Marrakech 2017[9]		76	20%	31%	38,1%
Notre étude		102	62%	36,3%	1%

2. Classification BCLC :

Dans notre série, les stades A, B, C et D de la classification de BCLC étaient respectivement de 57.8%, 1%, 35.2% et 5.8% des cas. Ces résultats sont globalement différents avec les données maghrébines.

Tableau 169: classification BCLC des patients dans la littérature

Séries		Nombre	BCLC			
			A	B	C	D
Tunisie 2012[14]		111	15,8%	18,8%	33,5%	31,7%
BRIDGE 2015[17]	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[15]		196	25,3%	25,9%	25,9%	22,8%
Marrakech 2017[9]		76	13,1%	10,5%	21%	50%
Notre étude		102	57,8%	1%	35,2%	5,8%

VI. Les modalités thérapeutiques :

La décision de la stratégie thérapeutique chez la majorité de nos patients était retenue en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ou en staff des masses hépatiques et tenait compte des moyens disponibles.

Parmi les 102 patients, seuls 30 patients (27,45%) ont eu un traitement curatif ; huit ont eu une résection hépatique, et 22 ont bénéficié d'un traitement percutané par alcoolisation (n= 13), par radiofréquence (n=9) ou les deux 2 techniques (n=2). Le traitement palliatif par chimio-embolisation intra artérielle hépatique concernait 45 patients (62,5%), sorafenib 19 malades (26,3%), la radiothérapie 2 malades et le traitement symptomatique 5 patients (6,9%).

Tableau 20: traitement du carcinome hépatocellulaire des différentes séries

Etude		Nombre	Traitement						
			Curatif			Palliatif			
			TH	RH	DP	CE	RTT	SORAFENIB	SYMPTOMATIQUE
TUNISIE 2012[14]		111	0%	1%	12,7%	6,6%	-	-	78%
BRI- DGE 2015 [17]	Amérique du nord	2326	-	18%	18%	33%	-	11%	16%
	Europe	3673	-	16%	28%	29%	-	10%	11%
	Asie	12031	-	32,5%	10%	43%	-	10%	11,5%
Algérie 2016[15]		196	1%	7,6%	10,7%	31,37%	-	13,7%	18,87%
Marrakech 2017[9]		76	1,3%	3,9%	9,2%	-	2%	26,3%	52,6%
Meknès 2017 [16]		20	0%	25%	20%	25%	-	20%	20%
Notre étude		102	0%	8%	21,5%	44,1%	2,9%	18,6%	5%

1. Traitements curatifs :

1.1. Transplantation hépatique :

La transplantation hépatique est la solution idéale, elle traite aussi bien le cancer que la cirrhose. Ses indications sont de plus en plus variées et leur nombre ne cesse d'augmenter dans le monde. Au Maroc, plusieurs facteurs entravent l'essor de la greffe du foie notamment la quasi absence de donneurs mais aussi le manque d'expertise en terme de gestion du transplanté.

1.2. Résection hépatique :

Chez un patient atteint de lésions de carcinome hépatocellulaire, une hépatectomie partielle peut être proposée à visée curative. Lorsque la lésion se développe sur foie sain, et si la lésion le nécessite, une hépatectomie majeure ne laissant en place que 25 % de foie peut être réalisée [25].

La résection chirurgicale nécessite une sélection rigoureuse avec des critères bien précis, l'hépatectomie sur foie de cirrhose comporte des risques avec une morbidité de 30% à

50% et une mortalité de 5 à 11%[26]. Dans notre étude, nous avons noté deux décès par choc hémorragique en post résection hépatique immédiat ce qui explique la survie à 1an de 75%.

La récurrence tumorale est très fréquente en présence d'une hépatopathie sous jacente, elle est de 60 à 80% à 5 ans[27], dans notre série elle était constatée chez un patient .

Tableau 171: complications post résection hépatique des différentes séries

Séries	Nombre de RH	Décès à 3mois	Récidive à 5ans	Progression tumorale
ALGERIE [15]	15	1	5	4
MARRAKECH [9]	3	1	1	–
NOTRE SERIE	8	2	1	1

1.3. Radiofréquence :

C'est le traitement curatif de choix chez les cirrhotiques compensés classés Child-Pugh A ou B ayant un petit CHC non accessible à un traitement par résection ou TH [28].

Dans notre série, parmi les 9 patients traités par radiofréquence : 9/9 patients ont eu une réponse satisfaisante avec une survie à 1an de 100% et une survie à 5 ans de 77%.

Nous avons comparé la survie entre 2 méthodes de traitements curatifs: radiofréquence et résection chirurgicale. Il n'existe pas de différence statistiquement significative.

Tableau 182: Survie des patients traités par traitement chirurgical ou RF

survie	1 an	5an
chirurgie	75%	75%
Radiofréquence	100%	77%
P	0,054	0,8

1.4. Alcoolisation :

Si la radiofréquence est impossible, l'alcoolisation percutanée est une alternative pour les CHC < 2 cm [29].

Dans notre série, parmi les 13 patients traités par alcoolisation : 13/13 patients ont eu une réponse satisfaisante avec une survie à 1an de 100% et une survie à 5 ans de 69,3% avec un patient qui a été perdu de vu.

Nous avons comparé la survie entre 2 méthodes de traitements curatifs: radiofréquence et alcoolisation. Nous n'avons pas remarqué de différence statistiquement significative de survie à 1 an et à 5 ans, peut être du la petite taille de l'échantillon.

Tableau 193: Survie des patients traités par traitement RF ou alcoolisation

survie	1an	5an
radiofréquence	100%	77%
Alcoolisation	100%	69,2%
P	–	0,4

2. Traitements non curatifs :

La majorité des patients atteints d'un CHC ne sont pas éligibles à un traitement à visée curative. Cette inéligibilité est due à l'extension tumorale intra ou extra-hépatique, au degré d'insuffisance hépatocellulaire et/ou à l'existence de contre indications extra hépatiques liées à l'âge et au terrain.

Les seuls traitements recommandés à ce jour sont: la chimioembolisation intra-artérielle hépatique et les anti-angiogéniques: Sorafénib. D'autres traitements ont montré des résultats très encourageants (radiothérapie conformationnelle, radio-embolisation...).

2.1. Chimioembolisation lipiodolée :

La CEL peut avoir un gain sur la survie avec une réponse tumorale chez des patients en bon état général ayant une cirrhose compensée compliquée d'un CHC sans extension vasculaire avec une survie à 1 an au alentour de 82%^[30], la réponse complète au traitement est très rare (5% des cas). Les réponses partielles sont plus fréquentes pouvant atteindre 60% des cas. La récurrence tumorale est fréquente, elle est aux alentours de 23%, et 67% respectivement à 1 et 3 ans^[31]. En cas de réponse incomplète, d'autres séances peuvent être envisagées en mesurant le

risque de décompensation de l'hépatopathie.

Dans notre série, nous avons noté chez les 45 patients ayant bénéficié d'une chimioembolisation, une survie à 1 an 86% et à 5 ans à 48%.

Tableau 204: Survie des patients traités par CEL des différentes séries

Séries	Nombre de chimioembolisation	Survie	
		1 an	5 ans
Tunisie 2012	6	50%	-
Algérie 2016	32	45,8%	27,8%
Notre étude	45	86%	48%

2.2. Thérapie ciblée :

le sorafénib en monothérapie est indiqué en première intention en cas de CHC non éligible à un traitement spécifique (résection chirurgicale, transplantation hépatique, destruction percutanée, chimioembolisation).

Un essai de phase III randomisé (essai SHARP, N inclus = 602), ayant comparé **sorafénib** et placebo chez des malades atteints de CHC évolué, a montré un allongement significatif de la survie globale (médiane : 10,7 mois vs 7,9 mois) et de la survie sans progression (5,5 mois vs 2,8mois) dans le bras sorafénib, mais sans amélioration de la survie sans progression clinique et sans qu'il soit constaté de réponses tumorales (réponses partielles : 2,3 %)[32].

Tableau 215: survie des malades traités par Sorafénib

Série	Nombre	Survie	
		1 an	3 ans
Etude Sharp 2007 [32]	602	22,4%	-
Notre étude	19	63,4%	26,5%

2.3. Traitement symptomatique :

Le traitement symptomatique a été proposé chez 5% des malades de notre série, ne pouvant bénéficier d'aucun traitement curatif ou non curatif. Leur pronostic était fâcheux, la survie à 1 an était inférieure à 10%. Seuls des soins de confort ont été institués avec très peu de prescription d'antalgiques palier II ou III.

RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES

Notre étude confirme que le CHC reste un cancer de mauvais pronostic. En effet, son diagnostic est souvent établi à un stade tardif ou survenant sur une cirrhose avancée : presque la moitié de nos patients sont décédés à la fin de l'étude, la moitié des décès était liées aux complications de la cirrhose.

L'ensemble de ces éléments justifie la mise en œuvre de programmes de prévention visant à réduire le taux du carcinome hépatocellulaire et d'augmenter les chances du diagnostic précoce chez la population porteuse de facteurs de risque par :

1. Prévention primaire :

Passer d'abord par la gestion des facteurs de risque :

- **Nutrition équilibrée et activité physique adaptée**
- **Abstention de la consommation d'alcool:**
- **Vaccination des enfants contre l'hépatite B**
- **Interrompre la transmission du virus de l'hépatite C par :**

l'élimination des injections inutiles

l'utilisation de matériel à usage unique

maintenir voire renforcer le système de sécurité des dons de sang.

Rapports protégés [41].

- **Saignée en cas d'hémochromatose [40].**

2. Prévention secondaire :

Il s'agit de prévenir la survenue de CHC sur foie de cirrhose, notamment par la prise en charge de la cause l'hépatopathie chronique.

3.Prévention tertiaire :

Correspond à la prévention de récurrence d'un CHC après traitement curatif. Le risque de récurrence après survenue d'un premier CHC est en effet très augmenté et des stratégies de prévention est indispensable notamment par des contrôles échographiques réguliers.

CONCLUSION

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

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

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

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

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

Son traitement s'est considérablement modifié au cours des dernières années, entraînant une amélioration significative de la survie des patients. La prise en charge nécessite une approche multidisciplinaire dans un centre spécialisé pour permettre d'individualiser le traitement en offrant les meilleures chances de survie et le plus faible taux de complications.

Malgré ces progrès, le CHC reste encore de mauvais pronostic du fait d'un diagnostic à un stade avancé. D'où l'intérêt du dépistage systématique du CHC chez les patients cirrhotiques asymptomatiques.

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

RESUMES

RESUME

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire est la tumeur primitive du foie la plus fréquente. Son taux de mortalité est élevé, le plaçant au deuxième rang mondial en termes de décès spécifique par cancer. Il pose des problèmes thérapeutiques, notamment du fait de la pathologie hépatique chronique sous-jacente, des comorbidités et de l'état général.

Objectifs

Le but de ce travail est d'analyser les moyens thérapeutiques employés contre le carcinome hépatocellulaire ainsi que d'évaluer les caractéristiques épidémiologiques des malades traités pour carcinome hépatocellulaire, de décrire le profil thérapeutique des patients atteints de carcinome hépatocellulaire et étudier la survie.

Patients et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur des malades atteints de carcinome hépatocellulaire, hospitalisés au service d'hépto-gastro-entérologie du CHU Hassan II à Fès ou ayant consulté à l'hôpital du jour durant la période allant du mois de janvier 2009 (date d'inauguration du service) au mois novembre 2017.

Résultats

Au terme de notre étude, nous avons inclus 102 cas de CHC. L'âge moyen des patients était de : 62 ans \pm 14,54 avec prédominance féminine (sexe ratio de 0,92). L'infection virale C était le facteur de risque prédominant (54%). Le dépistage a permis la découverte de la tumeur dans 71% des cas connus cirrhotiques ou porteurs hépatopathies chroniques non cirrhotique. Il était découvert principalement à l'occasion d'une douleur de l'hypochondre droit. Le diagnostic était basé dans 88% des cas sur les données de l'imagerie (TDM, IRM) contre seulement 12% sur les données

anatomopathologiques. 86,2% de nos malades ont été classés CHILD A/B7, 5% classés B8, 8% classés B9 et 1% classé C12.

Un traitement curatif était indiqué chez seulement 29.4% patients dont 8 ont eu une résection hépatique, et 22 ont bénéficié d'une destruction percutanée par alcoolisation (n= 13) et radiofréquence (n=9) ou les deux 2 techniques (n=2) alors que le traitement palliatif concernait 70,5% des patients : 45 d'entre eux ont eu une chimioembolisation, 19 ont eu un traitement par Sorafénib, 5 un traitement symptomatique et 2 ont bénéficié d'une radiothérapie conformationnelle.

Bien que des progrès dans le traitement soient effectués dans les dernières décennies, la survie globale des patients atteints de CHC n'est pas encore modifiée de façon importante : 47 patients étaient encore vivants à la fin de l'étude contre 50 patients décédés et 5 malades perdus de vue. La survie moyenne était de 13(6-23) mois.

Conclusion

Le diagnostic du CHC est le plus souvent tardif et son pronostic reste donc sombre. L'amélioration de la prise en charge passe d'abords 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 (HCC) is the most common primary liver cancer with a high mortality rate as the world's second most common cancer death. It poses therapeutic problems, particularly because of the underlying chronic liver disease, co-morbidities and general condition.

OBJECTIVES:

The aim of this work is to analyze therapeutic means used against hepatocellular carcinoma as well as to evaluate the epidemiological characteristics of patients treated for hepatocellular carcinoma, to describe the therapeutic profile of patients with hepatocellular carcinoma and to study survival.

PATIENTS AND METHODS

This is a descriptive retrospective study of patients with hepatocellular carcinoma hospitalized at the hepatogastroenterology department of Hassan II University Hospital in Fez or having consulted at the hospital of the day during the period of 9 years from January 2009 (date of inauguration of the service) to November 2017.

RESULTS

At the end of our study, we included 102 cases of HCC. The middle age of the patients was: 62 years \pm 14.54 with female predominance (sex ratio of 0.92). Viral infection C was the predominant risk factor (54%). Screening revealed the tumor in 71% of known cirrhotic cases or non-cirrhotic chronic liver disease. It was discovered mainly on the occasion of a pain of the right hypochondrium. The diagnosis was based in 88% of the cases on the data of the imagery (CT, MRI) against only 12% on the anatomopathological data. 86.2% of our patients were classified CHILD A / B7, 5%

classified B8, 8% classified B9 and 1% classified C12.

Curative treatment was indicated in only 29.4% of patients, 8 of whom underwent liver resection, and 22 who underwent percutaneous alcohol (n = 13) and radiofrequency (n = 9) destruction or both (n = 2)) whereas palliative treatment concerned 70.5% of patients: 45 of them had chemoembolization, 19 had received Sorafenib treatment, 5 had symptomatic treatment and 2 had conformal radiotherapy.

Although progress in treatment has been made in the last decades, the overall survival of HCC patients is not yet significantly modified: 47 patients were still alive at the end of the study against 50 deceased patients and 5 patients lost sight of. Mean survival was 13 (6–23) months.

Conclusion

The diagnosis of HCC is most often late and its prognosis remains dark. The improvement of the care starts policy of prevention 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 الكبد هو ورم الكبد الأولي الأكثر شيوعا. معدل وفياته مرتفع، مما يجعله الثاني في العالم من حيث الوفيات المسببة من طرف السرطان. وهو يطرح مشاكل علاجية، لا سيما بسبب مرض الكبد المزمن، الأمراض المشتركة والحالة الصحية العامة

الأهداف

الهدف من هذا العمل هو تحليل الوسائل العلاجية المستخدمة ضد سرطان الكبد وكذلك تقييم الخصائص البوابة للمرضى الذين يعانون من سرطان الكبد، وصف الملف العلاجي للمرضى ودراسة البقاء على قيد الحياة والمرضى والأساليب

هذه دراسة استرجاعية وصفية على مدى 9 سنوات (ابتداء من شتنبر 2009 إلى غاية نونبر 2017)، تشمل مرضى يعانون من سرطان الكبد الذين تم إدخالهم إلى قسم أمراض الكبد والجهاز الهضمي في مستشفى الحسن الثاني بفاس أو الذين تم فحصهم في مستشفى نهار

النتائج

كان متوسط عمر المرضى: 62 سنة \pm 14.54 مع غلبة الإناث (نسبة الجنس 0.92). شكلت العدوى الفيروسية C عامل الخطر السائد (54%). تم اكتشاف المرض أساسا بمناسبة ألم في الجانب الأيمن للبطن. واستند التشخيص في 88% من الحالات على معطيات مورفولوجية (تخطيط الصدى، التشخيص المقطعي للذات أنجزا عند جميع المرضى و الرنين المغناطيسي) ضد 12% فقط على البيانات التشريحية. 86.2% من مرضانا تم تصنيفهم تشايلد "ا" و ب سبعة، 5% ب ثمانية، 8% ب تسعة و 1% س إثنى عشر

استعمل العلاج الشافي في 29.4% فقط: 8 خضعوا لاستئصال الكبد، 13 لاستعمال الكحول عن طريق الجلد، 9 للتردد الإشعاعي في حين أن العلاج الملطف عرض بنسبة 70.5%: 45 من المرضى تلقوا تشيمومبوليزاتيون، 19 العلاج الكيميائي سورافينيب، 5 علاج الأعراض و 2 العلاج الإشعاعي وعلى الرغم من التقدم المحرز في العلاج في العقود الأخيرة، لم يتم بعد تعديل بقاء مرضى سرطان الخلايا الكبدية بشكل كبير: 47 مريض على قيد الحياة في نهاية الدراسة ضد 50 من مرض متوفي و 5 مرض فقدت البصر. وكان متوسط البقاء على قيد الحياة 13 (6-23) أشهر

خاتمة

تشخيص سرطان الخلايا الكبدية غالبا ما يكون متأخرا وتظل توقعاته مظلمة لذلك وجب تحسين مرور الرعاية عن طريق سياسة الوقاية والمتابعة المنتظمة والدقيقة للمرضى الذين يعانون من اعتلال الكبد المزمن للسماح للتشخيص المبكر

ANNEXES

• Cirrhose biliaire primitive :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
• Cholangite sclérosante primitive :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
• Déficit en alpha 1 antitrypsine :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
• Maladie de WILSON :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>

3. Circonstance de découverte de la maladie

• Patient connu cirrhotique :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
• Bilan radiologique standard, biologique		
• Décompensation d'une cirrhose :		
✓ Oedémato ascitique :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
✓ Ictérique :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
✓ Hémorragie digestive :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
• Douleur d'hypochondre droit :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
• Fébricule /fièvre :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
• AEG		
• Découvert d'un nodule suspect sur une échographie de surveillance chez un cirrhotique (Dépistage) :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Autres :		

Indication :

- Image radiologiquement caractéristique : oui non

Si non : nombre taille localisation

Tronc porte

- Bilan extension :

8. Ponction biopsie du foie :

oui

non

Si oui : indication

Type histologique :

9. facteurs pronostiques :

✓ Etat général du patient (score OMS)

✓ Comorbidités : diabète : oui non

• Obésité : oui non

• Cardiopathie : oui non

• Insuffisance rénale : oui non

• Insuffisance respiratoire : oui non

Stade de la cirrhose : CHILD A B C

✓ MELD : sup à 15 inf à 15

✓ Classification de BCLC : stade A1 A2 A3 A4 B C D

✓ Score AFP : inf ou égale à 2 sup à 2

10. Traitement :

A visée curative :

- Transplantation hépatique

- Résection hépatique

Indication

Type de résection

Résultat anatomopathologique

Limite de résection

Montage

Complications

- Alcoolisation per cutanée

Indication

Type d'Alcool

Dose totale

Nombre de séance

Complications

- Radiofréquence

Indication

Nombre de séance

Complications

11. Palliative :

- Chimioembolisation

Indication

Type de chimiothérapie

Avec ou sans Lipiodol

Nombre de séance

Complications

- SORAFENIB

Indication

Effets indésirables nécessitant l'arrêt du traitement : non

oui :.....

Lesquels :.....

- Radiothérapie conformationnelle

12. recul et évolution :

- Durée de survie :.....
- Décès : oui..... Non.....
- Récidive : oui..... Non.....
- Progression: oui..... Non.....
- Réponse : oui..... Non.....
- Perdu de vue: oui..... Non.....

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Sherman M. Hepatocellularcarcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis.Semin. Liver Dis. 2010;30:3-16.
- [2]. Ghouri, Yezaz Ahmed, IdreesMian, and Julie H. Rowe. Review of Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology, Etiology, and Carcinogenesis. J Carcinog ; 2017 : 16:1.
- [3]. World Health Organization. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
- [4]. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: Consider the population. J Clin Gastroenterol. 2013;47(Suppl):S2
- [5]. Korean liver cancer study group (KLCSG). National Cancer Center, Korea (NCC). 2014 Korean Liver Cancer Study Group–National Cancer Center Korea practice guideline for the management of hepatocellular carcinoma. Korean J Radiol. 2015; 16(3) :465–522.
- [6]. HEIMBACH ET AL. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma HEPATOLOGY, January 2018
- [7]. I. Ruiz, C. Féray Cancer/Radiothérapie, Volume 19, Issues 6–7, October 2015, Pages 410–415.
- [8]. Charlotte Costentin, La Presse Médicale, Volume 46, Issue 4, April 2017, Pages 381–385
- [9]. 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
- [10].E. Roeb Hepatocellular Carcinoma – Current Aspects of Screening, Surveillance and Therapeutic Strategies (Revised EASL–EORTC Recommendations), ZentralblChir 2014; 139(2): 175–183

- [11]. EL-SERAG HB, RUDOLPH LK. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis *Gastroenterology*, 2007; 132(7): 2557-76.
- [12]. Blanc JF, Barbare JC, Boige V, Boudjema K, Créhange G, Decaens T, Farges O, Guiu B, Merle P, Selves L, Trinchet JC. «Carcinome hépatocellulaire». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, juin 2015
- [13]. Alejandro Forner, María Reig, Jordi Bruix. *Hepatocellular carcinoma*, January 4, 2018
- [14]. Yosra.Said, Radhouene.Debbeche, Z Ben ali, Kahena Bouzid, Senda Trabelsi, Slim Bouzaidi, Mohamed Salem, Hatem Rajhi, Mohamed Kouni Chahed, Taoufik Najjar. Aspect épidémiologique, clinique et thérapeutique du carcinome hépatocellulaire chez le cirrhotique. *La Tunisie Médicale* – 2012 ; Vol 90 (n°06) : 468 – 472
- [15]. CHIKHI Yazid . CARCINOME HEPATOCELLULAIRES CARACTERISTIQUES ANATOMO-CLINIQUES ET EVOLUTIVES. 14 février 2016
- [16]. M. AOUDAD Thèse N° 052/17 ; LE CARCINOME HEPATOCELLULAIRE : Expérience de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès
- [17]. 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.
- [18]. Benhamou Y, Erlinger S *Maladies du foie et des voies biliaires* (4^{ème} édition) Flammarion, Paris: 2000
- [19]. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al. Des-γ-carboxy prothrombin and α-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2014; 138: 493-502.

- [20].Correas JM, Vallet–Pichard A, Pol S ,Hélénon O La place de l'échographie de contraste dans la détection du carcinome hépatocellulaire J Radiol, 2004; 85: 690–703.
- [21].TRINCHET JC, GANNE–CARRIÉ A, Faut–il dépister le carcinome hépatocellulaire Gastroenterol Clin Biol 2006; 30: 880–886.
- [22].Bolondi L. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma Hepatology 2005 ; 42 : 27–34
- [23].Riccardo Iencioni, Dania cioni, Clotilde dellapina,Lauracrocetti,and Carlo bartolozzi; Imaging diagnosis / Iencioni et al ; seminars in liver disease/volume 25, number 2 2009 162–169
- [24]. Gomaa AI, Khan SA, Leen E et al. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2013; 15:1301–4.
- [25].I. Ruiz, C. Féray Current management of hepatocellular carcinoma. Article in press 2015
- [26].Yamazaki S, Takayama T. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: evidence based outcomes. World J Gastroenterol 2010; 14:685–92
- [27].Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2005; 25;181–200.
- [28].Garrean S, Hering J, Saied A, Helton WS, Espat NJ Radiofrequency ablation of primary and metastatic liver tumors: a critical review of the literature The American Journal of Surgery, 2008; 195: 508–520.
- [29].EASL–EOROTIC Clinical Practice Guidelines: Mangement of hepatocellular carcinoma J Hepatol 2018 .

- [30].Lancet, Llovet et al.Carcinomes hépatocellulaires non opérables : la chimioembolisation augmente le taux de survie ; 17 mai 2012
- [31].Abdelaali A; Etude tunisienne 2012these Le carcinome hépato-cellulaire en Tunisie étude bicentrique rétrospective Abdelaali Atallah Zein El Imène
- [32].Llovet JM, for the SHARP Investigators Study Group N Engl J Med 359:378–390, 2007
- [33].M. Giovannini Traitement percutané du carcinoma hépatocellulaire Elsevier Massson 2014
- [34].Marc Giovannini. Traitement percutané du carcinome hépatocellulaire en 2010. Cancéro dig. Vol. 2 N° 4 – 2010
- [35].EASL–EORTC clinical practice guidelines. Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol2012;56:908—43.
- [36].M. Boulin, Chimioembolisation des carcinomes hépatocellulaires : une vieille méthode au goût du jour Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle (2015) 96, 162—171.
- [37].I. Ruiz, C. Féray . Prise en charge du carcinome hépatocellulaire/ Cancer /Radiothérapie (2015), CANRAD–3279;
- [38].N. Girard Radiothérapie externe des carcinomes hépatocellulaires, Cancer/Radiothérapie 15 (2011) 49–53
- [39].Riccardo Iencioni, Daniacioni, Clotilde dellapina,Lauracrocetti,and Carlo bartolozzi; Imagingdiagnosis/ Iencioni et al ;seminars in liverdisease/volume 25, number 2 2005 162–169.
- [40].Iven borbath . Carcinome hépatocellulaire de diagnostic au traitement. Volume 15 2016 102–109.

- [41].Lachhab Lachhab . Steatopathies non alcooliques du foie chez les marocains diabétiques de type 2 (prévalence et caractéristiques générales) . THESE N°: 27. ANNEE 2010
- [42].Touzani Soumia. Estimation de l'impact sanitaire de l'hépatite C au Maroc (modélisation prévisionnelle). Thèse N° / 016 12. Année 2012