



L'HEPATOBLASTOME :

À propos de 16 cas

Docteur FETTAH MERYEM

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPÉCIALITÉ EN MÉDECINE

Option : chirurgie pédiatrique

Sous la direction du Professeur Bouabdallah Youssef

Pr. BOUABDALLAH Youssef
Chef de Service de Chirurgie pédiatrique I
Hôpital Mère-Enfant
Fès

Session Juin 2023

Remerciements

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

Au Pr Bouabdallah Youssef,

Pour m'avoir accueillie dans votre service et pour tous vos efforts continus afin de porter plus haut le service de chirurgie pédiatrique de Fès et votre soutien fournis tout au long de ma formation.

Au Pr Afifi Moulay Abderrahmane,

Pour votre soutien et votre aide durant ces cinq années et pour vos efforts précieux et sincères concernant notre formation.

A tous nos maitres du service de chirurgie pédiatrique, et viscérale et orthopédique,

Je vous reste à jamais reconnaissante, sincèrement respectueuse et toujours disciple dévouée.

Au personnel du service de chirurgie pédiatrique de Fès, à mes co-résidents,

pour leur aide, encadrement et collaboration durant ces années de résidanat pendant lesquels nous avons partagé des moments de joie et de tristesse et nous nous sommes liés d'une véritable amitié.

ABREVIATIONS

AFP	: Alfa Fœto–Protéine
β-hCG	: Hormone chorionique gonadotrope
CDDP	: Cisplatine
CHC	: Carcinome hépatocellulaire.
CHIC	: Childhood Hepatic Tumors International Collaboration
CRP	: protéine C réactive
COG	: Children Oncology Group
GPOH	: German Society or Pediatric Oncology
HB	: Hépatoblastome.
HTP	: Hypertension portale
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
JPLT	: Japanese Pediatric Liver Tumor
MRA	: Magnetic Resonance Angiogram
PBF	: Ponction Biopsie du Foie
POSTEXT	: Post–Traitement Tumoral Extension
PRETEXT	: Pre–Traitement Tumoral Extension
RC	: Rémission complète
TDM	: Tomodensitométrie
SHOP	: Service d’Hémato–Oncologie Pédiatrique
SIOPEL	: Societe internationale d’oncologie pediatrique
VCI	: Veine cave inférieure
VB	: Voie biliaire
VBP	: Voie biliaire principale
VP	: veine porte
VS	: Vitesse de sédimentation

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	3
SOMMAIRE	4
INTRODUCTION.....	8
RAPPEL ANATOMIQUE.....	10
I. Anatomie descriptive :	11
A. Morphologie externe :	11
B. Moyens de fixité :	12
II. Anatomie topographique	14
III. Anatomie fonctionnelle vasculaire :	14
A. Division des pédicules glissoniens :	15
1. Veine cave inférieure et les trois veines sus-hépatiques;	16
2. branche porte droite; 3. branche porte gauche;	16
B. Systématisation des veines sus-hépatiques :	17
C. Scissures sus-hépatiques :	17
D. Segmentation hépatique :	17
E. Autres systématisations :	18
F. Pédicule hépatique :	18
1. Veine porte :	18
2. Artères hépatiques :	18
3. Voies biliaires extra-hépatiques :	19
4. Relation anatomique des différents éléments vasculaires du pédicule :	19
MATERIEL ET METHODE.....	21
I. MATERIEL :	22
A. METHODE DE TRAVAIL :	22
1. Critères d'inclusion :	22

2. Définitions des paramètres étudiés :	22
RESULTATS	24
I. Caractéristiques épidémiologiques :	25
A. Age :	25
B. Sexe :	25
II. Caractéristiques cliniques :	25
A. Délai de consultation :	25
B. Mode de révélation :	25
1. Augmentation du volume abdominal :	25
2. Signes généraux :	25
3. Douleur abdominale :	25
4. Ictère :	25
5. Signes physiques :	25
III. Caractéristiques para-cliniques :	26
A. Couple échographie + TDM :	26
B. Bilan d'extension :	26
IV. Caractéristiques biologiques :	26
V. Caractéristiques histologiques :	27
VI. Caractéristiques thérapeutiques :	27
A. La chirurgie :	27
B. La chimiothérapie :	27
VII. Caractéristiques évolutives :	28
A. Mortalité :	28
B. Rechute :	28
C. Rémission complète :	28
D. Perdues de vue :	29

CLASSIFICATION ET ETUDE ANATOMO PATHOLOGIQUE	30
I. CLASSIFICATION :	31
II. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :	35
A. Aspect macroscopique :	35
B. Aspect microscopique :	40
DISCUSSION	44
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	45
A. Epidémiologie descriptive :	45
B. Epidémiologie analytique :	45
II. DONNEES CLINIQUES :	47
A. Circonstances de découverte :	47
B. Les signes accompagnateurs :	47
C. Examen clinique :	48
III. DONNEES PARACLINIQUES :	48
A. Bilans biologiques :	48
1. Alfa-foetoprotéine :	49
2. Dosage de la β -HCG:	50
3. Numération formule sanguine :	50
4. Bilan hépatique :	50
B. Bilans radiologiques :	50
1. Echographie :	51
2. Tomodensitométrie :	52
3. Imagerie par résonance magnétique :	55
4. Bilan d'extension :	56
IV. DONNEES THERAPEUTIQUES :	57
A. Stratification du risque :	57

B. Moyens :	58
1. Traitement chirurgical :	58
a. Hépatectomie partielle :	58
b. La transplantation hépatique :	62
2. Chimiothérapie :	64
3. La radiothérapie :	67
4. Autres approches thérapeutiques :	68
C. Indications :	69
V. DONNEES EVOLUTIVES :	70
CONCLUSION	72
RESUME.....	74
BIBLIOGRAPHIE	77

INTRODUCTION

L'hépatoblastome est la tumeur maligne hépatique la plus fréquente, dont l'incidence est en voie d'augmentation. Elle atteint surtout l'enfant de moins de 3 ans, indemne de pathologie hépatique sous-jacente. Même si l'étiologie reste largement inconnue, il existe des facteurs de prédisposition génétique.

L'hépatoblastome apparaît comme une tumeur bien circonscrite avec le plus souvent une augmentation importante de l'alfa-fœtoprotéine sérique. La sémiologie radiologique est le reflet de la composante histologique (forme épithéliale ou mixte). La réalisation d'une biopsie est néanmoins nécessaire non seulement pour confirmer le diagnostic mais aussi pour rechercher des facteurs histo-pronostiques et permettre une classification de la tumeur puis une stratification du traitement.

Celui-ci repose sur une chimiothérapie à base de cisplatine associée à une exérèse de la tumeur, pouvant parfois conduire à une transplantation hépatique en première rémission.

Le but est de faire une analyse descriptive des cas d'HB suivis au service de chirurgie pédiatrique viscéral du centre hospitalier Hassan II de fès entre 2012 et 2022.

Nous nous sommes intéressés :

- ◆ Au profil épidémiologique
- ◆ Au tableau clinique
- ◆ Aux moyens diagnostiques
- ◆ A la classification histologique
- ◆ A la stratégie thérapeutique
- ◆ A l'évolution de ces tumeurs

RAPPEL ANATOMIQUE

I. Anatomie descriptive : (1,3)

A. Morphologie externe :

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

C'est un organe plein, de coloration rouge brune, de consistance ferme, fait d'un parenchyme friable entouré d'une capsule mince. Cette capsule est appelée « la capsule de Glisson » qui est péritonisée.

Ses dimensions varient avec l'âge et le sexe. Le foie possède 3 faces :

- **La face supérieure ou diaphragmatique** : moulée sur le diaphragme, large dans sa partie droite et effilée vers la gauche. Cette face donne insertion au ligament falciforme qui sépare le foie en 2 lobes droit et gauche.
- **La face postérieure** de forme triangulaire, à base droite, est pratiquement verticale, et se moule sur la veine cave, et sur la convexité de la colonne vertébrale.
- **La face inférieure ou viscérale** est oblique en bas, en avant et vers la gauche, parcourue par 3 sillons :
 - ❖ *Un sillon transversal* : correspond au hile hépatique.
 - ❖ *Un sillon antéro-postérieur droit* : correspond au lit de la vésicule biliaire ou fossette cystique.
 - ❖ *Un sillon antéro-postérieur gauche* : qui contient dans sa moitié antérieure le reliquat fibreux de la veine ombilicale ou ligament rond, et dans sa moitié postérieure le reliquat fibreux de la veine d'Arantius.

Ces trois sillons divisent la face inférieure en quatre parties :

- ❖ Une partie droite : correspond à une partie du lobe droit.

- ❖ Une partie gauche : correspond au lobe gauche.
- ❖ Une partie centrale antérieure, le lobe carré, limitée par le sillon ombilical à gauche, le lit vésiculaire à droite et le hile hépatique en arrière.
- ❖ Une partie centrale postérieure, le lobe de Spigel, située entre le sillon d'Arantius et la veine inférieure.

B. Moyens de fixité :

Le foie est amarré d'une part à son pédicule et d'autre part à la paroi abdominale, ces moyens de fixité sont :

- ❖ Les veines sus-hépatiques sont courtes, et adhèrent le foie à la veine cave inférieure.
- ❖ Le pédicule hépatique constitue un moyen accessoire de fixité.
- ❖ Le ligament phrénico-hépatique qui unit la face postérieure du foie au diaphragme.
- ❖ Les ligaments péritonéaux représentés par :
 - *Le ligament coronaire* s'étend de la face postérieure du foie au diaphragme, et à la paroi abdominale antérieure. Ses deux extrémités latérales constituent les ligaments triangulaires droit et gauche.

Le ligament coronaire se poursuit vers l'avant par le ligament falciforme ou ligament suspenseur. Ce dernier relie la face supérieure du foie au diaphragme et à la paroi abdominale antérieure. Il contient le ligament rond, qui s'étend du bord antérieur du foie jusqu'à l'ombilic.

- ❖ Le petit épiploon qui relie le foie à la petite courbure de l'estomac et au premier duodénum.

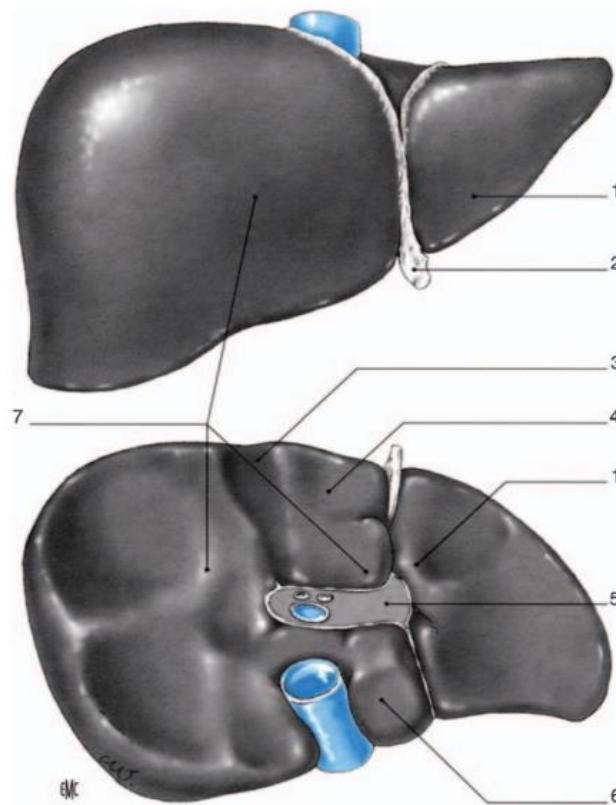


Figure 1 : morphologie hépatique. vues antérieure et inférieure.

1. lobe gauche ; 2. Ligament rond ; 3. lit vésiculaire ; 4. Lobe carré ; 5. Hile ; 6. Lobe de spigel ; 7. Lobe droit.

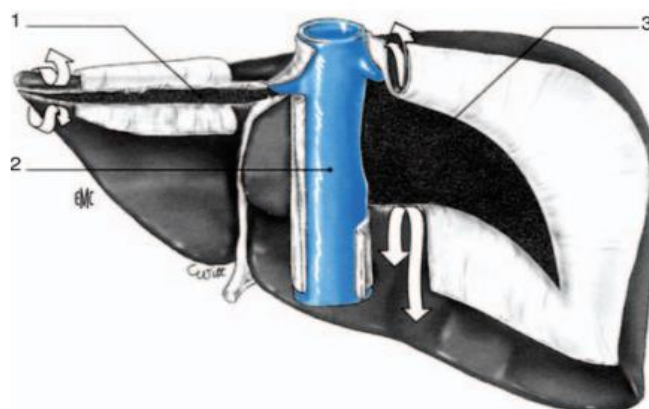


Figure 2 : moyens de fixation du foie (vue postérieure) : le ligament triangulaire gauche, le droit et la partie postérieure de la veine cave rétrohépatique sont rétropéritonéaux.

1. Ligament triangulaire gauche ; 2. Veine cave inférieure ; 3. Ligament triangulaire droit

II. Anatomie topographique (2):

Le foie occupe la partie droite et médiane de l'étage sus- mésocolique, et contracte des rapports avec le diaphragme et les viscères abdominaux, ainsi :

- La face supérieure répond au diaphragme, et par l'intermédiaire duquel, de droite à gauche, elle répond à la face inférieure de la plèvre, du poumon droit, à la face inférieure du cœur, et en partie au poumon gauche.
- La face postérieure répond à la partie verticale du diaphragme, également à la veine cave inférieure, à la surrénale droite, et au pôle supérieur du rein droit.
- La face inférieure répond immédiatement au pédicule hépatique, à la voie biliaire accessoire. Elle répond de droite à gauche à l'angle colique droit, au colon transverse, à la tête du pancréas, au premier et au deuxième duodénum, au pylore, à l'antre pylorique et au petit épiploon.

III. Anatomie fonctionnelle vasculaire :

L'anatomie fonctionnelle décrite par Couinaud (1), est basée sur la vascularisation à l'intérieur du parenchyme hépatique. Le foie est un organe porte, interposé entre la circulation porte et la circulation cave. L'apport artériel par l'intermédiaire de l'artère hépatique constitue 20% de l'apport sanguin total au foie. L'ensemble de la veine porte, l'artère hépatique, et le canal biliaire cheminent à l'intérieur du parenchyme, entourés d'une émanation fibreuse de la capsule de Glisson, et constitue les pédicules glissoniens.

A. Division des pédicules glissoniens :

Au niveau du hile, le pédicule hépatique se divise en deux branches, droite et gauche, divisant le foie en deux parties : foie gauche et droit.

Le pédicule glissonien droit se divise en deux branches de deuxième ordre, antérieure et postérieure, et chacune de ses branches se divise en deux branches de troisième ordre.

Le pédicule glissonien gauche se divise en trois branches, une postérieure et deux antérieures.

Chaque pédicule glissonien de troisième ordre, vascularise et draine la bile d'un territoire appelé segment.

Chaque territoire indépendant des autres, peut être clivé sans retentissement sur le reste du parenchyme ; c'est la base de la chirurgie hépatique.

Entre les segments, cheminent les veines sus-hépatiques.

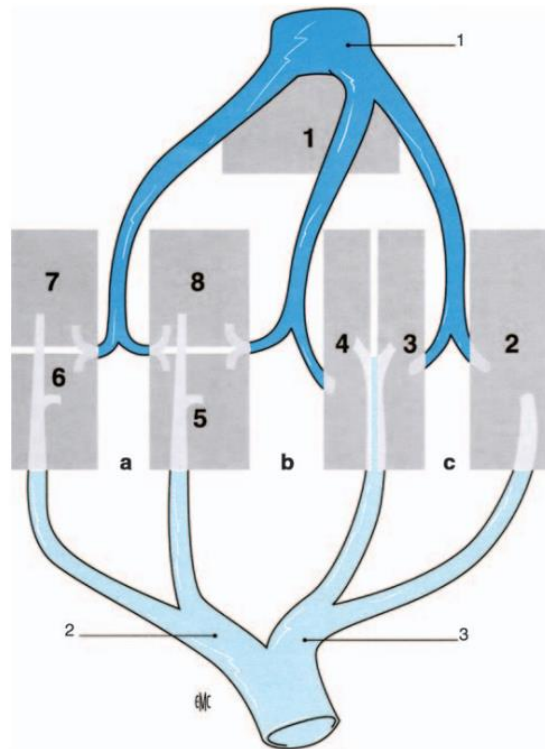


Figure 3 : Représentation schématique de l'anatomie fonctionnelle du foie. Les trois veines sus-hépatiques principales situées chacune dans une scissure porte divisent le foie en quatre secteurs recevant chacun un pédicule portal. Les veines sus-hépatiques et les pédicules portaux sont intercalés comme les doigts des deux mains.

1. Veine cave inférieure et les trois veines sus-hépatiques;
2. branche porte droite; 3. branche porte gauche;
3. a : scissure porte droite; b : scissure porte médiane; c : scissure porte gauche.

B. Systématisation des veines sus-hépatiques :

Trois veines sus-hépatiques principales divisent le foie en quatre secteurs, dont les frontières (scissures) n'apparaissent pas à la surface du foie :

- ❖ La veine sus-hépatique droite, draine les secteurs antérieurs et postérieurs du foie droit.
- ❖ La veine sus-hépatique médiane et la veine sus-hépatique gauche.
- ❖ Le lobe caudé a des veines sus-hépatiques indépendantes qui se jettent directement dans la veine cave.

C. Scissures sus-hépatiques :

Elles sont délimitées par les veines sus-hépatiques, ce sont :

- ❖ La scissure sagittale : correspond au plan passant par la veine sus-hépatique médiane ou sagittale, c'est le plan de séparation entre les foies droit et gauche (ligne de passage des hépatectomies droite et gauche)
- ❖ La scissure droite : correspond au trajet de la veine sus-hépatique droite, et divise le foie droit en deux secteurs : antérieur ou paramédian, et postérieur.
- ❖ La scissure gauche : correspond au trajet de la veine sus-hépatique gauche, et sépare le foie gauche en deux secteurs : paramédian gauche, et latéral gauche.

D. Segmentation hépatique :

Les pédicules glissoniens permettent de définir 8 segments :

- ❖ Le segment 1 : c'est le lobe de Spigel ou le secteur dorsal.
- ❖ Le segment 2 : c'est le secteur latéral gauche.
- ❖ Les segments 3 et 4 : correspondent au secteur paramédian gauche.
- ❖ Les segments 5 et 8 : correspondent au secteur antérieur droit ou paramédian droit.

- ❖ Les segments 6 et 7 correspondent au secteur postérieur droit ou latéral droit.

E. Autres systématisations :

A côté de l'anatomie de Couinaud (C), d'autres systématisations sont utilisées notamment par les anglo-saxons : celle de Healet et Schory (HS), ainsi :

- ◆ Les lobes gauche et droit de HS correspondent au foie droit et gauche de Couinaud.
- ◆ Les segments de HS correspondent aux secteurs de C et les portions aux segments.

Cela cause une confusion de nomenclature puisqu'un segment de HS est constitué par deux segments de Couinaud.

F. Pédicule hépatique :

Il signe en général le pédicule sous hépatique, il est contenu dans la partie inférieure et droite du petit épiploon.

Il groupe les structures vasculaires qui apportent le sang au foie, la veine porte et les artères hépatiques et les voies biliaires extra-hépatiques.

1. Veine porte :

Elle naît de la confluence de trois troncs veineux : la veine mésentérique supérieure, la veine splénique et la veine mésentérique inférieure.

Arrivant au niveau du hile, elle se divise en deux branches qui pénètrent le parenchyme hépatique.

2. Artères hépatiques :

Dans 60% des cas (1), il existe une seule artère, c'est l'artère hépatique commune.

Elle prend naissance du tronc cœliaque et qui après naissance de l'artère gastroduodénale, prend le nom de l'artère hépatique propre.

Au niveau du hile, cette hépatique propre se divise en deux branches suivant la division de la veine porte.

Dans 19% des cas l'artère hépatique propre ne vascularise que le foie droit ou gauche, et une artère hépatique gauche ou droite vascularise le territoire restant.

Dans 12% des cas, deux artères hépatiques droite et gauche, se partagent la vascularisation, ou l'une assure la totalité.

Dans 6% des cas, l'artère hépatique moyenne se divise précocement avant la naissance de l'artère gastroduodénale.

3. Voies biliaires extra-hépatiques :

Les canaux hépatiques droit et gauche forment la voie biliaire principale ou hépato-cholédoque.

La vésicule biliaire et le canal cystique qui s'abouchent au niveau de la voie biliaire principale constituent la voie biliaire accessoire.

Les anomalies des voies biliaires sont fréquentes et peuvent être de nombre ou de situations. La convergence des canaux hépatiques peut se faire de plusieurs façons ainsi le canal sectoriel droit peut s'aboucher dans la branche gauche, dans la bifurcation ou directement dans le canal hépatique.

4. Relation anatomique des différents éléments vasculaires du pédicule :

La veine hépatique est l'élément le plus postérieur du pédicule hépatique. La voie biliaire principale est située le long du bord droit de la veine porte. L'artère hépatique est située le long du bord gauche de la veine porte en position épi-portale.

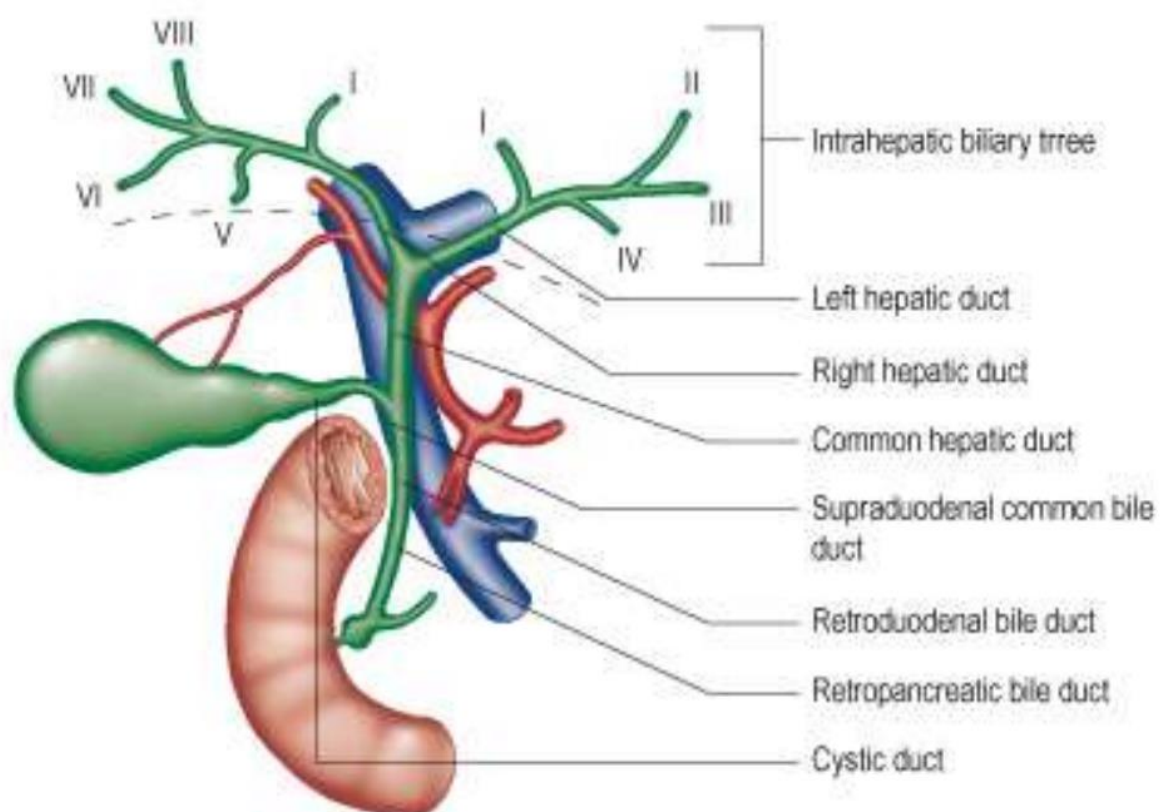


Figure 4 : Disposition des éléments du pédicule hépatique

MATERIEL ET METHODE

I. MATERIEL :

Notre travail est une étude rétrospective, étalée sur une période de 10 ans entre Janvier 2012 et décembre 2022 ; à propos de 16 cas d'HB, colligés au service de chirurgie pédiatrique viscérale, au centre hospitalier Hassan II de Fès.

Afin de réaliser ce travail, nous avons consulté les documents suivants :

- ❖ Registre des malades entrants–sortants,
- ❖ Dossiers médicaux des patients.

A. METHODE DE TRAVAIL :

1. Critères d'inclusion :

Ils sont inclus dans cette étude ; tous les patients :

- ◆ De la naissance jusqu'à l'adolescence.
- ◆ Suivis pour un hépatoblastome, au sein du service de chirurgie infantile pédiatrique au CHU Hassan II de Fès.
- ◆ Entre le 1er Janvier 2012 et le 31 Décembre 2022.

2. Définitions des paramètres étudiés :

Nous avons retenu pour notre étude certaines données générales dont l'identité du patient, l'âge au moment du diagnostic, la date d'admission, les antécédents : la puberté, les cancers familiaux et les facteurs prédisposants.

Nous avons recherché les signes cliniques révélateurs de la maladie et ceux qui ont été retrouvés par l'examen clinique initial. Le délai diagnostique correspond au délai entre l'apparition du premier symptôme et la consultation.

Nous avons étudié les moyens qui ont permis de poser le diagnostic

- ◆ L'imagerie : couple échographie–TDM.
- ◆ L'histologie
- ◆ Les marqueurs biologiques (l'alfa foeto–protéine AFP)

- ◆ La stratégie thérapeutique adoptée incluant
 - La chirurgie en précisant la technique et les complications
 - La chimiothérapie en précisant le timing (néo-adjuvante, adjuvante) et le protocole utilisé.

Nous nous sommes également intéressés à l'évolution des patients en précisant : la rémission complète, la mortalité et la survenue de rechutes.

RESULTATS

I. Caractéristiques épidémiologiques :

A. Age :

L'âge moyen des patients est de 20 mois, avec des extrêmes d'âge allant de 5 mois à 7ans.

B. Sexe :

Il s'agit de 8 filles et 8 garçons avec un sex-ratio de 1.

II. Caractéristiques cliniques :

A. Délai de consultation :

Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et la première consultation est de 41 jours (5 – 270 jours).

B. Mode de révélation :

1. Augmentation du volume abdominal :

L'augmentation du volume abdominal est le signe dominant qui a motivé les parents à consulter. Ce signe est présent chez 14 patients (87,5%).

2. Signes généraux :

7 patients (43,75%) ont présenté une altération de l'état général.

6 patients (37,5%) ont manifesté une fièvre.

3. Douleur abdominale :

4 patients (25%) ont déclaré une douleur abdominale.

4. Ictère :

1 seul patient a manifesté un ictère (6,25%).

5. Signes physiques :

Une hépatomégalie est retrouvée chez tous nos patients sans signes d'HTP. Par ailleurs, les signes de puberté précoce ne sont pas présents chez nos patients.

III. Caractéristiques para-cliniques :

A. Couple échographie + TDM :

Il a permis d'évoquer le diagnostic d'hépatoblastome dans tous les cas :

- ❖ La tumeur siège le plus souvent à droite, avec volume tumoral moyen de 300 cm³ allant de 86 jusqu'à 1384 cm³.
- ❖ Elle est hypodense dans 14 cas, hétérogène dans 10 cas, contenant des calcifications dans 5 cas et des zones de nécroses dans 4 cas.
- ❖ L'atteinte vasculaire est notée chez 10 patients.
- ❖ La topographie tumorale est pluri-segmentaire :
 - 10 cas PRETEXT 2
 - 04 cas PRETEXT 3
 - 01 cas PRETEXT 4

B. Bilan d'extension :

La radiographie pulmonaire complétée par une TDM thoracique a objectivé des métastases pulmonaires chez 5 malades.

IV. Caractéristiques biologiques :

- L'AFP est élevée chez 15 malades avec une valeur moyenne de 13260 ng/ml.
- La numération formule sanguine a montré : 10 cas d'anémie hypochrome microcytaire , 8 cas de thrombocytose, 2 cas d'hyperleucocytose.
- Le bilan hépatique est perturbé chez un seul patient avec un taux des ASAT à 3 fois la normale.

V. Caractéristiques histologiques :

L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire a permis la confirmation du diagnostic chez tous les cas. L'hépatoblastome mixte est retrouvé chez 56,25 % des patients, l'hépatoblastome épithéliale dans 18,75% des cas, dans 1 cas indifférencié, et dans 2 cas non précisé (1 patiente non opéré et une autre décédé en per opératoire).

VI. Caractéristiques thérapeutiques :

A. La chirurgie :

La voie d'abord utilisée est horizontale (sous costale droite dépassant ou non la ligne médiane, selon le siège de la tumeur).

Geste chirurgical	Nombre de cas
Hepatectomie droite	9
Hepatectomie gauche	1
Segmentectomie	4

Tableau 1 : les différents types d'exérèse tumorale réalisée

Les hépatectomies sont réalisées selon le mode occidental (ligature pédiculaire puis résection).

L'hépatectomie partielle est réalisée chez 14 patients. Chez les 2 malades restants, la résection tumorale était impossible, vu la grande taille de la tumeur malgré une chimiothérapie de réduction.

1 cas décédé en peropératoire par choc hémorragique.

B. La chimiothérapie :

La chimiothérapie pré-opératoire est administrée chez 15 malades. Le protocole utilisé est le SIOPEL 3, permettant une réduction tumorale en moyenne de 40%. La chimiothérapie post-opératoire est réalisée chez tous les patients opérés.

VII. Caractéristiques évolutives :

A. Mortalité :

Le nombre de décès enregistré est de 5 dont : 1 est en peropératoire, un en post opératoire après séjour en réanimation par arrêt cardio respiratoire, et 3 patients après rechute.

B. Rechute :

Notre série a compté 4 rechutes dont deux sont localisés et ayant nécessité une chimiothérapie complémentaire.

1^{er} patient non opéré : car tumeur très étendu et métastatique ayant bénéficié d'un traitement palliatif avec des transfusion répétitif, décédé par la suite

2^{ème} patient : récurrence tumorale , il est toujours sous traitement palliatif

3^{ème} patient : limite de résection saine, récurrence local avec positivité de l'AFP, décédé

4^{ème} patient : limite de résection tumorale, TDM de contrôle : progression tumorale dans les autres segments avec extension extra hépatique, décédé.

C. Rémission complète :

Sur les 16 patients de notre série, 10 cas de rémission complète sont enregistrés.

D. Perdues de vue :

Tous nos patients étaient bien suivis, que ce soit ceux qui sont guéris et chez qui on donne toujours des rendez-vous espacés de 6 mois à un an, avec un contrôle clinique, biologique et radiologique ; ou ceux qui ont rechuté et qui ont bénéficié d'un traitement palliatif.

Nombre de cas	Rémission complète	Rechute	Mortalité
Risque standard : 5	3	1	2
Haut risque : 11	7	3	3
Total : 16	10	4	5

Tableau 2 : récapitulation des résultats évolutifs de nos patients

CLASSIFICATION ET ETUDE ANATOMO PATHOLOGIQUE

CLASSIFICATION :

Une stadification tumorale précise est essentielle pour la stratification du risque et la planification de la thérapie de HB.

Plusieurs classifications se sont succédées et actuellement la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOPEL) a adopté la classification dite Pretreatment Extent of Disease (PRETEXT) qui repose sur la localisation de la ou des tumeurs au sein du parenchyme hépatique, l'existence d'extension vasculaire ou de métastases (4).

La classification PRETEXT est basée sur la classification anatomique de Couinaud (fig.5).

Le foie est séparé en deux parties droite et gauche, aussi bien sur le plan anatomique que fonctionnel et il contient 8 segments.

Chaque partie est divisée en 2 secteurs :

- ◆ Secteur gauche latéral (segments 2 et 3)
- ◆ Secteur gauche médial (segments 4 et partie gauche du 1)
- ◆ Secteur droit postérieur (segments 6 et 7)
- ◆ Secteur droit antérieur (segments 5, 8 et partie droite du 1)

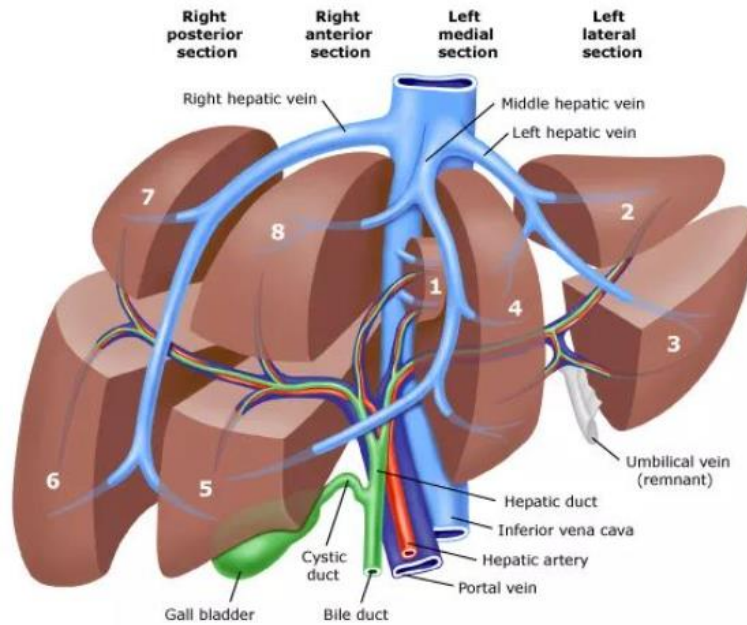


Figure 5 : Classification anatomique de Couinaud

La classification PRETEXT, basée sur le nombre de secteurs libres de toute tumeur, cherche à prédire l'opérabilité de la tumeur (fig. 6) :

PRETEXT I : 3 secteurs adjacents sains, 1 seul envahi,

PRETEXT II : 2 secteurs adjacents sains, 2 secteurs envahis,

PRETEXT III : 2 secteurs sains non adjacents ou un seul secteur sain,

PRETEXT IV : aucun secteur n'est libre, les 4 secteurs sont envahis.

Une tumeur intéressant les 4 secteurs du foie classée PRETEXT IV est une tumeur de haut risque.

Extension locorégionale (4)

L'extension de la tumeur doit être précisée.

« V » indique l'extension à la veine cave et/ou les 3 veines sus-hépatiques:

- V1+ : atteinte d'une veine sus-hépatique
- V2+ : atteinte de 2 veines sus-hépatiques
- V3+ : atteinte des 3 veines sus-hépatiques et/ou de la veine cave
- « P » indique l'extension dans le tronc porte et/ou dans les 2 branches droite et gauche de la veine porte :

- P1+ : atteinte d'une branche porte
- P2+ : atteinte des 2 branches porte et/ou du tronc porte.

« E » indique l'extension abdominale extra-hépatique. La biopsie de ces lésions doit être systématique.

« M » indique la présence de métastases :

- Métastases pulmonaires : elles sont considérées comme indiscutables s'il existe un nodule de plus de 10mm ou plusieurs nodules dont au moins un de plus de 5 mm. Dans les autres cas, elles sont douteuses et il faudra envisager la biopsie si l'état de l'enfant le permet.
- Autres sites exceptionnels : os et cerveau.

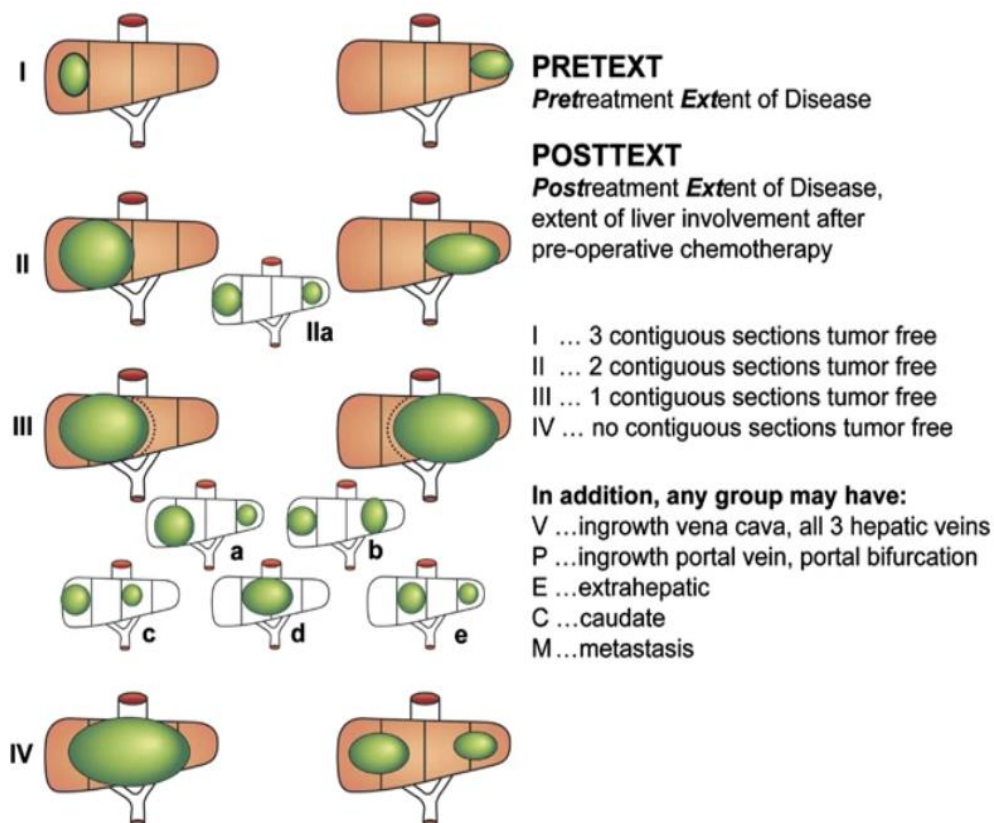


Figure 6 : Classification PRETEXT ET POSTTEXT

Certains groupes coopératifs utilisent encore d'autres systèmes de classification rendant les comparaisons entre les études difficiles.

Ainsi le groupe nord américain COG utilise une classification basée sur le résultat de la chirurgie première (5)

- ♦ Stade I : chirurgie complète,
- ♦ Stade II : reliquat microscopique,
- ♦ Stade III : reliquat macroscopique ou biopsie seule
- ♦ Stade IV : présence de métastases.

Ils ont publié dans *Pediatric Blood Cancer* une étude où ils comparent la valeur pronostic de ces 2 classifications chez 178 patients traités dans l'étude INT 0098. Ils montrent que les 2 classifications PRETEXT et COG ont une bonne valeur pronostique ainsi que l'histologie (mauvais pronostic des formes indifférenciées) et le taux d'alpha-foetoprotéine (mauvais pronostic lorsqu'il est inférieur à 100ng/ml).

Cette étude ne fait que confirmer des données déjà rapportées dans d'autres articles.

Cependant, les auteurs envisagent, compte tenu des conclusions de leur étude d'utiliser la classification PRETEXT dans leurs futurs protocoles pour évaluer l'effet de la chimiothérapie néo adjuvante et le moment optimal de la chirurgie (6).

Dans le même temps, d'autres groupes d'études, Japanese Pediatric Liver Tumor (JPLT), et le German Society of Pediatric Oncology (GPOH) ont adapté ce système alors que COG il n'est utilisé que pour définir résection chirurgicale (7).

Au fil des années, le système de stadification PRETEXT s'est avéré pratique pour la classification tumorale et pronostique.

Le même système peut être utilisé après une chimiothérapie néo-adjuvante comme reclassement POSTTEXT (8).

Dans notre série la classification adoptée est le PRETEXT avec :

- ◆ 3 cas PRETEXT 1
- ◆ 10 cas PRETEXT 2
- ◆ 3 cas PRETEXT 3

II. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

A. Aspect macroscopique :

Habituellement, l'hépatoblastome apparaît, au sein d'un foie normal, comme une masse circonscrite, unique. C'est une tumeur bien délimitée, parfois encapsulée, de 3 à 20 cm de diamètre, bosselant la capsule de Glisson (9).

A la coupe elle est lobulée, bigarrée, brune ou jaunâtre, avec des remaniements hémorragiques et nécrotiques, éventuellement majorés par une chimiothérapie préalable.

Une extension veineuse portale ou sus-hépatique est possible. Des aspects plus rares, extensifs, multi nodulaires ou diffus, ont été décrits par Kasai (10).

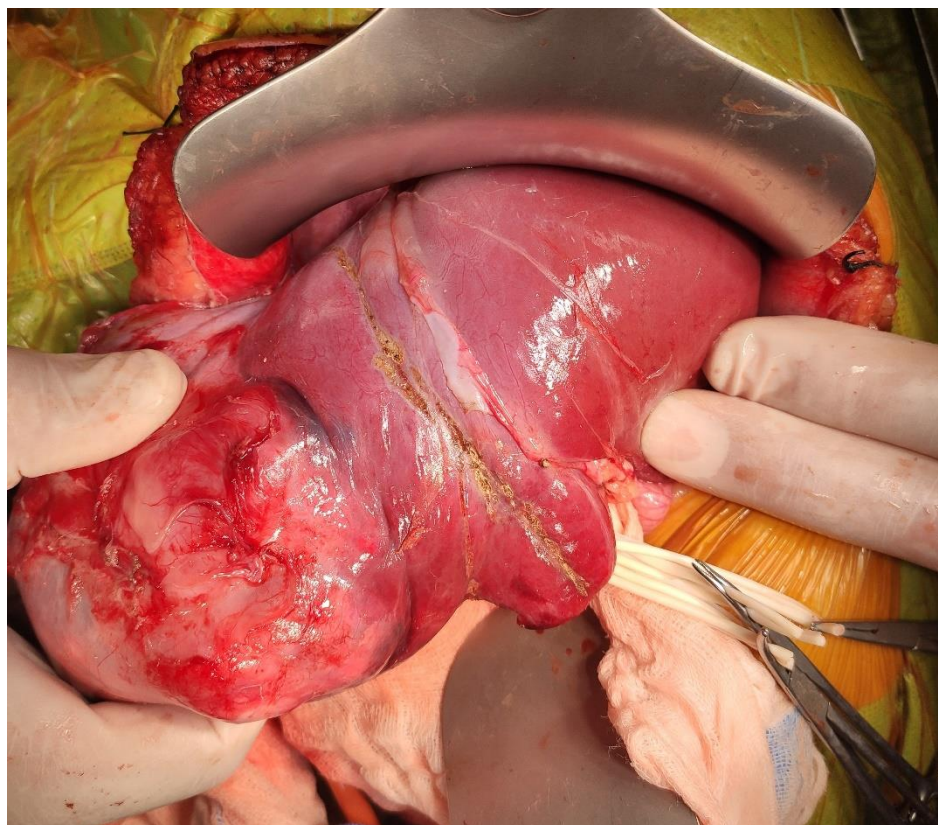


Figure 7 : hépatoblastome étendu du foie droit

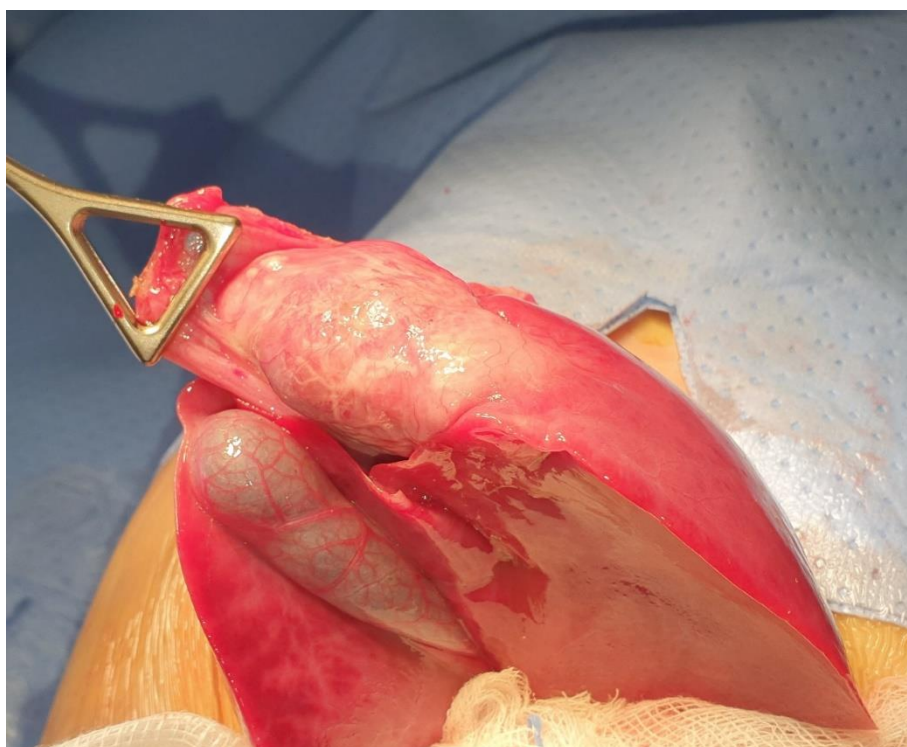


Figure 8 : hépatoblastome du foie gauche, des segment 3 et 4

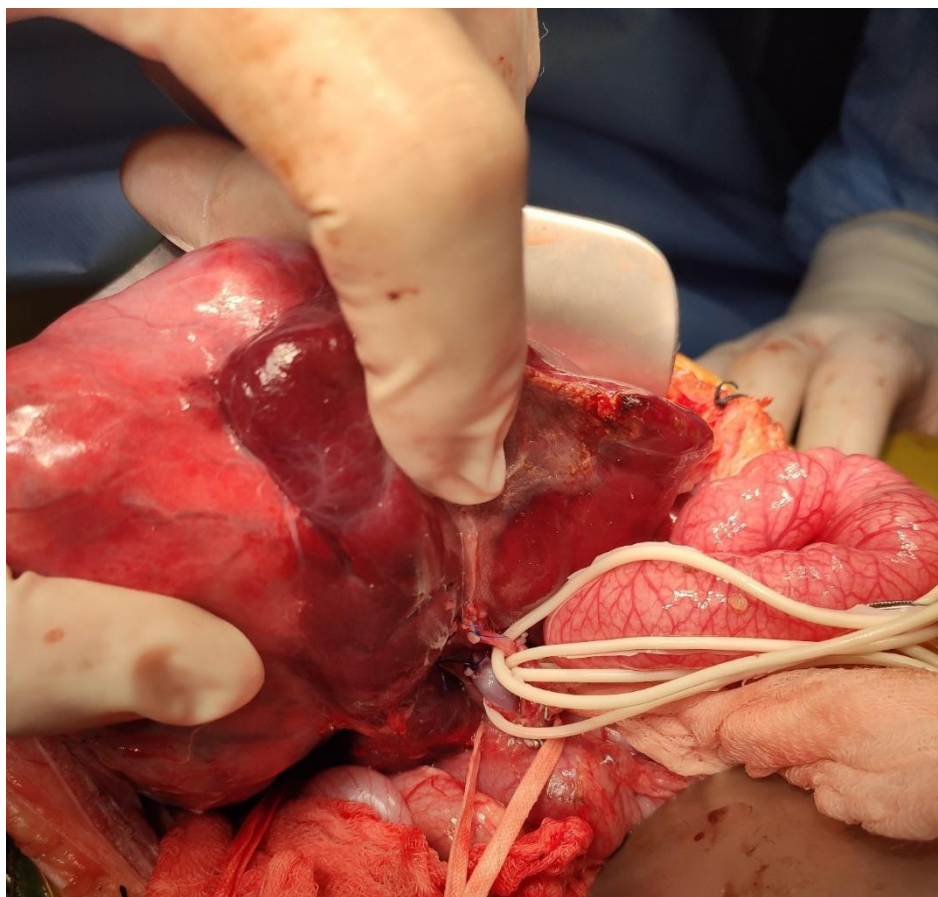


Figure 9 : mise sur lac des différents éléments du pédicul

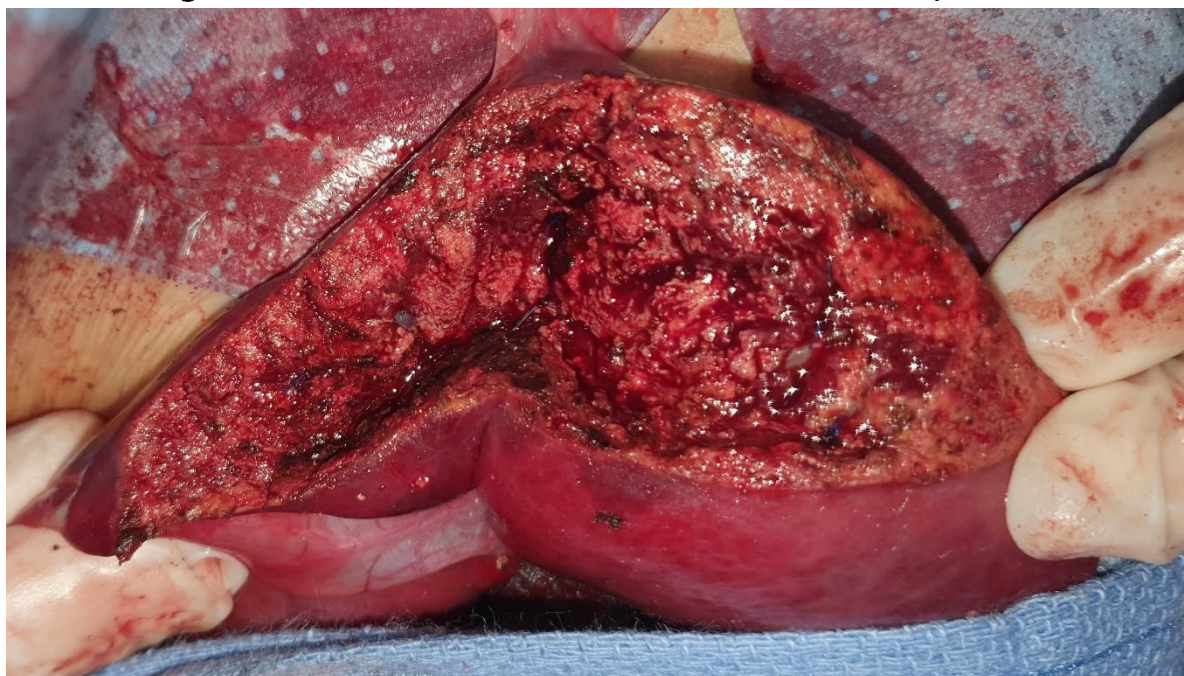


Figure 9 : hépatectomie droite élargie avec hémostase assurée

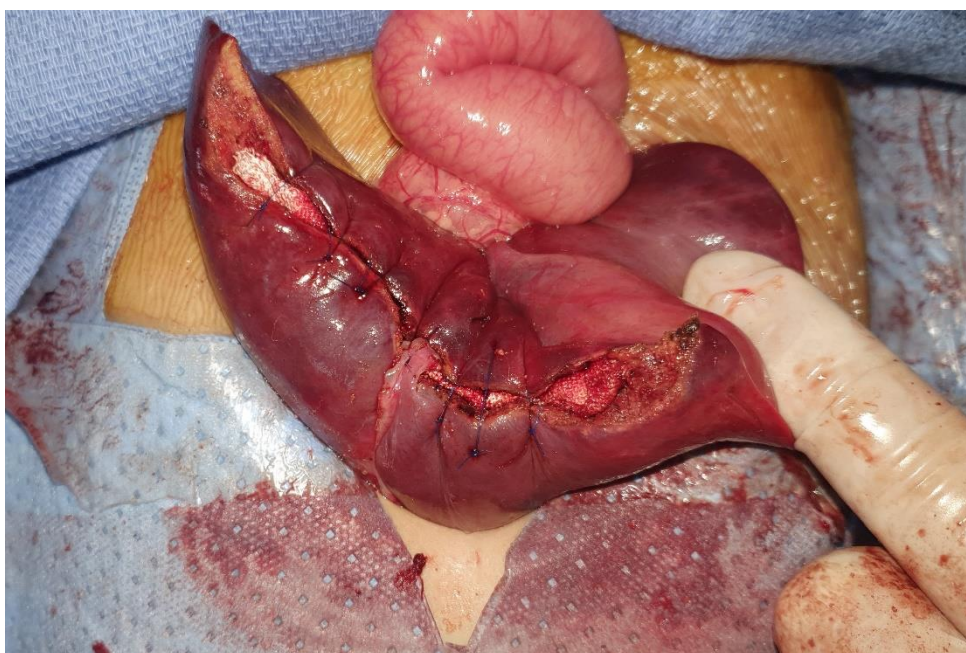


Figure 10 : hémostase assurée par surgiciel et suture des berges

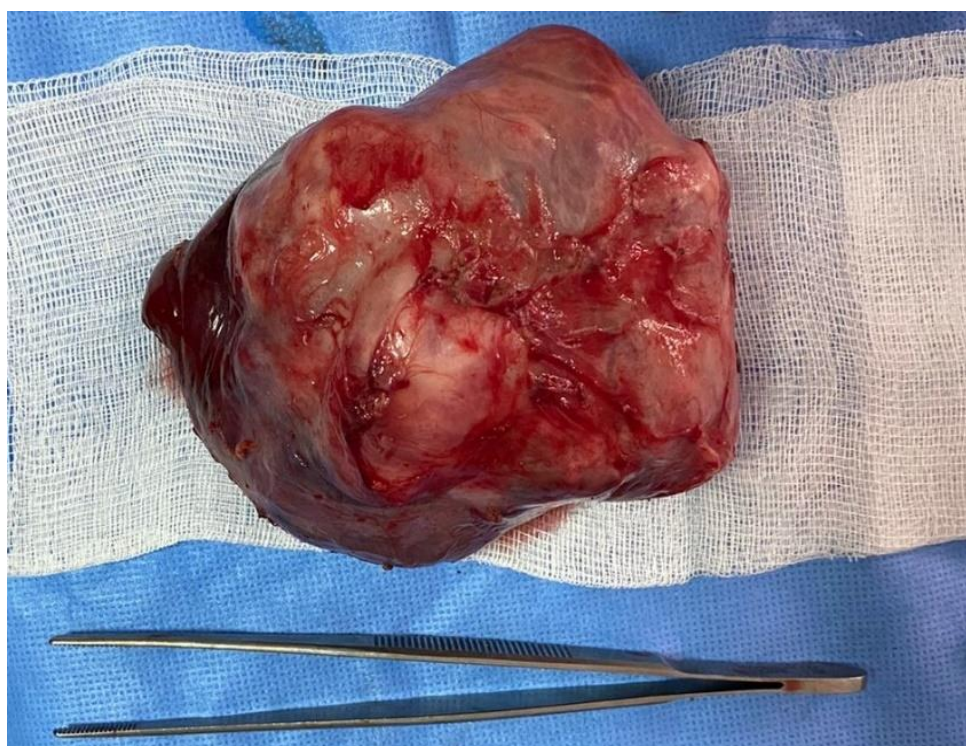


Figure 11 : hépatéctomie élargie du foie droit emportant les segments IV, V, VI, VII et VIII

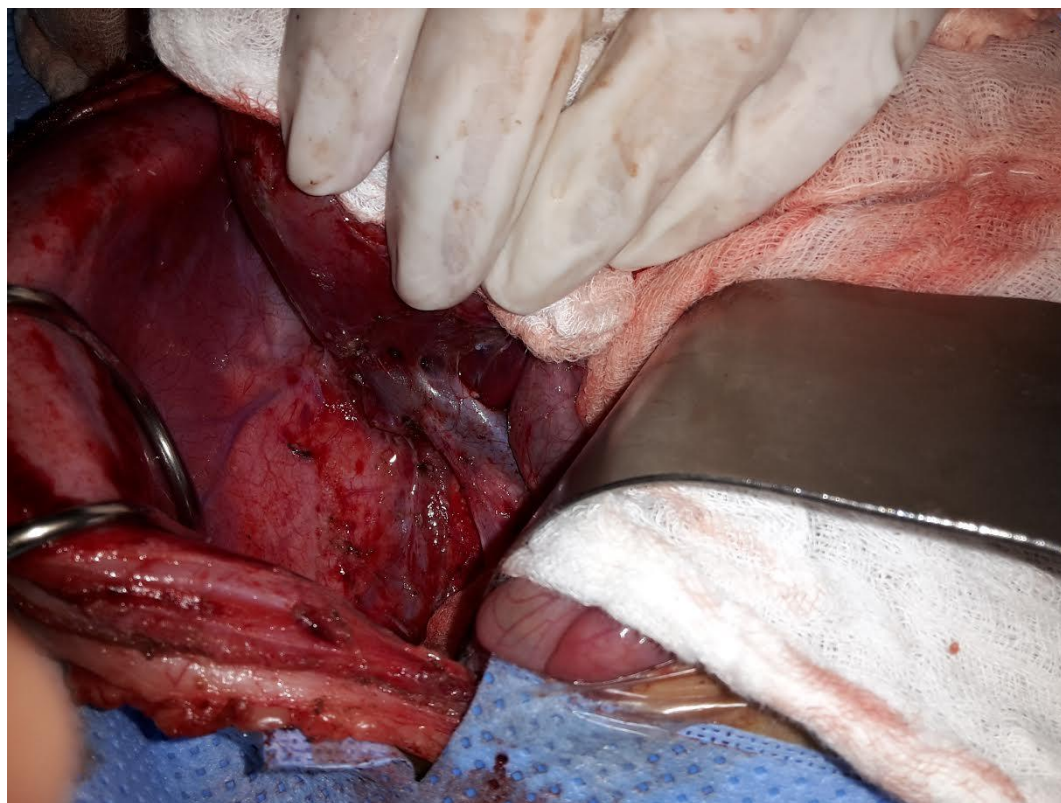


Figure 12 : image per-opératoire montrant VCI et les veines
sus hépatiques accessoires

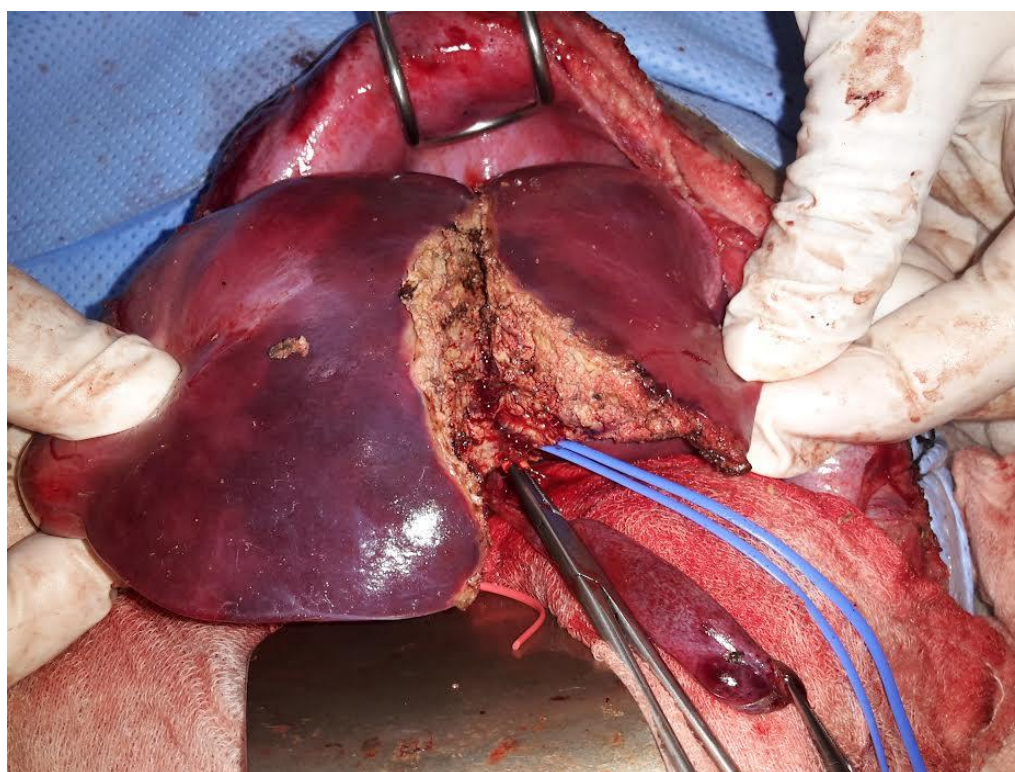


Figure 13 : image per-opératoire montrant la ligne de démarcation.

B. Aspect microscopique :

L'hépatoblastome est constitué principalement d'hépatocytes rappelant les cellules embryonnaires ou fœtales. Ishak et Glunz (10) ont individualisé des formes épithéliales pures et des formes mixtes, épithéliales et mésenchymateuses.

Les formes épithéliales pures, les plus fréquentes (60 % des HB), peuvent contenir trois types principaux de tissus :

- Le tissu fœtal fait de petits hépatocytes, à gros noyaux ronds, à petits nucléoles, sans mitose, à cytoplasme finement granuleux ou clair, agencés en cordons de 2 ou 3 couches de cellules séparées par des sinusoides contenant des îlots érythroblastiques. On y voit parfois de la bile (9).
- Le tissu embryonnaire (fig. 4) fait de cellules peu différenciées, à très gros noyaux hyper chromatiques bien nucléolés et souvent en mitose, groupées de manière très variable : dispersée, rubanée, papillaire, acineuse, tubulée (10). Des remaniements péliotiques (11) sont fréquents, les îlots hématopoïétiques y sont rares (12).
- Le tissu anaplasique fait de petites cellules indifférenciées avec peu de cytoplasme et de gros noyaux hyperchromatiques, parfois en mitoses atypiques, agencées en plages peu cohésives avec parfois quelques ébauches de ductules biliaires. Le stroma est pauvre. Il n'y a ni glycogène, ni graisse, ni bile (10,11,13,14). Le type histologique est défini par le contingent prédominant, et par le tissu le moins différencie quand aucun tissu ne prédomine (13).

Le type fœtal est le plus fréquent, il représente 50 % (9,10,12). L'AFP peut être mise en évidence dans ces cellules épithéliales par des techniques immunohistochimiques (15).

Dans notre série, le sous type histologique dominant était l'hépatoblastome mixte dans 09 cas, dans 3 cas épithélial, et dans 3 cas non précisé. D'autres aspects sont plus rares.

Le type macro-trabéculaire (14) est caractérisé par des travées de 10 à 20 couches de cellules embryonnaires ou fœtales, ou de grandes cellules ressemblant à celles du carcinome hépatocellulaire (CHC), mais elles sont associées à un contingent fœtal et/ou embryonnaire typique d'HB. D'autres types cellulaires ont pu être mis en évidence par des techniques immuno-histochimiques ou électroniques :

- Cellules neuro-endocrines pouvant contenir de la sérotonine, de la somatostatine ou du β -hcg (gonadotrophine chorionique),
- Cellules mélaniques et ganglionnaires sympathiques,
- Tissu malpighien en petits foyers au sein des amas épithéliaux.

Dans les formes mixtes, le tissu épithélial comporte un ou plusieurs des contingents déjà décrits, et le tissu mésenchymateux, des cellules conjonctives immatures, étoilées au sein d'un tissu myxoïde, ou des cellules fibroblastiques arrangées en faisceaux, ou du tissu ostéoïde ou chondroïde métaplasique (16).

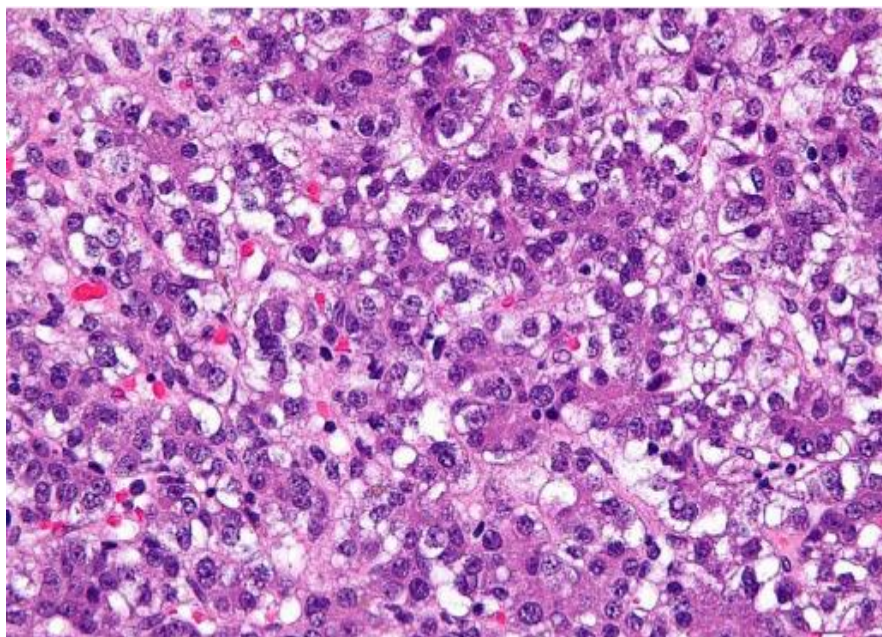


Figure 8 : hepatoblastome foetal

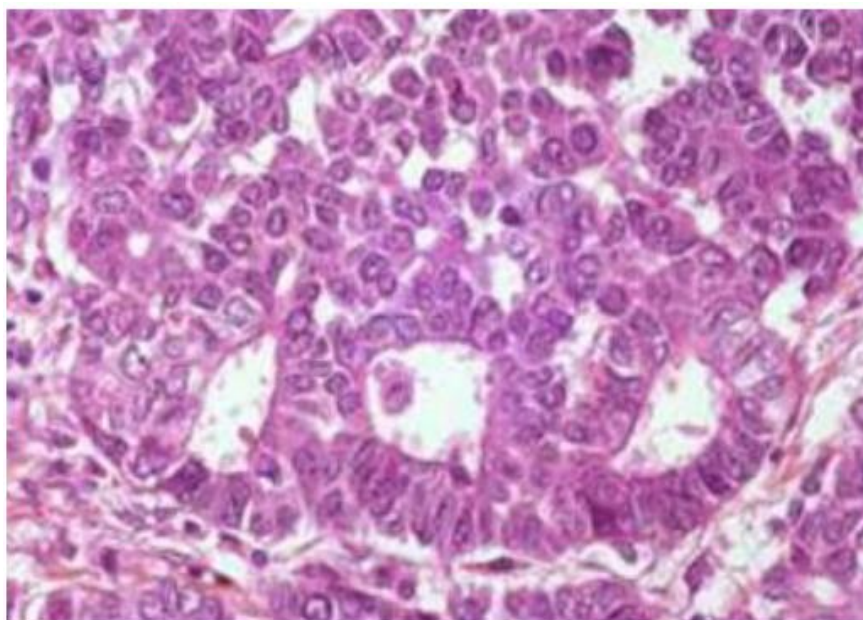


Figure 9 : hepatoblastome embryonnaire

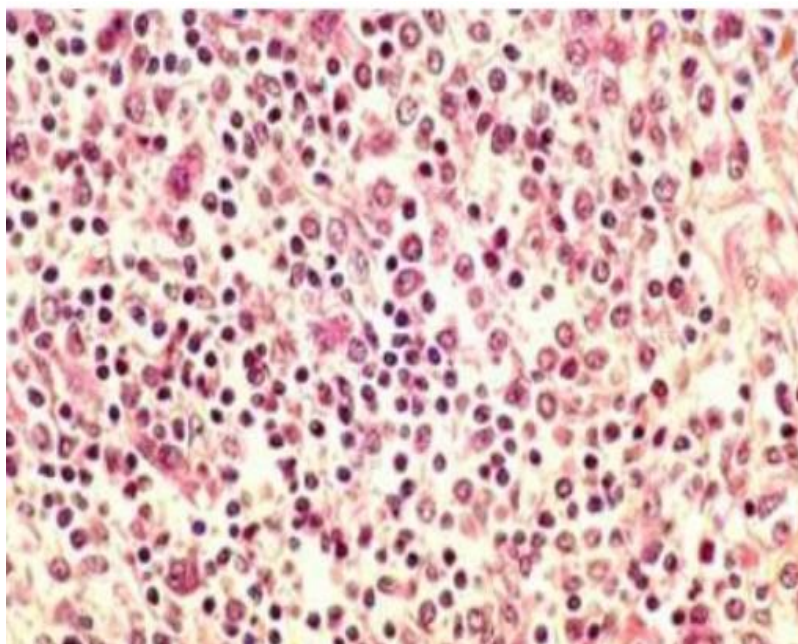


Figure 10 : hepatoblastome anaplasique

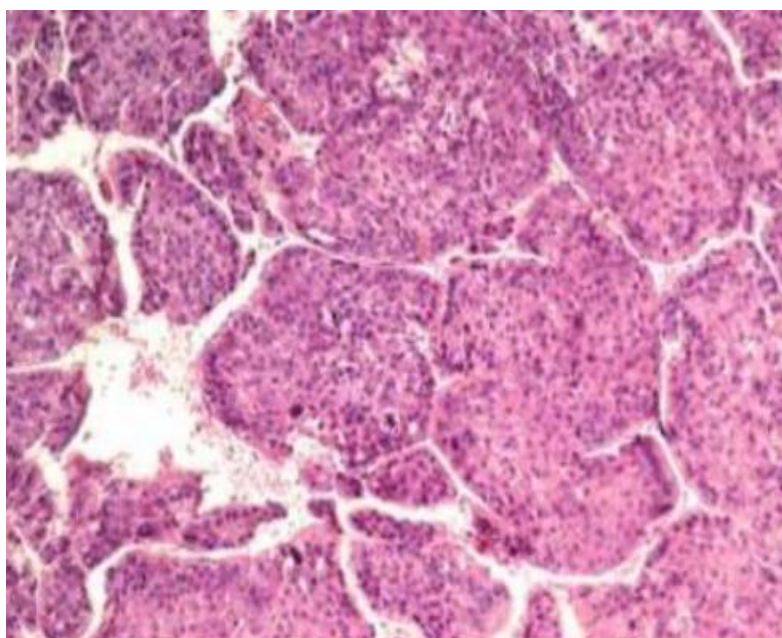


Figure 11 : hepatoblastome macro trabeculaire

DISCUSSION

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

A. Epidémiologie descriptive :

L'hépatoblastome, représente 2/3 des tumeurs malignes du foie de l'enfant et de l'adolescent (79% pour les enfants < 5ans et 66% chez les enfants < 20ans) (17).

L'incidence d'HB en France est comprise entre 0,5 à 1,5 pour un million par an. Ce chiffre est très variable d'un pays à l'autre par exemple un nombre de nouveaux cas de 0,2 par million par an en Angleterre et de 2,1 à Hong-Kong.

Il décroît rapidement avec l'âge, passant de 4,6 par million pour les enfants de moins de 5ans à 0,01 par million pour les adolescents de plus de 15ans (fig.1). (17) C'est une tumeur du petit enfant, à prédominance masculine (18). L'âge moyen est de 18–24mois. (17)

Dans notre étude, l'âge moyen de nos patients est comparable à celui des autres séries (20 mois), de même que la prédominance masculine.

B. Epidémiologie analytique :

L'hépatoblastome peut survenir dans le cadre des maladies prédisposantes, mais ceci reste exceptionnel. De même, des cas familiaux d' HB sont rares. (19) Selon des études épidémiologiques analytiques récentes, il y a plusieurs facteurs de risque environnementaux associés à l'hépatoblastome.

La prématurité et le poids de naissance faible peuvent être associés à l'apparition ultérieure de l'hépatoblastome. Le risque est environ 20 fois plus élevé chez les enfants ayant un poids de naissance < 1500 g et le risque est double chez ceux ayant un poids de naissance modérément faible (1,500–2,500 g). (20)

L'oxygénothérapie, ainsi que des médicaments tels que le furosémide, le rayonnement, les plastifiants, et d'autres toxines sont incriminés dans la survenue de l'hépatoblastome, mais les mécanismes exacts ne sont pas encore élucidés. (7,21).

Des études récentes ont montré que, le tabagisme (paternel et/ou maternel) constitue un facteur de risque pour l'hépatoblastome, surtout chez les parents qui fument de façon régulière (21) Par conséquent, le Centre international de recherche sur le cancer a classé en 2009, le tabagisme des parents comme cancérigène.

L'hépatoblastome peut être associé au syndrome de Wiedemann–Beckwith (22) et/ou à une hémihypertrophie corporelle (23), ou au syndrome foeto-alcoolique ou à la trisomie 21 (Edward's syndrome) (8).

La survenue d'hépatoblastome chez des cas de polyposes coliques familiales, et la survenue de polypose chez des enfants porteurs d'hépatoblastome ont été rapportées (23).

Certaines de ces associations suggèrent l'intervention d'un ou de plusieurs gènes de susceptibilité à l'hépatoblastome. Le bras court du chromosome 11 est impliqué dans le syndrome de Wiedemann–Beckwith (duplication 11p15). (24) Des pertes d'hétérozygotie de cette région ont été observées dans les HB suggérant la présence en 11p15 d'un gène suppresseur de tumeur intervenant dans l'initiation et/ou la progression tumorale. La région 5q21, impliquée dans la polypose colique familiale, pourrait également jouer un rôle. (25)

Dans notre série, nous n'avons enregistré aucun antécédent particulier chez tous nos cas.

II. DONNEES CLINIQUES :

A. Circonstances de découverte :

Dans notre étude et conformément aux données de la littérature, l'augmentation du volume abdominal est le signe dominant (26,27) qui incite les parents à consulter.

Par ailleurs, les HB peuvent être découverts suite à une rupture tumorale (9), ou au contraire, ils peuvent être silencieux. Dans ce cas la découverte est fortuite et elle n'est faite que par l'échographie ou par un examen systématique qui va révéler une hépatomégalie.

B. Les signes accompagnateurs :

Les HB parfois volumineux peuvent s'accompagner de douleurs abdominales ou de troubles digestifs à type anorexie, gêne post-prandiale, vomissements. Les signes généraux à type de l'altération de l'état général et de la fièvre peuvent exister. Dans notre série 7 patients ont présenté une AEG et 6 patients une fièvre. L'ictère est rarement observé dans les HB, sa présence témoigne d'un syndrome de cholestase.

Dans notre étude l'ictère n'est présent que chez un seul patient.

Les rares tumeurs sécrétant β -hCG ou de la testostérone sont associées à une puberté précoce (28). Aucun de nos patients, n'a présenté ces signes.

C. Examen clinique :

L'examen physique orienté par les données de l'interrogatoire, va rechercher une masse hépatique ou abdominale et rassembler d'autres signes cliniques accompagnant ou compliquant cette atteinte hépatique.

Hépatomégalie est un signe quasi-constant (9), elle peut être globale ou localisée à un lobe, homogène ou nodulaire, de consistance ferme ou dure. Elle est en général très volumineuse.

Dans notre étude, l'hépatomégalie est également retrouvée chez la totalité des patients.

III. DONNEES PARACLINIQUES :

Devant une masse hépatique cliniquement suspecte, plusieurs questions se posent sur son origine hépatique, sa nature bénigne ou maligne, primitive ou secondaire. Le bilan paraclinique comportant des examens biologiques, radiologiques, anatomo-pathologiques ; permet de poser le diagnostic positif, d'éliminer certains diagnostics différentiels, et d'établir une conduite thérapeutique adéquate.

A. Bilans biologiques :

Le dosage des marqueurs tumoraux est indispensable pour l'analyse diagnostique des HB. Il présente un intérêt pour le pronostic, l'évaluation de la réponse au traitement et le suivi de l'évolution de la maladie. Dans notre étude, le marqueur utilisé est l'AFP.

L'exploration biologique comprend en plus du dosage de l'AFP, le dosage de β -hCG, un ionogramme, une NFS et un bilan hépatique, afin d'évaluer le terrain, le retentissement hépatique et général de la tumeur. (7,29).

1. Alfa-foetoprotéine :

C'est une globuline sérique retrouvée chez le fœtus et synthétisée par le foie fœtal et par la vésicule vitelline. Son dosage se fait par radio immunologie (30).

Elle apparaît dans le sérum du fœtus à partir de l'âge de 6 semaines et atteint un maximum vers l'âge de 13 semaines.

Chez le nouveau-né, le taux est voisin de 100.000 ng/ml et baisse très rapidement pour atteindre 1000 à 2000 ng/ml à 1 mois et 50 ng/ml à l'âge de 3 mois. A l'âge de 2 ans, le taux devient stable et atteint la valeur normale de l'adulte (< 10ng/ml).

Le taux d'AFP peut augmenter dans certaines circonstances :

- ◆ Tyrosinémie héréditaire (31),
- ◆ Hépatite virale au cours de la régénération hépatique,
- ◆ Tumeurs du sac vitellin (32).

Toutefois, le taux d'AFP est nettement élevé dans les tumeurs malignes épithéliales, notamment l'hépatoblastome : ce taux est élevé dans 90-100% selon différentes études [29]. Donc un taux élevé d'AFP affirme la malignité d'une tumeur hépatique, mais à une valeur normale, on ne peut pas éliminer de façon absolue sa nature maligne.

Plusieurs chercheurs ont montré que la plupart des HB avec des taux faibles d'AFP (< 100 ng / ml) sont agressifs et associée à un mauvais pronostic (8).

Quand l'ablation est complète, le taux d'AFP diminue rapidement dans le sérum pour se normaliser en quelques semaines. La réascension des taux signe les récives ou la dissémination métastatique (8).

Dans notre étude, le taux de l'AFP reste l'élément le plus sensible et le plus significatif dans l'exploration biologique des HB conformément aux données de la littérature. Ce taux est élevé chez la quasi-totalité des patients (15 patients).

2. Dosage de la β -HCG:

1–2% des HB secrètent de la β -HCG (17), pouvant parfois être responsable de signes de puberté précoce. (28) Le dosage du β -HCG n'est réalisé chez aucun de nos patients, vu l'absence de signes de puberté précoces à l'examen.

3. Numération formule sanguine :

La thrombocytose est fréquente est retrouvée dans 50% des cas d'HB(17) liée à la sécrétion de thrombopoïétine par la tumeur (27). De même que notre étude cette thrombocytose est retrouvée chez 8 patients.

L'anémie retrouvé chez 62,5 % de nos patients, le plus souvent hypochrome microcytaire.

L'hyperleucocytose décrite comme un syndrome para-néoplasique accompagnant les tumeurs malignes primitives du foie (17), n'est retrouvé chez aucun cas de nos patients. Cette hyperleucocytose peut parfois témoigner d'un syndrome infectieux.

4. Bilan hépatique :

Il est généralement normal (17) , il n'est pas spécifique pour le diagnostic positif. Il permet surtout d'évaluer la fonction hépatique pour une éventuelle chirurgie d'exérèse ou au préalable d'une chimiothérapie potentiellement hépatotoxique. Dans notre étude, le bilan hépatique est perturbé chez un seul malade.

B. Bilans radiologiques :

Il n'existe aucune étude récente comparant la performance des trois principales techniques d'imagerie (échographie, la tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique) dans l'évaluation des tumeurs primitives du foie de l'enfant. (33)

1. Echographie :

L'échographie abdominale est la technique de choix devant toute masse abdominale chez l'enfant. Il est proposé par certains auteurs comme l'examen de première intention (32). Vu son innocuité et sa disponibilité, elle peut être répétée. L'échographie peut confirmer l'origine hépatique de la tumeur en évaluant le mouvement de la masse avec la respiration et son apport vasculaire. (34)

L'hépatoblastome se présente le plus souvent comme une masse unique, volumineuse et d'aspect solide, avec des lésions satellites, sous forme de nodules multiples. Plus rarement une masse diffuse infiltrante sur l'ensemble du foie peut être retrouvée. (5)

La plupart des tumeurs sont hyperéchogènes par rapport au foie normal, cette hyperéchogénéicité est retrouvée chez 12 de nos patients. mais sont souvent hétérogène due aux composants mésenchymateux. 10 cas ont un aspect hétérogène à l'échographie. Les calcifications sont présentes chez 5 patients de notre étude apparaissent comme des ponctuations ou des foyers linéaires hyperéchogènes. Une hémorragie interne et une nécrose ne sont pas rares (8). par ailleurs on note des foyers de nécrose chez 4 patients.

L'échographie Doppler est utile pour détecter les signes d'hypervascularisation et l'invasion veineuse portale (35). La présence d'un écoulement à grande vitesse au sein de la tumeur et l'invasion de la veine porte appuient fortement le diagnostic d'une tumeur maligne.

Toutefois, lorsque les tumeurs sont de grande taille, l'évaluation des veines hépatiques par l'échographie Doppler est difficile et la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent être préférables. Parce qu'il permet d'identifier les petits vaisseaux sanguins, l'échographie peut être la seule capable de distinguer les petits nodules tumoraux péritonéaux. La détection de ces

derniers est cruciale pour la classification de la tumeur ainsi que pour le choix de la technique chirurgicale. (5)

Certaines lésions peuvent passer inaperçue à l'échographie d'où l'intérêt de la TDM et l'IRM qui peuvent être plus efficaces à cet égard.



Figure 12 : Image échographique montrant une tumeur envahissant la veine porte (flèches)

2. Tomodensitométrie :

Bien que beaucoup de radiologues pédiatriques préfèrent l'IRM pour l'évaluation des tumeurs hépatiques, la commodité de la TDM ainsi que sa performance en matière des métastases pulmonaires, mène à son utilisation commune dans l'évaluation des masses hépatiques. Idéalement, les images de TDM abdominale devraient être prises dans les phases artérielles et veineuses portiques après l'administration du produit de contraste (33).

L'aspect tomographique de l'hépatoblastome est extrêmement variable et dépend de la composition histologique de la tumeur. La lésion apparaît plutôt hypodense spontanément avec parfois des calcifications grossières (5), se rehaussant de façon hétérogène après injection du produit de contraste iodé avec parfois une prise de contraste périphérique assez caractéristique à la phase artérielle.

Dans notre série, La TDM n'a fait que confirmer les résultats de l'échographie.

La lésion apparaît hypodense dans tous les cas, hétérogène dans 12 cas, contenant des calcifications dans 5 cas et des zones de nécroses dans 4 cas. L'atteinte vasculaire est notée chez 6 patients. Dans notre série, La TDM a conforté les résultats de l'échographie. Les aspects scannographiques retrouvés sont conformes à ceux sus-cités. Par ailleurs, le couple échographie-TDM a permis d'établir la classification PRETEXT chez nos malades, ainsi 3 cas PRETEXT 1, 10 cas PRETEXT 2, 3 cas PRETEXT 3.

Bien que les images de TDM sagittales reconstruites sont utiles dans la détermination de marges tumorales, parfois cette détermination est difficile. Dans de tels cas, l'IRM peut fournir des informations supplémentaires.

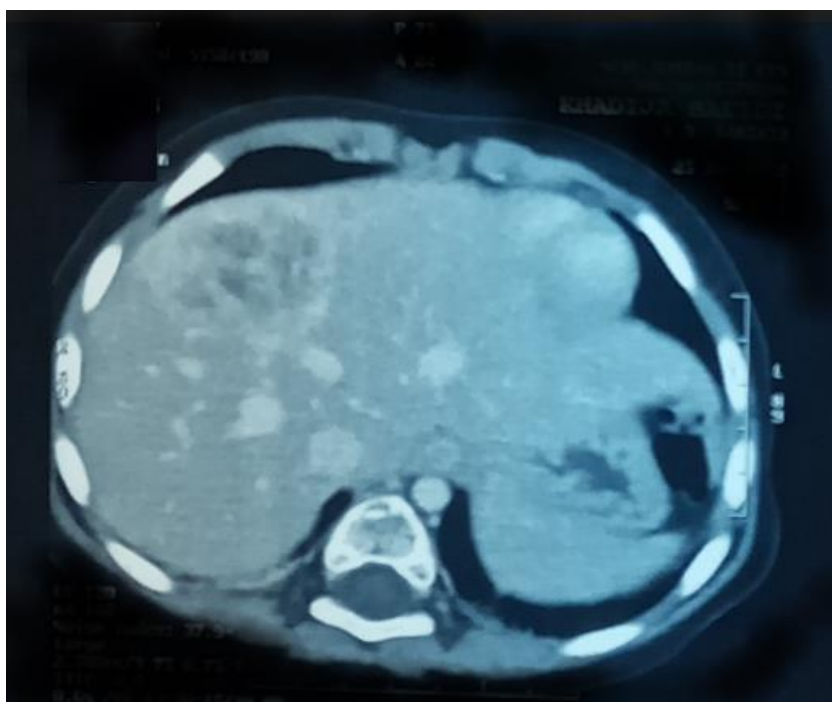


Figure 13 : masse tumorale hépatique occupant actuellement les segments IV et VII hépatiques et présentant des rapports avec les Veines sus hépatiques médiane.

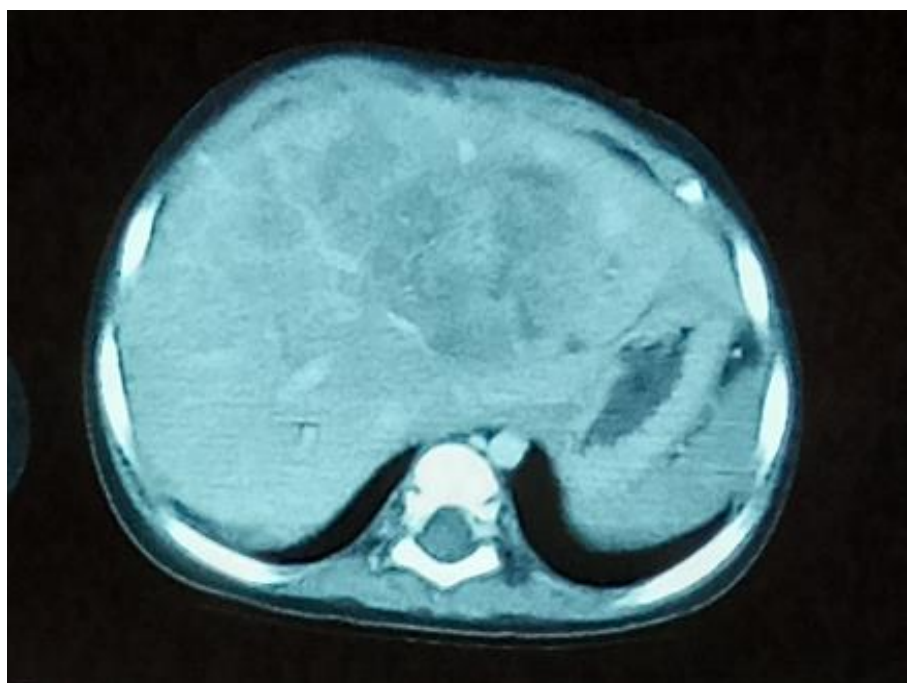


Figure 14 : hépatoblastome intéressant les segments IV-V-VI-VI et VIII

3. Imagerie par résonance magnétique :

Cette technique n'a été réalisée chez aucun de nos patients. L'IRM montre encore mieux la tumeur et ses extensions, en particulier sur les séquences T2 et en T1 après injection du gadolinium. Elle a une résolution supérieure à celle du scanner en ce qui concerne les tissus mous (36).

Dans une étude comparative à la TDM (17), l'IRM permet de mieux visualiser :

- ♦ Les structures vasculaires : veine porte et veines sus-hépatiques,
- ♦ Les limites de la tumeur avec le parenchyme sain qui sont plus nettes.
- ♦ L'envahissement vasculaire et ganglionnaire qui est visible en IRM, alors que la TDM est normale.

Comme à la TDM, l'aspect IRM de l'hépatoblastome varie en fonction de la nature histologique de la tumeur. Les tumeurs épithéliales sont généralement homogènes et apparaissent hypointense en T1 et hyperintense en T2. Les tumeurs épithéliales mésenchymateuses mixtes sont typiquement hétérogènes en raison de la présence de façon variable des foyers d'hémorragie interne, de la nécrose, de la fibrose, des calcifications, du cartilage et des cloisons. Les cloisons apparaissent sur l'IRM comme des bandes hypointenses tant sur des images en T2 que en T1. (5)

L'angio-IRM (Magnetic Resonance Angiogram(MRA)) permet une meilleure étude de l'invasion vasculaire, ainsi que la détection des variations anatomiques vasculaires normales ; ce qui permet de guider la résection chirurgicale. (5)

Donc, la combinaison d'IRM et MRA permet de fournir au chirurgien des informations complètes pour la technique chirurgicale (36). Plusieurs auteurs ont décrit l'importance de l'IRM conventionnelle dans l'évaluation des tumeurs primitives du foie de l'enfant.

Des techniques plus récentes incluent les images pondérées en diffusion (DWI), l'utilisation de d'oxyde de fer (SPIO), ou des agents de contraste spécifiques est rarement utilisée chez l'enfant. (5)

La tomographie par émission de positons est potentiellement utile pour le diagnostic, la classification, la réponse au traitement et la détection de récurrence. Elle fournit des images qui reflètent l'activité métabolique du tissu normal et aussi tumoral. (5)

4. Bilan d'extension :

Dans notre étude, 4 cas de métastases pulmonaires ont été diagnostiqués sur les données de la TDM thoracique. Alors que dans la littérature, l'incidence des métastases pulmonaires est environ 20 % dans les essais des différents groupes d'oncologie. (37–39) Le système PRETEXT et le COG reposent sur la TDM thoracique pour détecter les métastases pulmonaires.

Cependant, il est difficile de distinguer les lésions bénignes et malignes avec la TDM seule (40). Bien que les données de la littérature suggèrent que la bilatéralité (41), la présence de plus de trois nodules (41), et la netteté des marges des nodules (40) sont des signes de malignité. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de mieux définir le caractère malin des nodules.

A noter que l'étude SIOPEL 4 a défini qu'un patient chez qui on trouve d'un nodule pulmonaire > 10 mm de diamètre ou deux nodules > 5 mm comme étant un patient de haut risque. (5)

Les métastases osseuses et cérébrales sont rares au moment du diagnostic, mais sont parfois observées à la rechute. L'hypercalcémie paranéoplasique (42) peut conduire à la réalisation d'imagerie pour mettre en évidence la diminution de la densité osseuse et de même les fractures pathologiques (Fig. 7). Parce que

l'hypercalcémie paranéoplasique est plus fréquente que les métastases osseuses. A noter que la scintigraphie osseuse de routine n'est pas recommandée. (4,33,43).

IV. DONNEES THERAPEUTIQUES :

A. Stratification du risque :

La stratification du risque des enfants atteints d'hépatoblastome est étudiée par différents groupes d'étude. Cette stratification des patients en différents groupes de risque a pour but l'adaptation du traitement Ainsi, l'étude AHEP 0731 (COG) a adopté une stratification en 4 groupes de risque différents (8) .

Ces groupes de risque sont :

- ◆ Le groupe de très faible risque : COG–stade I, histologie fœtale pure ;
- ◆ Le groupe de faible risque : COG–stade II, COG–stade II avec une histologie fœtale impure, toutes les histologies sauf HB à petites cellules indifférenciées.
- ◆ Le groupe de risque intermédiaire : stade I / II avec une histologie à petites cellules indifférenciées ou stade III quel que soit l'histologie.
- ◆ Le groupe de haut risque : stade IV ou n'importe quel stade avec un taux d'AFP < 100 ng/ml.

Cette classification a pour principal intérêt est d'éviter une chimiothérapie pré-opératoire chez le groupe à très faible risque qui représente environ 30% des patients. (8)

Les groupes SIOPEL et GPOH ont stratifié les patients en 2 groupes de risque (39):

- ◆ Patients de risque standard : PRETEXT I, II ou III en absence d'extension locorégionale, taux d'AFP > 100 ng / ml.

- ◆ Patients de haut risque : PRETEXT IV, PRETEXT I, II ou III avec P+, V+, E+, M+,
taux d'AFP < 100 ng / ml .

Dans notre série : La stratification adopté est celle du groupe SIOPEL ; Ainsi 5 de nos patients ont un risque standard ; et 11 patients sont de haut risque.

B. Moyens :

1. Traitement chirurgical :

La chirurgie reste indispensable au traitement de l'HB, puisque jusqu'à ce jour il n'a été rapporté aucun hépatoblastome guéri sans exérèse tumorale.

Les conditions définissant l'opérabilité d'un hépatoblastome sont (9) :

- ◆ La possibilité de réséquer en totalité le foie tumoral
- ◆ La conservation d'un volume suffisant de parenchyme sain (au moins celui d'un lobe gauche) ;
- ◆ La conservation de l'apport sanguin artériel et portal ainsi que le drainage biliaire et sus-hépatique de celui-ci.

La transplantation hépatique constitue une alternative possible, dans la mesure où l'hépatectomie partielle ne peut pas être carcinologique

a. Hépatectomie partielle :

Elle constitue le pivot du traitement de l'HB, et consiste en une résection d'une partie du parenchyme hépatique qui contient le tissu tumoral, tout en laissant en place un parenchyme sain et fonctionnel.

➤ *La voie d'abord :*

La voie abdominale est habituellement la plus utilisée. Et comme chez nos malades la voie d'abord utilisé est horizontale sous costale droite.

L'exploration recherche des contre-indications à l'exérèse. Dans notre série la résection tumorale était impossible chez 2 malades vue la taille qui prenait les 2 lobes

hépatiques, malgré une chimiothérapie de réduction, la tumeur est jugée chimiorésistance, et mise sous traitement palliatif.

➤ ***La mobilisation du foie :***

Cette mobilisation doit être complète pour permettre de sortir le foie de l'abdomen. Elle comprend la section :

- Du Ligament rond,
- Du ligament suspenseur,
- Et des ligaments triangulaires droit et gauche.

➤ ***La dissection hépatique :*** elle comporte

- Un temps cave inférieur : la dissection de la veine cave inférieure rétrohépatique et des veines sus-hépatiques, permet d'affirmer la résécabilité de la tumeur et de clamber la veine cave inférieure. La veine cave est mise sur lac au dessus des veines rénales.
- Un temps pédiculaire : avec la dissection des différents éléments du pédicule hépatique.

➤ ***Le clamage vasculaire :***

Peut se faire de plusieurs façons :

- Clamage sélectif qui consiste à clamber les éléments destinés à la partie du foie qui doit être réséquée. Il a l'avantage de ne pas entraîner le risque d'ischémie de la zone saine.
- Clamage en masse qui consiste à clamber tous les éléments du pédicule hépatique, artériels et veineux. Ce clamage peut être continu sur une longue période 90-120min (44), ou bien intermittent avec déclamage de 5min toutes les 15-20min, et qui est mieux toléré (44).
- Exclusion vasculaire du foie (45) : d'efficacité absolue, mais comporte des risques (conséquences hémodynamiques imprévisibles, augmentation de la

morbidité post-opératoire) (44)[53]. Elle doit être réservée aux tumeurs au contact des veines hépatiques principales (44,46,47).

- La résection hépatique : peut être faite selon deux méthodes :
 - Méthode anatomique ou occidentale : débute par la mise sur lac des différents éléments du pédicule et les ligatures vasculaires se font avant l'incision du parenchyme hépatique, permettant de préciser la zone à réséquer.
 - Méthode dite orientale de TOH THAT TUNG : débute d'emblée par la section parenchymateuse, sans dissection ni ligature vasculaire au paravent. Cette méthode nécessite une grande expérience et comporte un risque hémorragique important. Ainsi dans notre étude les hépatectomies sont réalisées selon le mode occidentale (une ligature pédiculaire puis section)

La section hépatique peut se faire par le doigt : c'est le digitoclasie ou par la pince de Kelly : c'est la kellyclasie,

D'autres outils sont utilisés tel que le cavitron qui permet de réaliser des sections plus précises à proximité de la tumeur, et le bistouri à ultrasons.

La ligature des vaisseaux après section utilise des fils à résorption lente ou bien des clips résorbables.

La tranche de section peut être traitée par différentes colles biologiques ou par le coagulateur à Argon.

- Les différents types d'hépatectomie : (47)

Pour nos malades une exérèse était possible chez 12 patients.

Plusieurs types d'intervention peuvent être réalisés, en respectant les bases anatomiques de la segmentation hépatique.

L'hépatectomie droite est réalisée chez 10 malades et consiste en une exérèse du foie situé à droite de la scissure principale, elle emporte les segments V, VI, VII et VIII.

L'hépatectomie gauche : c'est l'exérèse du foie situé à gauche de la scissure principale et emporte les segments II, III, IV, est réalisée chez 1 malades

La segmentectomie : il s'agit d'enlever un ou plusieurs segments (17),

Autres techniques peuvent être réalisées.

La lobectomie droite : c'est une hépatectomie droite élargie au segment IV.

La lobectomie gauche : emporte les segments II et III.

L'exérèse en Wedge ou tumorectomie : c'est l'exérèse d'une partie plus ou moins importante du parenchyme hépatique non limitée par une scissure. Le plus souvent cette résection est trans-parenchymateuse.

La régénération hépatique est obtenue en 3 à 6 mois (44,48).

Les complications de l'hépatectomie sont représentées par : L'hémorragie est les principales complications des hépatectomies, dans notre série un patient est décédé à la suite d'un choc hémorragique. La mortalité actuelle de l'hépatectomie est d'environ 5% [53,55], elle est quasi-similaire par rapport à notre étude (6,66%).

➤ Contre-indications de l'hépatectomie :

La résécabilité des tumeurs hépatiques est limité par (44) :

La bilatéralité de l'atteinte

Les métastases à distance

La thrombose veineuse de la veine porte et/ou de la veine cave inférieure.

Les adénopathies para-aortiques,

L'invasion du hile hépatique

❖ Classification post chirurgicale :

Cette classification est utile en cas de chirurgie initiale et est basée sur la qualité de la résection chirurgicale et sur la présence de métastases : (49)

Stade	Description
I	La tumeur a été complètement réséquée. Il n'y a pas de métastase
II	La tumeur a été globalement retirée et il reste quelques résidus tumoraux microscopiques (i.e. marges positives) ou il y a eu rupture tumorale ou diffusion tumorale per-opératoire. Il n'y a pas de métastase
III	La tumeur n'est pas réséquable ou partiellement seulement avec un résidu tumoral important ou des ganglions envahis. Il n'y a pas de métastase à distance.
IV	Il y a de métastase à distance, quelle que soit l'extension tumorale hépatique

Tableau 1 : classification post chirurgical de l'hépatoblastome

b. La transplantation hépatique :

Les données récentes des études prouvent que la transplantation hépatique est une option valable, curatrice et nécessaire pour une exérèse chirurgicale définitive chez des enfants présentant un hépatoblastome, quand une hépatectomie partielle n'est pas faisable. Aucun de nos malades n'a bénéficié de transplantation hépatique. La première transplantation a été effectuée par Starzel en 1963 à Denver (50), depuis, cette technique a connu un essor considérable, et les résultats se sont améliorés d'une part par acquisition de l'expérience et d'autre part par l'introduction de la ciclosporine.

➤ **La technique de La transplantation :**

Se déroule en trois phases (51):

• *Phase d'hépatectomie totale :*

Commence par l'exploration, et la dissection des différents éléments vasculaires, puis on entame le clampage vasculaire : V. cave, V. porte et artères hépatiques.

– Phase d'anhépathie :

Commence par le clampage vasculaire, pendant période, le foie pathologique est remplacé par le greffon, et on effectue les anastomoses veineux (anastomose cave sus hépatique et sous hépatique, anastomose portale). Après, le déclampage veineux marque la fin de la phase d'anhépathie, et l'intervention sera terminée par :

– La reconstitution artérielle et biliaire :

Est effectuée après reperfusion, la recoloration du greffon est immédiatement normale et sa consistance reste souple.

➤ **Indication :**

Récemment, les groupes d'étude COG, SIOPEL, et GPOH ont élaboré des recommandations communes pour la transplantation hépatique dans l'hépatoblastome. (7,52,53)

Selon ces derniers, l'hépatoblastome multifocal PRETEXT IV est une indication claire pour la transplantation, même après une bonne réponse à la chimiothérapie associée à une diminution du stade de la tumeur pour garantir l'exérèse de toutes les lésions, incluant les lésions microscopiques.

Pour les tumeurs solitaires PRETEXT IV ne diminuant pas de stade à la chimiothérapie préopératoire (PRETEXT III), la transplantation hépatique est également recommandée.

La transplantation peut aussi être réalisée en cas de tumeur uni-focale centrale occupant les structures hilaires principales ou les veines hépatiques principales, PRETEXT II ou III V+/P+ : il est hautement probable que ces tumeurs ne soient pas opérables avec une hépatectomie partielle même après une bonne réponse à la chimiothérapie en raison de la localisation de la tumeur.

L'indication de la transplantation dans les HB non résécables avec des métastases pulmonaires reste controversée.

2. Chimiothérapie :

Le progrès le plus important dans la prise en charge des enfants atteints l'hépatoblastome est la découverte d'une chimiothérapie efficace. Son but est de réduire la masse tumorale rendant le geste chirurgical plus facile, et de prévenir les métastases. (8)

Plusieurs drogues sont utilisées : cisplatine, carboplatine doxorubicine (adriamycine), 5 - fluoro-uracile, vincristine, étoposide, cyclophosphamide irinotécan.

Dans une étude, une chimiothérapie pré-opératoire (doxorubicine et cisplatine) a été donnée à tous les enfants atteints d'hépatoblastome PRETEXT 2, 3, ou 4 avec ou sans métastases. La chimiothérapie a été bien tolérée.

L'hépatoblastome PRETEXT 1 a été réséquée et traitée par la même chimiothérapie. Après la chimiothérapie, la résection complète a été obtenue dans 87% des enfants. Cette stratégie a abouti à une survie globale de 75% à 5 ans après le diagnostic pour tous les enfants inscrits dans cette étude. (54) Des résultats identiques ont été observés dans une étude internationale de suivi. (55)

Dans notre étude, 15 cas ont reçu une chimiothérapie préopératoire ce qui a permis de réduire à environ 40% la masse tumorale, Le cisplatine (CDDP) est l'agent le plus efficace. Cet agent a été utilisé dans toutes les grandes études des différents groupes de coopération (7,29,56).

Les résultats des régimes combinés incluant le CDDP sont satisfaisants avec des taux de réponse allant jusqu'à 93%.

Concernant le groupe des patients à risque standard, le groupe SIOPEL a démontré dans une étude SIOPEL-3 randomisé que les résultats des HB de risque standard traités par 6 cycles de CDDP seul sont égaux à ceux traités par CDDP associé à la doxorubicine [66]. Le groupe SIOPEL mène actuellement l'étude SIOPEL-6 pour les HB de risque standard. La chimiothérapie dans ce protocole est identique à celui de l'essai précédent SIOPEL-3 : 6 cures de CDDP (80 mg/m²) en monothérapie mais les patients dans l'étude SIOPEL-6 sont randomisés pour l'administration du thiosulfate de sodium (STS). Cette étude évalue l'efficacité du STS afin de réduire la toxicité auditive qui est l'effet secondaire le plus fréquent du CDDP et de surveiller l'impact du STS sur la réponse au CDDP. (56)

Concernant le groupe des patients à haut risque, l'étude SIOPEL-4 a montré que l'intensification du traitement par l'alternance du CDDP et du carboplatine / doxorubicine chaque semaine abouti à une nouvelle amélioration de la survie à court terme des patients à haut risque (survie sans événement de 77%, la survie globale de 84%) (57), mais un suivi plus long sur 3 à 5 ans n'était disponible. Néanmoins, l'intensification hebdomadaire par l'alternance du CDDP et des cures de carboplatine / doxorubicine s'est avérée être très toxique, c'est pourquoi le groupe SIOPEL a décidé de recommander la chimiothérapie en fonction de l'étude SIOPEL-3 (39) chez les patients de haut risque jusqu'à ce qu'un nouvel essai chez ces patients soit inauguré.

Par conséquent, les patients de haut risque sont traités avec le CDDP (80 mg/m²), en alternance toutes les 2 semaines avec le carboplatine (500 mg/m²) plus la doxorubicine (60 mg/m²) à raison de 7cures en pré-opératoire et 3 autres en pos-opératoire.

L'expérience du GPOH a montré que l'utilisation de forte dose de carboplatine et de l'étoposide avec autogreffe des cellules souches, donne des résultats égaux, mais pas supérieurs par rapport à une chimiothérapie conventionnelle à base de CDDP (> 7cures) dans le groupe de patients à haut risque. (8)

Sur la base de leur propre expérience et des données de la littérature, les groupes d'étude ont élaboré des recommandations de traitement résumés dans le tableau 4.

Dans l'étude AHEP 0731 du COG ; les patients (8)

- ◆ De très faible risque ne reçoivent pas de chimiothérapie, et
- ◆ De faible risque ne reçoivent que 2 cures de CDDP (100 mg / m²), 5-fluorouracile (600 mg/m²) et vincristine (1,5 g / m²) [protocole C5V], en post-opératoire.
- ◆ De risque intermédiaire reçoivent une chimiothérapie néo-adjuvante avec 2 à 4 cycles de C5V associé à la doxorubicine (30 mg/m²) [protocole C5VD] et 2 autres cures supplémentaires en postopératoire ou après transplantation hépatique.
- ◆ De haut risque, un traitement initial par 2 cures de vincristine (1,5 g/m²) et d'irinotécan (50 mg/m²) est administré :
 - en cas de réponse : 6 cycles de C5VD sont indiqués dont chaque bloc de 2cycles est entrecoupé d'une cure de vincristine et d'irinotécan.
 - Chez les patients non répondeurs au traitement initial 6 cycles de C5VD sont préconisés. Chez ces patients, l'acte chirurgical doit être effectué à l'issue de la 4ème C5VD.

Actuellement, le service d'oncologie pédiatrique de fes, traite les enfants atteints d'HB selon protocole du groupe SIOPEL 3, ainsi

Groupe des patients à risque standard :

Cisplatine 80 mg /m² IV continu sur 24 heures tous les 15 jours en 4 cures en pré-opératoire à : J1, J15, J29, J43

Hépatoblastomes de haut risque :

Une chimiothérapie pré-opératoire basée sur une alternance tous les 15 jours de cisplatine et de carboplatine-adriamycine :

- Cisplatine 80 mg/m²/j en IV continue sur 24 h à J1, J29, J57, J85
- Carboplatine-adriamycine à J15, J43 et J71
- Carboplatine 500 mg/m² en perfusion d'une heure
- Adriamycine 60 mg/m² en IVL en 24h.
- Chimiothérapie post-opératoire
- 2 cures de carboplatine adriamycine J1 et J29
- 1 cure de cisplatine J15

Sauf si le malade a eu une chimiothérapie supplémentaire en préopératoire.

Chez nos patients 15 cas ont bénéficié d'une chimiothérapie pré-opératoire SIOPEL permettant une réduction tumorale de 40%. Et 14 patients ont continué la chimiothérapie en post opératoire.

Chimiothérapie et maladie métastatique :

Dans les rares cas de métastases pulmonaires. Une polychimiothérapie intensive à base de Platine et adriamycine peut induire des régressions complètes chez environ 50% des patients, avec une survie sans événement de 56% à 3 ans. (58)

3. La radiothérapie :

Aucun de nos patients n'a été traité par la radiothérapie

La radiothérapie peut avoir une place dans le traitement des HB incomplètement retiré. Cependant la dose et le volume d'irradiation sont limités du fait de l'effet négatif des radiations ionisantes sur régénération du tissu hépatique. (17)

4. Autres approches thérapeutiques :

La chimio-embolisation artérielle est indiquée chez les patients atteints d'hépatoblastome non résécable, et ceux qui ne sont pas candidats à une greffe du foie, ou les deux (59,60). Elle fait appel à différents médicaments cytotoxiques, pour la plupart CDDP et la doxorubicine. Cette technique n'est réalisable que dans les cas où les deux branches de l'artère hépatique ne sont pas envahies. Cette technique n'a été réalisé chez aucun de nos patients. D'autres techniques trans-artérielles, telles que l'embolisation sans chimiothérapie et la radio-embolisation avec les microsphères marquées à l'yttrium 90 ont été appliquée dans des cas très rares.(8)

Également *l'ablation percutanée* de la tumeur par radiofréquence, injection d'éthanol, la cryoablation, laser, ou l'ablation par micro-ondes, qui est couramment appliquée chez l'adulte, est rarement indiquée en cas HB. (8)

Les progrès récents de la recherche moléculaire sur l'hépatoblastome incriminant les facteurs de croissance et les voies de transduction du signal intracellulaire ; ont permis le développement des thérapies ciblées. Ainsi, plusieurs tyrosine-kinase peuvent avoir un effet sur l'HB, comme le sorafenib, le trastuzumab (Herceptin) contre le récepteur erbB2, et le sunitinib (Sutent) agissant sur une variété de facteurs de croissance et leurs récepteurs, y compris HGF / c-met, et IGF-2. Récemment ; le sirolimus (rapamycine) a prouvé son action contre les cellules de l'hépatoblastome (publication en préparation), par conséquent, ce médicament peut être efficace en traitement d'entretien à long terme, en particulier après transplantation hépatique.

Enfin, les substances de différenciation (acide rétinoïque) et les agents apoptotiques (trioxyde d'arsenic; ABT-737) ont très récemment été identifié pour leur action inhibitrice sur la croissance de l' hépatoblastome. (8)

Les voies altérées WNT et HH semblent être de bonnes cibles pour les nouvelles substances et plusieurs études sont en cours. (8)

C. Indications :

La stratégie thérapeutique de l'hépatoblastome diffère selon les groupes d'études. (8)

Aux États-Unis, le protocole de l'actuelle étude AHEP 0731 du groupe COG recommande une chirurgie initiale pour tous les enfants atteints d'une tumeur du foie.

La résection première doit être entreprise pour les tumeurs limitées (PRETEXT I et II) à au moins 1 cm des marges saines, alors que les tumeurs avec une extension importante (PRETEXT III, IV), une invasion vasculaire ou des métastases à distance doivent être traitées avec une chimiothérapie néo-adjuvante initialement.

C'est le résultat de la chirurgie initiale qui détermine le stade de la tumeur selon le système d'Evans. Tous les patients sont traités avec une chimiothérapie adjuvante selon la classification POSTTEXT I. La seule exception est le cas des patients qui ont bénéficié d'une résection complète (stade I) et dont l'examen anatomo-pathologique est en faveur d'un hépatoblastome fœtal pur ; ne reçoivent pas de chimiothérapie. Parce que la chirurgie seule chez ces patients permet une guérison de 100%. (61)

En revanche, en Europe, le groupe international SIOPEL et le groupe Allemand GPOH ne recommande pas une chirurgie première vu que la chimiothérapie néo-adjuvante permet l'obtention d'un taux de réponse d'environ 90%, une réduction de la masse tumorale et une diminution du risque de métastases voire la disparition des micro-métastases occultes. Cette stratégie permet une résection des HB plus faciles et plus sûres.

Dans le groupe Japonais JPLT, seules les tumeurs PRETEXT I (en l'absence d'extension locorégionale) sont traitées par une chirurgie première, les autres

PRETEXT sont préalablement traités par 2 à 3 cycles de chimiothérapie selon l'extension de la tumeur 25.

Dans notre série : la chimiothérapie néo-adjuvante est réalisée chez 15 malades.

V. DONNEES EVOLUTIVES :

Le pronostic des enfants atteints d'hépatoblastome a été amélioré considérablement au cours des dernières années par le biais de l'effort de tous les groupes d'étude de coopération. (8) Ainsi, les HB limitées, comme les tumeurs stade I et II (COG), PRETEXT I / II (JPLT), ou à risque standard (SIOPEL, GPOH) ont une survie sans événement (EFS) de 80% –90% et une survie globale (OS) de 85%–100%. (7,61,62)

Dans notre série, parmi les 5 patients à risque standard, la rémission complète est obtenue chez 3 patients évaluable, une rechute chez 1 patients, et 1 autre décédé en per opératoire par choc hémorragique incontrôlé.

Les HB plus étendus, mais localisée de stade III (COG), PRETEXT III sans autre facteurs pronostiques (risque standard ou intermédiaire) peuvent actuellement atteindre une EFS de 65% –75% et une survie globale de 70% –80%. (7). Toutefois, les hépatoblastomes à haut risque : hépatoblastome (PRETEXT IV), en particulier avec des lésions multifocales, une extension extra-hépatique, une invasion macroscopique de grands vaisseaux, ou de métastases ganglionnaires, ont un pronostic très mauvais avec une EFS de 45% –65% et une survie globale de 50% –65%. (7,39,62,63).

Dans notre série, les 11 patients à haut risque, la rémission complète a été obtenu chez 7 patients, une rechute chez 3 patients (dont 2 sont décédés). Dans 1 cas la tumeur était inopérable, et la patiente est décédé par la suite après un traitement palliatif.

Par ailleurs, les analyses de différents groupes de patients ont révélé d'autres critères pronostiques, qui peuvent également être associés à de mauvais résultats (29). Il serait utile d'analyser ceux-ci dans un grand nombre de patients dans le but de mieux affiner le traitement. Par conséquent, les 4 groupes d'études ont initié le projet de coopération CHIC (Childhood Hepatic Tumors International Collaboration) dans lequel les données pertinentes des derniers essais coopératifs seront analysées afin d'identifier de nouveaux facteurs pronostiques. Cela devrait conduire à une stratification du risque plus affinée et ainsi à une uniformisation internationale des patients atteints d'HB inclus dans les essais thérapeutiques combinés.

CONCLUSION

L'hépatoblastome est une tumeur rare, survenant surtout chez le petit enfant.

L'augmentation du volume abdominale reste le principal signe révélateur de cette tumeur, l'augmentation de l'AFP permet de faire le diagnostic de tumeur du foie et de suivre son évolution sous traitement ; le couple échographie–TDM est l'examen de choix.

Sa guérison nécessite une exérèse radicale. Son pronostic, péjoratif il y a 20 ans, a été considérablement amélioré par les progrès de la chirurgie hépatique et particulièrement par la transplantation et par l'apport de la chimiothérapie.

RESUME

RESUME

Titre : L'hépatoblastome : à propos de 16 cas.

Auteur : FETTAH MERYEM

Mots clés : Tumeur hépatique ; Hépatoblastome ; Alfa-fœtoprotéine ; SIOPEL

L'hépatoblastome (HB) est la tumeur hépatique maligne la plus fréquente en pédiatrie. Il atteint surtout l'enfant de moins de 3 ans et peut être facilement évoqué devant la découverte d'une tumeur hépatique associée à une augmentation de l'alfa-fœtoprotéine (AFP). Le bilan radiographique, les résultats anatomopathologiques et biologiques de la biopsie permettent une classification, nécessaire à l'adaptation de tout traitement. Celui-ci repose sur une chimiothérapie à base de cisplatine associée à une exérèse de la tumeur.

Il s'agit d'étude rétrospective concernant 16 cas d'HB colligés au service de chirurgie pédiatrique viscérale du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès entre 2012 et 2022, l'âge moyen est de 20 mois. Tous les patients ont bénéficié du couple échographie/TDM pour le diagnostic. Le taux d'alfa fœto-protéine était élevé chez 11 cas. Les métastases pulmonaires au diagnostic ont été retrouvées dans 5 cas. 15 cas ont bénéficié d'une chimiothérapie préopératoire. Une hépatectomie droite a été réalisée dans 9 cas et gauche dans 1 cas, une segmentectomie dans 4 cas, et une tumeur envahissante non opérée dans 1 cas. Au recul variant de 4 mois à 8 ans, l'évolution a été marquée par une rémission complète dans 10 cas, rechute dans 4 cas, 5 décès ont été notés dont : 1 patiente est décédée en per-opératoire, 1 en post opératoire immédiat, et 3 patients après rechute.

L'hépatoblastome est une tumeur rare de l'enfant. Les travaux réalisés depuis une dizaine d'années ont permis une amélioration de la classification, la description de facteurs histo-pronostiques et la mise en évidence de voies de signalisation pouvant faire espérer l'émergence de nouvelles thérapeutiques.

Le pronostic est satisfaisant atteignant près de 80 % de survie globale y compris dans le groupe des hauts risques.

SUMMARY

Title: Hepatoblastoma: about 16 cases.

Author : FETTAH MERYEM

Key words : Liver tumor ; Hepatoblastoma; Alfa–fetoprotein; SIOPEL

Hepatoblastoma (HB) is the most frequent malignant liver tumor in pediatrics. It mainly affects children under 3 years of age and can be easily suspected when a liver tumor associated with an increase in alfa–fetoprotein (AFP) is found. The radiographic, anatomopathological and biological results of the biopsy allow a classification, necessary for the adaptation of any treatment. This treatment is based on cisplatin–based chemotherapy associated with tumor removal.

This is a retrospective study of 16 cases of BH collected in the department of pediatric visceral surgery of the Hassan II University Hospital of Fez between 2012 and 2022, with an average age of 20 months. All patients benefited from the ultrasound/CT couple for the diagnosis. The alfa fetoprotein level was high in 115 cases. Pulmonary metastases at diagnosis were found in 5 cases. 15 cases received preoperative chemotherapy. A right hepatectomy was performed in 9 cases and a left hepatectomy in 1 case, a segmentectomy in 4 cases, and a non–operated invasive tumor in 1 case. At the follow–up ranging from 4 months to 8 years, the evolution was marked by a complete remission in 10 cases, relapse in 4 cases, 5 deaths were noted of which: 1 patient died per–operatively, 1 in the immediate postoperative period, and 3 patients after relapse.

Hepatoblastoma is a rare tumor in children. The work carried out over the last ten years has led to an improved classification, the description of histoprognostic factors and the identification of signalling pathways that may lead to the emergence of new therapies. The prognosis is satisfactory, with an overall survival rate of nearly 80%, including in the high–risk group.

BIBLIOGRAPHIE

1. Masson E. Anatomie du foie et des voies biliaires [Internet]. EM-Consulte. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur:
<https://www.em-consulte.com/article/51342/anatomie-du-foie-et-des-voies-biliaires>
2. Claude Maillot RWG. Anatomie topographique. Parois du tronc, viscères de l'abdomen – [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur:
<https://www.decitre.fr/livres/anatomie-topographique-9782729894344.html>
3. H. Rouviere, A. Delmas. Anatomie humaine – descriptive, topographique et fonctionnelle – Tome 1, 2 et 3 [Internet]. 2002 [cité 11 avr 2023]. Disponible sur:
<http://archive.org/details/rouviere-membres>
4. Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, Czauderna P, de Ville de Goyet J, Gauthier F, et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol*. févr 2007;37(2):123–32.
5. McCarville MB, Roebuck DJ. Diagnosis and staging of hepatoblastoma: imaging aspects. *Pediatr Blood Cancer*. nov 2012;59(5):793–9.
6. Meyers RL, Rowland JR, Krailo M, Chen Z, Katzenstein HM, Malogolowkin MH. Predictive Power of Pretreatment Prognostic Factors in Children with Hepatoblastoma: A Report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. déc 2009;53(6):1016–22.
7. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 1531 p.
8. von Schweinitz D. Hepatoblastoma: recent developments in research and treatment. *Semin Pediatr Surg*. févr 2012;21(1):21–30.
9. Masson E. Hépatoblastome [Internet]. EM-Consulte. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1643/hepatoblastome>

11. Lack EE, Neave C, Vawter GF. Hepatoblastoma. A clinical and pathologic study of 54 cases. *Am J Surg Pathol.* déc 1982;6(8):693–705.
12. Pollice L. Primary Hepatic Tumors in Infancy and Childhood. *American Journal of Clinical Pathology.* 1 oct 1973;60(4):512–21.
13. González–Crussi F, Upton MP, Maurer HS. Hepatoblastoma. Attempt at characterization of histologic subtypes. *Am J Surg Pathol.* 1 oct 1982;6(7):599–612.
14. Gonzalez–Crussi F. Undifferentiated small cell (« anaplastic ») hepatoblastoma. *Pediatr Pathol.* 1991;11(1):155–61.
15. Abenzoa P, Manivel JC, Wick MR, Hagen K, Dehner LP. Hepatoblastoma: An immunohistochemical and ultrastructural study. *Human Pathology.* 1 oct 1987;18(10):1025–35.
16. Ruck P, Harms D, Kaiserling E. Neuroendocrine differentiation in hepatoblastoma. An immunohistochemical investigation. *Am J Surg Pathol.* 1 sept 1990;14(9):847–55.
17. Tumeurs du foie pédiatriques [Internet]. Gustave Roussy. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/tumeurs-du-foie-pediatriques>
18. Ortega JA, Krailo MD, Haas JE, King DR, Ablin AR, Quinn JJ, et al. Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: a report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* déc 1991;9(12):2167–76.
19. Fraumeni Jr. JF, Rosen PJ, Hull EW, Barth RF, Shapiro SR, O'Connor JF. Hepatoblastoma in infant sisters. *Cancer.* 1969;24(5):1086–90.
20. Spector LG, Birch J. The epidemiology of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* nov 2012;59(5):776–9.

21. Birch JM. Epidemiology of Pediatric Liver Tumors. In: Zimmermann A, Perilongo G, éditeurs. Pediatric Liver Tumors [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011 [cité 12 avr 2023]. p. 15–26. (Pediatric Oncology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-642-14504-9_3
22. Masson E. Les prédispositions génétiques aux cancers de l'enfant en 2011 [Internet]. EM-Consulte. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/965336/les-predispositions-genetiques-aux-cancers-de-l-en>
23. Reynolds P, Urayama KY, Von Behren J, Feusner J. Birth characteristics and hepatoblastoma risk in young children. *Cancer*. 1 mars 2004;100(5):1070–6.
24. Koufos A, Hansen MF, Copeland NG, Jenkins NA, Lampkin BC, Cavenee WK. Loss of heterozygosity in three embryonal tumours suggests a common pathogenetic mechanism. *Nature*. juill 1985;316(6026):330–4.
25. Black CT, Cangir A, Choroszy M, Andrassy RJ. Marked response to preoperative high-dose cis-platinum in children with unresectable hepatoblastoma. *J Pediatr Surg*. sept 1991;26(9):1070–3.
26. Masson E. Tumeurs bénignes du foie [Internet]. EM-Consulte. [cité 14 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/23176/tumeurs-benignes-du-foie>
27. von Schweinitz D, Glüer S, Mildemberger H. Liver tumors in neonates and very young infants: diagnostic pitfalls and therapeutic problems. *Eur J Pediatr Surg*. avr 1995;5(2):72–6.
28. Galifer RB, Sultan C, Margueritte G, Barneon G. Testosterone-producing hepatoblastoma in a 3-year-old boy with precocious puberty. *J Pediatr Surg*. déc 1985;20(6):713–4.

29. von Schweinitz D. Management of liver tumors in childhood. *Semin Pediatr Surg.* févr 2006;15(1):17–24.
30. Folio M. Hépatoblastomes, hépatocarcinome et autres tumeurs du foie [Internet]. SFCE – Société Française Cancers Enfant. 2022 [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://sf-cancers-enfant.com/patients-et-proches/hepatoblastomes-hepatocarcinome-et-autres-tumeurs-du-foie>
31. Tyrosinémie héréditaire de type 1 [Internet]. Gouvernement du Québec. [cité 14 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/maladies-hereditaires-recessives/tyrosinemie-hereditaire-de-type-1?chash=0b5952b26cd486cd6596f13362278de5&l1=&chash=684f48520a3a2e0c91f5eee7a12505a4>
32. Kentache A. Les tumeurs abdominales de l'enfant.
33. McCarville MB, Kao SC. Imaging recommendations for malignant liver neoplasms in children. *Pediatr Blood Cancer.* janv 2006;46(1):2–7.
34. Roebuck D. Focal liver lesion in children. *Pediatr Radiol.* juin 2008;38 Suppl 3:S518–522.
35. Ohtsuka Y, Takahashi H, Ohnuma N, Tanabe M, Yoshida H, Iwai J. Detection of tumor thrombus in children using color Doppler ultrasonography. *J Pediatr Surg.* oct 1997;32(10):1507–10.
36. Franchi-Abella S, Pariente D. Tumeurs hépatiques de l'enfant : approche par l'imagerie. *EMC – Radiologie.* 1 déc 2005;2(6):617–36.
37. Brown J, Perilongo G, Shafford E, Keeling J, Pritchard J, Brock P, et al. Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma-- results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL 1. *Eur J Cancer.* juill 2000;36(11):1418–25.

38. Fuchs J, Rydzynski J, Von Schweinitz D, Bode U, Hecker H, Weinel P, et al. Pretreatment prognostic factors and treatment results in children with hepatoblastoma. *Cancer*. 2002;95(1):172–82.
39. Zsíros J, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Czauderna P, et al. Successful Treatment of Childhood High-Risk Hepatoblastoma With Dose-Intensive Multiagent Chemotherapy and Surgery: Final Results of the SIOPEL-3HR Study. *JCO*. 20 mai 2010;28(15):2584–90.
40. McCarville MB, Lederman HM, Santana VM, Daw NC, Shochat SJ, Li CS, et al. Distinguishing benign from malignant pulmonary nodules with helical chest CT in children with malignant solid tumors. *Radiology*. mai 2006;239(2):514–20.
41. Absalon MJ, McCarville MB, Liu T, Santana VM, Daw NC, Navid F. Pulmonary nodules discovered during the initial evaluation of pediatric patients with bone and soft-tissue sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. juin 2008;50(6):1147–53.
42. Grunewald TGP, Luettichau I von, Welsch U, Dörr HG, Höpner F, Kovacs K, et al. First report of ectopic ACTH syndrome and PTHrP-induced hypercalcemia due to a hepatoblastoma in a child. *European Journal of Endocrinology*. 1 avr 2010;162(4):813–8.
43. Porto L, Jarisch A, Zanella F, Du Mesnil R, Kieslich M, Schwabe D. The role of magnetic resonance imaging in children with hematogenous brain metastases from primary solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol*. mars 2010;27(2):103–11.
44. Schmelzle M, Krenzien F, Schöning W, Pratschke J. Laparoscopic liver resection: indications, limitations, and economic aspects. *Langenbecks Arch Surg*. 1 sept 2020;405(6):725–35.
45. Koffron A, Geller D, Gamblin TC, Abecassis M. Laparoscopic liver surgery: Shifting the management of liver tumors. *Hepatology*. 2006;44(6):1694–700.

46. Clerc D, Halkic N, Demartines N, Melloul E. Traitement chirurgical du carcinome hépatocellulaire : les recommandations actuelles sont-elles trop restrictives ? *Rev Med Suisse*. 14 juin 2017;567:1258–61.
47. Cauchy F, Fuks D, Nomi T, Schwarz L, Belgaumkar A, Scatton O, et al. Incidence, risk factors and consequences of bile leakage following laparoscopic major hepatectomy. *Surg Endosc*. 1 sept 2016;30(9):3709–19.
48. Brugières L, Branchereau S, Laithier V. Tumeurs malignes primitives du foie de l'enfant. *Bulletin du Cancer*. 1 févr 2012;99(2):219–28.
49. Tanaka Y, Inoue T, Horie H. International pediatric liver cancer pathological classification: current trend. *Int J Clin Oncol*. 1 déc 2013;18(6):946–54.
50. Debray D, Bernard O, Gauthier F. Transplantation hépatique chez l'enfant. *La Presse Médicale*. 1 sept 2009;38(9):1299–306.
51. Masson E. Transplantation hépatique chez l'enfant [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 14 avr 2023]. Disponible sur:
<https://www.em-consulte.com/article/225012/transplantation-hepatique-chez-lenfant>
52. Sindhi R, Rohan V, Bukowinski A, Tadros S, de Ville de Goyet J, Rapkin L, et al. Liver Transplantation for Pediatric Liver Cancer. *Cancers (Basel)*. 19 mars 2020;12(3):720.
53. Gupta AA, Gerstle JT, Ng V, Wong A, Fecteau A, Malogolowkin MH, et al. Critical review of controversial issues in the management of advanced pediatric liver tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 1 juill 2011;56(7):1013–8.
54. Zhang Y, Solinas A, Cairo S, Evert M, Chen X, Calvisi DF. Molecular Mechanisms of Hepatoblastoma. *Semin Liver Dis*. janv 2021;41(1):28–41.
55. Arai Y, Honda S, Haruta M, Kasai F, Fujiwara Y, Ohshima J, et al. Genome-wide analysis of allelic imbalances reveals 4q deletions as a poor prognostic factor and

- MDM4 amplification at 1q32.1 in hepatoblastoma. *Genes Chromosomes Cancer*. juill 2010;49(7):596–609.
56. Chemotherapy for Childhood Hepatoblastoma and Hepatocellular Carcinoma | SpringerLink [Internet]. [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-14504-9_12
57. Zsiros J, Brock P, Roebuck D, Zimmermann A, Maibach R, Childs M, et al. High cure rate in high risk hepatoblastoma with dose intensive cisplatin based chemotherapy–Results of the SIOPEL-4 trial. *Pediatric Blood & Cancer*. 1 nov 2010;55:816–816.
58. von Frowein J, Pagel P, Kappler R, von Schweinitz D, Roscher A, Schmid I. MicroRNA-492 is processed from the keratin 19 gene and up-regulated in metastatic hepatoblastoma. *Hepatology*. mars 2011;53(3):833–42.
59. Beaty O, Berg S, Blaney S, Malogolowkin M, Krailo M, Knight R, et al. A Phase II Trial and Pharmacokinetic Study of Oxaliplatin in Children with Refractory Solid Tumors: A Children's Oncology Group Study. *Pediatr Blood Cancer*. sept 2010;55(3):440–5.
60. Neuwelt AJ, Wu YJ, Knap N, Losin M, Neuwelt EA, Pagel MA, et al. Using acetaminophen's toxicity mechanism to enhance cisplatin efficacy in hepatocarcinoma and hepatoblastoma cell lines. *Neoplasia*. oct 2009;11(10):1003–11.
61. Malogolowkin MH, Katzenstein HM, Meyers RL, Krailo MD, Rowland JM, Haas J, et al. Complete surgical resection is curative for children with hepatoblastoma with pure fetal histology: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 20 août 2011;29(24):3301–6.
62. Hishiki T, Matsunaga T, Sasaki F, Yano M, Ida K, Horie H, et al. Outcome of hepatoblastomas treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver

Tumor (JPLT) protocol-2: report from the JPLT. *Pediatr Surg Int.* janv 2011;27(1):1-8.

63. Häberle B, Schmid I, Schweinitz D. Is there a very high risk group in childhood hepatoblastoma? A subgroup analysis of the GPOH study HB99. *Pediatr Blood Cancer.* 1 nov 2010;55.