



LE CARCINOME HEPATOCELLULAIRE : CHANGEMENT EPIDEMIOLOGIQUE, PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET PRONOSTIC

Mémoire présenté par :

Docteur HAMDOUN Fatima-Zahra

Née le 08/04/1992

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Gastro-entérologie

Sous la direction de Professeur LAHMIDANI Nada

Dr. Nada LAHMIDANI
Professeur en Gastro-entérologie
Hépatologie
INPE: 44746478

Dr. Med ELABKARI
Professeur Agrégé
Hépatologie - Gastro - Entérologie
Proctologie
CHU Hassan II - Fes

Session de Juin 2022

PLAN

LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX	11
INTRODUCTION	12
MATERIELS ET METHODES.....	15
I. Type et lieu d'étude :.....	16
II. Modalités de recueil des données :	16
III. Les modalités de l'étude :	16
IV. Les critères d'inclusion:	17
V. Analyse statistique	18
RESULTATS	19
I. Données épidémiologiques :.....	20
1. La répartition selon l'âge :	20
2. Répartition selon le sexe :	21
3. Couverture sociale :	21
II. Etiologies de la cirrhose :	22
III. Données cliniques :	23
1. Circonstance de découverte :	23
2. Signes généraux :	24
3. Signes physiques :	24
IV. Données biologiques :	25
1. Bilan de crase :	25
2. Alpha foeto–protéine :	25
3. Corrélation entre le diamètre du nodule et le taux d'alpha foeto–protéine: ...	26
4. Bilan étiologique :	26
4.1. Sérologies :	26

4.2. Bilan d'auto immunité :.....	27
4.3. Bilan métabolique :.....	27
V. Données radiologiques :.....	27
1. Echographie abdominale :	27
2. La tomodensitométrie :.....	29
3. Imagerie par résonance magnétique magnétique :	31
4. Bilan d'extension.....	32
VI. Données histologiques :	32
VII. Pronostic :.....	34
1. Comorbidités :	34
2. Score de CHILD :.....	34
3. Classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer Group) :.....	35
4. Score AFP :	35
VIII. Traitement :	36
1. Traitement à visée curative	36
1.1. Résection hépatique :	36
1.2. Traitement percutané :	37
2. Traitement à visée palliatif :.....	41
2.1. Chimioembolisation lipiodolée :.....	41
2.2. Sorafénib :.....	45
2.3. La radiothérapie conformationnelle:.....	46
2.4. Soins palliatifs :	46
IX. Evolution après traitement :.....	47
1. Survie :.....	47
2. Indicateur pronostic du décès :.....	47

DISCUSSION.....	48
I. Données épidémiologiques :.....	49
1. Fréquence :	49
2. Répartition selon l'âge :	49
3. Répartition selon le sexe :	50
4. Les facteurs de risque :.....	51
II. Données clinico-biologiques :	54
1. Circonstance de découverte :	54
2. Biologie.....	56
III. Données radiologiques :.....	58
1. Échographie de dépistage:.....	58
2. Scanner / IRM :.....	58
3. L'échographie de contraste :.....	62
4. TEP- scan :.....	62
IV. Données histologiques :	63
V. Le pronostic :	65
1. Score de Child Pugh	65
2. Classification BCLC :.....	66
VI. Les modalités thérapeutiques :	67
1. Traitements curatifs :	69
1.1. Transplantation hépatique :	69
1.2. Résection hépatique :	69
1.3. Radiofréquence :.....	70
1.4. Alcoolisation :.....	71
VII. Traitements palliatifs :.....	72

1. Chimioembolisation :	72
2. Thérapie ciblée :	73
3. Soins palliatifs :	75
CONCLUSION	76
RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES	78
RESUMES	81
ANNEXES	87
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	96

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
CHC	: carcinome hépatocellulaire
CHU	: centre hospitalier universitaire
CEL	: chimioembolisation lipiodolée
CNOPS	: Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale
CNSS	: Caisse nationale de sécurité sociale
CVC	: circulation veineuse collatérale
CT	: computerized tomography
DP	: destruction percutanée
DL	: douleur
EASL	: Association Européenne pour l'Etude du Foie
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
OMS	: organisation mondiale de santé
PCI	: produit de contraste iodé
RAMED	: régime d’assistance médicale
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 endotelial growth factor
VHB	: virus de l’hépatite B
VHC	: virus de l’hépatite C

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : répartition des patients selon les tranches d'âge

Figure 2 : répartition des patients selon le sexe

Figure 3 : répartition des patients selon la couverture sociale

Figure 4 : répartition des patients en fonction du score OMS

Figure 5 : répartition des patients en fonction du profil sérologique

Figure 6 : découverte d'un nodule échographie de dépistage

Figure 7 : volumineux CHC du foie droit sur cirrhose post virale B

Figure 8 : CHC du segment VII isodense en C-

Figure 9 : CHC hypervascularisé du segment VII au temps artériel

Figure 10 : CHC du segment VII avec wash out au temps portal

Figure 11 : imagerie typique du CHC en IRM avec hypervascularisation intense au temps artériel

Figure 12 : image typique de CHC en IRM avec wash out au temps portal

Figure 13 : aspect histologique du CHC après coloration HES

Figure 14 : répartition des malades en fonction des comorbidités

Figure 15 : répartition des patients en fonction de la classification BCLC

Figure 16 : différent moyens thérapeutiques des patients de notre série

Figure 17 : image du CHC du segment VIII au temps artériel après alcoolisation

Figure 18 : absence de vascularisation du CHC du segment VIII post alcoolisation

Figure 19 : image de CHC du segment VII hyper vascularisé au temps artériel avant la radiofréquence

Figure 20 : image de CHC du segment VII un mois après la radiofréquence

Figure 21 : cathétérisme hyper sélectif de la branche nourricière du nodule du CHC

Figure 22 : captation du Lipiodol mélangé à l'agent de chimioembolisation

Figure 23 : image de CHC du segment I au temps artériel

Figure 24 : persistance de bourgeon tissulaire du CHC du segment I prenant le contraste au temps artériel après chimioembolisation

Figure 25 : incidence du CHC chez les patients porteurs de NAFLD

Figure 26 : algorithme du DC du CHC

Figure 27 : diagramme d'aide à la décision thérapeutique

Figure 28 : survie de deux groupes selon le score ART

Figure 29 : résultats de survie globale dans le bras Lenvatinib vs Sorafenib

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : répartition des malades selon les facteurs de risque

Tableau 2 : répartition des malades selon les circonstances de découverte

Tableau 3 : répartition des malades selon les signes physiques

Tableau 4 : répartition des malades selon le taux de plaquettes

Tableau 5 : répartition des malades selon le taux d'AFP

Tableau 6 : caractéristiques scannographiques de la tumeur

Tableau 7 : répartition des malades selon le Child

Tableau 8 : caractéristiques des patients traités par Sorafénib

Tableau 9 : comparaison de l'âge et du sexe ratio entre les séries

Tableau 10 : facteurs de risque du CHC selon différentes études

Tableau 11 : circonstance de découverte du CHC dans différentes séries

Tableau 12 : la moyenne de l'AFP dans différentes séries

Tableau 13 : sensibilité de la TDM et revue de littérature

Tableau 14 : sensibilité de l'IRM et revue de littérature

Tableau 15 : données histologiques selon la littérature

Tableau 16 : score Child des patients selon la littérature

Tableau 17 : classification BCLC des patients selon la littérature

Tableau 18 : les moyens thérapeutiques du CHC selon différents séries

Tableau 19 : complication post résection hépatique selon différents séries

Tableau 20 : survie des patients traités par chirurgie vs radiofréquence dans notre série

Tableau 21 : survie des patients traités par radiofréquence vs alcoolisation dans notre série

INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la tumeur primitive du foie la plus fréquente. Il constitue la deuxième cause de cancer chez l'homme et la troisième chez la femme en Afrique [1]. Il se développe habituellement sur une cirrhose dans 80% des cas [2, 3].

Les facteurs de risque sont variés dominés par le virus de l'hépatite B et C. L'hépatopathie stéatosique métabolique (NAFLD), qui est en émergence dans tout le monde, constitue un autre facteur de risque du carcinome hépatocellulaire, ce risque est multiplié par $\times 3$ par rapport aux patients sans NAFLD [4].

La démarche diagnostique du CHC est différente selon l'existence ou non d'une cirrhose hépatique sous-jacente [2]. 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.

Malgré tous les progrès thérapeutiques, seulement 30% des patients peuvent bénéficier d'un traitement curatif : transplantation hépatique, résection chirurgicale et traitement percutané. Dans tous les autres cas, le traitement est palliatif, le CHC est le plus souvent diagnostiqué aux stades intermédiaires (BCLC stade B) et avancé (BCLC stade C), lorsque seuls les traitements palliatifs, tels que la chimioembolisation transartérielle ou la thérapie cible, peuvent être envisagés. La chimioembolisation lipiodolée (CEL) est une option thérapeutique de première ligne des CHC évolués. Elle attire une attention considérable et est préconisée comme traitement standard permettant de prolonger la survie des CHC intermédiaires [5].

La prise en charge du CHC est difficile dans notre contexte vu le retard diagnostic et les moyens thérapeutiques restreints en l'absence d'une stratégie nationale de greffe du foie au MAROC.

L'objectif principal de notre étude est :

- ✓ Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, diagnostic et thérapeutiques
- ✓ Evaluer les résultats thérapeutiques dans notre formation
- ✓ Mettre l'accent sur le changement épidémiologique dans notre société concernant l'augmentation des cas de CHC sur NASH
- ✓ Rapporter notre expérience en termes de traitement par chimioembolisation lipiodolée chez des patients porteurs de CHC au stade intermédiaire et de montrer la valeur pronostic du score ART avant la seconde CEL
- ✓ Déterminer les facteurs pronostiques chez les patients cirrhotiques atteints de CHC

MATERIELS ET METHODES

I. Type et lieu d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective et prospective portant sur des malades atteints de carcinome hépatocellulaire sur foie de cirrhose diagnostiqué au service d'hépto-gastro-entérologie du CHU Hassan II de Fès entre janvier 2009 et novembre 2021.

II. 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 ...).

III. Les modalités de l'étude :

L'étude a porté sur les caractéristiques sociodémographiques, clinique, données de l'imagerie, l'histologie ainsi que les options thérapeutiques et leurs résultats. Le diagnostic de CHC était posé selon les critères non invasifs de l'EASL (figure 1) avec recours à l'histologie pour les cas douteux (le diagnostic de CHC est retenu pour les nodules de diamètre supérieur à 1 cm si, lors de l'exploration par une technique d'imagerie en coupe avec injection de produit de contraste et acquisition

en 4 phases (scanner ou IRM). L'aspect typique de CHC correspond à un nodule hypervascularisé à la phase artérielle avec wash-out à la phase portale ou à la phase tardive. Le degré d'insuffisance hépatocellulaire était évalué par le score de Child et le risque de récurrence par le score AFP.

Les stratégies thérapeutiques se sont basées sur plusieurs critères notamment les critères de Milan pour la prise en charge chirurgicale (CHC unique et mesurant de 2 à 5 cm de diamètre, soit sous forme de 2 ou 3 nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre, en l'absence de thrombose portale ou hépatique, y compris segmentaire).

Concernant la chimioembolisation lipiodolée, le score ART (score évaluant l'augmentation des transaminases, du score de Child-Pugh et la réponse radiologique), a été utilisé pour sélectionner les patients éligibles à une seconde chimioembolisation. Ce score était calculé après la première chimioembolisation.

La réponse au traitement a été évaluée après 4 semaines par une imagerie selon les critères RECIST modifiés (Réponse complète si disparition complète du rehaussement au niveau de la zone traitée, réponse partielle si réduction > 50% de la partie viable de la lésion cible, progression si augmentation > 25% de la partie viable de la lésion cible ou nouvelle lésion, stabilité dans les autres cas).

IV. Les critères d'inclusion:

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, quel que soit l'étiologie.
- CHC retenu par des critères non invasifs ou histologiques.

V. Analyse statistique

La saisie et l'analyse des résultats ont été effectuées avec le logiciel Statistique Package For Social Science (SPSS version 20) pour Windows.

Les graphiques et tableaux ont été réalisés avec les logiciels Word et Excel;

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne $\pm$ écart type.

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage (%). Nous avons considéré comme significatif un $p < 0,05$.

La survie était estimée par la courbe de Kaplan–Meier.

RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

Au total, 165 malades atteints de carcinome hépatocellulaire sur foie de cirrhose diagnostiqués au service de gastro-entérologie du centre hospitalier Hassan II de Fès, ont été recrutés.

1. La répartition selon l'âge :

L'âge moyen était de 62 ans [17 ; 86] 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.

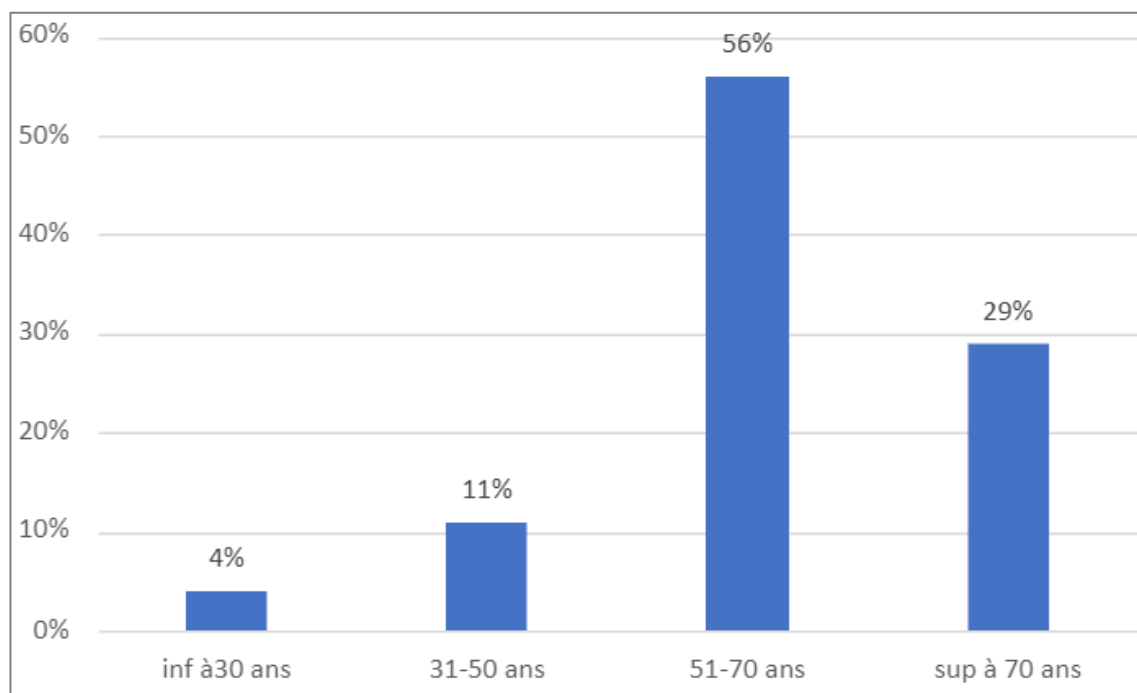


Figure 1: répartition des patients selon les tranches d'âge

2. Répartition selon le sexe :

Notre étude a objectivé une prédominance féminine à 54%. Le sexe ratio (F\H) était de 1,14.

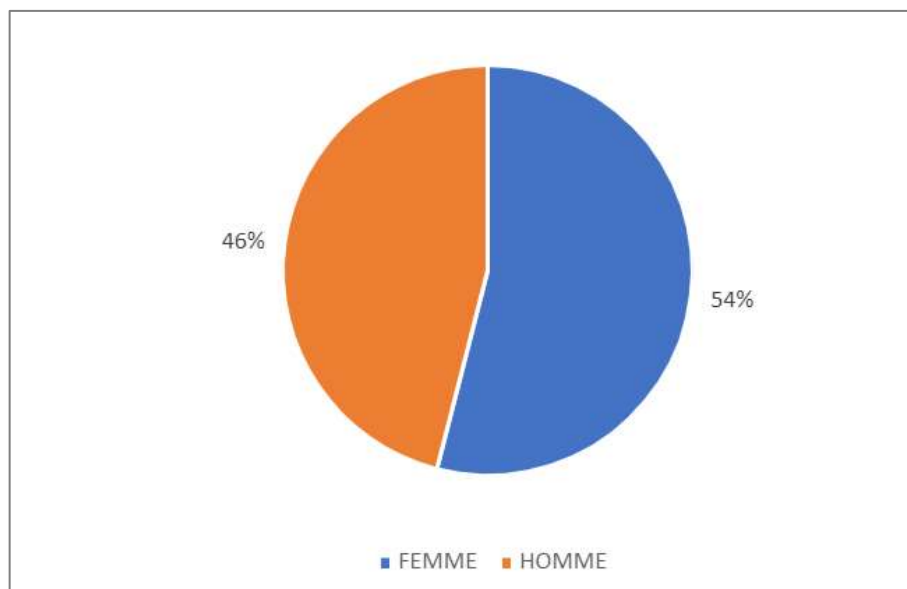


Figure 2: répartition des malades selon le sexe

3. Couverture sociale :

La majorité des malades de notre série étaient des Ramédistes 43 %, contre 40% CNOPS et 17% des cas CNSS.

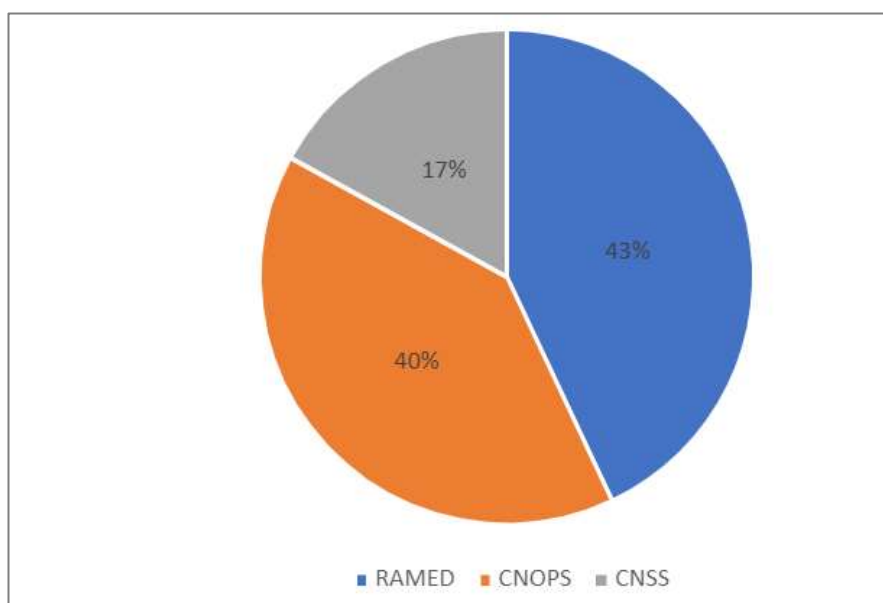


Figure 3 : répartition des patients en fonction de la couverture sociale

II. Etiologies de la cirrhose :

L'étiologie de la cirrhose était post virale B et C dans 68,4% (N 113) tandis que chez 24,24% (N 40) une NASH a été retenue. Les patients atteints de CHC liés à la NASH étaient significativement plus jeune avec un âge médian de 58,30 [60,0–78,0] ans. L'indice de masse corporelle médian (IMC) chez ces patients était de 28,6% [26,2–30] kg/m². Plus du un tiers de ces patients soit 37,5 % (N 15) ont présenté un CHC sur foie d'hépatopathie (F3) liés à la NASH.

Tableau 1 : répartition des malades selon les facteurs de risque

Caractéristiques	pourcentage	nombre
VHC	49%	81
Stéatohépatite métabolique	24.24%	40
VHB	19,3%	32
Ethylisme	4.24%	7
Cholangite biliaire primitive	1,21%	2
Maladie de Wilson	0,6%	1
Hépatite auto immune	0,6%	1
Syndrome d'alagille	0,6%	1

III. Données cliniques :

1. Circonstance de découverte :

Le dépistage a permis la découverte de la tumeur dans plus de la moitié des cas (69%). Nous avons noté que plus de 20% de nos malades étaient symptomatiques au moment du diagnostic, les signes cliniques révélateurs étaient variés, dominés par les douleurs de l'hypochondre droit avec altération de l'état général. Par ailleurs, le carcinome hépatocellulaire était découvert de façon fortuite suite à un bilan biologique ou radiologique pour autre causes chez 13,9% des cas.

Tableau 2 : répartition des patients selon les circonstances de découverte

Caractéristiques	pourcentage	nombre
Dépistage	69%	114
Douleurs de l'hypochondre droit +altération de l'état général	16,9%	28
découverte fortuite	13,9%	23

2. Signes généraux :

La plupart des malades de notre série étaient en bon état général : 44% avaient un OMS 0, 41% avaient un OMS 1, 10% OMS 2 et 5% OMS 3.

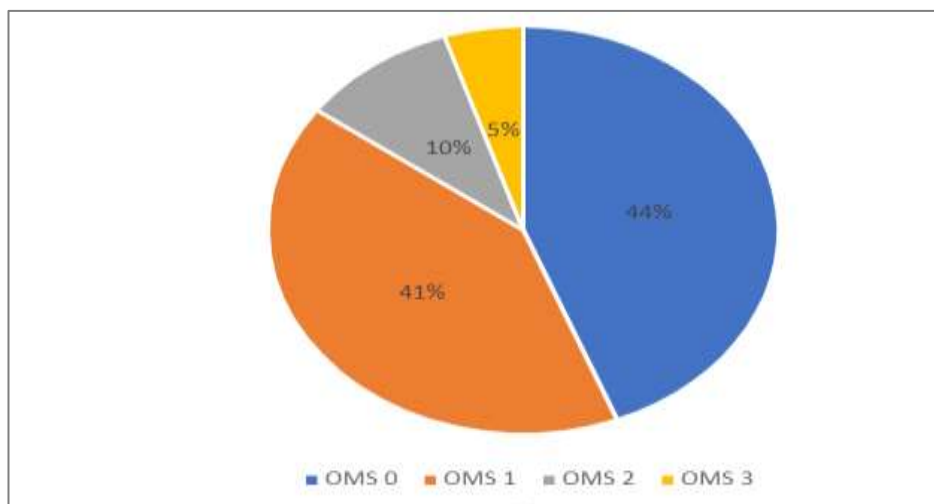


Figure 4 : Répartition des malades en fonction du score OMS

3. Signes physiques :

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

Nous avons noté que 41,8% des patients de notre série avaient un examen clinique parfaitement normal.

Tableau 3: répartition selon les signes physiques

symptômes	Effectif et pourcentage N(%)
Hépatomégalie	18(10,9%)
Ascite	22(13,3%)
ictère	8(4,8%)
Splénomégalie	20(12,12%)
Sensibilité de l'hypochondre droit	28(16,9%)
Encéphalopathie hépatique	0%

IV. Données biologiques :

1. 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 38,7% dont 3% < 60000 contre indiquant d'emblée le traitement per cutané.

Tableau 1: répartition des malades selon le taux de plaquette

Taux de plaquette	Nombre de cas + pourcentage
<50000	4(2,4%)
50000 et 100000	35(21,21%)
100000 et 150000	25(15,15%)
>150000	101(61,21%)

2. 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 33,9% des cas. Elle dépassait 400 ng/mL dans 18,18%.

Tableau 5 : répartition des malades selon les taux d'AFP

Caractéristiques	pourcentage	nombre
Taux d'AFP :		
≤10ng/ml	33,9%	56
>10 ng/ml et ≤400 ng/ml	47,87%	79
> 400 ng/ml	18,18%	30

3. 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.

4. Bilan étiologique :

4.1. Sérologies :

Elles étaient demandées chez tous les malades de notre série avec prédominance de l'hépatite C dans 49%.

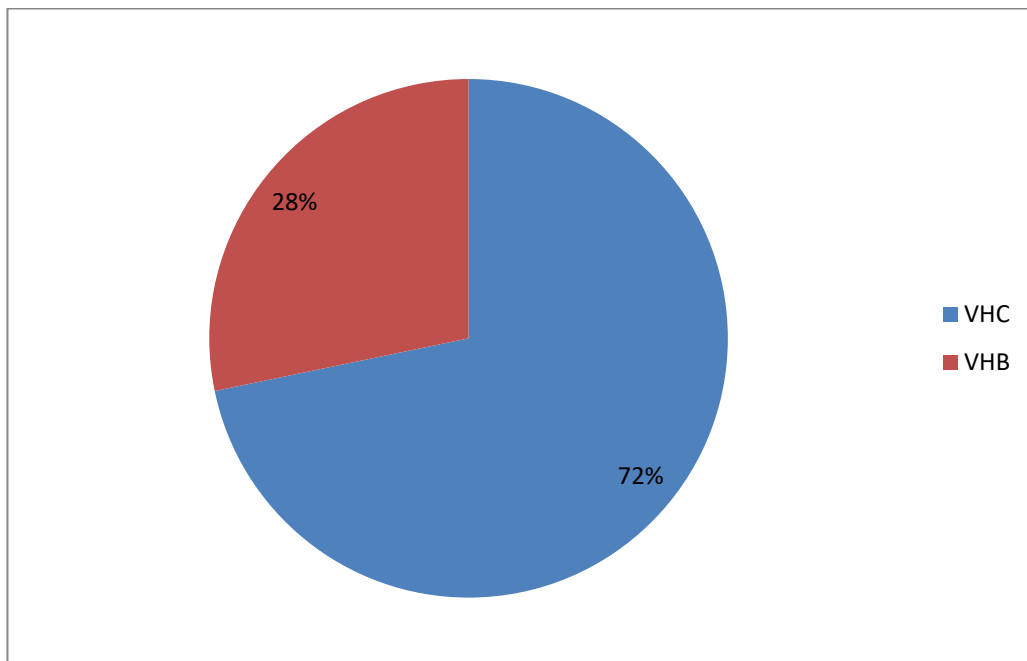


Figure 5 : répartition des malades en fonction du profil sérologique

4.2. Bilan d'auto immunité :

Le bilan d'auto immunité n'a été demandé que chez 5 patients par manque de moyens, il inclue les anticorps Anti-nucléaire, les Anti muscles lisses et les anti LKM1, revenu positif chez un seul malade.

4.3. Bilan métabolique :

Le bilan métabolique était demandé chez tous les malades présentant des facteurs de risque métabolique (ATCD, $IMC \geq 25$). Une hypercholestérolémie a été observé chez 19,3% et une découverte fortuite d'un diabète chez 5,4%

V. Données radiologiques :

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

1. Echographie abdominale :

L'échographie a été réalisée chez tous les malades de notre série, pour l'évaluation du foie et caractérisation d'un nodule hépatique préexistant. Le tronc porte était thrombosé dans 15,8%, l'ascite était présente dans 24,5%. Les ADPs, dans la majorité hilare, présentent dans 5,9%.

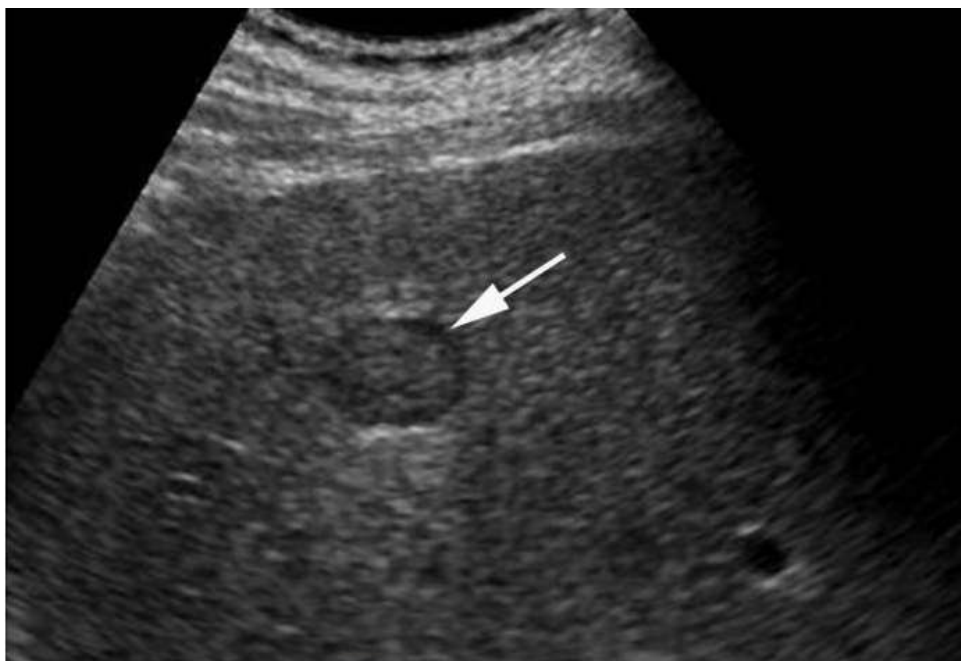


Figure 6: découverte d'un nodule sur échographie de dépistage chez un patient connu cirrhotique post virale C



Figure 7: volumineux CHC hétérogène du foie droit sur cirrhose post virale B

2. La tomodensitométrie :

L'image scannographique était typique du CHC chez 80,9% des patients ayant bénéficié d'une TDM abdominale avec acquisition en 4 phases.

Tableau 2: caractères scannographiques de la tumeur

Caractères scannographiques		Nombre de cas + pourcentage
Petit CHC (≤ 3 cm)		77(46,6%)
CHC évolué		88(53,3%)
Envahissement vasculaire	Oui	26(15,8%)
	Non	139(83,03%)



Figure 8: CHC du segment VII iso dense en C-

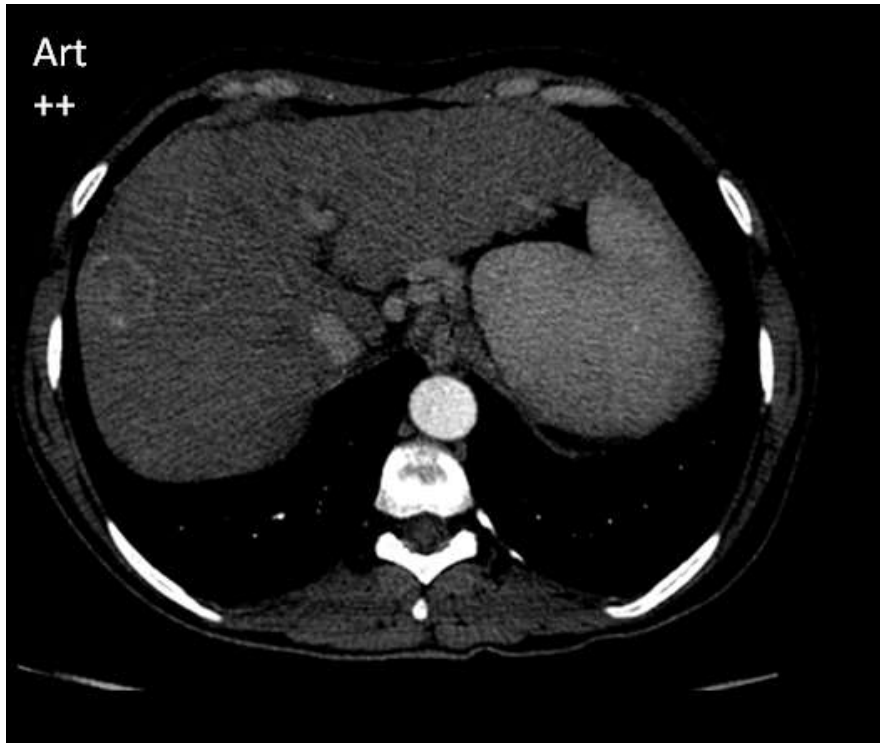


Figure 9: CHC hyper vascularisé du segment VII au temps artériel

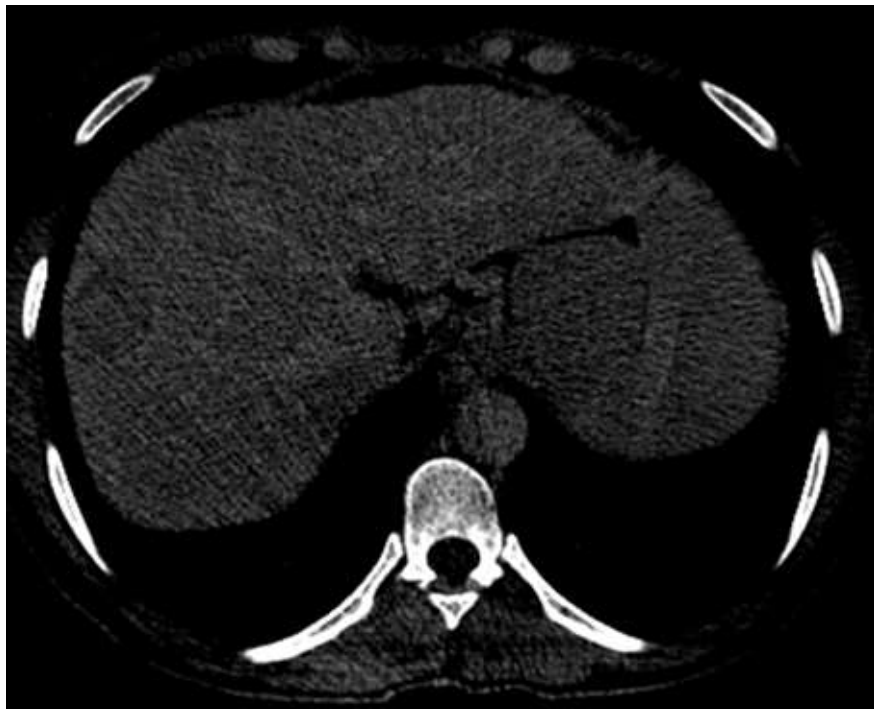


Figure 10: CHC du segment VII avec Wash out au temps portal

3. Imagerie par résonance magnétique :

Elle a été réalisée chez 26% cas devant l'aspect atypique des nodules hépatique au scanner. Le tronc porte était envahi chez 7 malades ayant bénéficié d'une IRM abdominale dans notre série.



Figure 11: image typique du CHC en IRM avec hyper vascularisation intense au temps artériel

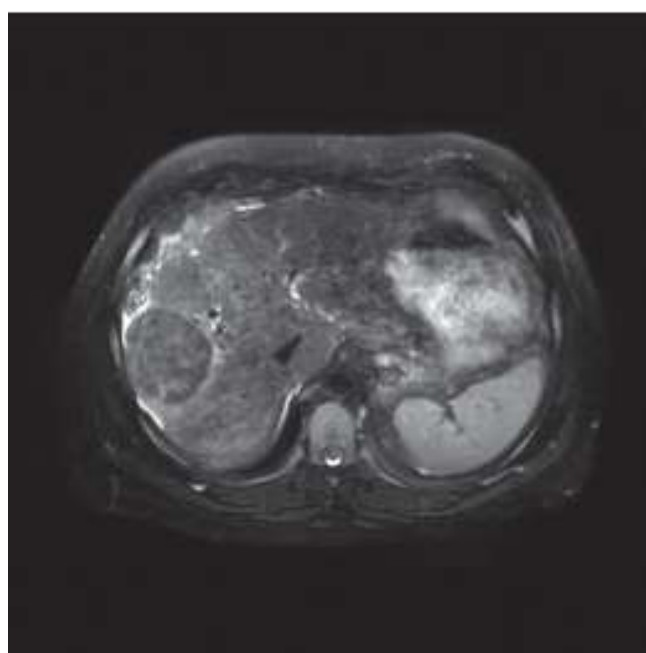


Figure 12: image typique de CHC en IRM avec Wash out au temps portal

4. Bilan d'extension

Le bilan d'extension était réalisé chez tous les malades de notre série et a montré des métastases chez 15,8% (26 malades) au moment du diagnostic : nous avons trouvé 18 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.

VI. Données histologiques :

Le diagnostic de CHC a été confirmé par les données histologiques chez 12 cas de notre série (7,27%) 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.

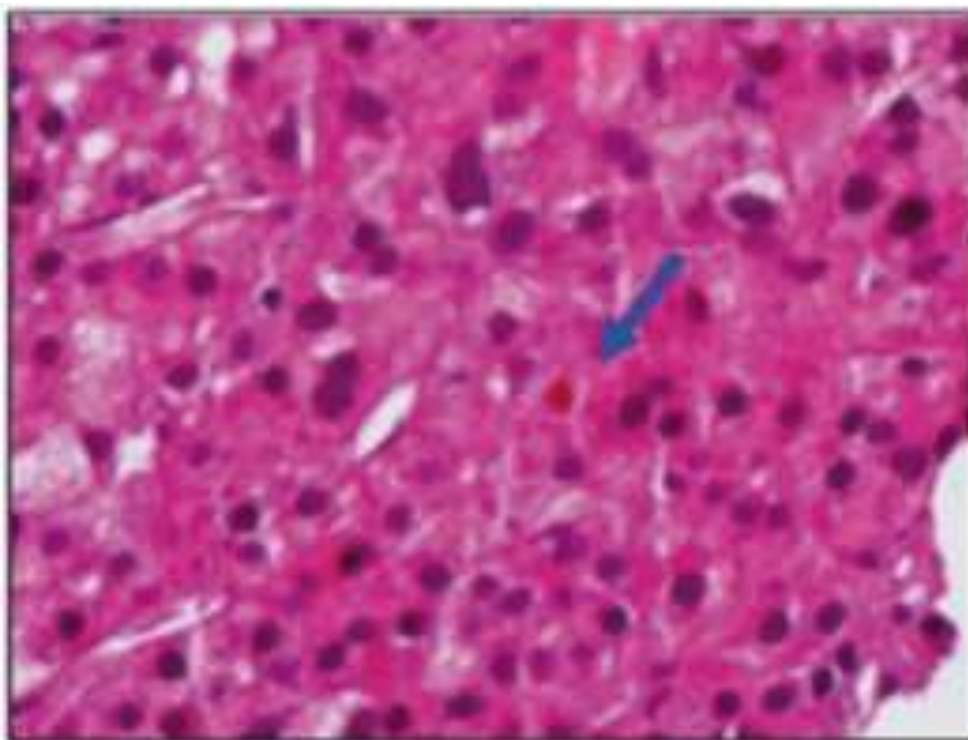


Figure13: aspect histologique du CHC après coloration HES, les rapports nucléocytoplasmiques sont augmentés et la densité cellulaire est élevée. La flèche indique la production de bile par les cellules tumorales

VII. Pronostic :

1. Comorbidités :

Dans notre série, 45 malades présentaient des comorbidités dominées par la présence d'obésité chez 11,5% et de cardiopathie chez 10,5%.

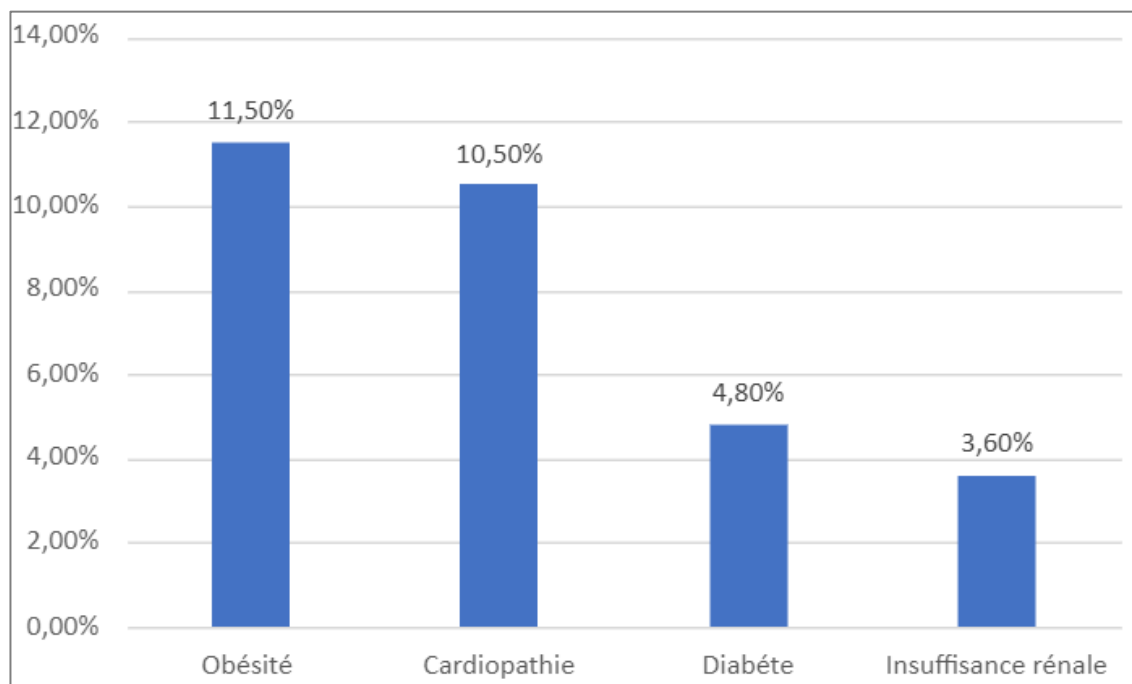


Figure 14: répartition des malades en fonction des comorbidités

2. Score de CHILD :

Le degré d'insuffisance hépatocellulaire a été évalué par la classification de Child Pugh

Ainsi dans notre série :

- 143 (soit 86,6%) ont été classés CHILD A
- 21 (soit 12,72%) classés CHILD B
- 1 patient classé CHILD C

Tableau 7 : répartition des patients selon le Child

Caractéristiques	pourcentage	nombre
Score de Child :		
Child A	86,66%	143
Child B	12,72%	21
Child C	0,6%	1

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

Dans notre série :

- 57,5% des patients ont été diagnostiqués à un stade précoce (stade A).
- 6,66% à un stade intermédiaire (stade B).
- 35,15% des malades à un stade évolué (stade C).
- 1% des cas diagnostiqués à un stade terminal (stade D).

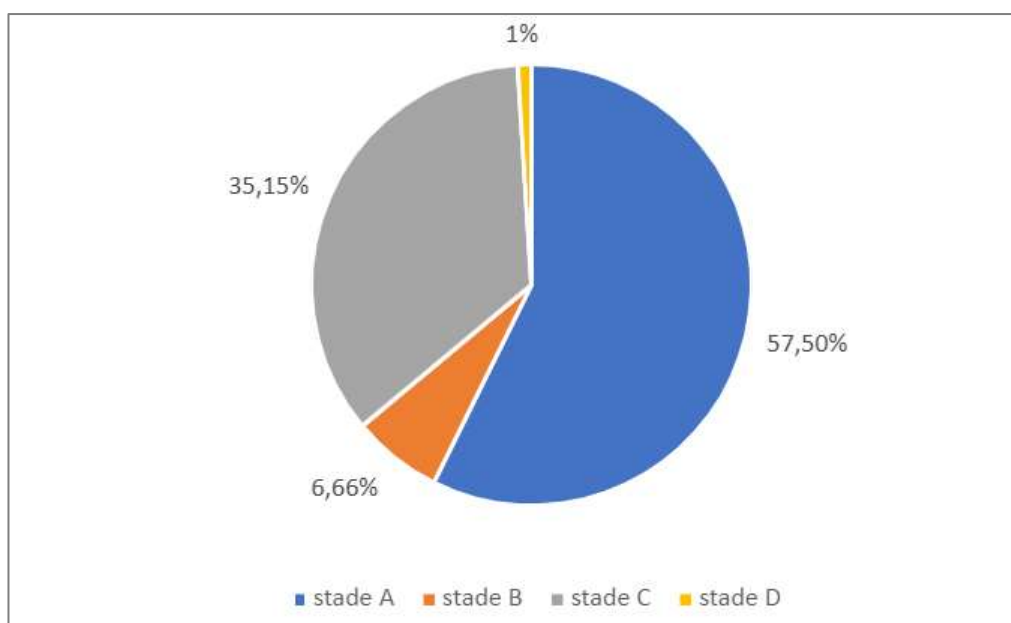


Figure 15 : répartition des patients en fonction de la classification BCLC

4. Score AFP :

Dans notre, 60.6 % des patients ont un score AFP>2 contre 39.39% avaient un score ≤2.

VIII. Traitement :

1. Traitement à visée curative

Parmi les 165 patients, seuls 35 patients (21,2%) ont eu un traitement curatif : 13 patients 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)

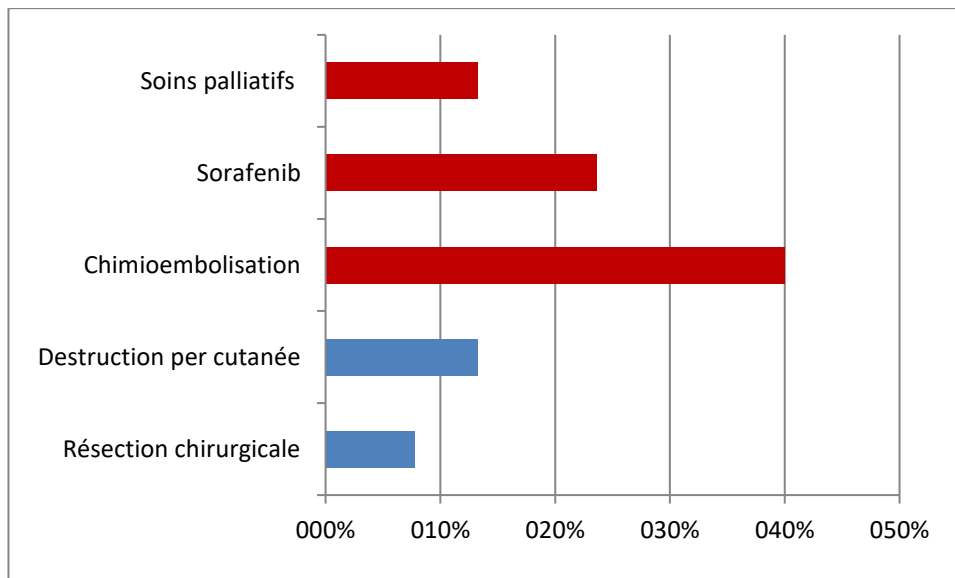


Figure 2 : différents moyens thérapeutiques intéressant les patients de notre série

1.1. Résection hépatique :

La résection hépatique a été réalisée chez 13 malades ayant tous un Child A5. L'étude anatomopathologique était en faveur d'un CHC fibrolamellaire dans 75% des cas. Les limites de résection sur toutes les pièces étaient saines mesurant 1,5 cm sur 5 pièces ; 0,5 sur 6 pièces et 0,3 cm sur 2 pièces. Nous avons noté un décès par choc hémorragique en post opératoire immédiat et une récurrence ganglionnaire à distance de la chirurgie.

1.2. Traitement percutané :

1.2.1. 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 [39].

Dans notre série, l'alcoolisation a été réalisée chez 13 patients ayant tous un nodule <3cm avec un Child A5 pour 3 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 était l'alcool 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.

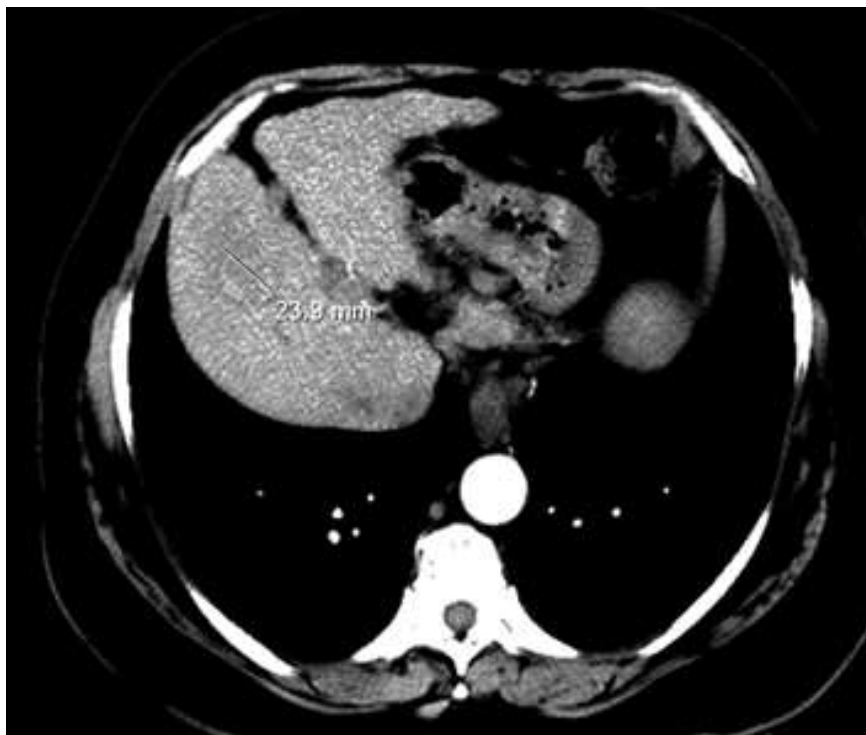


Figure 17: image de CHC du segment VIII au temps artériel avant l'alcoolisation



Figure 18: absence de vascularisation du CHC du segment VIII post alcoolisation

1.2.2. 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 [40].

Dans notre série, la radiofréquence a été réalisée chez 9 malades ayant tous un nodule <3cm avec un Child A5 pour 4 malades, A6 pour 3 malades et B7 pour 2 malades. Le nombre de séance a varié de 1 à 2 séances. Nous n'avons pas noté de complications immédiates en post radiofréquence.

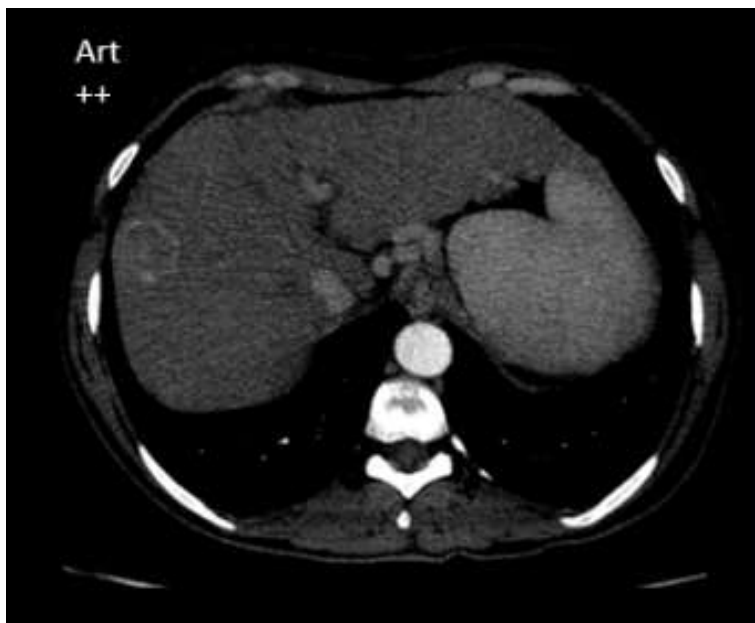


Figure 19: image de CHC du segment VII hyper vascularisée au temps artériel avant la radiofréquence



Figure 20: image de CHC du segment VII non vascularisée au temps artériel un mois après radiofréquence 2

2. Traitement à visée palliatif :

Les moyens thérapeutiques palliatifs utilisés dans notre série intéressent 130 malades (78,7%), sont dominés par la chimioembolisation dans 40% suivi par le NEXAVAR dans 23,6%, le traitement symptomatique chez 13,3% et la radiothérapie chez 3 malades.

2.1. Chimioembolisation lipiodolée :

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 [41].

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 [41].

Dans notre série, la chimioembolisation a été réalisée chez 66 malades soit 40%, lipiodolée pour tous les patients. L'agent de chimiothérapie utilisé était la doxorubicine. Le nombre de séance a varié de 1 à 5 séances. Le score ART a été calculé après la 1^{ère} séance de chimioembolisation dont 55,17% avaient un score ART entre 0 – 1,5 avant la deuxième séance et 44,8% avaient un score ART $\geq 2,5$. La réponse à la chimioembolisation était variable allant de la réponse partielle jusqu'à la réponse complète constatée chez un cas après 3 séances. Le syndrome post chimioembolisation fait de fièvre, nausée, anorexie et de douleur au niveau de l'HCDt était présent chez presque la moitié de nos patients, trois autres ont présenté des signes de défaillances hépatiques.



Figure 21: Cathétérisme hypersélectif de la branche alimentant le nodule de CHC



Figure 22: Captation du lipiodol mélangé à l'agent de chimiothérapie

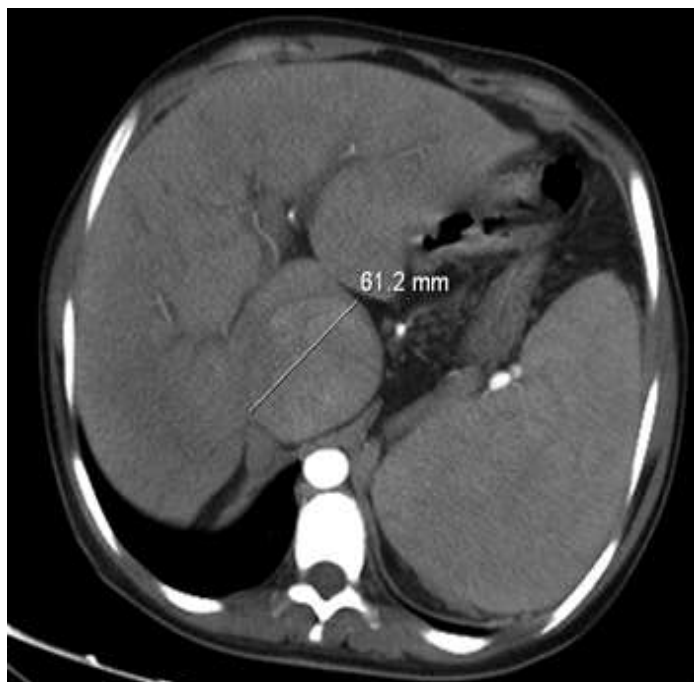


Figure 23: image de CHC du segment I au temps artériel avant la chimioembolisation



Figure 24: persistance de bourgeon tissulaire du CHC du segment I prenant le contraste au temps artériel après chimioembolisation

En analyse multivariée, le score de Child–Pugh avancé et l'augmentation des transaminases étaient associés à une survie réduite avec respectivement $p= 0,001$ et $p= 0,05$ tandis que la réponse radiologique était associée à une bonne survie avec $p=0,001$. C'est ce qui montre que le score ART a une valeur pronostique indépendante et devrait être prise en compte dans la stratégie thérapeutique avant la seconde chimioembolisation.

2.2. 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'angiogenèse) induisant un puissant effet antiprolifératif et anti–angiogénique [43].

Le Sorafénib était utilisé chez 23,6% (N=39), arrêté chez 11 cas en raison de l'apparition des effets indésirables notamment le syndrome main pied puis repris après résolution.

Tableau 8 : Caractéristiques des patients traités par Sorafénib

Caractéristiques des malades mis sous Sorafénib		Nombre de cas + pourcentage
localisation	unique	12(30,76%)
	multiples	27(69,23%)
Métastase au moment du diagnostique	Oui	31(79,48%)
	Non	8(20,51%)

2.3. La radiothérapie conformationnelle:

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 [44].

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.

2.4. Soins palliatifs :

Le traitement symptomatique intéressait 13,3% (N=22) des patients qui étaient au-delà de toutes ressources thérapeutiques.

IX. Evolution après traitement :

1. Survie :

La survie moyenne était de $18,18 \pm 16,28$ mois avec des extrêmes de 2 mois à 88 mois. La survie à 1 an et à 5 ans était respectivement de 61,8% et 24,2%

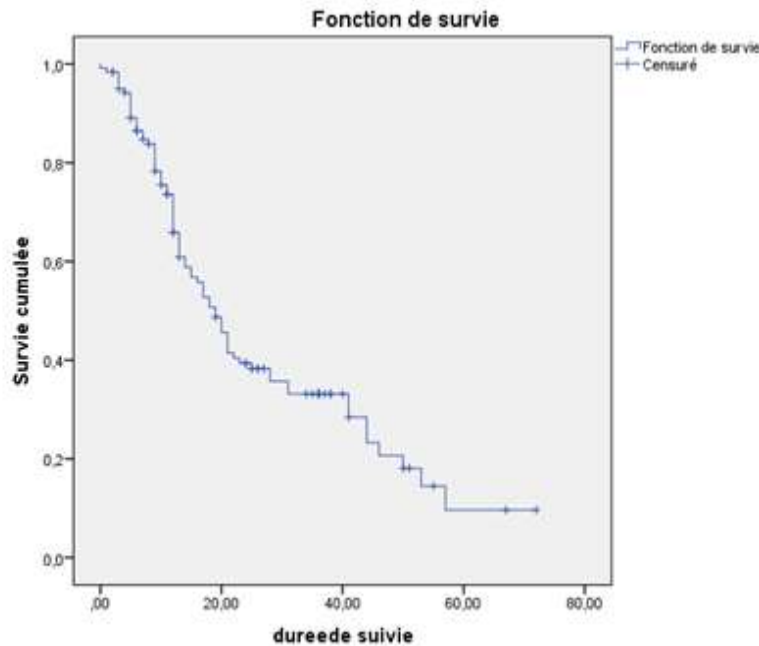


Figure 2 : courbe de survie des patients porteurs de CHC sur foie de cirrhose (durée de survie en mois)

2. Indicateur pronostic du décès :

Selon les critères RECIST modifiés: 56.4% (N 93) patients ont présenté une progression sur le plan imagerie, 19.39% (N 32) ont présenté une stabilisation et 24.2% (N 40) patients une réponse complète.

Les indicateurs pronostiques de décès étaient respectivement le Child avancé ($p < 0,0001$), la présence de métastases ($p = 0,001$), le taux d'AFP > 400 ng/ml ($p = 0,023$). Nous n'avons pas trouvé d'association significative entre le taux de décès et l'invasion du tronc porte.

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 [8]. 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 espagnols, 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 2021.

2. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen dans notre étude est de 62 ans [17 ; 8], ce résultat rejoint celui trouvé dans l'étude BRIDGE qui a révélé aussi une moyenne d'âge de 62 ans [7]. 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 [15]. L'étude algérienne de 2016 a également montré une moyenne d'âge de 64 ans et des extrêmes allant de 20 à 85 ans [11]. De la même manière, les études marocaines de Marrakech et de Meknès ont rapporté un âge moyen respectivement de 59 ans et 63,6 [17 ; 18].

3. Répartition selon le sexe :

Dans presque toutes les régions du monde, les hommes sont plus susceptibles à développer le carcinome hépatocellulaire que les femmes. Il est au cinquième rang en termes d'incidence chez les hommes et le septième cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes [8]. En 2017, Pratic et coll [17] 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. 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 [18].

Cependant, notre série a objectivé une prédominance féminine avec une fréquence à 54%. Ceci peut être expliqué en partie par l'augmentation de la prévalence du VHC [9] et de la NASH [10] chez les femmes plus que chez les hommes dans le contexte Marocain.

Tableau 9: comparaison de l'âge et du sexe ratio entre les séries

Age et sexe		Age	Sexe ratio (H/F)
Etude	ratio		
Tunisie 2012[15]		66,4 ans	1,7
Bridge 2015[7]	Amérique du Nord	62 ans	3,1
	Europe	65 ans	3,5
	Asie	59,7 ans	4,9
Algérie 2016[11]		64 ans	1,64
Marrakech [17]		59 ans	1,7
Notre série		62 ans	0,92

4. Les 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.

Il faut savoir que les patients avec un diagnostic d'hépatopathie stéatosique métabolique (NAFLD) ont un risque de développer le carcinome hépatocellulaire qui est le double des patients sans NAFLD. Le risque est augmenté pour le carcinome hépatocellulaire (CHC) (3x), le cancer de l'utérus, de l'estomac, du pancréas et du côlon [19]. L'incidence annuelle du CHC chez les patients avec NAFLD est basse, estimé à 0,5 pour 1000 personnes années, alors qu'elle est de 5 (10x plus) pour les patients avec une stéatohépatite métabolique (NASH) [20]. Ceci doit être mis en

perspective avec l'incidence du CHC en cas d'hépatite B qui est de 150 pour 1000 personne-années, soit 30 fois plus. Le problème épidémiologique vient que la prévalence de la NAFLD est énorme atteignant 25% de la population mondiale [20], soit environ 10x plus que la prévalence de la NASH et environ 20x plus que la prévalence de l'hépatite B chronique.

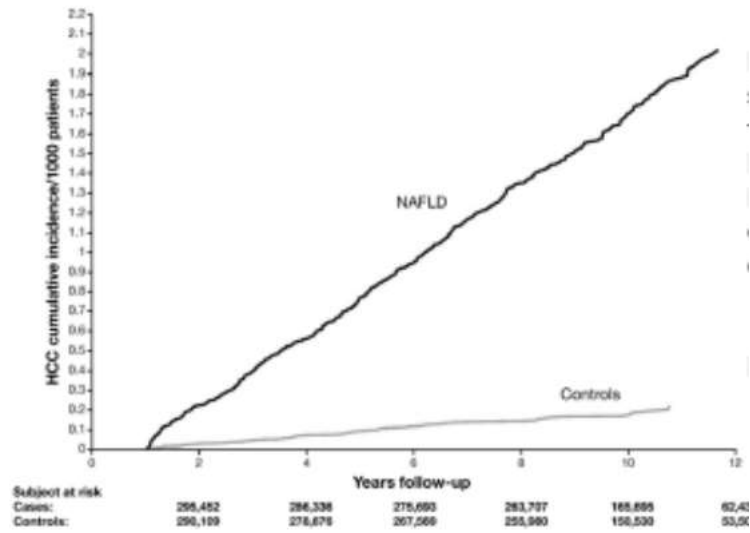


Figure 2 : incidence du CHC chez les patients porteurs de NAFLD

Dans notre série, les facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire étaient variés, dominés par le virus de l'hépatite B/C dans 68,4% et le syndrome métabolique dans 24,24%. Ces résultats sont différents de ceux rapportés dans l'étude BRIDGE qui a révélé une prédominance de l'éthylisme dans 34,26% suivi par l'hépatite virale B dans 30% puis l'hépatite virale C dans 29,3% des cas et le syndrome métabolique dans 6,33% [7] et de ceux rapportés dans une étude algérienne qui a objectivé 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% [11].

Tableau 10: Facteurs de risque de CHC selon différentes études

Etude		Nombre	Facteurs de risque			
			VHB	VHC	Ethylisme	NASH
Tunisie 2012[15]		111	25,7%	62,2%	5,4%	1%
BRIDGE 2015[7]	Amérique du nord	2326	20%	35%	36%	9%
	Europe	3673	8%	43%	41%	8%
	Asie	12031	62%	10%	25,8%	2%
Algérie 2016[11]		196	28,6%	44,7%	3,5%	1,2%
Marrakech 2017[17]		76	12,7%	18,2%	9,1%	1,8%
Meknès 2017[18]		20	30%	55%	0%	3%
Notre série		165	19,3%	47,8%	14,4%	24,24%

II. Données clinico-biologiques :

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 [8]. Compte tenu de la performance faible de l'AFP dans le diagnostic avec 60% de sensibilité et 80% de spécificité[12], 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.

Le dépistage du CHC chez les malades atteints de cirrhose (CHILD A/B) par échographie semestrielle est recommandé et permet de diagnostiquer le CHC à un stade accessible à un traitement à visée curative dans plus de 70 % des cas. Il a été récemment montré que le dépistage semestriel correctement réalisé chez les patients avec cirrhose virale permet d'améliorer la survie globale des patients de façon significative [12]. La détection précoce permet un accès plus fréquent à un traitement à visée curative avec un rapport coût-efficacité très favorable.

Dans l'étude tunisienne [15], 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% 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 [11], le syndrome tumoral était le plus fréquemment retrouvée dans 64,6 % des cas. Les complications de la cirrhose notamment l'hémorragie 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 [17], 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 [18], 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, le dépistage a permis la découverte de la tumeur chez 69%. Les autres signes révélateurs étaient 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 était retrouvée dans 3% 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 11 : Circonstances de découverte du CHC de différentes séries

série	Circonstance de découverte			
	Syndrome tumoral	Décompensation de la cirrhose	Dépistage	Fortuite
Tunisie [15]	38,6%	22,7%	18%	3,9%
Algérie [11]	64,6%	26%	20%	6,1%
Marrakech [17]	62%	28,36%	9%	–
Meknès [18]	57,5%	25%	10,2%	–
Notre série	22%	3%	69%	9%

2. Biologie

Aucun test biologique n'est spécifique du CHC [19]. 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. Une élévation de l'alpha-fœtoprotéine (AFP), même supérieure à 400 ng/ml, n'est pas suffisante pour poser le diagnostic de CHC, celle-ci pouvant être augmentée en cas de tumeurs germinales ou d'autres tumeurs digestives [21].

Dans notre étude, l'AFP a été dosées chez tous les patients. Elle variait entre 1,9 à 120560 ng/ml avec une médian de 32 ng/ml [6.5–345]. L'AFP était normale (taux inférieur à 10 ng/mL) dans 39,2% des cas. Elle s'élevait à plus de 400 ng/mL chez 28,3%. 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 12: 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*	277,1 7	–	–	32*[6.5– 345]

* médiane

III. Données radiologiques :

1. Échographie de dépistage:

Dans notre étude l'échographie abdominale a été effectuée chez tous nos malades.

2. Scanner / IRM :

- Le scanner hélicoïdal et l'IRM avec triple acquisition artérielle, portale et tardive sont les deux examens de référence ; le signe le plus évocateur de CHC est l'existence d'un nodule hypervascularisé au temps artériel précoce (wash-in) avec lavage (wash-out : hypodensité ou hypointensité par rapport au parenchyme hépatique non tumoral) à la phase portale ou à la phase tardive par rapport au parenchyme non-tumoral [21] ; cet aspect correspond à des nodules « déportalisés » ayant un apport artériel exclusif ; cette diminution du rehaussement au temps portal par rapport au foie non-tumoral est à distinguer d'une simple diminution du signal par rapport au temps artériel, qui peut être observée dans presque toutes les tumeurs hépatiques bénignes et malignes.
- L'IRM semble être légèrement supérieure au scanner en termes de sensibilité pour la détection et la caractérisation des nodules, permettant notamment de distinguer nodule de régénération et nodule cancéreux [22].
- Le diagnostic de CHC peut être retenu pour les nodules de diamètre supérieur à 1 cm si, lors de l'exploration par une technique d'imagerie en coupe avec injection de produit de contraste et acquisition en 4 phases (scanner ou IRM), l'aspect est typique de CHC (nodule hypervascularisé à la phase artérielle avec wash-out à la phase portale ou à la phase tardive). Si l'aspect n'est pas typique, on peut soit explorer le nodule avec l'autre

technique d'imagerie, soit réaliser une biopsie. Les nodules de diamètre ne dépassant pas 1 cm doivent être surveillés par échographie (et/ou TDM ou IRM) tous les 3 mois. S'il n'y a pas d'augmentation du diamètre avec un recul de 2 ans, on peut revenir à la périodicité habituelle de la surveillance échographique [21].

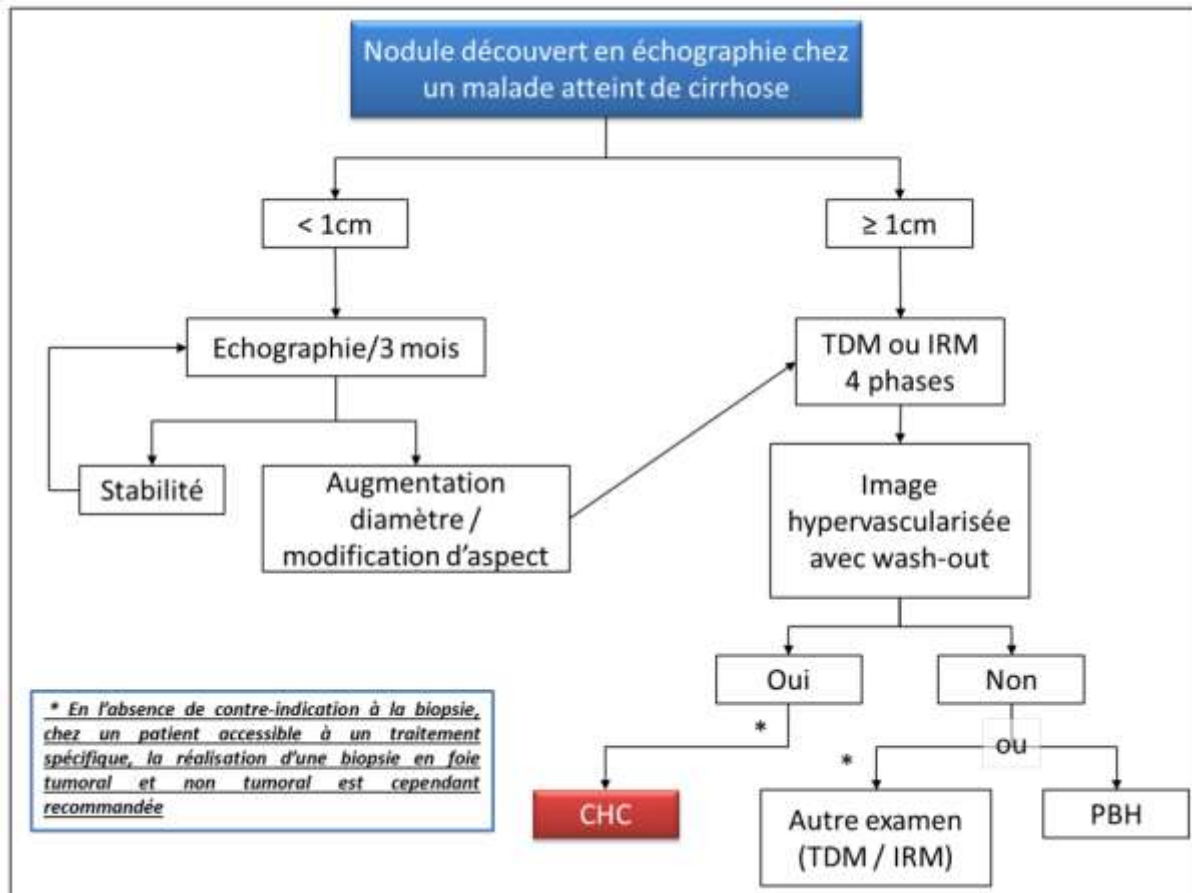


Figure 26: algorithme du diagnostic du CHC [21]

Dans notre étude l'échographie abdominale a été effectuée chez tous nos malades. Le diagnostic a été posé par l'angio-TDM seule dans 70% et à l'association de l'angio-TDM et l'angio-IRM dans 18 % contre 7,27% de confirmation histologique.

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 [27]. 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 [27]. 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 13: sensibilité de la TDM et revue de littérature[27]

séries	N° de patient/ N° des lésions	Sensibilité pour les lésions<1cm	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 14: sensibilité de la IRM et revue de littérature[27]

séries	N° de patient/ N° des lésions	Sensibilité pour les lésions<1cm	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 26 patients (15,8%).

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.

3. L'échographie de contraste :

L'échographie de contraste est le plus récent des examens permettant de caractériser la vascularisation d'un nodule. Sa sensibilité pour dépister l'hypervascularisation à la phase artérielle est supérieure à celle du scanner [23]. La cinétique du washout en échographie de contraste est d'autant plus lente que le CHC est bien différencié. Cependant, des cholangiocarcinomes peuvent avoir en échographie Sonovue une dynamique de remplissage et de lavage identique à celle d'un CHC [24]. De ce fait, l'échographie avec produit de contraste n'est pas recommandée pour le diagnostic non invasif de CHC. Par ailleurs, l'échographie de contraste est peu accessible et n'est pas adaptée au bilan d'extension du fait de son incapacité à étudier l'ensemble du foie. Par définition, un wash-out suppose l'existence d'une hypervascularisation à la phase artérielle, qui peut être fugace et survenir entre 15 et 30 secondes après le début de l'injection intraveineuse. Cependant les nodules hypodenses à toutes les phases sont a priori des macronodules cirrhotiques, qui doivent être particulièrement surveillés en raison de leur risque de transformation en CHC. Une étude ayant comporté un suivi longitudinal rapporte l'apparition d'une prise de contraste dans 60 % des cas [25].

4. TEP- scan :

Le TEP-scan 18F-FDG et/ou choline n'ont pas leur place dans le diagnostic du CHC. En effet, la captation du FDG-PET est observée dans moins de 40% des cas et la plupart des CHC bien différenciés sont négatifs. Un autre traceur, la 11C-choline, pourrait être utile pour détecter des tumeurs bien différenciées. Cependant, le taux global de détection de la TEP/CT est inférieur à celui de la TDM et de l'IRM [26].

IV. Données histologiques :

La biopsie est utile au diagnostic [21]. En son absence, il a été constaté un pourcentage non négligeable de patients transplantés « pour un très probable CHC de moins de 2 cm » sans tumeur retrouvée à l'analyse de l'explant hépatique [28]. D'autre part, un certain nombre de nodules correspondent, après examen histologique, à des nodules hépatocytaires bénins, à des lésions non hépatocytaires (hémangiomes, cholangiocarcinomes) ou à des formes mixtes (hépatocholangiocarcinomes) ; enfin, la cirrhose est un état pré-néoplasique où se développent des nodules cirrhotiques dont certains, les nodules dysplasiques, ont un potentiel certain de malignité, et dont le sous-typage histologique (bénins, dysplasiques de bas ou haut grade de malignité) est important pour la prise en charge. La co-existence possible de CHC et de cholangiocarcinome sur foie cirrhotique peut conduire à réaliser des biopsies sur plusieurs nodules chez le même patient si ceux-ci ont des comportements différents en imagerie.

La biopsie est utile pour la caractérisation des tumeurs à vise thérapeutique. La caractérisation des tumeurs devient un élément indispensable pour la prise en charge. En effet, de plus en plus de données montrent que les CHC sont des tumeurs très hétérogènes au niveau anatomo-pathologique et moléculaire, pouvant définir des sous-types histologiques et avec des profils d'expression génétique qui permettent d'établir des classifications transcriptomiques du CHC [29]. Récemment un groupe français a proposé une classification en 6 sous-types basée dans des critères cliniques, histologiques, génétiques et moléculaires [30]. L'ensemble de ces connaissances permettront dans un futur proche un diagnostic plus précis et une stratégie thérapeutique adaptée à chaque groupe de patient. Dès maintenant, il semble raisonnable qu'un échantillon de la tumeur et du foie non-tumoral soit

disponible chez tous les patients susceptibles de recevoir un traitement.

En pratique, une biopsie « négative » n'élimine pas le diagnostic de CHC. Selon les recommandations de l'AASLD, les biopsies des nodules de petite taille doivent être examinées par des anatomopathologistes experts. En cas de biopsie négative d'un nodule suspect, une deuxième biopsie doit être envisagée. Après deux biopsies négatives les malades doivent être suivis par échographie et/ou scanner ou IRM tous les 3 à 6 mois jusqu'à ce que le nodule disparaisse, augmente de taille ou remplisse les critères diagnostiques de CHC ; si le nodule augmente de taille et reste atypique, une nouvelle biopsie est recommandée [21].

Dans notre série, le diagnostic du CHC était basé sur l'histologie, pour les cas douteux et atypique sur l'imagerie, chez 12 patients : Neuf patients avaient un CHC bien différencié (grade I et II).

Tableau 15: données histologiques selon la littérature

séries	Nombre	Nombre de PBH	GI	GII	GIII	GIV
Tunisie 2012 [15]	111	8	50%	50%	–	–
Algérie 2016 [11]	196	73	1,4%	72,6%	26%	–
Marrakech 2017[17]	76	–	–	–	–	–
Notre étude	165	12	7	2	3	–

V. Le pronostic :

1. Score de Child Pugh

L'évaluation de la gravité de la cirrhose de nos patients se basait sur le score de Child-Pugh, Ainsi dans notre série : 27% ont été classés A5 ; 34% classés A6 ; 21% classés B7 ; 8% classés B8 ; 8% classés B9 et 1 seul cas classé C12 contre 47,2% classé CHILD A ; 20,1% classés CHILD B et 23,6% dans l'étude BRIDGE [7].

Tableau 16: classification Child Pugh des patients dans la littérature

Séries		Nombre	Child Pugh		
			A	B	C
Tunisie 2012[15]		111	37,9%	45,1%	17%
BRIDGE 2015[7]	Amérique du nord	2326	71%	23%	6%
	Europe	3673	72%	25%	3%
	Asie	12031	86%	12,5%	1,5%
Algérie 2016[11]		196	47,2%	29,1%	23,6%
Marrakech 2017[17]		76	20%	31%	38,1%
Notre étude		165	86,6%	12,7%	1%

Contrairement aux autres tumeurs solides, pour lesquelles la décision thérapeutique est prise en fonction de la classification TNM, il n'y a pas de classification pronostique consensuelle pour le CHC. De nombreuses classifications ou scores ont été proposés (Okuda, BCLC (qui est plus un algorithme thérapeutique qu'un score pronostique), CLIP, GRETCH, TNMAJCC...) mais les études les comparants ont donné des résultats discordants. Même si la classification BCLC est souvent mise

en avant dans les recommandations internationales, elle comporte certaines imperfections en particulier en situation palliative où les classes B et C regroupent des malades et des tumeurs de pronostics différents [21].

2. Classification BCLC :

Dans notre série, 57.5% des patients ont été diagnostiqués à un stade précoce (stade A) contrairement à la série tunisienne et algérienne.

Tableau 17: classification BCLC des patients selon la littérature

Séries		Nombre	BCLC			
			A	B	C	D
Tunisie 2012[15]		111	15,8%	18,8%	33,5%	31,7%
BRIDGE 2015[7]	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[11]		196	25,3%	25,9%	25,9%	22,8%
Marrakech 2017[17]		76	13,1%	10,5%	21%	50%
Notre étude		165	57,5%	6,66%	35,15%	1%

VI. Les modalités thérapeutiques :

La décision de la stratégie thérapeutique chez nos patients était retenue en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ou en staff des masses hépatiques et tenait compte des moyens disponibles. La discussion se fait à partir de 2 critères principaux, l'extension tumorale et l'état anatomique et fonctionnel du foie non tumoral. D'autre part, les indications de résection, destruction percutanée et CE sont limitées aux malades en bon état général (OMS 0-1) et celles des traitements systémiques aux malades en état général « conservé » (OMS ≤ 2). Un diagramme d'aide à la décision thérapeutique prenant en compte ces différents paramètres est proposé [21].

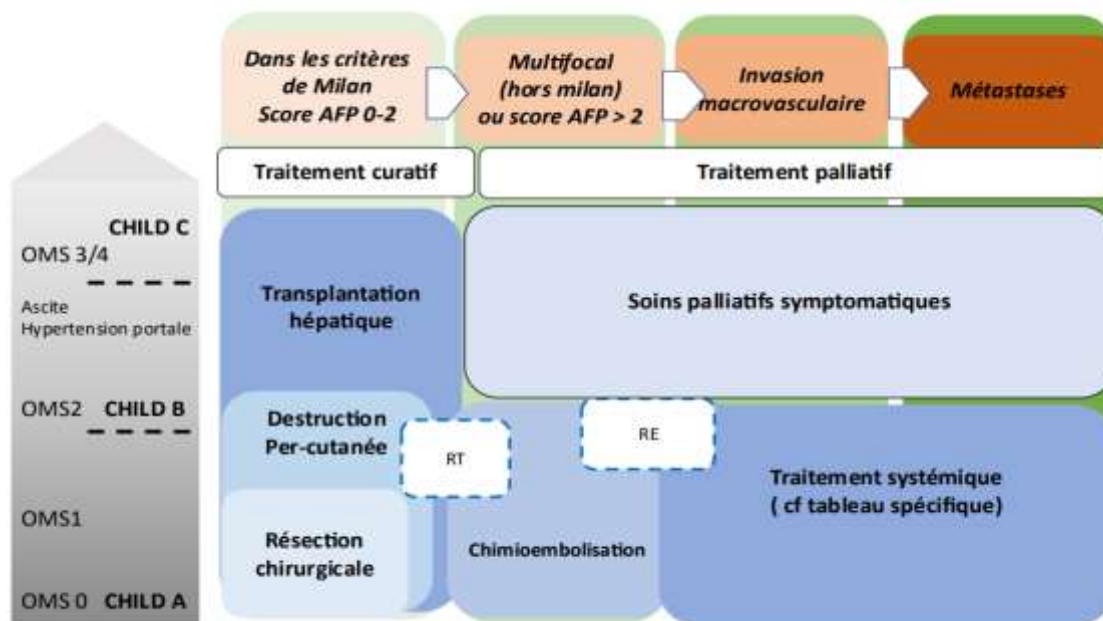


Figure 27 : Diagramme d'aide à la décision thérapeutique

Parmi les 165 patients recrutés, seuls 21,2% (N=35) des patients ont eu un traitement curatif : 7,8% (N=13) ont eu une résection hépatique (RH) et 13,3% (N=22) ont bénéficié d'une destruction percutanée (DP) par alcoolisation et radiofréquence. Le traitement palliatif par chimio-embolisation intra artérielle lipiodolée (CEL) concernait 66 patients (40%), Sorafenib 39 malades (23,6%), la radiothérapie (RTT) 3 malades et le traitement symptomatique 22 patients (13,3%).

Tableau 18: les moyens thérapeutiques du carcinome hépatocellulaire des différentes séries

Etude		Nombre	Traitement						
			Curatif			Palliatif			
			TH	RH	TP	CEL	RTT	SORAFENIB	SYMPTOMATIQUE
BRI-DGE 2015 [7]	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[11]		196	1%	7,6%	10,7%	31,37%	–	13,7%	18,87%
Notre étude		165	0%	7,8%	13,3%	40%	2%	23,6%	13,3%

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. L'indication consensuelle au niveau international est le CHC strictement localisé au foie, soit unique et mesurant de 2 à 5 cm de diamètre, soit sous forme de 2 ou 3 nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre, en l'absence de thrombose portale ou hépatique, y compris segmentaire (= critères de Milan = « petit CHC ») [21]. Au Maroc, plusieurs facteurs entravent l'essor de la greffe du foie notamment la quasi absence de donneurs.

1.2. Résection hépatique :

Pour les CHC sur cirrhose, la résection hépatique est discutée chez les patients ayant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et en tenant compte du degré d'hypertension portale [31]. Le volume du futur foie restant doit représenter au moins 40% du volume hépatique total. Lorsqu'une hépatectomie droite est envisagée, celle-ci ne doit être réalisée que si une embolisation portale droite préalable a hypertrophié le foie gauche. Dans ces conditions, la mortalité post-opératoire est < 5 %, et les taux à 5 ans de survie globale et sans récurrence sont respectivement d'environ 50 % et 30 % [31]. Du fait de l'amélioration du bilan pré-opératoire, de la technique chirurgicale et du contrôle de la maladie hépatique sous-jacente, des séries récentes ont rapporté un taux de survie sans récurrence à 5 ans de 65 % voire plus [32].

Tableau 19: complications post résection hépatique des différentes séries

Séries	Nombre de RH	Décès à 3mois	Récidive à 5ans	Progression tumorale
ALGERIE [11]	15	1	5	4
MARRAKECH [17]	3	1	1	–
NOTRE SERIE	13	2	1	2

1.3. Radiofréquence :

C'est une alternative à la chirurgie ; méthode simple et habituellement bien tolérée, elle a l'avantage de préserver le parenchyme non tumoral. Un traitement par radiofréquence monopolaire est envisageable si la tumeur mesure moins de 3 cm, est accessible à la ponction sous échographie ou scanner, et se situe à distance du hile et des grosses voies biliaires. Une anastomose bilio-digestive ou une ascite importante sont des contre-indications. Les durées de survie les plus longues sont observées chez les malades en rémission complète après traitement d'un CHC ≤ 3 cm de diamètre [33].

Dans notre série, parmi les 9 patients traités par radiofréquence : 9/9 patients ont eu une réponse satisfaisante avec une survie à 1 an 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 20: Survie des patients traités par traitement chirurgical vs radiofréquence dans notre série

survie	1 an	5 an
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 [21].

Dans notre série, parmi les 13 patients traités par alcoolisation : 13/13 patients ont eu une réponse satisfaisante avec une survie à 1 an 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 dû la petite taille de l'échantillon.

Tableau 21: Survie des patients traités par traitement radiofréquence vs alcoolisation

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

VII. Traitements palliatifs :

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 la thérapie systémique. D'autres traitements ont montré des résultats très encourageants (radiothérapie conformationnelle, radio-embolisation...).

1. Chimioembolisation :

Le traitement par chimio-embolisation concernait 40% des cas de notre série contre 35% dans l'étude BRIDGE et 31,3% dans la série algérienne. Nos patients étaient répartis en deux groupes selon le score ART : score ART entre 0 – 1,5 avant la deuxième séance chez 55,17% et un score ART $\geq 2,5$ chez 44,8%. En analyse multivariée, le score de Child-Pugh avancé et l'augmentation des transaminases étaient associés à une survie réduite avec respectivement $p= 0,001$ et $p= 0,05$ tandis que la réponse radiologique est associée à une bonne survie avec $p=0,001$. C'est ce qui montre que le score ART a une valeur pronostique indépendante et devrait être prise en compte dans la stratégie thérapeutique avant la seconde chimioembolisation. Notre étude rejoint l'étude de Sieghart et al [34] qui ont constaté que l'absence de réponse radiologique et la détérioration de la fonction hépatique (définie comme une augmentation de l'AST $> 25\%$ et/ou une augmentation du score de Child-Pugh) après la première chimioembolisation étaient associées à un pronostic sombre.

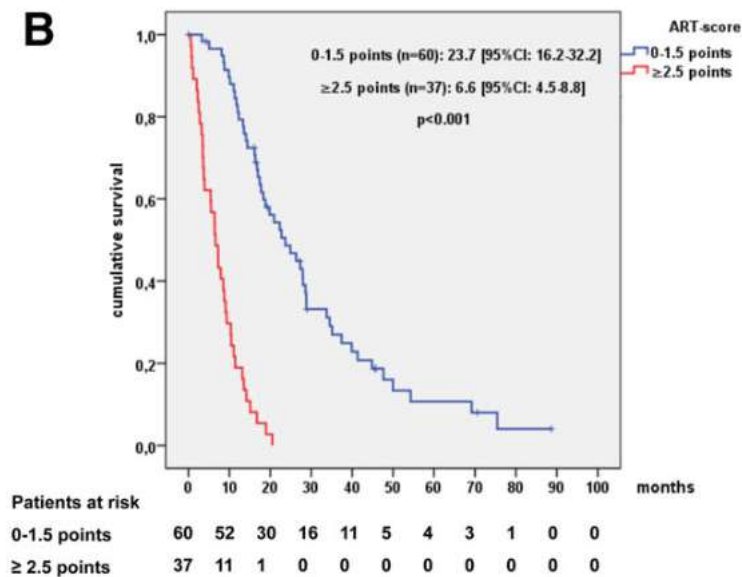


Figure 28 : survie des deux groupes (scores ART entre 0–1,5 points, et score ART supérieur à 2,5 points) [34]

Par contre Selon Terzi et al [35], il n'y avait pas de relation claire entre le score ART et la survie des deux groupes (ART entre 0–1,5 contre $\geq 2,5$). Le score ART n'a pas été trouvé pour fonctionner comme un outil pour guider le retraitement par une seconde chimioembolisation. Seule l'augmentation du score Child était un prédicteur indépendant d'une survie plus courte.

2. Thérapie ciblée :

Les résultats de l'étude de phase III comparant l'association de l'atézolizumab 1200 mg toutes les 3 semaines (immunothérapie anti-PD-L1) et du bévacicumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines (anticorps monoclonal ciblant le VEGF) au traitement par sorafénib ont été publiés en 2020 [36]. Les patients inclus avaient un état général conservé (OMS 0/1) et un score de CHILD A. L'association montre un bénéfice significatif en survie globale (19.2 vs 13.4 mois, HR 0.66, $p < 0.0009$), en survie sans progression (6,9 contre 4,3 mois, HR 0,65, $p=0.0001$) en taux de réponse selon RECIST 1.1 (30 % vs 11). Le pourcentage d'effets indésirables de grade ≥ 3 imputables

au traitement sont similaires entre les 2 bras (43 vs 46%), néanmoins les effets imputables à la combinaison (HTA, protéinurie, cytolyse) ont un impact moindre sur la qualité de vie et de ce fait, le temps à détérioration de la qualité de vie est significativement allongé par l'association atezolizumab-bévacizumab. L'analyse des résultats met en exergue un risque accru de saignement par hypertension portale sous bévacizumab (11 % vs 2 % de saignement par rupture de varices œsophagiennes).

Dans notre série, seul le Sorafenib a été proposé chez 23,6% des cas de notre série contre 10,3% dans la série BRIDGE et 13,7% dans la série algérienne. Dans l'étude Cheng et al [37], le Lenvatinib n'était pas inférieur au Sorafénib en termes de survie globale dans le carcinome hépatocellulaire avancé non traité. La survie médiane sans progression du Lenvatinib était plus longue que celle du Sorafénib. Temps médian jusqu'à progression était de 8.9 mois (IC à 95 % 7.4-9.2) pour les patients du groupe Lenvatinib contre 3.7 mois (3.6-5.4) pour patients du groupe Sorafénib.

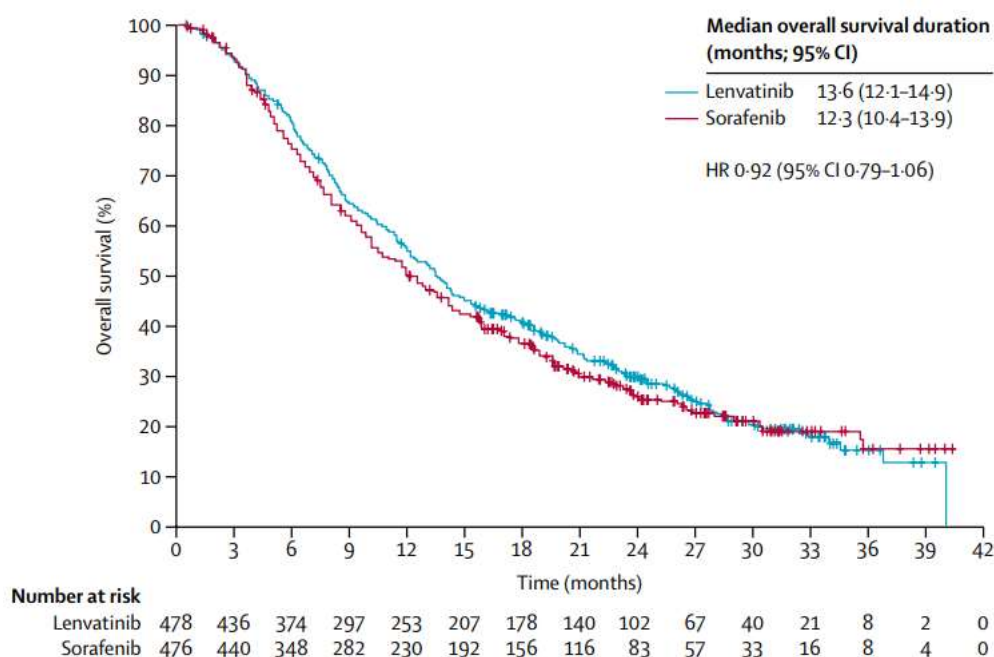


Figure 29 : Résultats de survie globale dans le bras Lenvatinib vs Sorafenib [37]

3. Soins palliatifs :

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.

CONCLUSION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la tumeur primitive du foie la plus fréquente. Il constitue la deuxième cause de cancer chez l'homme et la troisième chez la femme en Afrique.

Son incidence annuelle sur la cirrhose est d'environ 5%, et cette incidence est en augmentation en raison de l'émergence de l'hépatopathie stéatosique métabolique.

Malgré tous les progrès thérapeutiques, 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.

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 : Plus de la moitié de nos patients sont décédés à la fin de l'étude, la moitié des décès était liée 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. Dans notre étude seuls 21,2% patients ont eu un traitement curatif et plus de la moitié de nos patients sont décédés à la fin de l'étude.

Le vrai traitement du CHC est préventif reposant sur la prévention de la consommation excessive de l'alcool, la vaccination contre l'hépatite virale B, la prévention de l'HVB et HVC grâce à une éducation sanitaire, ainsi que le dépistage des hépatopathies et leur traitement.

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 :

Passe 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 [38].

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 les stratégies de prévention sont indispensables notamment par des contrôles échographiques réguliers.

RESUMES

Résumé

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la tumeur primitive du foie la plus fréquente. Les facteurs de risque sont variés dominés par le virus de l'hépatite B et C avec émergence de l'hépatopathie stéatosique métabolique (NAFLD) comme facteur multipliant par 3 le risque du carcinome hépatocellulaire. La démarche diagnostique du CHC est différente selon l'existence ou non d'une cirrhose hépatique sous-jacente. Malgré tous les progrès thérapeutiques, seulement 30% des patients peuvent bénéficier d'un traitement curatif. Dans tous les autres cas, le traitement est palliatif. La chimioembolisation lipiodolée (CEL) est une option thérapeutique de première ligne des CHC évolués. La prise en charge du CHC est difficile dans notre contexte vu le retard diagnostic et les moyens thérapeutiques restreints en l'absence d'une stratégie nationale de greffe du foie au MAROC. L'objectif principal de notre étude est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, diagnostic et thérapeutiques ainsi qu'évaluer leurs résultats dans notre formation.

Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective et prospective portant sur des patients atteints de carcinome hépatocellulaire sur foie de cirrhose diagnostiqué au service d'hépto-gastro-entérologie du CHU Hassan II de Fès entre janvier 2009 et novembre 2021. L'étude a porté sur les caractéristiques épidémiologique, clinique, données de l'imagerie, l'histologie ainsi que les options thérapeutiques et leurs résultats. Le diagnostic de CHC était posé selon les critères non invasifs de l'EASL avec recours à l'histologie pour les cas douteux. Le degré d'insuffisance hépatocellulaire était évalué par le score de Child. Concernant la chimioembolisation lipiodolée, le score ART (Assessment for Retreatment with TACE) a été utilisé pour sélectionner les patients éligibles à une seconde chimioembolisation. La réponse au

traitement a été évaluée après 4 semaines par une imagerie selon les critères RECIST modifiés. La saisie et l'analyse des résultats ont été effectuées avec le logiciel Statistique Package For Social Science (SPSS version 20) pour Windows. **Résultats** : Sur 165 malades atteints de carcinome hépatocellulaire sur foie de cirrhose, l'âge moyen était de 62 ans [17 ; 86] avec une prédominance féminine (sexe ratio F/H=1.14). L'étiologie de la cirrhose était post virale B et C dans 67,6% (N 111) tandis que chez 24,24% (N 40) une NASH (Non Alcoolic Steato Hepatitis) a été retenue. Le dépistage a permis la découverte de la tumeur dans plus de la moitié des cas (69%). Le taux d'alpha foetoprotéine (AFP) était positif chez 66% (N=109). Le score de Child était $\geq$ B7 dans 13,3% (N 22) des cas. Le diagnostic positif était basé sur des critères morphologiques dans 88,4% (N 146). Dans les autres cas, il était basé sur l'histologie. Seuls 21,2% (N=35) patients ont eu un traitement curatif. Les autres moyens palliatifs intéressaient 78,7% (N=130) des cas. La durée moyenne de survie dans notre série était de $18,18 \pm 16,28$ mois. La survie médiane à 1 an et à 5 ans étaient respectivement de 61,8% et 24,2% (figure 2). Les indicateurs pronostiques de décès étaient respectivement le Child avancé ($p < 0,0001$), la présence de métastases ($p = 0,001$), le taux d'AFP > 400 ng/ml ($p = 0,023$).

Conclusion :

Notre étude confirme que le CHC reste un cancer de mauvais pronostic. Plus des deux tiers des patients de notre série sont décédés à la fin de l'étude.

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver tumor with a high mortality rate. The risk factors are varied dominated by the hepatitis B and C virus with the emergence of the non alcoholic fatty liver disease (NASH) as a factor multiplying by 3 the risk of hepatocellular carcinoma. The diagnostic approach for HCC is different depending on whether or not there is underlying hepatic cirrhosis. Despite all the therapeutic progress, only 30% of patients can benefit from a curative treatment. In all other cases, the treatment is palliative. Lipiodol chemoembolization (CEL) is a first-line treatment option for advanced HCC. The management of HCC is difficult in our context given the delayed diagnosis and the limited therapeutic means in the absence of a national liver transplant strategy in MOROCCO. The main objective of our study is to describe the epidemiological, clinical, diagnosis and therapeutic characteristics as well as to evaluate their results in our department.

Methods:

This is a retrospective and prospective study of patients with hepatocellular carcinoma on liver cirrhosis diagnosed in the hepato-gastroenterology department of the university hospital center Hassan the second in Fez between January 2009 and November 2021. The study has focused on the epidemiological and clinical characteristics, imaging data, histology as well as the therapeutic options and their results. The diagnosis of HCC was made according to the non-invasive criteria of the EASL with recourse to histology for doubtful cases. The degree of hepatocellular insufficiency was assessed by the Child score. Regarding lipiodol chemoembolization, the ART score (Assessment for Retreatment with TACE) was used to select patients for a second chemoembolization. The response to treatment was assessed after 4 weeks by imaging according to the modified RECIST criteria. Data entry and analysis were

performed using the Statistical Package For Social Science (SPSS version 20) software for Windows.

Results:

Of 165 patients with hepatocellular carcinoma on liver cirrhosis, the average age was 62 years [17; 86] with a female predominance (sex ratio F/M=1.14). The etiology of cirrhosis was post viral B and C in 67.6% (N 111) while in 24.24% (N 40) NASH (Non Alcoholic Steato Hepatitis) was retained. Screening led to the discovery of the tumor in more than half of the cases (69%). The alpha fetoprotein (AFP) level was positive in 66% (N=109). Child's score was $\geq$ B7 in 13.3% (N 22) of cases. The positive diagnosis was based on morphological criteria in 88.4% (N 146). In the other cases, it was based on histology. Only 21.2% (N=35) patients had a curative treatment. The other means concerned 78.7% (N=130) of the cases. The average survival time in our series was 18.18 ± 16.28 months. Median 1-year and 5-years survival were 61.8% and 24.2%, respectively (Figure 2). The prognostic indicators of death were respectively the advanced child ($p < 0.0001$), the presence of metastases ($p = 0.001$), the AFP level > 400 ng/ml ($p = 0.023$).

Conclusion:

Our study confirms that hepatocellular carcinoma remains a cancer of poor prognosis. More than two-thirds of our patients died at the end of the study.

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.

والمرضى والأساليب

هذه دراسة استرجاعية وصفية على مدى 12 سنوات (ابتداء من شتتبر 2009 إلى غاية نونبر 2021)، 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 ± 14.54 مع غلبة الإناث (نسبة الجنس 0.92). شكلت العدوى الفيروسية C عامل الخطر السائد (47%). تم اكتشاف المرض أساسا بمناسبة ألم في الجانب الأيمن للبطن. واستند التشخيص في 69% 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" وب سبعة ، 5% ب ثمانية ، 8% ب تسعة و 1% س إثنى عشر

استعمل العلاج الشافي في 21.2% فقط : 13 خضعوا لاستئصال الكبد، 13 لاستعمال الكحول عن طريق الجلد، 9 للتردد الإشعاعي في حين أن العلاج الملطف عرض بنسبة 78.5%: 66 من المرضى تلقى تشيمومبوليزاتيون، 39 العلاج الكيميائي سورافينيب ، 13 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: 75 مريض على قيد الحياة في نهاية الدراسة ضد 32 من مرض متوفي. 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

Fiche d'exploitation :

1 – Profils épidémiologique du patient :

- Nom et prénom :
- IP du patient.....
- Age :.....
- Sexe :.....
- Niveau socio-économique : bas moyen haut
- Tél :.....

2 – Facteurs du risques :

- Hépatite virale B : oui non
- Hépatite virale C : oui non
- Consommation d'Alfatoxine B : non oui
- Consommation d'Alcool : oui non Si oui, dose : durée :
sevré : oui non
- Stéatose dysmétabolique : surpoids : oui non
Diabète : oui non
Hypertriglycémie : oui non
Hypercholestérolémie : oui non
Hyperuricémie : oui non
- Hémochromatose : oui non
- Hépatite auto immune : oui non
- Cirrhose biliaire primitive : oui non
- Cholangite sclérosante primitive : oui non
- Déficit en alpha 1 antitrypsine : oui non
- Maladie de WILSON : oui non

3- Circonstance de découverte de la maladie

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

4- Signes généraux initiaux

OMS :...

Ictère

Syndrome œdémateux : oui non

IMC

5- Signes physiques initiaux:

- Astérixis
- Angiomes stellaires
- CVC
- Bord inférieur tranchant
- HMG
- SMG
- ascite

- Hypogonadisme
- Ganglion de Troisier : oui non

6- Bilan Biologique :

- + Bilan hépatique : BT BC PAL GGT GOT
GPT.....
- + Taux de prothrombine:
- + INR :
- + Facteur V :
- + UREE : CREAT : NA⁺ : K⁺ :
- + Albumine :
- + Protide :
- + Cholestérol :
- + NFS: hb.....GB.....PLQ.....
- + Glycémie à jeun:
- + Calcémie :
- + Alpha foetoprotéine :
- + VHB : VHC :
- + EPP :
- + Bilan auto immunité :

7- Imagerie du CHC :

- Echo abdominale :
 - Nodule : nombre taille échogénécité localisation
 - Tronc porte :
 - ADPs :
 - Ascite :

- Scanner avec injection de PCI avec trois temps :

Image radiologiquement caractéristique : oui non

Si non : nombre taille localisation

Tronc porte

- IRM avec injection du gadolinium avec trois temps :

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
- ✓ 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
 - Complications
- Alcoolisation per cutanée
 - Indication
 - Type d'Alcool
 - Dose totale
 - Nombre de séance
 - Complications
- Radiofréquence
 - Indication
 - Nombre de séance
 - Complications

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.....

Child Pugh

	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28-35	< 28
INR	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
TP	> 50%	40-50%	< 40%
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)

Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points:
Child-Pugh A (5-6 points): survie à 1 an de 100%
Child-Pugh B (7-9 points): survie à 1 an de 80%
Child-Pugh C (10-15 points): survie à 1 an de 45%

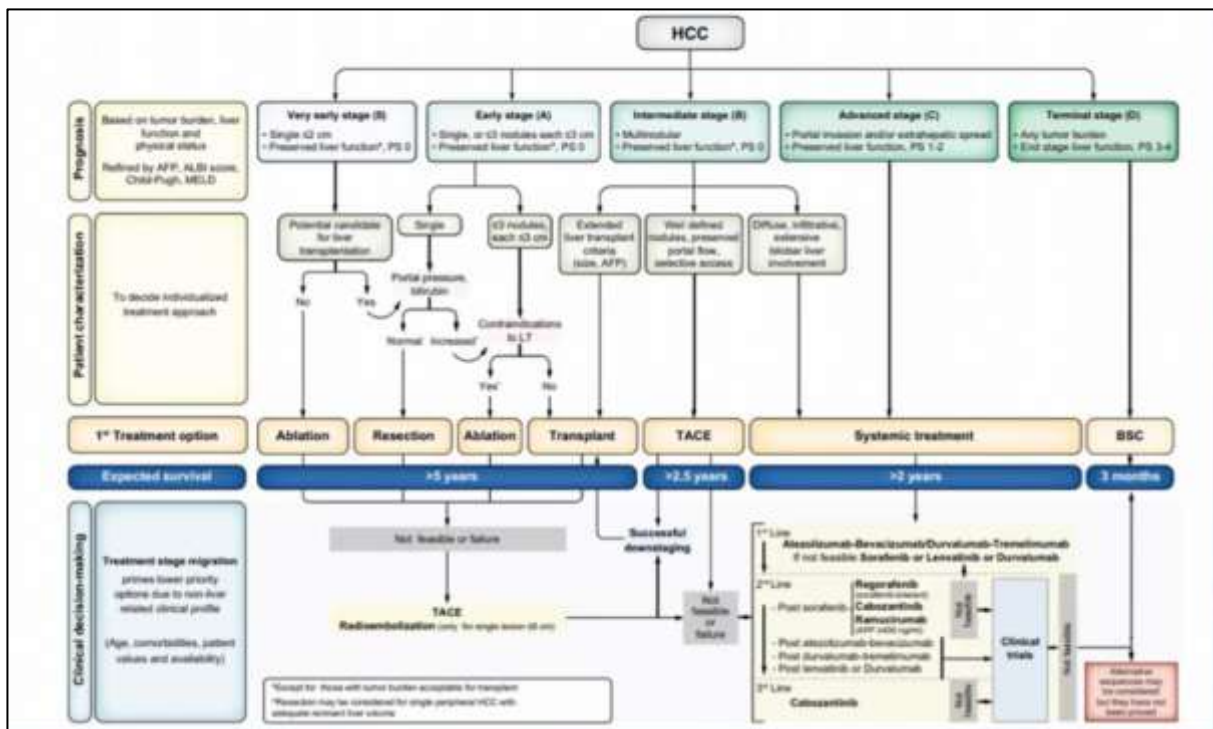
Score ART

ART score Points
Radiologic tumour response Absent 1 Present 0
AST increase > 25% Present 4 Absent 0
Child-Pugh score increase 1 point 1.5 ≥ 2 points 3 Absent 0

Score AFP

Paramètre	Nombre de points
Taille de la plus grosse tumeur (cm)	
≤ 3	0
3 - 6	1
> 6	4
Nombre de tumeurs	
1 - 3	0
> 4	2
Alpha-fœtoprotéine (ng/mL)	
≤ 100	0
]100 – 1000]	2
> 1000	3

Classification BCLC [45]



REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. World Health Organization. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
- [2]. Ghouri, Yezaz Ahmed, IdreesMian, and Julie H. Rowe.(2017) Review of Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology, Etiology, and Carcinogenesis. J Carcinog : 16:1.
- [3]. Mittal S, El-Serag HB. (2013) Epidemiology of hepatocellular carcinoma: Consider the population. J Clin Gastroenterol.47(Suppl):S2
- [4]. Allen AM, Hicks SB, Mara KC, Larson JJ, Therneau TM. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity – A longitudinal cohort study. J Hepatol 2019;71:1229–1236
- [5]. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo) embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2011(3):CD004787
- [6]. Heimbach et al. (2018) AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma Hepatology, January
- [7]. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, Kudo M, Johnson P, Wagner S, Orsini LS, Sherman (2015) MGlobal patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study.Liver Int.35(9):2155–66. doi: 10.1111/liv.12818
- [8]. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. (2011) Global cancer statistics. CA Cancer J Clin ;61:69.
- [9]. Lahbabi Bouchra. (2017). Hépatite C : le Maroc parmi les pays à forte prévalence ; 1–3.
- [10]. Lachhab Lachhab . (2010) Steatopathies non alcooliques du foie chez les marocains diabétiques de type 2 ; 11–12.

- [11]. Chikhi Yazid. (2016) carcinome hépatocellulaire caractéristiques anatomo-cliniques et évolutives ; 93, 121–136.
- [12]. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al. (2014) Des-γ-carboxy prothrombin and α-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*; 138: 493–502.
- [13]. Alejandro Forner, María Reig, Jordi Bruix. (2018) Hepatocellular carcinoma. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2).
- [14]. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. (2005) Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*; 25;181–200
- [15]. Abdelaali A; Etude tunisienne (2012) Le carcinome hépatocellulaire en Tunisie étude bicentrique rétrospective ; Vol 90 (n°06) : 468 – 472
- [16]. Llovet JM. (2007) For the SHARP Investigators Study Group *N Engl J Med* 359:378–390.
- [17]. 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
- [18]. M. AOUDAD Thèse N° 052/17 ; LE CARCINOME HEPATOCELLULAIRE : Expérience de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès
- [19]. Allen AM, Hicks SB, Mara KC, Larson JJ, Therneau TM. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity – A longitudinal cohort study. *J Hepatol* 2019;71:1229–1236.
- [20]. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease–Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence and Outcomes. *Hepatology* 2015.
- [21]. TNCD – Chapitre 7 : Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) –

03/06/2021

- [22]. Colli, A., M. Fraquelli, G. Casazza, S. Massironi, A. Colucci, D. Conte and P. Duca (2006). "Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review." *Am J Gastroenterol*101(3): 513– 523
- [23]. Bolondi, L., S. Gaiani, N. Celli, R. Golfieri, W. F. Grigioni, S. Leoni, A. M. Venturi and F. Piscaglia (2005). "Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma." *Hepatology*42(1): 27–34
- [24]. Rimola, J., A. Forner, M. Reig, R. Vilana, C. R. de Lope, C. Ayuso and J. Bruix (2009). "Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma." *Hepatology*50(3): 791–798.
- [25]. Vullierme, M. P., V. Paradis, M. Chirica, D. Castaing, J. Belghiti, O. Soubrane, J. C. Barbare and O. Farges (2010). "Hepatocellular carcinoma--what's new?" *J Visc Surg*147(1): e1–12
- [26]. Chotipanich C, Kunawudhi A, Promteangtrong C, Tungsuppawattanakit P, Sricharunrat T, Wongsap P (2016). "Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma Using C11 Choline PET/CT: Comparison with F18 FDG, ContrastEnhanced MRI and MDCT." *Asian Pac J Cancer Prev*;17(7):3569–73
- [27]. Riccardo Iencioni, Daniacioni, Clotilde dellapina, Lauracrocetti, and Carlo bartolozzi; Imagingdiagnosis.
- [28]. Compagnon, P., S. Grandadam, R. Lorho, B. Turlin, C. Camus, Y. Jianrong, F. Laine, B. Meunier, Y. Deugnier and K. Boudjema (2008). "Liver transplantation for hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy."

Transplantation86(8): 1068–1076

- [29]. Zucman–Rossi J, Villanueva A, Nault JC, Llovet JM (2015). "Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma". *Gastroenterology*. Oct;149(5):1226–1239
- [30]. Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S, Amaddeo G, Letouzé E, Blanc JF, Laurent C, Hajji Y, Azoulay D, Bioulac–Sage P, Nault JC, Zucman–Rossi J (2017). "Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification". *J Hepatol*. Oct;67(4):727–738.
- [31]. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, Song T, Bronowicki JP, Ollivier–Hourmand I, Kudo M, Cheng AL, Llovet JM, Finn RS, LeBerre MA, Baumhauer A, Meinhardt G, Han G; RESORCE Investigators (2017). Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double–blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet*. Jan 7;389(10064):56–66
- [32]. Lim, K. C., P. K. Chow, J. C. Allen, F. J. Siddiqui, E. S. Chan and S. B. Tan (2012). "Systematic review of outcomes of liver resection for early hepatocellular carcinoma within the Milan criteria." *Br J Surg*99(12): 1622–1629
- [33]. Camma, C., V. Di Marco, A. Orlando, L. Sandonato, A. Casaril, P. Parisi, S. Alizzi, E. Sciarrino, R. Virdone, S. Pardo, D. Di Bona, A. Licata, F. Latteri, G. Cabibbo, G. Montalto, M. A. Latteri, N. Nicoli and A. Craxi (2005). "Treatment of hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis with radio–frequency thermal ablation (RFTA): a prospective study." *J Hepatol*42(4): 535–540
- [34]. Sieghart W, Huckle F, Pinter M, et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma.

Hepatology. 2013;57:2261–2273.

- [35]. Terzi E, Terenzi L, Venerandi L, et al. The ART score is not effective to select patients for transarterial chemoembolization retreatment in an Italian series. Dig Dis. 2014;32:711–716.
- [36]. Finn S, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2020;382(20):1894—905
- [37]. Cheng A.L., R.S. Finn, S.Qin, K–H.Han, K.Ikeda, F.Piscaglia, A.D. Baron, J.W. Park, G.Han, J.Jassem, J.F. Blanc, A.Vogel, D.Komov, T.R.J. Evans, C. López–López, C.E. Dutcus, M. Ren, S.Kraljevic, T.Tamai, M.Kudo. (2017) Phase III trial of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in first–line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC).Journal of Clinical Oncology 35,(15)_suppl 4001–4001
- [38]. Touzani Soumia. Estimation de l'impact sanitaire de l'hépatite C au Maroc (modélisation prévisionnelle). Thèse N° / 016 12. Année 2012
- [39]. M. Giovannini Traitement percutané du carcinoma hépatocellulaire Elsevier Massson 201
- [40]. Marc Giovannini. Traitement percutané du carcinome hépatocellulaire en 2010. Cancéro dig. Vol. 2 N° 4 – 2010
- [41]. EASL–EORTC clinical practice guidelines. Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol2012;56:908—43.
- [42]. M. Boulin, Chimioembolisation des carcinomes hépatocellulaires : une vieille méthode au goût du jour Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle (2015) 96, 162—171
- [43]. I. Ruiz, C. Féray . Prise en charge du carcinome hépatocellulaire/ Cancer /Radiothérapie (2015), CANRAD–327

- [44]. N. Girard Radiothérapie externe des carcinomes hépatocellulaires, Cancer/Radiothérapie 15 (2011) 49–53
- [45]. Reig et al. Stratégie BCLC pour la prédiction du pronostic et la recommandation de traitement: La mise à jour 2022. J Hepatol 2022

