

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



**Traitement de carcinome hépatocellulaire par
chimioembolisation: expérience du service de
Radiologie, CHU Hassan II, de FES.**

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur Omar Addou

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN
MEDECINE**

OPTION : RADIOLOGIE

*Sous la direction de :
Professeur Mustapha Maâroufi*

Année 2015

REMERCIEMENTS

Plusieurs personnes ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

Je tiens d'abord à remercier mes maîtres **Pr MAÂROUFI, Pr TIZNITI, Pr KAMAOUI, Pr SQALLI, Pr BOUBBOU, Pr LAMRANI ALAOUI** et aussi tout le staff de radiologie, qui m'ont soutenu et encouragé durant ce travail. Je les remercie aussi pour leurs qualités humaines et leur grande disponibilité.

Je tiens aussi à remercier tous mes collègues, les personnels qui ont contribué, au fil de cette année, à la conception de ce mémoire. Sans eux, il aurait été impossible de recruter autant de patients.

Finalement, je remercie tout particulièrement mes parents qui ont toujours valorisé la poursuite de mes études en m'appuyant moralement et financièrement.

A Professeur Maâroufi

Pour avoir inspiré le sujet de ce mémoire, m'avoir fourni les directives et pour tous les conseils que vous m'avez apportés tout au long de l'élaboration de ce travail.

Je vous adresse mes plus sincères remerciements et vous assure de mon profond respect.

SOMMAIRE

PREMIERE PARTIE : Présentation du sujet et données fondamentales

I) INTRODUCTION

II) RAPPEL & GENERALITES SUR LE CHC

1. Le foie

- a. Anatomie**
- b. Vascularisation**

2. Le CHC

- a. Définition**
- b. Epidémiologie**
- c. Carcinogénèse hépatique**
- d. Diagnostic clinique et biologique**
- e. Moyens d'imagerie et leurs apports**
- f. Explorations préthérapeutiques**
- g. Classifications pronostiques**
- h. Stratégies thérapeutiques**

III) LA CHE, TRAITEMENT DU CHC NON RESECABLE, NON METASTATIQUE

1. Historique de la CHE
2. Définition de la CHE
3. Indications et contre-indications
4. Les techniques de CHE
5. Complications de CHE
6. Suivi et résultats

DEUXIEME PARTIE : Patients, Méthodes, Résultats et Discussion

I) PATIENTS ET METHODES

II) RESULTATS

III) DISCUSSION

TROISIEME PARTIE :

I) POINTS FORTS

II) CONCLUSION

LISTE DES ABREVIATIONS

AASLD:	American Association for the Study of the Liver Diseases ()
Ag HBs :	Antigène du virus de l'hépatite virale B
ALAT :	Alanine aminotransférase
ASAT :	Aspartate aminotransférase
ASCO :	American Society of Clinical Oncology
BCLC :	Barcelona Clinic Liver Cancer
CEUS :	Echographie de contraste
CHC :	Carcinome hépatocellulaire
CHE :	Chimioembolisation
EASL:	European Association for the Study of the Liver
GGT :	Gamma-glutamyl-transférase
IC95% :	Intervalle de confiance à 95%
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
IA :	Intraartérielle
IV :	Intraveineuse
NAFLD :	Non alcoholic fatty liver disease
NASH :	Non alcoholic steatohepatitis
NFS :	Numération formule sanguine
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PAL :	Phosphatases alcalines
RR :	Risque relatif
TCA :	Temps de céphaline activée
TNM :	Tumour Node Metastasis

TP : Taux de prothrombine

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

PREMIERE PARTIE

Présentation du sujet et données fondamentales

I) INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le 5ème cancer le plus fréquent dans le monde. Avec environ 700 000 décès par an, il se situe au 3ème rang mondial de la mortalité par cancers et son incidence est en augmentation dans les pays développés. Au moment du diagnostic, seuls 30% des patients bénéficieront d'un traitement potentiellement curatif (transplantation hépatique, résection, destruction percutanée). Pour 30 à 50% des patients, qui présentent au moment du diagnostic un CHC non résécable de stade intermédiaire B selon la classification Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), sans thrombose porte, ni métastases, le traitement recommandé est la chimioembolisation (CHE).

La CHE est une technique de radiologie interventionnelle loco-régionale qui consiste en l'injection intraartérielle (IA) d'un agent anticancéreux à l'aide d'un vecteur (lipiodol ou microsphères d'embolisation) complétée par une occlusion artérielle par des agents d'embolisation lorsque le lipiodol est utilisé. Le principe de la CHE est d'augmenter la concentration de l'agent anticancéreux au plus près de la tumeur grâce à l'injection locale et grâce au ralentissement du flux sanguin par l'embolisation.

Bien que la CHE soit pratiquée mondialement depuis plus de 30 ans, il existe une très grande hétérogénéité selon les centres et les radiologues interventionnels au regard des agents anticancéreux utilisés, des doses administrées, des agents d'embolisation, des techniques d'injection, de la fréquence des cures [1]. Finalement, la survie des patients traités par CHE pour un CHC reste faible (< 30% à 3 ans) [3] et il n'existe aucun consensus sur la procédure optimale [1,2]. Il est donc nécessaire d'optimiser la technique de CHE.

Le but de notre travail est d'évaluer rétrospectivement la réponse de nos patients traités par chimioembolisation pour carcinome hépatocellulaire, d'observer si les indications des traitements ont été respectées et d'identifier des facteurs pronostiques de survie dans le cadre de cette pathologie, afin d'optimiser la procédure de CHE et d'améliorer les réponses et la survie chez des futures patients atteints de CHC non résécable, non métastatique.

II) RAPPEL & GENERALITES SUR LE CHC

1. Le foie

a. Anatomie

→ Anatomie morphologique classique du foie

Le foie est l'organe le plus volumineux de l'organisme. Il est situé sous le diaphragme, au niveau de l'hypochondre droit, traversant la cavité abdominale sur toute la largeur. Chez l'adulte, il pèse environ 1400-1600 g, plus environ 800 g de sang. Ses dimensions sont estimées à 25 cm de largeur, 15 cm de profondeur et 8 cm de hauteur.

Cette anatomie morphologique classique du foie est fondée sur des repères externes, visibles sur la surface du foie, lors d'une laparotomie ou d'une dissection de cadavre [4]. L'anatomie de surface divise donc le foie en deux lobes principaux: le lobe droit qui est situé à droite du ligament falciforme et le lobe gauche à sa gauche ; et en deux lobes accessoires, séparés par l'incisure hilaire transverse, constituant le bord postérieur du lobe carré ou segment IV et le bord antérieur du lobe caudé (segment I).

On en distingue au foie:

- *La face diaphragmatique ou supérieure*, en forme de dôme, suivant les contours du diaphragme. Le repère externe principal est le sillon sagittal,

correspondant au sillon du ligament suspenseur du foie, auquel fait suite le ligament falciforme, au sein duquel se trouve un résidu de la veine ombilicale. Il sépare les segments III et IV.

- *La face inférieure ou viscérale du foie* présente une structure plus complexe, marquée par la présence de la fissure hilare transverse, contenant la veine porte, l'artère hépatique commune et le canal biliaire principal, constituant ainsi le principal repère externe.

Trois autres repères de surface doivent être mentionnés [4,5]:

- le ligament veineux d'Arantius ou ligament hépatogastrique, séparant le segment I du segment II;
- la vésicule biliaire sert de repère pour séparer le segment IV du segment V;
- l'incisure transversale s'étend de la vésicule biliaire jusque dans la capsule de Glisson, entoure la triade portale du segment VI. Elle constitue un repère important pour le chirurgien lors d'une cholécystectomie.

→ Anatomie fonctionnelle du foie

L'anatomie fonctionnelle du foie est fondée sur la distribution des pédicules portal et artériel, des canaux biliaires, et des veines sus hépatiques et donc elle est à l'origine de la **segmentation hépatique**, qui repose sur les travaux de Couinaud, qui divise le foie en huit segments numérotés de I à VIII (Figure 1).

La veine sus hépatique moyenne divise le foie en deux héli-foies droit et gauche, divisés chacun en secteurs latéral et médial par les veines sus hépatiques droite et gauche.

Il y a donc quatre secteurs (latéral droit, médial droit, latéral gauche, médial gauche), chacun est divisé en segments supérieur et inférieur par une ligne imaginaire passant par le plan des branches portales droites et gauches. Il existe ainsi huit segments indépendants les uns des autres. Chaque segment contient en

son centre une artère, une veine porte et une ou des voies biliaires et, à sa périphérie, possède un drainage veineux hépatique.

Les segments II, III et IV appartiennent au foie gauche, et les segments V, VI, VII et VIII au foie droit. Le segment I ne peut être localisé ni à droite, ni à gauche.

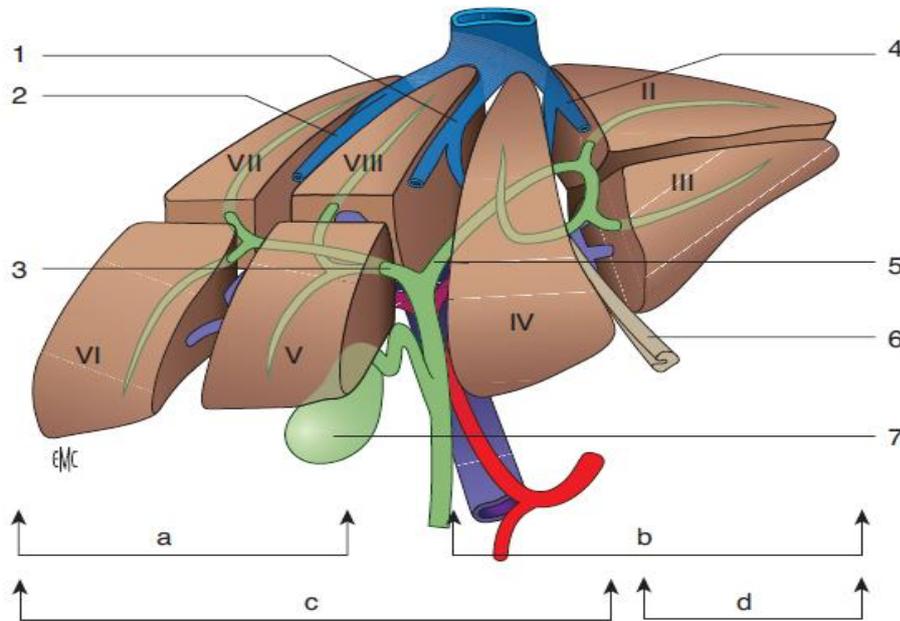


Figure 1 . Segmentation hépatique de Couinaud.

1. Veine sus hépatique médiane ; 2. veine sus hépatique droite ; 3. canal hépatique droit ; 4. Veine sus hépatique gauche; 5. canal hépatique gauche; 6. ligament rond du foie; 7. vésicule. a. Foie droit ; b. foie gauche ; c. lobe droit ; d. lobe gauche. II à VIII : segments.

- Le lobule hépatique est considéré comme l'unité fonctionnelle du foie. Il se présente comme une structure hexagonale, avec en son centre une veine centrolobulaire et limitée en périphérie par plusieurs espaces portes voisins (Figure 2A). Le diamètre moyen d'un lobule hépatique est d'environ 1mm [4].

L'organisation vasculaire du foie détermine son fonctionnement. L'acinus de Rappaport, constitue l'unité fonctionnelle du foie. Cette structure triangulaire est formée à sa base par une ligne réunissant deux veines centrolobulaires, à son sommet par un espace porte et centrée sur le canal biliaire. Trois zones y sont

délimitées, rendant compte des différences morphologiques et fonctionnelles des hépatocytes au sein du parenchyme : périportale ou afférente (zone 1), médiolobulaire ou intermédiaire (zone 2), et centrolobulaire ou efférente (zone 3) (Figure 2B).

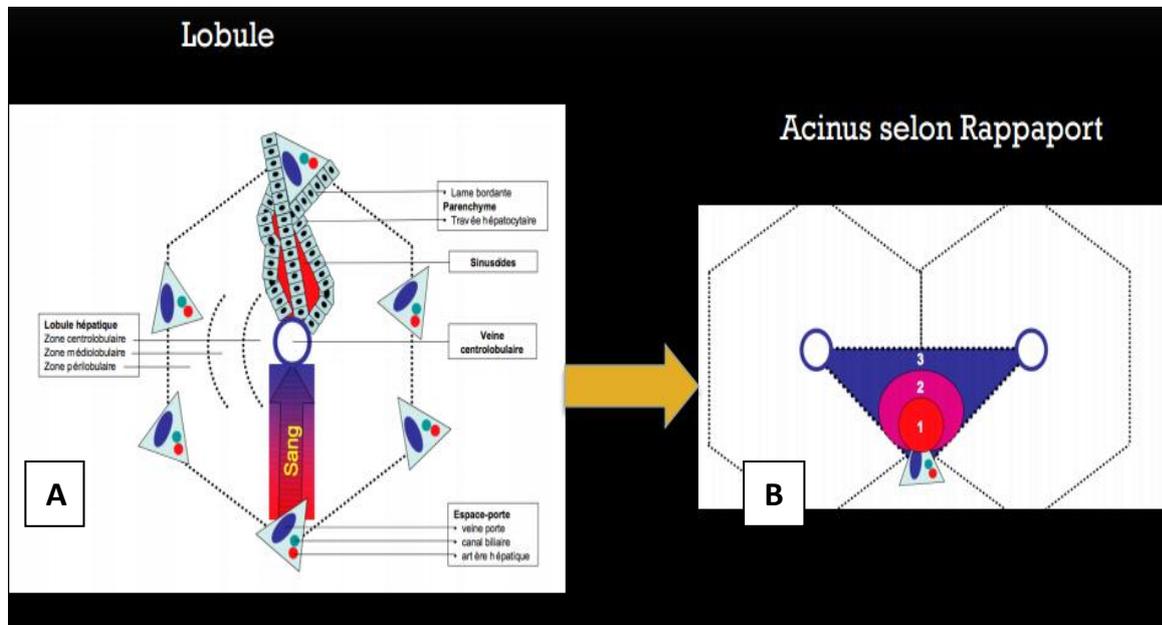


Figure 2. A. Schéma du lobule hépatique, unité anatomique du foie, B. Schéma de l'acinus de Rappaport, unité fonctionnelle du foie. (Y. DEUGNIER, 2005)

b. Vascularisation

→ Système veineux portal et ses principales variations

1) Origine:

- Le tronc porte amène au foie le sang veineux du tube digestif sous diaphragmatique, du pancréas et de la rate.
- Il mesure 8 à 10 cm de long et 15 à 20mm de diamètre,
- Nait de la confluence de 3 troncs veineux, à la face postérieure du pancréas, à savoir la veine mésentérique supérieure, le tronc spléno-mésaraïque (veine

mésentérique inférieure + veine splénique), située généralement au même niveau du corps vertébral de L2.

2) Trajet:

- Elle empreinte une direction oblique, en haut, à droite et en avant, puis elle croise obliquement la VCI, puis la face postérieure de la 1^{ère} portion duodénale, ensuite elle parcourt le Hiatus de Winslow, en recevant des collatérales le long de son trajet: à savoir du côté gauche: la veine gastrique gauche (coronaire stomachique) et la veine gastrique droite (pylorique), du côté droit: elle reçoit la veine pancréaticoduodénale supérieure droite et la cystique.

3) Configuration modale:

- La bifurcation du tronc porte en branches droite et gauche est présente dans 70 à 80 % des cas, dont la branche droite courte, continuant le tronc principal et la branche gauche longue, s'écartant presque à angle droit.

4) Variations:

- La variante la plus fréquente est une trifurcation portale immédiate en une branche portale gauche, une branche portale droite antérieure, et une branche portale droite postérieure (5 à 20 % des patients) [6, 7].
- Les autres variantes sont une branche portale droite postérieure provenant du tronc porte (5 %), une branche portale antérieure droite provenant de la branche portale gauche (4 %) [8], et une branche portale gauche provenant d'une branche antérieure portale droite (2 %).
- Des variantes exceptionnelles ont été décrites, à type d'une absence totale de la bifurcation portale avec naissance successive, en intraparenchymateux, des différentes branches sectorielles et segmentaires [9], voire même une agénésie de la branche portale gauche ou de la branche portale droite.

→ Veines sus hépatiques et leurs principales variantes

Les trois veines sus hépatiques forment classiquement un W, dont la base est la veine cave inférieure chez 70 % des sujets. Dans cette situation, la veine sus hépatique gauche sépare les segments II et III du segment IV, la veine sus hépatique moyenne sépare le segment IV des segments V et VIII, et la veine sus hépatique droite sépare les segments V et VIII des segments VI et VII [9].

Une veine hépatique surnuméraire se drainant dans la veine cave inférieure au même niveau que les veines classiques est présente chez 30 % des sujets. La présence de deux veines sus hépatiques gauches est la variante la plus fréquente.

Une veine sus hépatique droite accessoire inférieure, se drainant dans la veine cave inférieure en dessous de la convergence des trois veines hépatiques et drainant les sous-segments inférieurs du foie droit, s'observe chez 5 à 10 % des sujets [10, 11].

Les autres variantes concernent la confluence entre les veines: dans 90 % à 95 % des cas, un tronc commun entre les veines sus hépatiques gauche et moyenne s'observe à la confluence avec la veine cave inférieure, la confluence séparée des trois veines sus hépatiques dans la veine cave inférieure se rencontrant dans 5 % des cas.

→ Artères hépatiques et leurs principales variantes

Les artères hépatiques apportent entre 20 et 25 % du flux sanguin hépatique. L'artère hépatique, le tronc porte et le canal biliaire principal entrent dans le foie par le pédicule hépatique [9].

1) Origine:

L'artère hépatique la plus fréquente est une branche du tronc coeliaque, qui naît du bord antérieur de l'aorte à hauteur de D12 et se divise en artère hépatique commune, en artère gastrique gauche et en artère splénique dans 75 à 80 % des cas.

Par ailleurs, le foie présente une triple vascularisation, tributaire aux artères:

- Artère hépatique gauche naissant de la gastrique gauche,
- Artère hépatique propre (ou moyenne) naissant de l'artère hépatique commune ou aorte,
- Artère hépatique droite naissant de la mésentérique supérieure.

2) Trajet:

- L'artère hépatique commune naissant du tronc coeliaque, donne naissance en premier lieu à l'artère gastro-duodénale puis l'artère hépatique propre.
- Elle parcourt un trajet oblique en haut, à droite et en avant en donnant naissance aux deux branches, droite et gauche, l'artère gastrique droite (ancienne pylorique) et l'artère cystique.

3) Variations:

- L'artère hépatique propre ne vascularise que le foie droit ou gauche, tandis que l'artérialisation du foie restant se fait par: l'artère hépatique gauche, dans 10%; l'artère hépatique droite, dans 11%.
- L'anatomie du tronc coeliaque est sujette à de nombreuses variations, qui pourront amener des difficultés lors des interventions chirurgicales, ou lors d'une embolisation artérielle. L'absence de tronc coeliaque avec naissance séparée des branches directement de l'aorte est une variante rare.

Un tronc coeliaque incomplet ou un tronc gastro-hépto-spléno- mésentérique se rencontre plus fréquemment (2 à 4 %).

Les variantes les plus fréquemment rencontrées, concernent l'artère hépatique droite, schématisées ci-dessous (figure 3):

- une artère hépatique droite, provenant de l'artère mésentérique supérieure (15 à 20 %), et gagnant le pédicule hépatique en passant en arrière du pancréas et de la veine porte . Cette artère hépatique est la seule artère hépatique dans 3 % des cas (artère hépatique droite du foie total). Elle peut naître exceptionnellement de l'aorte;
- une artère hépatique gauche, provenant de l'artère gastrique gauche (10 %), gagnant le pédicule hépatique en cheminant dans la partie haute du sillon d'Arantius. Cette artère hépatique gauche est la seule artère hépatique dans moins de 1 % des cas.

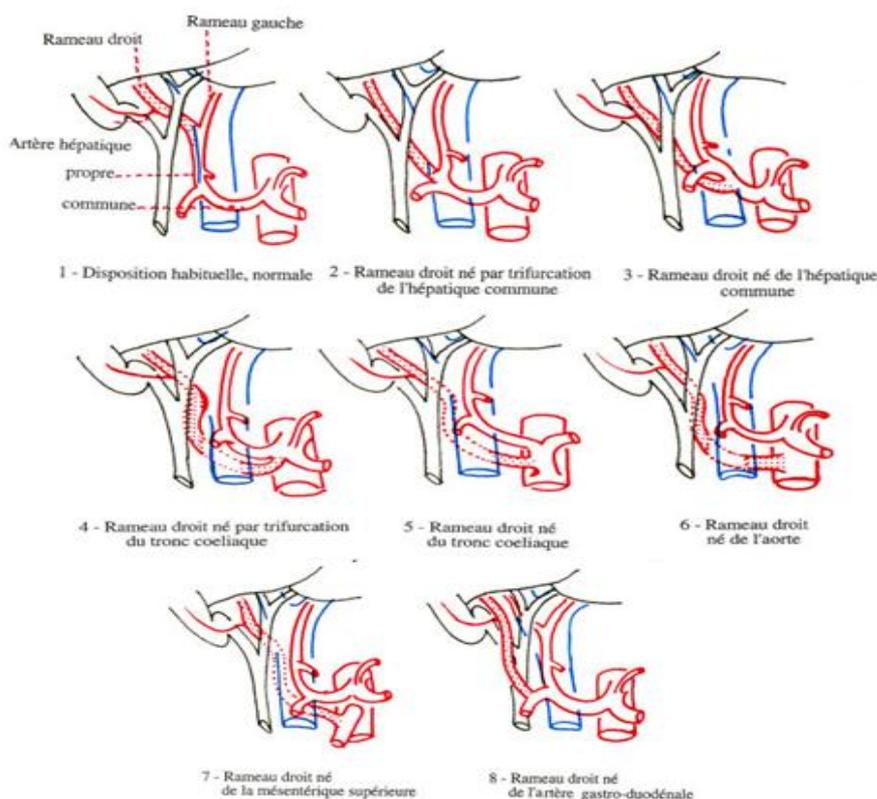


Figure 3. Principales variantes de l'artère hépatique

c. Au total

- La veine porte et l'artère hépatique se divisent à de nombreuses reprises dans le foie; leurs branches se situent dans les espaces portes. Le sang des deux systèmes circule ensuite entre les travées hépatocytaires anastomosées, dans les

sinusoïdes qui convergent vers une veine centrolobulaire. Celles-ci se rejoignent pour former la veine sus-hépatique qui se jette dans la veine cave inférieure (Figure 4).

- La bile est sécrétée à travers un réseau de minuscules canalicules biliaires situés entre les membranes cytoplasmiques d'hépatocytes adjacents. Le réseau canaliculaire se draine ensuite dans un système de canaux biliaires collecteurs situés dans les espaces portes. Les canaux biliaires forment ensuite la voie biliaire principale, se terminant dans le duodénum.

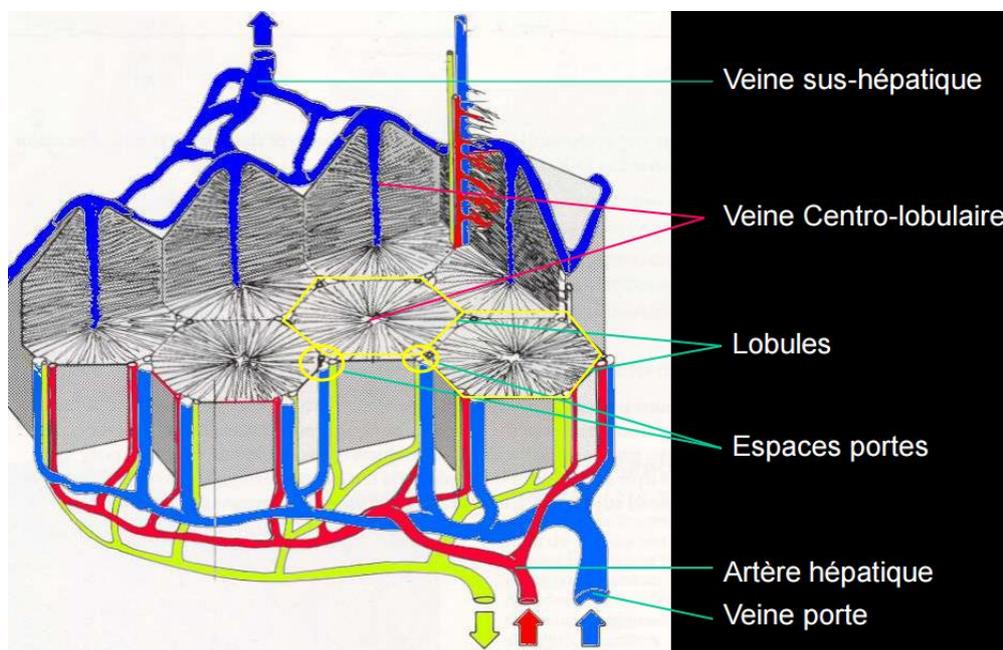


Figure 4. Unités fonctionnelles hépatiques

2. Le CHC

a. Définition

Le CHC est une tumeur épithéliale maligne développée à partir des cellules parenchymateuses hépatiques ; pour cette raison, les cellules tumorales ont des caractéristiques histologiques ressemblant à celles des hépatocytes.

Les caractéristiques anatomopathologiques et les signes cliniques du cancer du foie furent décrits à la fin du 19^{ème} siècle. En 1901, Eggel analysa les données

de plus de 200 autopsies rapportées dans la littérature et proposa une 1ère classification du cancer du foie [27]. En 1911, Yamagiwa précisa les caractéristiques histologiques des tumeurs du foie et distingua le CHC du carcinome des voies biliaires intrahépatiques qu'il désigna respectivement sous les termes d'hépatome et de cholangiome [14].

Cette terminologie fut adoptée dans le monde entier. La signification du mot hépatome étant finalement ambiguë (les termes d'hépatome bénin et d'hépatome malin étant largement utilisés), l'International Association for the Study of the Liver a recommandé les termes de carcinome hépatocellulaire et de carcinome cholangiocellulaire (cholangiocarcinome) [73].

La monographie de Berman Primary Carcinoma of the Liver publiée en 1951 [74], mit en lumière les particularités épidémiologiques du CHC. Ce cancer était beaucoup plus fréquent dans la population noire d'Afrique du Sud que dans la population de tous les autres pays dont les taux d'incidence bruts étaient alors connus.

A la fin des années 1970 que Kunio Okuda reconnut les différences cliniques et anatomopathologiques entre les patients décrits par Berman et ceux vus au Japon. Le CHC de type expansif, encapsulé est le type anatomopathologique le plus fréquent au Japon, alors que le CHC infiltrant prédomine aux Etats Unis et que l'association à une cirrhose est beaucoup moins fréquente dans la population noire sud-africaine [72].

b. Epidémiologie

→ Incidence:

Le CHC représente 85-90% de l'ensemble des tumeurs du foie. Avec environ 750 000 nouveaux cas en 2012 dans le monde. Il est donc considéré comme l'un des cancers les plus fréquents au monde. Dans 70 à 90% des cas, il survient dans

le cadre d'une pathologie hépatique chronique ou d'une cirrhose. Un tiers des patients cirrhotiques vont développer un CHC dans leur vie. L'étude GLOBOCAN 2008, qui a estimé l'incidence et la mortalité de 27 cancers dans 182 pays, a montré que le carcinome hépatocellulaire était le 5ème cancer le plus fréquent en termes d'incidence chez l'homme et le 7^{ème} chez la femme. Environ 700 000 personnes sont décédées en 2008 dans le monde d'un CHC [75].

70% des cas de CHC surviennent chez les hommes [76]. Un des facteurs pouvant expliquer l'incidence plus élevée chez les hommes que chez les femmes, est la fréquence supérieure des hépatopathies chroniques chez les hommes [76].

L'incidence du CHC est en augmentation dans les pays développés, due au pic de cancers dus aux infections virales C contractées il y a 20 à 30 ans d'autre part, l'amélioration des traitements des complications autres des cirrhoses (infections, hémorragies...) et enfin la forte augmentation des stéato-hépatites non alcooliques (NASH) associées au syndrome métabolique. L'obésité, dont la fréquence est passée de 8,6% en 1997 à 13% en 2006 dans la population européenne est en effet devenu un « nouveau » facteur de risque de CHC.

→ **Facteurs de risque:**

- **Origine virale :**

- ▶ **Hépatite virale B (VHB) :**

L'infection chronique au virus de l'hépatite B (VHB) est de loin le plus important facteur de risque de CHC puisqu'il est mis en cause dans la survenue de plus de la moitié des CHC [12].

Les patients porteurs chroniques de l'antigène HBs ont environ 100 fois plus de risque de développer un CHC que les patients non porteurs chroniques de l'Ag HBs [14].

La particularité du CHC lié au virus de l'hépatite B réside dans le fait que le CHC peut survenir même en l'absence de cirrhose hépatique, ceci étant expliqué par le mécanisme d'intégration du génome viral dans le génome des hépatocytes infectés. Le risque de développement du CHC augmente avec la charge virale B et la durée de l'infection [15].

► **Hépatite virale C (VHC) :**

L'incidence du CHC parmi les individus présentant une cirrhose post-virale C est de 3 à 6% par an [14,15]. Alors que l'incidence du CHC lié à l'hépatite B est en diminution grâce aux programmes de vaccination, celle du CHC lié à l'hépatite virale C pour laquelle aucun vaccin n'est encore disponible est en nette progression.

Le VHC est responsable d'environ 20 % des cas d'hépatites aiguës et de 70 % des cas d'hépatites chroniques. On estime que l'hépatite évolue vers la chronicité dans 80% des cas, vers la cirrhose dans 20% de ces cas chroniques et peut donc se compliquer par un CHC. Une fois le stade de cirrhose atteint, 1 à 5% des cirrhoses se transforment en CHC.

A l'heure actuelle, l'infection par le VHC est le principal facteur de risque de développement d'un CHC en Europe, en Amérique du Nord et au Japon.

- **Origine toxique**

► **Alcool:**

La cirrhose alcoolique s'accompagne d'un risque élevé de développement de cancer primitif du foie. Cependant, il n'est pas certain que l'alcool soit un carcinogène vrai ou qu'il agisse en tant que cofacteur en présence d'une infection

coexistante avec VHB et/ou VHC, par contre le rôle carcinogène direct de l'alcool est fortement suspecté mais non démontré de façon indiscutable.

La consommation excessive d'alcool est donc une cause majeure de cirrhose et de CHC surtout en Amérique du Nord et en Europe. Le CHC survient presque exclusivement au stade de cirrhose.

► **Aflatoxine B1:**

Divers carcinogènes chimiques, dont l'aflatoxine B1, favorisent la survenue du CHC. Les aflatoxines sont des mycotoxines élaborées par *Aspergillus flavus* et *Aspergillus parasiticus*. Cette toxine se développe dans une grande variété d'aliments cultivés ou conservés dans des conditions chaudes et humides.

Les zones géographiques de forte exposition de l'aflatoxine B1 étant celles d'une forte prévalence d'infection par le VHB, leur association majeure très significativement le risque de développement d'un CHC [13, 19].

D'autres carcinogènes chimiques tels les nitrosamines, le chlorure de vinyle ou les agents permettant la prolifération des peroxyosomes peuvent favoriser l'apparition des tumeurs primitives du foie, notamment le CHC.

• **Causes métaboliques**

► **Stéatose dysmétabolique:**

- La stéatose hépatique, l'accumulation de triglycérides dans les hépatocytes est une conséquence bien connue de l'alcoolisme chronique. Depuis une vingtaine d'années, la stéatose non alcoolique (SNA) est devenue l'hépatopathie la plus fréquente dans les pays développés du fait de l'augmentation de la prévalence de l'obésité, touchant approximativement 20 à 30% de la population occidentale adulte [17, 18].

Les causes classiques de SNA incluent des causes médicamenteuses (tels la méthotrexate, l'asparaginase, tétracyclines, amiodarone, corticoïdes, antirétroviraux...), causes liées à des maladies héréditaires

(abétalipoprotéinémie, galactosémie, maladie de Wilson...), causes liées à des maladies virales (VIH, hépatite C) ou associées à la nutrition parentérale, et enfin le diabète surtout insulino-résistant.

- La stéatohépatite non alcoolique (NASH) qui est une complication nécrotico-inflammatoire de la SNA, marquée par la présence d'une stéatose associée à d'autres lésions identiques à celles rencontrées au cours de la maladie alcoolique, faite de ballonnisation des hépatocytes, voire nécrose et corps de Mallory avec un infiltrat inflammatoire lobulaire et polynucléaires neutrophiles. A l'heure actuelle, la SNA et la NASH ont été regroupées par les anglo-saxons sous le terme de non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

► **Hémochromatose héréditaire:**

L'hémochromatose héréditaire est une pathologie caractérisée par une augmentation de l'absorption du fer au niveau duodénal. Cette hémochromatose héréditaire est considérée comme un des facteurs de risque du CHC. Ce risque est estimé à 200 fois celui de la population générale [20]. Il est d'autant plus important que le sujet est de sexe masculin, âgé de plus de 50 ans, alcoolique et/ou tabagique chronique, ayant eu un contact antérieur avec les virus des hépatites B et/ou C, avec une importante surcharge hépatique en fer [21].

L'hémochromatose génétique est l'une des maladies autosomales récessives les plus fréquentes avec 1 cas pour 200 habitants dans le Nord de l'Europe [22, 23]. Elle est donc responsable, par accumulation progressive du fer dans l'organisme, de la survenue de lésions tissulaires, notamment hépatiques, irréversibles. L'hépatomégalie est inconstante, mais parfois considérable, touchant surtout le lobe gauche. Elle est rarement associée à une hypertension portale ou à une insuffisance hépatocellulaire. La biologie est le plus souvent normale, à l'exception d'une discrète augmentation des transaminases.

- **Pathologie auto-immune:**

Ce type de pathologie est représenté essentiellement par la cirrhose biliaire primitive et les hépatites auto-immunes, caractérisées par une atteinte inflammatoire chronique du foie marquée par la présence d'autoanticorps (AAc) sériques, d'une hypergammaglobulinémie polyclonale et d'une infiltration lymphocytaire périportale pour l'hépatite auto-immune et d'une atteinte lente et progressive des canaux biliaires pour la cirrhose biliaire primitive. Cependant, le risque de développer un carcinome hépatocellulaire existe mais très faible.

c. Carcinogénèse hépatique

La carcinogénèse hépatique résulte d'un processus multi-étapes. Après exposition aux différents facteurs de risque déjà cités; dans la majorité des cas, l'hépatopathie chronique sous-jacente génère des réactions inflammatoires associées à une régénération hépatocytaire qui favorise l'apparition d'altérations génétiques. Ces processus sous-tendent l'apparition de nodules hépatocytaires dysplasiques [24]. La séquence chronologique des évènements cellulaires qui conduisent de l'hépatite chronique vers les étapes successives de dysplasie et de néoplasie a aujourd'hui été établie. Elle se déroule le plus souvent sur plusieurs années [25] (Figure 5).

Le nombre important des altérations génétiques et épigénétiques accumulées dans les CHC suggère que ces tumeurs seraient issues de la sélection de plusieurs altérations génétiques qui compromettent simultanément plusieurs voies régulatrices de la prolifération cellulaire [25, 26].

Il existe donc des altérations génétiques spécifiques de certains facteurs de risque et d'autres qui en sont indépendantes.

- L'infection par le VHB peut promouvoir la carcinogénèse hépatique par plusieurs mécanismes: directs par intégration du génome viral dans le génome de la cellule hôte favorisant ainsi l'instabilité chromosomique, ou par l'insertion du génome du VHB en entraînant la dérégulation de gènes hépatocytaires impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire, ou par des mécanismes indirects, comme l'expression de protéines virales comme HBX qui joue un rôle important dans la modulation de la prolifération et de la survie cellulaire [24]. HBX, par exemple se lie sur la protéine p53, et inhibe ainsi l'apoptose induite par cette dernière.
- L'exposition à l'aflatoxine B1 favorise la survenue de mutation du gène p53, en l'occurrence changement de l'arginine en sérine au niveau du codon 249. Plus de 50% des CHC développés chez des malades exposés à l'aflatoxine B1 dans les régions tropicales présentent cette mutation caractéristique.
- Un grand nombre des gènes identifiés comme mutés dans les CHC montre à l'instar, la grande diversité des combinaisons génétiques participant à la carcinogénèse hépatique [26].

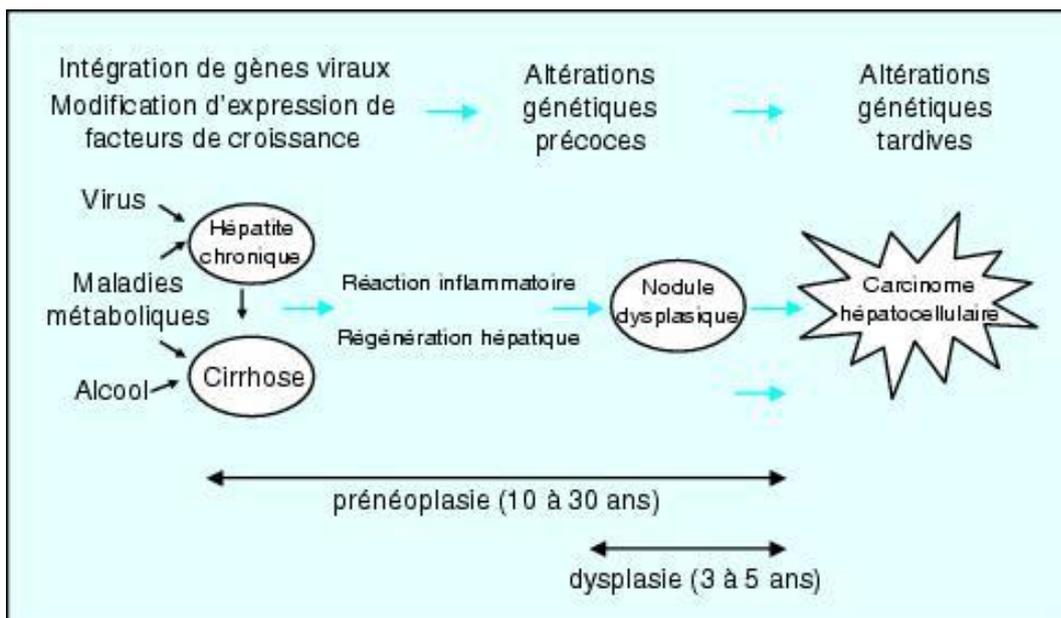


Figure 5. Séquence chronologique du développement d'un carcinome hépatocellulaire (d'après [Saffrog 2004]).

d. Diagnostic clinique et biologique

► **CLINIQUE:**

Le CHC est généralement asymptomatique, de découverte fortuite ou diagnostiqué lors d'un dépistage chez les patients cirrhotiques.

Schématiquement, lorsqu'il est symptomatique, le CHC se traduit par quatre ordre de signes cliniques qui peuvent être isolés ou associés susceptibles d'émailler son évolution [27].

1) Altération de l'état général

Elle est d'autant plus fréquente et marquée, quand la tumeur est très évoluée. Elle se traduit par l'apparition d'une asthénie, anorexie, perte de poids ou une fièvre. Cette dernière peut être présente mais ne révèle qu'exceptionnellement la maladie.

2) Syndrome tumoral

Il évolue sur un mode aigu et/ou chronique.

- *Mode aigu*: une crise douloureuse abdominale pouvant être le premier signe de révélation de la maladie et témoigne, soit de remaniements nécrotico-hémorragiques intratumoraux, d'un hématome sous capsulaire ou d'un hémopéritoine, soit de l'installation ou de l'aggravation d'une hypertension portale par thrombose de la veine porte.

- *Mode chronique*: marqué par la présence d'une douleur de l'hypochondre droit irradiant typiquement vers l'épaule droite, une hépatomégalie irrégulière, volumineuse, nodulaire et sensible à l'examen.

3) Décompensation d'une cirrhose

Une greffe néoplasique sur un foie de cirrhose doit être envisagée devant une ascite réfractaire, exsudative ou hémorragique, une cholestase ou devant la survenue d'une hémorragie digestive.

4) Syndrome paranéoplasique

Son intérêt réside dans le fait qu'ils peuvent précéder l'expression clinique du CHC et de ce fait alerter à temps le clinicien. Il s'agit le plus souvent de modifications biologiques, sans signes cliniques correspondants, à type d'hypoglycémie, polyglobulie, hypercalcémie et hypercholestérolémie. Le syndrome paranéoplasique n'est ni spécifique de la néoplasie hépatique ni constant.

5) Formes cliniques

- Cirrhose maligne: le foie est le plus souvent de grande taille mais il peut être atrophique, siège d'un carcinome miliaire hépatique aigu, qui est une véritable dégénérescence cancéreuse diffuse d'un foie qui était déjà implanté sur une cirrhose atrophique. Cliniquement, le syndrome d'hypertension portale (HTP) est net, complet avec une circulation veineuse collatérale abdominale, des hémorragies digestives et une ascite abondante plus ou moins hémorragique. Le foie est pierreux et douloureux, l'état général est altéré; la décompensation de la cirrhose est inexplicée (sans présence de facteur déclenchant).

- Formes pseudo-abcédées: marquées par la présence d'un tableau clinique fait d'une fièvre à 39 - 40 avec des frissons, des hépatalgies vives et des douleurs en bretelle, avec une hépatomégalie à bords lisses.

En mémoire, il faut retenir qu'à un stade symptomatique, le CHC est le plus souvent déjà arrivé à un stade très avancé, en dehors de toute ressource thérapeutique.

► BIOLOGIE:

- Le profil protidique dans le cas du CHC sans cirrhose est comparable à celui Retrouvés chez des sujets sains. En cas de cirrhose associée, il est identique à celui des sujets atteints de cirrhose non cancérisée.

- Paradoxalement, les tests de cytolyse sont inconstants, non ou peu perturbés même lorsque la nécrobiose est intense.

- L'augmentation des phosphatases alcalines (PAL) et des enzymes de cholestase, en dehors de tout ictère, apparaît comme un témoin du processus néoplasique.

- *L'alpha-foetoprotéine (AFP) est le marqueur tumoral le plus important du CHC.* Cependant l'augmentation de son taux au cours du CHC n'est pas spécifique. Sa sensibilité et sa spécificité sont en fonction de la valeur seuil fixée. L'AFP ne s'élève que dans 60 à 80% des cas. Cette élévation ne devient significative que dans les tumeurs volumineuses et symptomatiques [53].

Le taux de l'AFP est corrélé au degré de différenciation et à la taille de la tumeur. Les tumeurs bien différenciées sécrèteraient moins d'AFP que les tumeurs peu ou pas différenciées.

En résumé, le diagnostic précoce de petits CHC chez les patients porteurs d'une hépatopathie chronique repose donc sur le dépistage systématique par l'imagerie, plus que sur le dosage de l'AFP.

e. Moyens d'imagerie et leurs apports:

L'amélioration du pronostic des CHC relève, en grande partie, de leur détection à un stade précoce. Le diagnostic se fait par imagerie via des méthodes non invasives qui repose principalement sur l'échographie, la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

L'imagerie joue donc un rôle primordial dans la prise en charge des carcinomes hépatocellulaires, elle permet de faire:

- un dépistage de lésion hépatique, notamment de CHC
- une caractérisation lésionnelle et de poser le diagnostic
- un bilan pré-thérapeutique
- un guidage des gestes thérapeutiques

1. Echographie

Largement accessible, non invasive et unitairement peu onéreuse, elle a une place fondamentale dans le dépistage des lésions tumorales chez le cirrhotique en complément du taux d'AFP sérique.

1.1. Technique

⇒ *Echographie conventionnelle:*

- L'échographie réalisée en mode B permet de détecter les nodules en précisant leurs caractéristiques, à savoir le nombre, la localisation selon la segmentation de Couinaud, la taille, les contours et l'échostructure.
- Elle utilise en fonction de la corpulence des patients des sondes dont la fréquence s'échelonne entre 2 et 6 Mhz. L'exploration ultrasonore par voie antérieure ou latérale permet des plans de coupes hépatiques multiples, avec des sections horizontales, obliques, sagittales ou frontales.
- Les CHC nodulaires de taille inférieure à 3cm sont souvent hypo-échogènes homogènes sans liseré périphérique associé (figure 6).

Les nodules peuvent également être hyperéchogènes, traduisant une dégénérescence graisseuse, une hémorragie ou une dilatation sinusoidale intratumorale. Ils peuvent parfois prendre un aspect en mosaïque, mélangeant des zones hypo et hyperéchogènes, en raison du cloisonnement de la tumeur par des septa fibreux.

⇒ *Echodoppler:* [29]

- L'échodoppler permet une évaluation hémodynamique non invasive de la circulation hépatique, notamment la circulation portale et apporte des informations de valeur sur les formes d'ondes de vitesse cinétique de l'artère hépatique. Le flux artériel normal est antérograde en systole et en diastole.
- Les indices doppler sont calculés à partir du spectre doppler et permet un examen indirect de la résistance vasculaire des vaisseaux sanguins sous une

circulation pulsatile. Lors des CHC, les vaisseaux ont des vitesses systoliques anormalement élevées, ce qui les distingue des métastases. Il existe également des shunts artério-veineux au sein de ces tumeurs, expliquant pourquoi les vitesses diastoliques sont aussi élevées, avec une baisse de l'index de résistance [30].

Le doppler pulsé permet donc de différencier le CHC des nodules de régénération, des nodules dysplasiques et des angiomes qui n'ont pas de signal doppler.

⇒ *Echographie de contraste*

L'apparition des produits de contraste ultrasonore (PCUS) marque un virage dans l'exploration échographique du parenchyme hépatique. Les études récentes montrent une augmentation significative du nombre de lésions détectées chez plus d'un patient sur deux, alors que l'échographie de base était considérée comme normale dans 50% des cas (figure 7). L'échographie de contraste a bénéficié récemment de deux évolutions majeures, la première concernant le développement de séquences d'imagerie ultrasonores spécifiques, la seconde relative aux propriétés intrinsèques des agents eux-mêmes. Mais, elle n'est de pratique courante et elle est adoptée juste dans certains centres hyperspécialisés, vu sa biodisponibilité et son coût peu élevé [28, 29].

1.2. Indications

L'échographie en matière de pathologie hépatobiliaire est considérée le premier examen à réaliser si l'on suspecte toute anomalie de taille, forme ou structure du foie.

1.3. Avantages

- L'échographie permet tout d'abord d'apprécier la *taille du foie*. Un foie normal mesure au niveau du lobe droit, de la partie antérieure à la partie postérieure, entre 14 et 15 cm. Le lobe gauche, de la partie antérieure à la partie postérieure,

mesure 5 cm. Il est ainsi assez facile d'apprécier une hépatomégalie au-delà des valeurs ainsi définies [27].

- La *structure du foie* représente la seconde appréciation majeure de l'échographie. Elle permet de mettre en évidence des images liquidiennes, ou solides, qui peuvent témoigner respectivement de collections infectieuses, de kystes simples, de nodules inflammatoires ou tumoraux, que ceux-ci soient bénins ou malins.

- L'échographie est enfin un excellent moyen d'évaluation d'une dilatation des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques, qui signe en général un obstacle sur les voies biliaires. Elle permet aussi de fournir des renseignements sur la présence d'éventuels signes d'accompagnement, qui pourront aider au diagnostic, notamment l'hypertension portale, ascite, adénopathies....

1.4. Limites

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

1.5. Radio-anatomie et caractéristiques échographiques du CHC

La radio-anatomie du CHC se traduit par un certain nombre de caractéristiques échographiques schématisées ci-dessous :

Modalité	Caractéristiques
Echographie en mode B	<ul style="list-style-type: none"> - Lésions < 3 cm: hypoéchogènes et homogènes - Lésions > 3cm: hétérogènes, hypo et hyperéchogène - Présence d'un halo hypoéchogène avec aspect en cible en cas de capsule fibreuse. - Formes infiltrantes difficiles à identifier.
Echographie en mode doppler	<ul style="list-style-type: none"> -Vascularisation artérielle de la lésion - Recherche de thrombose portale par envahissement avec élargissement du vaisseau
Echographie en mode contraste	<ul style="list-style-type: none"> - Hypervascularisation artérielle franche avec lavage au temps portal et au temps tardif

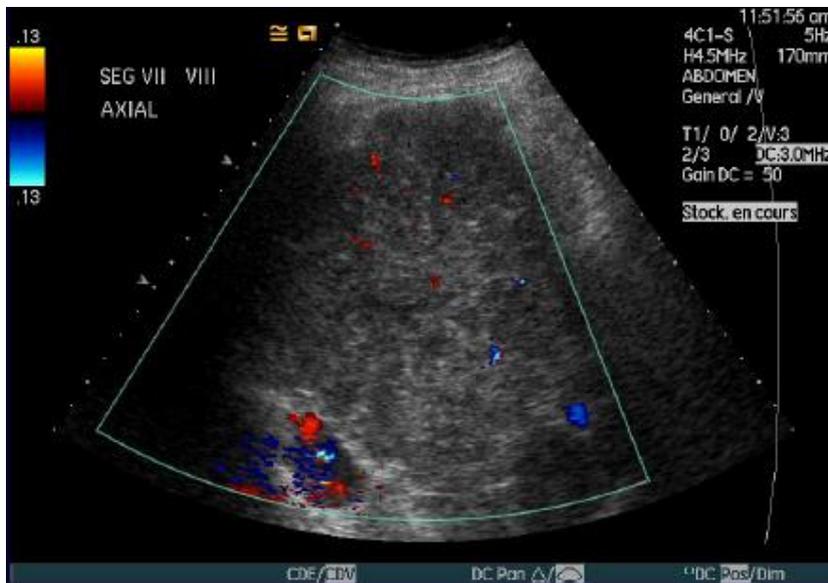


Figure 6. Echodoppler couleur montrant une vascularisation au sein d'un CHC volumineux, hétérogène du foie droit sur un foie de cirrhose.

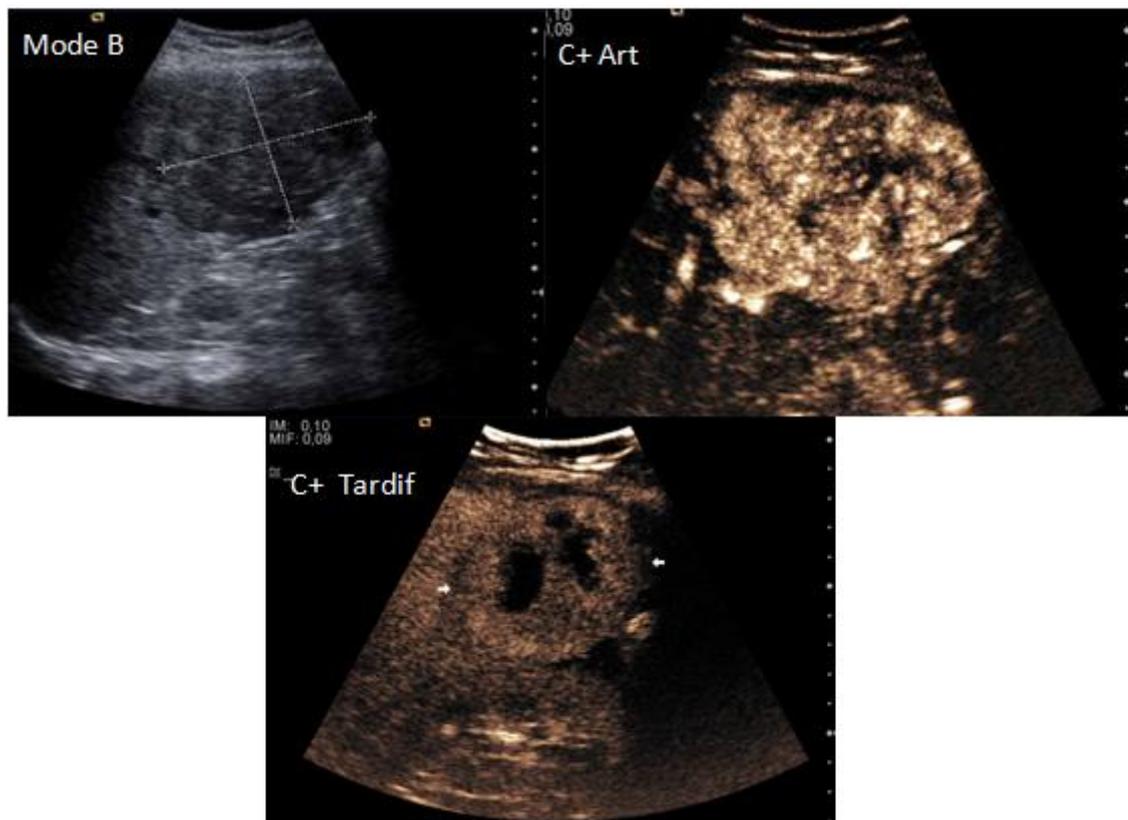


Figure 7. Echographie en mode B et de contraste montrant un CHC hypervasculaire du foie droit, démontrant une nette prise de contraste au temps artériel et un lavage partiel à 3 minutes environ. (JFR 2010)

2.1. Technique

L'examen TDM permet une réalisation de coupes transverses qui s'étagent du diaphragme au pelvis avec des reconstructions multiplanaires d'excellente qualité. Le protocole scannographique est réalisé en 4 temps:

- le premier passage fait, sans injection de produit de contraste (PDC) sur le foie
- puis un 2^{ème} passage après injection de PDC iodé au temps artériel tardif (35s), avec un débit estimé de 3 à 4 ml/s (à raison de 2 ml/kg d'un PDC iodé contenant au moins 300g/l d'iode),
- 3^{ème} passage au temps portal (70 s) sur le foie après l'injection d'un PDC iodé.

Un passage sur le thorax et le pelvis peut être utile pour réaliser le bilan d'extension pré thérapeutique en cas de lésion connue.

- 4^{ème} passage au temps tardif (après 3 minutes au moins) sur le foie.

⇒ Avant l'injection de produit de contraste iodé, le CHC est habituellement hypodense. Plus rarement, il apparaît isodense par rapport au parenchyme hépatique, dépisté alors sur les modifications des contours. Le nodule de CHC peut parfois apparaître hyperdense en cas d'hémorragie intra-nodulaire récente ou lorsqu'il survient sur un foie de surcharge stéatosique.

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

⇒ Après injection du produit de contraste, durant la *phase artérielle pure*, le nodule de CHC se rehausse plus que le foie normal qui est principalement vascularisé par la veine porte et apparaît hyperdense (Figure 8).

Durant la *phase portale*, une hypervascularisation nodulaire peut persister mais souvent le CHC redevient isodense avec le reste du foie. C'est à cette phase qu'on met en évidence l'envahissement portal. Un nombre non négligeable de CHC, de moins de 3 cm de diamètre, peut parfois être hypovascularisé. Ces nodules sont alors isodenses durant la phase artérielle et hypodenses durant la phase portale [32] (Figure 9).

Toute tumeur détectée à la TDM chez un patient cirrhotique ne correspond pas forcément à un CHC. En effet, une tumeur faiblement vascularisée ne doit pas à priori être considérée comme un CHC surtout lorsqu'elle est de petite taille. Les faux positifs, quand la tumeur est hypervascularisée, sont beaucoup plus rares.

Les macronodules de régénération peuvent parfois être spontanément hyperdenses sur les coupes sans injection, lorsqu'ils sont riches en fer ou cuivre, entraînant ainsi une modification nodulaire des contours hépatiques.

Le nodule dysplasique n'est pas visible en TDM puisqu'il est isodense avant injection du produit de contraste et le reste durant les différentes phases après

injection. Toutefois un nodule avec une dysplasie sévère peut se présenter comme un nodule hypervasculaire à la phase artérielle et simuler en tous points un CHC.

2.2. Indications

La TDM abdominale est à l'heure actuelle un examen courant d'évaluation en vue de l'appréciation de la taille tumorale, la forme, le volume tumoral et la structure du foie. L'examen doit toujours être réalisé après une échographie abdominale, qui oriente la technique tomodensitométrie.

2.3. Avantages

La TDM est devenue l'examen de référence d'investigation des tumeurs hépatiques. En effet, ses avantages émanent d'une meilleure qualité –coût vis-à-vis de l'IRM. Elle permet de réaliser une bonne caractérisation tumorale avec meilleure précision diagnostique. L'acquisition de coupes ultrafines en scanner volumique vient booster la valeur de cette modalité.

2.4. Limites

Le scanner peut manquer de spécificité dans un certain nombre de circonstances cliniques prêtant à équivoque. De même, des faux positifs sont possibles avec le scanner [31, 33]. D'autres part le scanner est un examen irradiant utilisant des rayons X. En outre des risques liés à l'injection de produit de contraste, peuvent être à l'origine de manifestations allergiques graves chez les terrains à risque et enfin, l'utilisation de produits de contraste iodés est contre-indiquée chez l'insuffisant rénal.

2.5. Radio-anatomie et caractéristiques scannographiques du CHC

L'aspect scannographique du CHC se traduit par un certain nombre de caractéristiques lésionnelles schématisées ci-dessous :

Temps de l'injection	Caractéristiques
Sans injection	Iso, hyper ou hypodense selon sa taille et la présence ou non de composantes graisseuses, hémorragiques ou plus rarement calciques
Artériel	Prise de contraste franche et intense avec lésion hyperdense
Portal	« Wash-out » avec lésion hypodense par rapport au foie adjacent
Tardif	Lésion hypodense avec prise de contraste annulaire d'une capsule fibreuse lors qu'elle existe

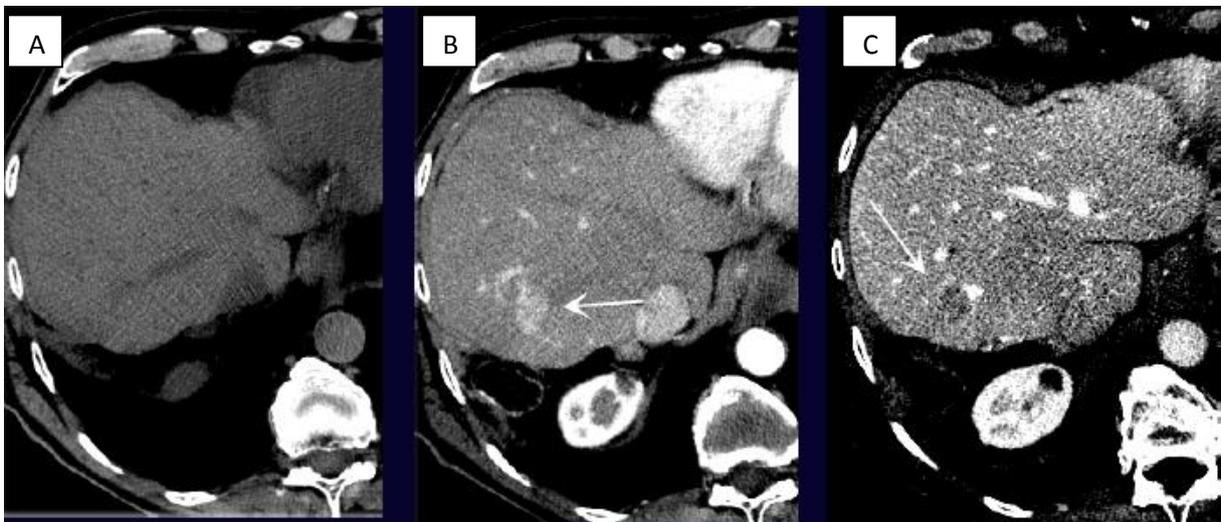


Figure 8 . TDM d'une masse hépatique du segment VII sur un foie cirrhotique post virale chez un patient ayant des ATCD de résection hépatique.

- A. Masse isodense sans injection
- B. Prise de contraste artérielle intense
- C. « Wash-out » et prise de contraste annulaire au temps tardif correspondant à la capsule fibreuse



Figure 9 . TDM d'une masse du segment I sur foie cirrhotique (flèches blanches).

a) Masse hypodense avant injection

b) Nette prise de contraste au temps artériel après injection

c) et d) Un lavage est visible mais reste modéré au temps portal et tardif.

3. IRM

3.1. Technique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est très utilisée dans l'exploration de la pathologie hépatique que ce soit bénigne ou maligne. Elle autorise facilement des plans frontaux, horizontaux et sagittaux.

Une exploration par une IRM hépatique doit comporter :

- Séquences sans injection faite de:
 - Coupes T2 axiales Spin Echo rapide avec suppression de la graisse ;
 - Séquence axiale en T1 en phase et en opposition de phase
 - Séquence de diffusion: B50 & B600
- Séquences après injection de chélate de gadolinium (0,1mmol/kg à 2ml/s):
 - Séquence 3D écho de gradient T1 en apnée avec suppression de la graisse:
 - * en temps artériel tardif à 35 secondes
 - * temps portal à 70 secondes
 - * et temps tardif à au moins de 3 minutes.

- La séquence de pondération T1 est une séquence en écho de gradient, au cours de laquelle deux échos sont enregistrés de façon à obtenir une image en phase et une image en opposition de phases. Cette combinaison permet d'une part une pondération T1 du foie, donc la détection d'éventuel processus tumoral, d'autre part d'explorer l'existence de chute de signal en opposition de phase ce qui démontre d'une présence graisseuse soit en rapport avec un foie de stéatose soit un contenu graisseux d'une tumeur telle le CHC.

- La séquence T2 peut être pratiquée par diverses méthodes mais la plupart des équipes recommandent de la pratiquer en respiration libre avec suppression du signal de graisse et synchronisation respiratoire.

- La séquence dynamique du produit de contraste faite de séquences répétées rapidement après injection de gadolinium à 15 sec, 30 sec, 45 sec, permettent de classifier les lésions en lésions hypervasculaires, lésions ayant ou n'ayant pas de lavage, lésions ayant ou n'ayant pas de capture tardive (Figure 10).

L'IRM permet donc de détecter et de caractériser les CHC avec une grande sensibilité grâce à sa résolution en contraste, et à la possibilité de réaliser des études dynamiques.

⇒ Sans injection, en T1, un CHC est habituellement hypo-intense mais il peut être iso ou hyperintense selon la structure tumorale (présence de graisse). En T2, il est en général légèrement hyperintense. Un macronodule de régénération sera plutôt iso-intense en T1, ainsi qu'en T2. Un nodule dysplasique sera plutôt hyper-intense en T1 et iso-intense ou hypo-intense en T2.

En IRM, le recours à l'administration de gadolinium n'accroît pas seulement la capacité de détection des masses focales, mais permet également la différenciation des lésions bénignes de celles malignes. Dans certaines

circonstances, l'imagerie avec du PDC peut autoriser le diagnostic spécifique d'une lésion hépatique focale. [35]

3.2. Indications

L'IRM hépatique est toujours pratiquée après une échographie voire un examen TDM. En aucun cas elle ne doit constituer un examen de première intention.

3.3. Avantages de l'IRM

Dans la compétition avec la TDM, l'IRM peut faire valoir un certain nombre d'avantages, à savoir:

- absence de radiations ionisantes,
- les contrastes multiples apportés par les séquences en différentes pondération et plus récemment encore par les séquences de diffusion. [34, 36]
- la possibilité d'utiliser des produits de contraste généralistes ou ciblés dont certains produits de contraste présentent une hépato-spécificité prouvée, notamment :

- l'acide gadoxetic disodium (Gd-EOB-DTPA) = PRIMOVIST® (Bayer Pharma), caractérisé par:
 - Captation à hauteur de 5% par les cellules hépatocytaires
 - Excrétion biliaire
 - Diminution de la captation visible sur des images tardives (30 à 120 minutes) en cas de CHC ayant perdu tout ou en partie leur fonction hépatocytaire.
 - Non commercialisé au Maroc à ce jour
- Les produits de contraste superparamagnétiques (SPIO) =ENDOREM® (GUERBET), caractérisée par:
 - Captation par les cellules de Küpffer

- Chute du signal relatif en T2* et dans une moindre mesure en T2
- Ces produits de contraste sont composés de nanoparticules d'oxyde de fer qui vont leur conférer des propriétés particulières en imagerie hépatique, notamment, ils seront phagocytés par les macrophages du foie (Küpfner). Dès lors, le parenchyme hépatique, sur les séquences pondérées en T2, sera en hyposignal. Ce produit est également non disponible au Maroc.

- L'IRM permet donc de lever le doute dans de nombreuses situations non résolues par l'échographie et le scanner.

3.4. Limites de l'IRM

Il est bien sûr impératif de respecter les contre-indications absolues et relatives de l'IRM en s'assurant de :

- l'absence de pace maker ;
- ni de clips métalliques cérébraux ;
- ni de corps étranger métallique intra-oculaire

Par ailleurs, la respiration, le péristaltisme et les pulsations vasculaires constituent les artéfacts majeurs qui amoindrissent la reproductibilité de l'IRM. De même, les patients non coopérants, que ce soit parce qu'ils ne peuvent pas suspendre leur respiration ou respirer de manière régulière ou bien ne peuvent pas suspendre leur respiration tout en respirant irrégulièrement (par exemple patients agité) requièrent des protocoles adaptés.

3.5. Radio-anatomie et caractéristiques IRM du CHC

L'aspect IRM du CHC est marqué par la présence de certaines caractéristiques lésionnelles, schématisées ci-dessous :

Pondération	Caractéristiques
T1	Variable selon la présence de composantes nécrotiques, graisseuses ou hémorragiques.
T1 in & out phase	Chute du signal en cas de composante graisseuse
T2	Hypersignal
Diffusion B50/B600	Hypersignal conservé à B600 en rapport avec l'hypercellularité.
T1 après injection de gadolinium	- Prise de contraste artérielle franche; - «Wash-out» au temps portal et tardif - Prise de contraste annulaire possible au temps tardif en rapport avec la présence d'une capsule fibreuse.

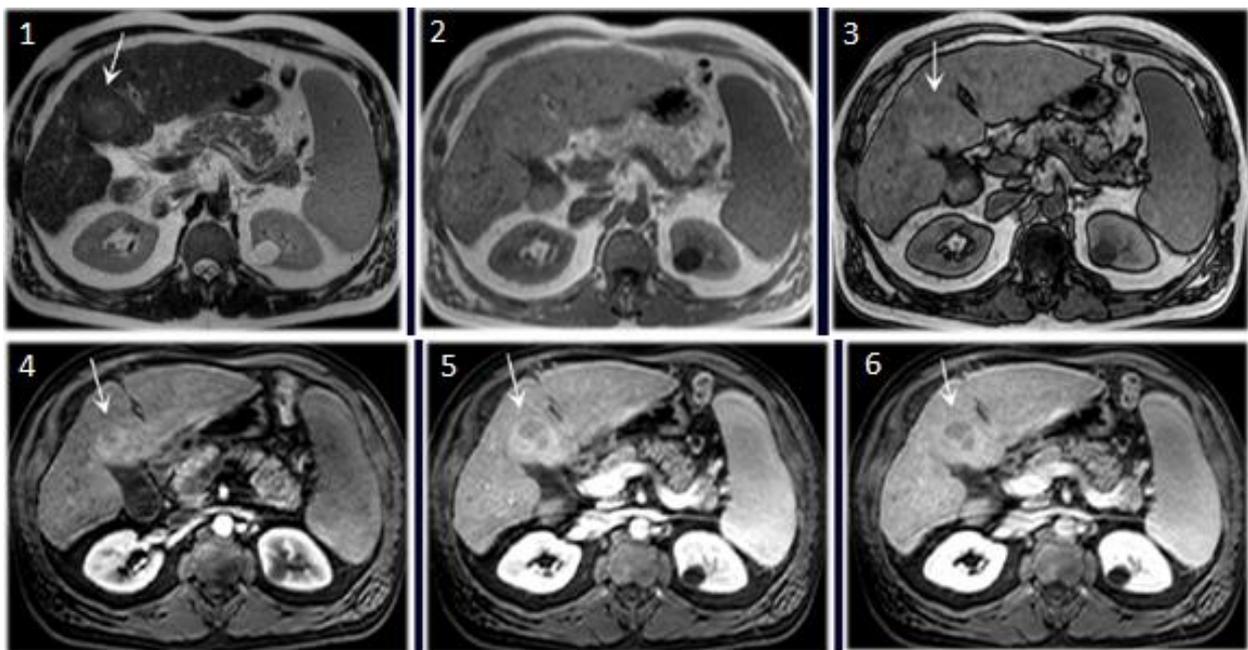


Figure 10. IRM d'un CHC du segment IV (flèches blanches).

- 1) Masse est en hypersignal T2
- 2) Cette lésion est en iso signal T1 sur l'image en phase
- 3) Chute modérée du signal à la partie antérieure de la masse, correspondant à un contingent graisseux, en opposition de phase;
- 4) Prise de contraste franche au temps artériel
- 5) Wash-out au temps portal
- 6) Wash-out au temps tardif à 5 minutes

Une attention particulière doit être mise pour quelques lésions pièges, pouvant être diagnostiquées comme un CHC:

- Devant une prise de contraste artérielle sans wash-out portal ni tardif pour une lésion inférieure à 2cm, il faut pouvoir évoquer des diagnostics différentiels:
 - Fistules artério -portales
 - Troubles perfusionnels
 - Angiomes à vascularisation rapide
 - Plus rarement un nodule dysplasique

4. Rôle du PET-SCAN

Au vu de la faible disponibilité de cet examen, il n'est pas étonnant de ne trouver des études prouvant la nécessité d'un PET Scan dans l'évaluation de CHC, du fait qu'ils contiennent souvent de grandes zones de nécrose (donc hypométaboliques). Il ne constitue pas l'examen de choix pour ce type de tumeur, ni pour les métastases.

f. Explorations prétherapeutiques:

L'indication du traitement du CHC ne peut être portée qu'après un bilan exhaustif clinique, biologique et d'imagerie.

1. Evaluation du foie non tumoral

Le diagnostic de la cirrhose repose sur :

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

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

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

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

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

- le bilan clinique et paraclinique complet.
- la détermination du score de Child-Pugh.

Si le patient est asymptomatique, une biopsie du foie non tumoral est encore indispensable pour faire la preuve de la cirrhose. Des méthodes alternatives non invasives sont en cours d'évaluation, tout particulièrement le fibrotest et le fibroscan.

2. Ponction biopsie du foie tumoral

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

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

3. Bilan d'extension: Ce bilan comporte deux objectifs.

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

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

Enfin, la recherche de maladies extra-hépatiques, en particulier en cas de cirrhose alcoolique (insuffisance cardiaque, syndrome hépatopulmonaire, cancers ORL et du tractus digestif supérieur) doit être systématique, surtout si un geste interventionnel est envisagé.

g. Classifications pronostiques

Le score de Child adapté par Pugh en 1973 est considéré comme le score pronostique de référence pour prédire la survie des patients cirrhotiques. Le calcul de ce score, est présenté dans le tableau ci dessous [37].

Tableau 1. Classification de Child-Pugh

Critères	1 point	2 points	3 points
Bilirubinémie (µmol/l)	< 35	35-50	> 50
Ascite	Absente	Modérée	Tendue, réfractaire aux diurétiques
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)
Albuminémie (g/l)	> 35	28-35	< 28
Taux de prothrombine	> 50	40-50	< 40

Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du total des points : pour la classe A (5-6 points), survie à 1 an 100% ; classe B (7-9 points), survie à 1 an 80% ; classe C (10-15 points), survie à 1 an 45%. La cirrhose décompensée correspond d'emblée à une classe B ou C. Ce score très largement utilisé ne prend pas en compte certaines complications de la cirrhose, telles que l'hémorragie digestive ou dans le cas présent, le CHC.

Ainsi, depuis une trentaine d'années, de nombreuses classifications pronostiques du CHC ont été établies. Notamment celle de Kunio Okuda [72], qui utilise 3 critères purement hépatologiques et un critère tumoral.

Tableau 2. Classification d'Okuda

Critères	0 point	1 point
Bilirubinémie (µmol/l)	< 50	≥ 50
Ascite	Absente	Présente
Taille de la tumeur	< 50% du volume du foie	≥ 50% du volume du foie
Albuminémie (g/l)	≥ 30	< 30

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

D'autres classifications, parfois mises à jour ont ensuite été proposées: TNM [38], Cancer of the Liver Italian Program [39], Japan Integrated Staging [40] et la classification BCLC (Barcelona Cancer Liver Center) [41, 42, 43], qui est la plus utilisé et recommandée par les sociétés savantes: EASL (European

Association for the Study of the Liver) et l'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases). Cette classification définit 5 stades du CHC et présente l'avantage de prendre en compte à la fois les caractéristiques de la tumeur, l'état de la fonction hépatique et l'état général du patient, sera bien élaborée et détaillée au paragraphe suivant.

h. Stratégies thérapeutiques

Chez les patients cirrhotiques, la stratégie thérapeutique est donc guidée par la classification de BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) qui prend en compte trois paramètres décisionnels :

- l'état général du patient défini par le statut de performance OMS,
- la fonction hépatique évaluée par le score de Child-Pugh,
- et le stade tumoral: comportant la taille tumorale, le nombre de nodules, la présence d'une invasion vasculaire macro ou microscopique, la présence d'une thrombose portale.

Tableau 3: Stratégie thérapeutique: les trois paramètres décisionnels.

ETAT GENERAL : PERFORMANS STATUS					
0 Pas de limitation	1 Limitation modérée	2 Alité < 50% du temps	3 Alité > 50% du temps	4 Grabataire	
FONCTION HEPATIQUE : SCORE DE CHILD-PUGH A : 5-6 / B : 7-9 / C : 10 -15					
	Bilirubinémie (µmol/L)	Albuminémie (g/L)	TP (%)	Ascite	Encéphalopathie
1 point	< 35	> 28	> 50	Absente	Absente
2 points	35 – 50	28 - 35	50 - 40	Minime	Grade I et II
3 points	> 50	> 35	< 40	Modérée	Grade III et IV
STADE TUMORAL					
1 nodule < 2cm	1 nodule 2 – 5 cm 3 nodules < 3cm	Multinodulaire Pas d'invasion portale, N0, M0	Invasion portale N+, M+		

Cette classification BCLC permet de distinguer trois groupes de patients (Figure 11):

→ Les patients ayant un bon état général, une fonction hépatique conservée et un volume tumoral faible (*BCLC 0 et A*) seront accessibles à un traitement curatif.

→ Les patients ayant un CHC multi-nodulaire non résecable ou métastatique, hors critère de transplantation, avec une fonction hépatique préservée pourront bénéficier de traitements non curatifs, visant le ralentissement de la progression de la maladie (*BCLC B et C*).

→ Les patients ayant un stade tumoral très avancé et un état général altéré chez qui la réalisation de tout traitement serait délétère et qui seront dirigés vers des soins de support (*BCLC D*).

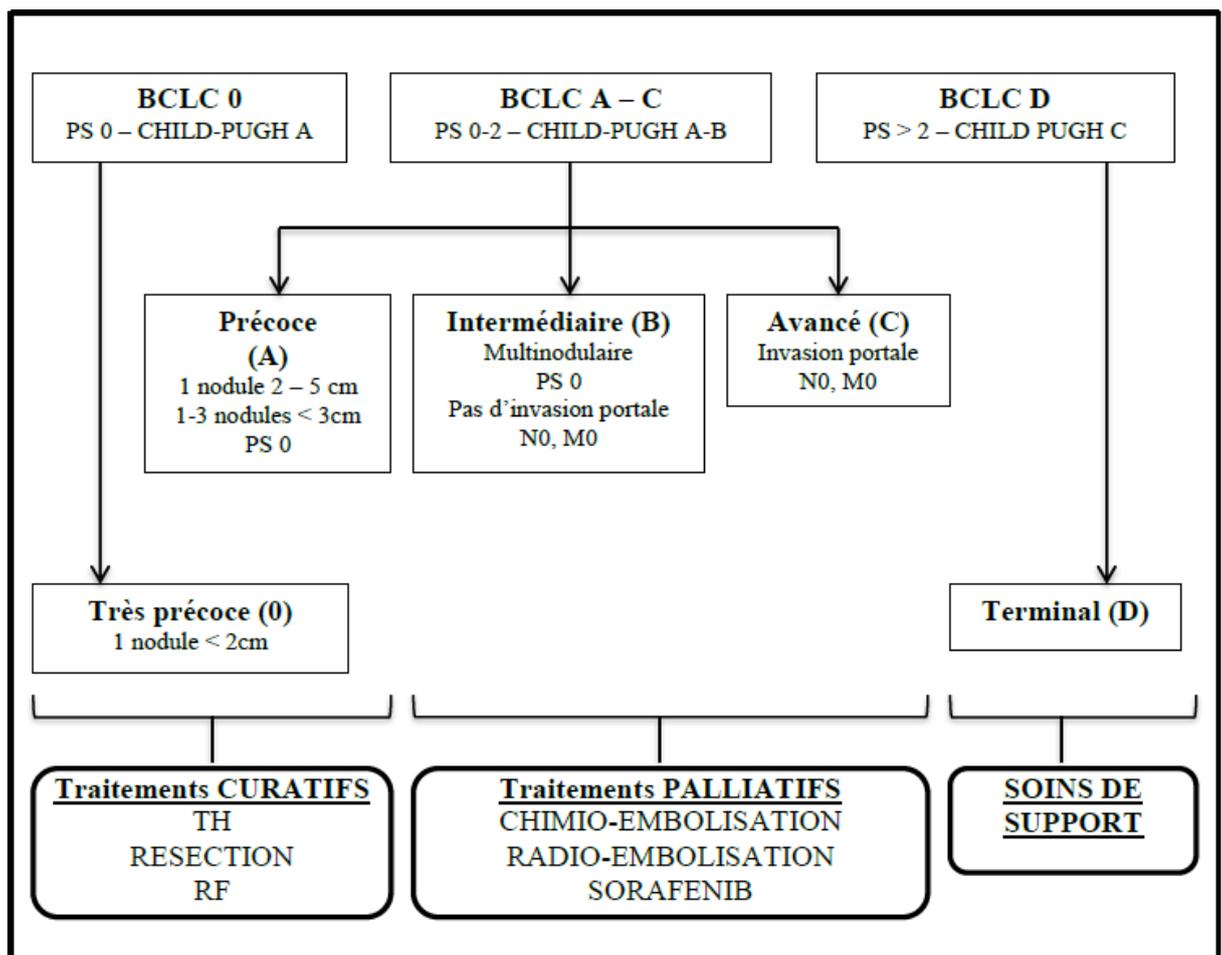


Figure 11. Stratégie thérapeutique en fonction du stade de BCLC
PS: performans status, **N0:** absence d'envahissement ganglionnaire, **M0:** absence d'invasion métastatique, **TH:** transplantation hépatique, **RF:** Radiofréquence

Donc après avoir classé les patients selon les stades BCLC, un traitement doit être proposé selon chaque stade.

A. Les traitements curatifs

Ils sont indiqués pour les patients stade 0 et A de BCLC : état général conservé, CHILD-PUGH A et pour les formes pauci-nodulaires, non métastatiques.

1) La transplantation hépatique

C'est le meilleur traitement du CHC car elle permet de traiter à la fois le CHC et, le cas échéant, l'hépatopathie sous-jacente. La principale limite de la transplantation hépatique, actuellement dans le monde, est la différence constante entre le nombre de donneurs d'organes et le nombre de malades qui pourraient en tirer un bénéfice. Cependant, devant la pénurie de greffons et afin de sélectionner au mieux les patients pour lesquels une transplantation hépatique serait utile, des critères radiologiques limitants ont été établis :

- Critères de Milan [44]:

* 1 nodule de moins de 5 cm ou 3 nodules de moins de 3 cm

* Absence d'envahissement portal tumoral macroscopique.

Si l'on respecte ces critères, le taux de survie est de 75% à 4 ans.

Il s'y ajoute d'autres limitants, à savoir: l'âge du patient (un âge physiologique > 70 ans est considéré comme une contre-indication) ainsi que ses éventuelles comorbidités, d'où la nécessité, avant l'inscription sur liste, de réalisation d'un bilan approfondi afin de ne pas méconnaître une ou plusieurs pathologies associées, notamment cardio-vasculaires ou néoplasiques, qui contre-indiqueraient l'intervention.

2) Résection hépatique

C'est un traitement de choix notamment pour:

- le CHC sur un foie sain car elle autorise un volume de foie restant moins important que sur le foie cirrhotique et présente un faible risque de décompensation hépatique.
- le petit CHC, les localisations uniques ou multiples sur un même segment et les localisations superficielles, limitant l'étendue de la résection hépatique.

Plusieurs études rétrospectives ont montrés que les résultats n'étaient pas supérieurs à ceux observés avec les traitements percutanés; le taux de survie à 5 ans est de 50% et le taux de récives à 5 ans est de 75%. Seuls les patients ayant un seul nodule, une fonction hépatique «excellente» et pas d'hypertension portale semble réellement bénéficier de la résection. En cas d'infection virale positive, il est fortement conseillé chez ces patients avec fonction hépatique conservée, de tenter une éradication de l'infection virale après le geste chirurgical afin de réduire le taux de récive.

3) Radiofréquence percutanée

Elle fait partie des techniques d'ablation thermique per-cutanée du CHC consistant à l'application, directement en intra-tumorale, d'un courant sinusoïdal (420-500kHz). Cette technique s'effectue sous anesthésie générale et sous guidage échoguidé ou scannoguidé en fonction de la localisation et de l'échogénicité du nodule. [47]

La radiofréquence est considérée aujourd'hui la technique de choix, elle permet d'obtenir dans presque 100% des cas une nécrose complète des lésions de petites lésions. Elle s'adresse au CHC de moins de 3 cm car au-delà de cette taille, le risque de traitement incomplet s'impose et donc le risque de récive locale augmente considérablement.

La radiofréquence (RF) nécessite également une sélection des patients du fait de ses contre-indications : ascite, trouble de l'hémostase, proximité colique (risque de perforation) et de la convergence biliaire (risque d'abcès hépatique) [45, 46]. Il semble que la destruction percutanée par radiofréquence soit le traitement de choix de première intention pour les patients classés BCLC-0, chez lesquels le risque de récurrence est le plus faible.

B. Les traitements palliatifs

Lorsqu'un traitement curatif n'est pas réalisable, du fait d'un volume tumoral très important ou d'une diffusion métastatique du CHC, plusieurs thérapies visant au moins la stabilisation ou le ralentissement de la croissance tumorale peuvent être réalisées. Ces traitements s'adressent donc aux patients stade B et C de BCLC.

1) La chimio-embolisation intra-artérielle

La chimioembolisation intra-artérielle est le traitement recommandé chez les patients atteints d'un CHC de stade intermédiaire de la classification BCLC, à savoir une tumeur de grande taille ou multifocale avec une fonction hépatique correcte (Child-Pugh A), sans thrombose portale, ni métastase. Cette technique de radiologie interventionnelle, répandue mondialement, consiste en l'injection intra-artérielle tumorale d'une chimiothérapie et d'un vecteur suivie d'une embolisation afin de piéger le produit de chimiothérapie au sein de la tumeur. C'est le traitement palliatif le plus utilisé dans le traitement des CHC et qui fera l'objet de tout un chapitre.

2) La radio-embolisation à l'Yttrium90

L'Yttrium90 est un radioélément, émetteur de rayonnement β -, qui est un rayonnement fortement énergétique (2 200 Kev) avec une faible pénétration tissulaire, qui dès qu'il est relargué au sein du tissu hépatique, irradie jusqu'à 10 mm autour de chaque bille. L'objectif consiste donc est une injection intra-artérielle hépatique de microsphères chargées d'Yttrium 90 radioactif, permettant de réaliser une irradiation interne sélective par délivrance d'une dose de 100Gy au CHC tout en préservant le parenchyme non tumoral. Deux produits sont actuellement utilisés : soit sous forme de microsphères de verre de 20-30 μ m (Thérasphère®), peu emboligène, soit sous forme de microsphères de résine de 20-60 μ m (SIR-Sphères®), plus emboligène. [48]

Cette radio-embolisation s'adresse tout particulièrement à:

- * des patients stade B de BCLC mauvais candidats pour une chimio-embolisation;
- * des patients stade C de BCLC contre-indiqués à une chimioembolisation en raison d'une thrombose portale [49];
- * des patients progressant après chimio-embolisation ou Sorafénib.

3) Le Sorafénib

Le seul traitement disponible en BCLC stade C. Cette thérapie ciblée à action anti-angiogénique (anti-VEGF et anti tyrosine-kinase), est administré par voie orale, et commercialisé sous le nom de Nexavar® par Bayer Schering Pharma qui bénéficie depuis juillet 2006 d'une autorisation de mise sur le marché. La dose requise est de 800 mg/jour par voie orale. C'est un traitement coûteux (30 000 dirhams par mois environ). Cependant, en raison d'effets secondaires importants incluant le syndrome mains-pieds, diarrhées et hypertension artérielle, une diminution de posologie est souvent requise.

III) LA CHE, TRAITEMENT DU CHC NON RESECABLE, NON METASTATIQUE

1. Historique de la CHE

La CHE s'est développée principalement au Japon dans les années 1970-1980, à partir de l'embolisation, principe initié dans les années 1960. Cette embolisation visait initialement à occlure des vaisseaux de gros calibre pour stopper des hémorragies et traiter des malformations artérioveineuses [50, 51] en utilisant une simple suspension de particules polymériques de taille très variable allant de quelques centaines de micromètres à plusieurs millimètres. Elle a ensuite été proposée pour le traitement des tumeurs bénignes de l'utérus, les léiomyomes.

D'autres types d'embolisation vasculaire sont nés à peu près à la même période, vers les années 1970, avec les premières embolisations en neuroradiologie réalisées en France par Dr R. Djindjian et les embolisations d'hémostase décrites pour les hémorragies digestives par Dr J. Rosch aux États-Unis et pour les hémoptysies par Dr J. Rémy en France. À la suite de ces précurseurs, l'embolisation est devenue un des piliers de la radiologie interventionnelle par voie endo-vasculaire. Alors, c'était en 1974 que Dr Dominique Doyon, qui a été le 1er à utiliser l'embolisation artérielle pour traiter les patients atteints de CHC, avec de la gélatine comme agent d'embolisation [52]. Le rationnel était le suivant : les CHC recevant l'essentiel de leur apport sanguin par l'artère hépatique, il est possible d'occlure l'artère hépatique sans induire de nécrose complète de l'organe puisque celui-ci continue d'être irrigué par le système veineux.

La technique de CHE s'est ensuite développée grâce au chirurgien japonais Konno. Celui-ci découvre que si l'on injecte du lipiodol dans l'artère hépatique

des patients atteints de CHC, le produit se fixe électivement dans la tumeur et s'y accumule pendant des périodes prolongées allant jusqu'à plusieurs mois. Konno fut le 1er à rapporter les résultats d'une étude « pilote » de l'utilisation d'un anticancéreux, le SMANCS (styrene-maleic acid neocarzinostatin) mélangé à du lipiodol et injecté par voie intra-artérielle chez des patients atteints d'un CHC [53].

Le SMANCS, synthétisé en 1979 par Dr Maeda est un composé constitué de copolymère synthétique d'acide maléique et d'un agent anticancéreux capable d'inhiber la synthèse d'ADN ainsi que la néocerzinstine [53, 77]. Ces résultats furent encourageants avec une diminution significative de l'AFP des patients. La CHE était née. Etant donné les difficultés pour obtenir le SMANCS au Japon et ailleurs; d'autres agents anticancéreux ont été mélangés avec le lipiodol pour réaliser des CHE, principalement la doxorubicine et le cisplatine [54, 55, 56].

2. Définition de la CHE

La CHE est une technique de radiologie interventionnelle endovasculaire consiste en l'injection intra-artérielle d'un agent anticancéreux à l'aide d'un vecteur (lipiodol ou microsphères d'embolisation) complétée par une occlusion artérielle par des agents d'embolisation lorsque le lipiodol est utilisé comme vecteur, on parle de CHE lipiodolée. Lorsque les microsphères d'embolisation chargées sont utilisées, elles assurent à la fois une fonction de vecteur et d'agent d'embolisation; on parle alors de CHE avec microsphères.

La vascularisation du CHC est à 99% artérielle et 1% portale, d'où le rationnel de cette technique visant à piéger le produit de chimiothérapie au sein de la tumeur. C'est le traitement palliatif le plus utilisé dans le traitement des CHC.

Par rapport à une administration intra-veineuse classiquement utilisée pour les chimiothérapies, l'avantage théorique de la CHE est:

- d'augmenter la concentration locale et le temps de rémanence de l'agent

anticancéreux dans le tissu tumoral pour augmenter ses effets thérapeutiques,
- de limiter la diffusion de l'agent anticancéreux et ainsi sa toxicité systémique.

3. Indications et contre-indications

La CE intra-artérielle est recommandée chez les patients atteints d'un CHC de stade intermédiaire selon la classification BCLC, à savoir une tumeur de grande taille ou multifocale avec une fonction hépatique correcte (Child-Pugh A), sans thrombose portale, ni métastase.

Les principales indications de CE chez un candidat avec:

- Bon état général, asymptomatique
- Patient ne relevant pas d'un traitement à visée curative
- en attente, avant transplantation hépatique ou avant radiofréquence
- Fonction hépatique conservée,
- Volume tumoral < 50% de la taille hépatique

Parfois, la gravité de la cirrhose associée au CHC peut limiter le nombre de patients pouvant bénéficier de la CE. Néanmoins quelques critères de choix à retenir, portant sur la taille tumorale (T), le nombre de lésion nodulaire (N) et le volume occupé (V) par les nodules:

- a) la CE est plus efficace si $T < 8$ cm, $N < 9$ et $V < 5\%$
- b) la CE est moins efficace si $T > 10$ cm
- c) la CE est contre-indiquée si $V > 50\%$

- Également la fonction hépatique altérée, contre indique la CE, du fait de risque d'insuffisance hépatocellulaire ou d'ischémie des voies biliaires en post CE, notamment si:

- a) $LDL > 425$ IU/L, $ASLA > 100$ IU/L (CHILD C)
- b) bilirubine totale > 2 mg/dL (34 mol/L)
- c) obstruction des voies biliaires documentée.

- D'autres complications de l'hypertension portale contre indiquent la CE:

a) la thrombose portale

b) et l'HTP sévère ou TIPS

- Le tableau ci-dessous résume les contre indications (CI) absolues et relatives de la CE intra-artérielle:

CI absolues	CI relatives
<ul style="list-style-type: none">- Maladie hépatique extensive- Encéphalopathie- Métastases extra-hépatiques	<ul style="list-style-type: none">- Fonction hépatique limite- Bilirubine totale > 2 mg/dL- Créatinine sérique > 2 mg/dL- Thrombose porte- Coagulopathie non corrigée- Mauvais état général- Shunt artério-veineux intra tumoral- Réaction anaphylactique aux produits de chimiothérapie ou aux PDC.

4. Les techniques de CHE

4.1. La CHE lipiodolée

a) Définition et propriétés du lipiodol

⇒ Définition du lipiodol:

Le lipiodol est un produit de contraste iodé lipophile constitué d'un mélange d'esters éthyliques, d'acides gras d'huile d'oeillette. Il est commercialisé en France par le laboratoire qui porte toujours le nom de son inventeur (Guerbet, Roissy) sous le nom de Lipiodol® Ultra Fluide, ampoule injectable de 10 ml, contenant 48% d'iode (soit 4,8g par ampoule).

Le lipiodol a été utilisé en premier lieu et depuis de nombreuses années comme produit de contraste de la lymphographie permettant de détecter les lésions traumatiques du canal thoracique et d'occlusion des canaux lymphatiques.

C'était alors dans les années 80, où il a ensuite été utilisé pour la 1^{ère} fois dans le diagnostic et la CHE des CHC par les japonais: Dr Konno puis Dr Nakamura [53, 57, 58, 59].

⇒ Propriétés du lipiodol:

Le rôle du lipiodol lors de la CHE est théoriquement triple. Premièrement, lorsqu'il est injecté dans l'artère hépatique, il a la propriété de se maintenir au contact du tissu tumoral et péri tumoral hépatique plusieurs semaines voire plusieurs mois, alors qu'il est éliminé du parenchyme hépatique sain dans les 7 jours suivant son injection [60, 61, 62]. Les raisons de cette rétention intratumorale persistante de lipiodol sont dues en grande partie à une embolisation des microvaisseaux tumoraux caractérisés par la lenteur de leur flux sanguin et par des anomalies des charges électrostatiques pariétales.

Deuxièmement, il possède un rôle propre d'embolisation dont l'injection intra artérielle d'une émulsion faite d'agent anticancéreux et lipiodol doit être suivie de l'injection d'agent d'embolisation pour obtenir un réel effet d'embolisation [63, 64]. Enfin, il permet au radiologue de visualiser et de contrôler l'injection de l'émulsion dans l'artère hépatique et/ou ses segments lors du geste d'embolisation.

En résumé, l'emploi du Lipiodol Ultra-Fluide est prouvé dans la visualisation, la localisation et la vectorisation lors du traitement des CHC par chimio-embolisation.

b) Préparation lipiodolée et déroulement d'une CHE

L'émulsion du lipiodol avec un agent anticancéreux (la doxorubicine ou la cisplatine) est préparée extemporanément par le radiologue, juste avant l'injection. En règle général, 10 mL de lipiodol sera mélangé avec

l'adriamycine (= doxorubicine) à la dose de 1 à 2 milligrammes par kg. L'émulsion est obtenue après dix passages successifs rapides du contenu d'une seringue luer lock de 50mL à l'autre, à l'aide d'un robinet trois voies (figure 12). L'injection est réalisée en dix minutes de manière sélective dans la branche droite ou gauche de l'artère hépatique irriguant la plus grande partie de la masse tumorale. En cas de lésions bilobaires, le foie controlatéral est traité lors d'une 2ème séance, afin de limiter le risque d'insuffisance hépatique sévère pour le patient [78].

Une embolisation complémentaire est ensuite réalisée, permettant de majorer l'ischémie tumorale, augmenter le temps de contact, majorer la rétention intracellulaire tumorale en inhibant les pompes transmembranaires. Parmi les emboles utilisés pour obtenir la stagnation du produit de contraste, la gélatine résorbable et/ou des microparticules type (Ivalon® ; Embosphère® de 300 à 700 microns, 1 à 3 cc), dont l'aspect purement technique avec la réalisation de procédure, étape par étape, sera élaboré dans le chapitre 4.3 Déroulement de la procédure de CHE.

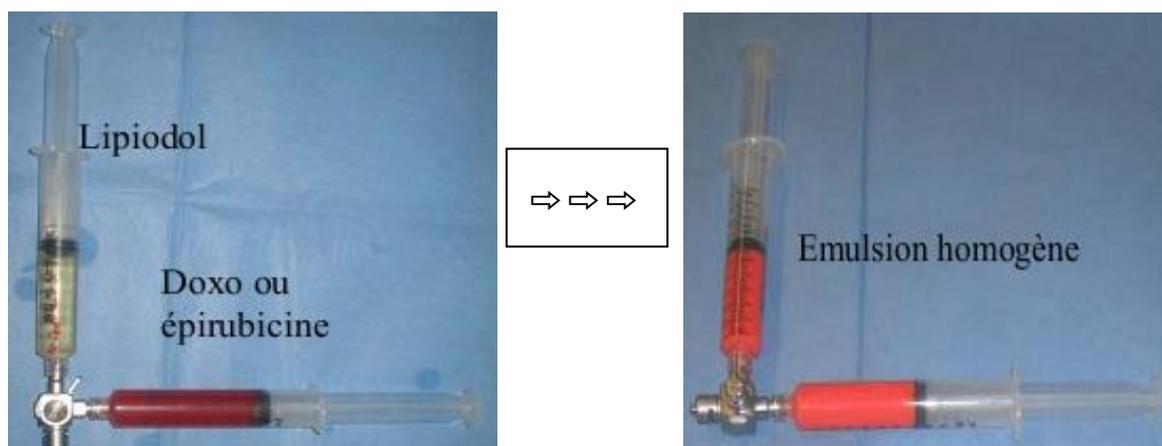


Figure 12. Émulsion de 10 mL de lipiodol avec un agent anticancéreux (la doxorubicine) avec obtention d'une émulsion homogène

4.2. La CHE avec microsphères d'embolisation chargées (appelée aussi DEB TACE (Drug Eluting Beads)):

a) Définition et caractéristiques des microsphères d'embolisation

⇒ Définition de microsphères d'embolisation:

En 2006, Dr Alexandre Laurent définissait comme un agent d'embolisation : tout produit qui sous une forme quelconque (solide, liquide, suspension) peut être largué dans un flux vasculaire pour se bloquer dans le vaisseau où il détermine mécaniquement et/ou biologiquement une occlusion temporaire ou durable [65]. Les microsphères d'embolisation qu'elles soient chargées ou non font partie des implants d'embolisation artérielle au même titre que d'autres particules d'embolisation (à base de gélatine, d'alcool polyvinylique (PVA)) ou que les coils et autres solutions gélifiantes. Les microsphères à élution de médicaments injectées dans les artères alimentant une tumeur permettent simultanément embolisation et délivrance de la chimiothérapie, par un relargage progressif contrôlé et prolongé. On dispose actuellement de deux types de microsphères: les DC Bead microspheres (Biocompatibles, Royaume- Uni) et, plus récemment, les Hépasphères (super absorbant polymers ou SAP, Quadrasphères aux États- Unis) (Biosphere Medical).

⇒ Propriétés de microsphères d'embolisation:

Les microcrosphères d'embolisation chargées avec des agents anticancéreux présentent plusieurs caractéristiques pour une occlusion ciblée :

- elles sont **hydrophiles**, pour permettre leur transit à travers un cathéter, et éviter leur agglutination dans le réseau vasculaire;
- elles sont **calibrées**, pour pouvoir contrôler le niveau d'occlusion et la répartition dans le réseau vasculaire;
- elles sont **non résorbables**, à l'inverse des particules d'embolisation à base de gélatine;

- elles sont **élastiques**, c'est-à-dire de se déformer dans le cathéter tout en reprenant leur forme initiale à la sortie du cathéter (Figure 13).
- elles sont **biocompatibles**, dont leurs utilisations sont prouvées comme dispositifs médicaux par les sociétés européennes et par la FDA (Food and Drug Administration).
- elles sont uniquement *destinées à être chargées avec des agents pharmacologiques*.

Ces 2 microsphères d'embolisation chargées avec des agents anticancéreux commercialisées en 2011 (DC Bead microspheres et les Hépasphères) se différencient principalement par le principe de chargement de la molécule active, dont le tableau (Tableau 4) ci-dessous schématise leurs caractéristiques.

Nom commercial	DC Bead™	HepaSphere™
Principe actif	Doxorubicine Irinotécan	Doxorubicine
Mode de Chargement	Ionique (SO ₃ ⁻)	Absorption + interaction ionique (COO ⁻)
Présentation	Flacons de 10 ml contenant 6ml de sérum physiologique et 2 ml de microsphères colorées en bleu de taille 70-150µm (M1), 100-300µm, 300-500µm, 500-700µm, ou 700-900µm	Flacons de 10 ml contenant 25 mg de microsphères colorées en rouge deshydratées de taille 50-100 µm, 100-150 µm, 150-200µm

Tableau 4. Caractéristiques des 2 types de microsphères d'embolisation chargées avec des agents anticancéreux utilisés dans la CHE des CHC.



Figure 13. Photographies d'émulsion d'une seringue d'HepaSpheres™ chargées avec 50 mg de doxorubicine. Les microsphères gonflent d'environ 4 fois leur taille après absorption et liaison avec la doxorubicine. Toute la doxorubicine est à l'intérieur des microsphères. La taille et la forme des microsphères sont relativement variables, entre 130 et 350 µm pour la taille.

b) Déroulement d'une CHE avec microsphères d'embolisation chargées

Le déroulement de la CHE avec microsphères est quasiment identique à celle d'une CHE lipiodolée. Les deux seules différences sont les éléments suivants:

- Premièrement, étant donné la stabilité des solutions de microsphères une fois chargées, (par exemple 7 jours pour DC Bead™ chargées avec 50 mg de doxorubicine), la préparation de la seringue contenant les microsphères est réalisée dans des unités centralisées de pharmacies à usage intérieur, sous hotte à flux d'air laminaire ou sous isolateur. La seringue est quasiment livrée prête à l'emploi. Juste avant l'injection, le radiologue ajoute quelques millilitres d'un produit de contraste non ionique par un robinet 3 voies dans la seringue contenant les microsphères chargées. Le mélange sphères chargées-produit de contraste est ensuite homogénéisé par simple retournement.

- Deuxièmement, l'injection des microsphères se fait de la manière la plus sélective possible, voire hypersélective, via un cathétérisme ultra-sélectif, réalisé au mieux dans les branches segmentaires ou sous segmentaires, éventuellement dans une branche sectorielle. Des injections iodées de contrôle régulières (après avoir rincé le microcathéter) permettront de préciser progressivement la redistribution des flux dans les collatérales. Ces injections doivent se faire à des

pressions limitées pour ne pas provoquer le reflux des particules déjà injectées. Alors, pour profiter du flux circulant, le cathéter porteur peut être retiré pour ne laisser que le microcathéter en place, et favoriser le lavage par le flux artériel (Figure 14). Le contrôle angiographique final doit être effectué après un délai de 3 à 5 minutes, permettant d'observer ainsi un «end-point» stabilisé, confirmant l'occlusion totale de la branche artérielle sous segmentaire nourricière de la lésion tumorale.

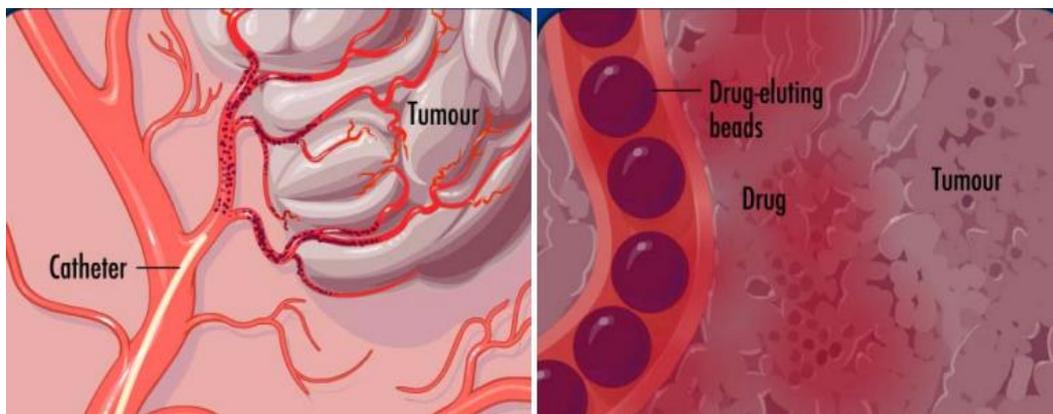


Figure 14. Les billes chargées de doxorubicine sont injectées en flux libre dans la branche alimentant le nodule. La doxorubicine est relarguée progressivement dans la tumeur entraînant ainsi sa nécrose.

En résumé, malgré l'avantage pharmacocinétique évident des microsphères d'embolisation chargées comme vecteur par rapport au lipiodol pour la CHE des CHC, la CHE avec microsphères chargées n'a pas cependant prouvé à ce jour, sa supériorité thérapeutique comparativement à la CHE lipiodolée chez les patients présentant un CHC non résécable.

4.3. Déroulement de la procédure de CHE

- ⇒ Une évaluation complète clinique et biologique avant la CHE est primordiale.
- ⇒ Une préparation du patient doit être réalisée afin de prévenir du risque de syndrome post CHE qui est présent dans 80 à 90% des cas, associant des

douleurs au niveau de l'HCD, fièvre, nausées et vomissements. Il peut durer de quelques heures jusqu'à quelques jours.

⇒ Une évaluation radiologique soigneuse est nécessaire avant embolisation, permettant d'établir: une cartographie artérielle et porte, angio-architecture des lésions tumorales avec recherche de fistules artério-portes ou artério-sus-hépatiques, ainsi que des vaisseaux collatéraux alimentant le CHC. (Figure 15)

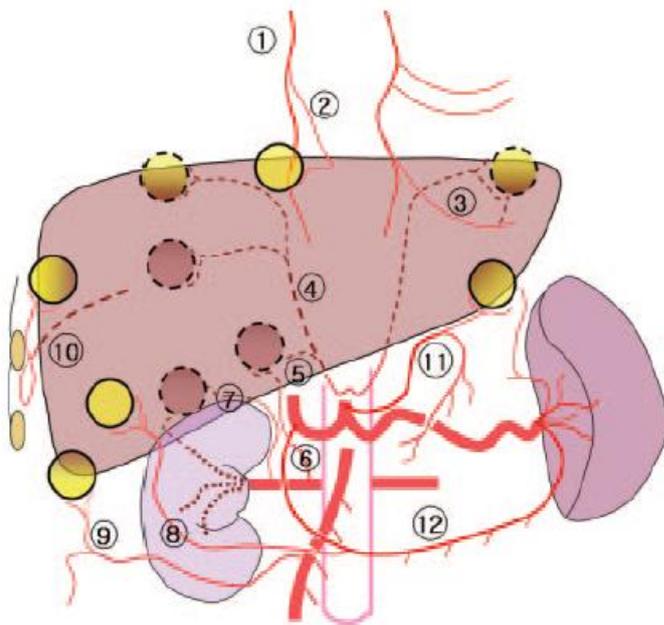


Figure 15. Diagramme illustrant les branches artérielles collatérales extrahépatiques contribuant à la suppléance de CHC, selon leur localisation anatomique.

1) Art mammaire interne; 2) Art péricardiophrenique; 3) Art musculophrenique; 4) Art phrénique inf; 5) Art surrénalienne sup, 6) Art surrénalienne inférieure; 7) Art rénale supérieure capsulaire; 8) Branche art péritonéale; 9) Branche art colique, 10) Art intercostale; 11) Art gastrique gauche; 12) Art gastroepiploïque. (Radiographics, October 2005)

⇒ Aspect technique et déroulement de la CE

- La procédure est menée avec la collaboration d'un anesthésiste-réanimateur, en général, sous neuroleptanalgie.

- Les gestes d'embolisation hépatique, sont en principe, rapidement douloureux, et pour les procédures longues des mouvements intempestifs liés à la douleur peuvent gêner la poursuite de l'acte.

- La sédation démarre sur table au moment de l'occlusion. Elle sera poursuivie à la demande, idéalement avec une pompe PCA (patient-controlled analgesia).

- Une antibioprophylaxie ciblée (Amoxicilline protégée ou C3G) sur les pathogènes de la peau est préconisée chaque fois que l'embolisation expose à un infarctus qui peut conduire à un volume significatif de nécrose tissulaire.

- En début de procédure un cathétérisme en général de l'artère fémorale droite est réalisée, suivie d'une artériographie digestive haute effectuée systématiquement avec une injection sélective de l'artère mésentérique supérieure, qui permet de détecter ou confirmer la présence éventuelle d'une branche artérielle hépatique droite qui en est issue, et de s'assurer sur les temps tardifs de la perméabilité du tronc porte et du sens de sa circulation.
- Ensuite, une injection sélective du tronc coeliaque permet de confirmer la disposition de ses branches terminales et d'identifier les éventuelles variantes anatomiques. Puis, l'artère hépatique commune sera cathétérisée sélectivement: une injection permet de repérer l'artère gastro- duodénale, de confirmer son sens de circulation, et éventuellement de détecter l'artère cystique.
- Pour ces cathétérismes sélectifs du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique supérieure, une sonde Cobra ou cathéter Simmons 4 F est utilisée. Un guide hydrophile est mené dans les branches artérielles hépatiques droite ou gauche, sur lequel peut être glissée une sonde hydrophile droite ou Cobra, qui permettra le largage de certains emboles ou l'acheminement de microcathéters (microcathéter 2.7 F). Le site de largage et le matériel d'embolisation (drogue, lipiodol ou microsphères) dépendent de l'indication déjà établie par le radiologiste interventionnel (Figure 16). Toute embolisation doit être précédée d'une injection sélective pour s'assurer de l'espace de diffusion du territoire concerné, vérifier l'angio- architecture, étudier la vascularisation pathologique, détecter d'éventuelles fistules artério-portes ou artério-sus-hépatiques.

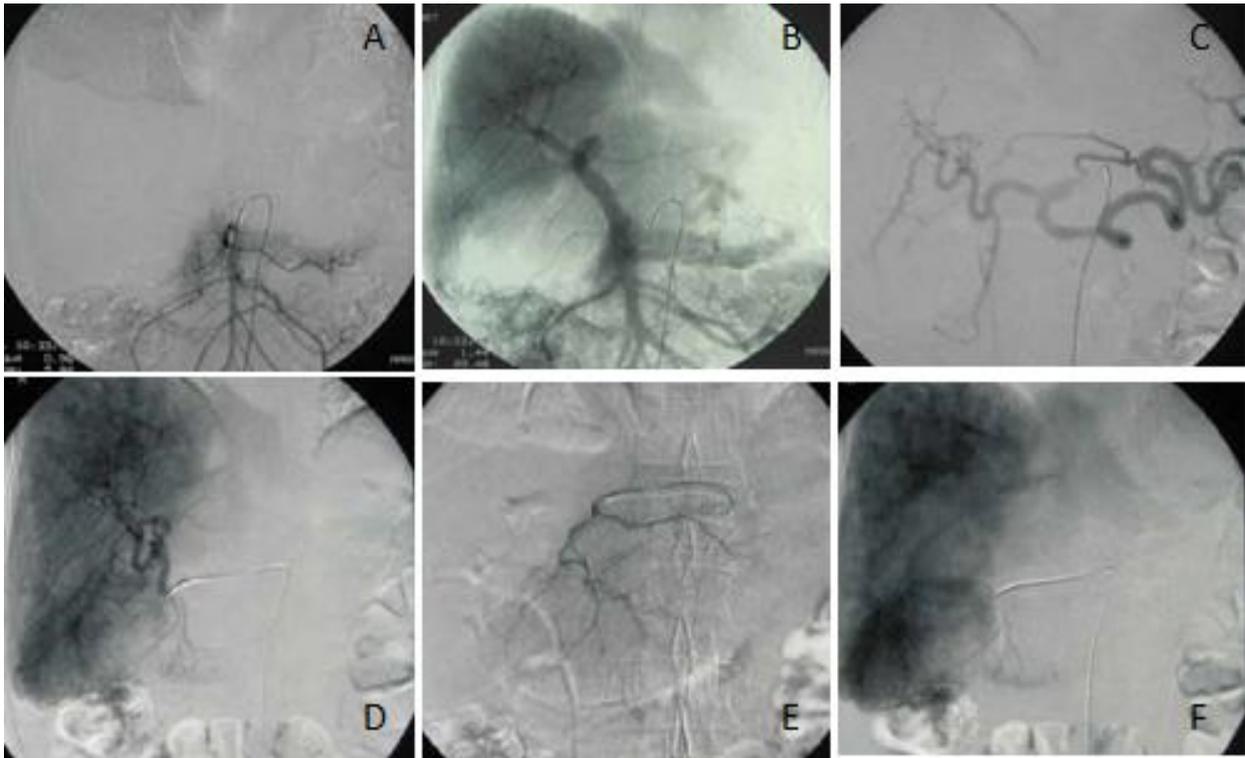


Figure 16. Procédure de CHE d'un CHC du foie droit chez un patient avec cirrhose
 A + B : injection par l'AMS: absence d'AHD, perméabilité portale, signes d'HTP
 C: injection du TC : présence d'une AHG
 D + E: cathétérisme sélectif de la branche droite de l'artère hépatique propre puis de l'AHG, injection d'une émulsion de doxorubicine et 10 ml de Lipiodol.
 F: bonne fixation lipiodolée du CHC droit.

- Une fois le geste de CE est réalisée, le matériel est retiré et une hémostase soigneuse au niveau de la racine de la cuisse est assurée. Le patient est ensuite laissé à jeun 12 heures. L'hydratation est adaptée à la fonction rénale. L'antibioprophylaxie est réservée aux patients à risque. Une fièvre est habituelle dans les suites d'embolisation tumorale. Elle est en règle résolutive en 48 heures, sensible aux antipyrétiques.

Le patient est donc gardé hospitalisé pour 3 à 4 jours en moyenne et les critères d'autorisation de quitter l'hôpital sont la présence d'une douleur correctement contrôlée par médication orale, une température inférieure à 38° C, et une alimentation reprise sans désagrément.

Après toute embolisation hépatique, un contrôle morphologique TDM ou IRM est réalisé à 1 mois après la CHE (Figure 17).

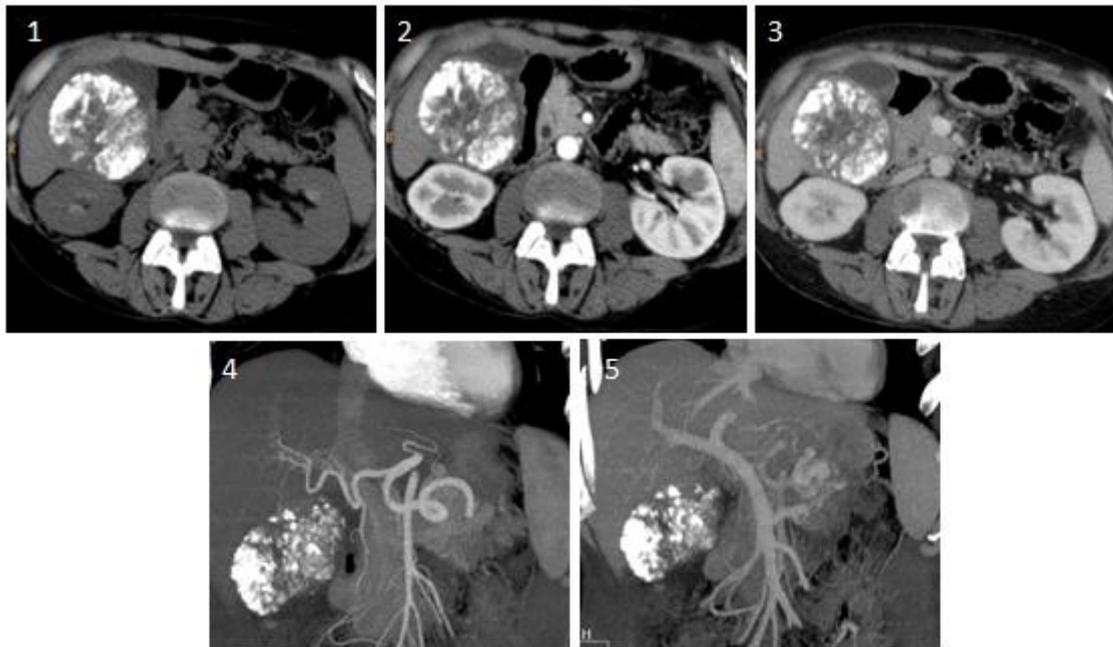


Figure 17. Imagerie de contrôle post CHE lipiodolée à 1 mois d'intervall
 1 +2 +3: Bonne fixation lipiodolée de CHC sans prise de contraste au temps artériel
 4 +5: La reconstruction vasculaire MIP montrant la perméabilité artérielle et portale
 Sans individualisation de vascularisation extrahépatique.

⇒ Des difficultés techniques peuvent être rencontrées, elles sont exceptionnelles et opérateur dépendants pour certaines. Elles sont liées aux multiples variantes de l'origine de l'artère hépatique; à l'état de l'aorte et de ses collatérales: athérome, sinuosités, prothèse aorto-fémorale, sténose du tronc coélicae ou de l'artère hépatique, parfois même à la présence d'une fistule artério-porte de gros calibre que l'on peut emboliser avant de réaliser la chimioembolisation.

5. Complications de CHE

Les effets secondaires observés avec la CHE sont variés et fréquents. De façon presque inéluctable, les patients présenteront un syndrome post-embolisation plus ou moins intense associant douleurs intermittentes de l'hypochondre droit,

fièvre, nausées, vomissements, de durée variant de 1 à 4 jours, répondant au traitement médical symptomatique en général.

Cependant, d'autres complications peuvent être observées dans environ 4% des cas et sont des 2 ordres selon leur siège:

⇒ au niveau hépatique:

- insuffisance hépatique (0.26%) : surtout avec les patients Child B ou ayant un CHC de grande taille ou étendu

- abcès hépatique: 0.22%

- nécrose biliaire et formation de bilome : 0.82% le risque augmente si on utilise l'embolisation définitive par les microsphères ou des microfragements ou la poudre de Curaspon

- ischémie hépatique: 0.17%, surtout en cas de thrombose portale

⇒ D'autres, sont extra-hépatiques, à type:

- cholécystite ischémique: 0.30%

- embolie pulmonaire: 0.17%

- infarctus splénique: 0.08%

- hémorragie digestive:0.13%

- artériopathie toxique avec sténose ou thrombose (son incidence dépend du nombre de cures).

6. Suivi et résultats

La chimio-embolisation lipiodolée (ou avec les microsphères d'embolisation chargées) reste un traitement palliatif du CHC, elle apporte rarement une réponse complète, évaluée, en imagerie aux alentours de 40% de réponse objective et 0% de réponse complète. Ceci fait que traitement est rarement unique, plusieurs cures de CHE sont souvent réalisées. Les experts ont jugé

raisonnable de proposer des modalités de retraitement basées sur la tolérance et l'efficacité. [66, 67]

L'appréciation de l'efficacité repose sur une évaluation clinique et biologique (tests hépatiques et AFP), mais surtout sur l'imagerie en coupes soit par TDM abdominale ou IRM hépatique, réalisée 4 à 6 semaines après le traitement, puis à 2 mois et à 6 mois. Elle permet d'étudier la réponse à la CHE, en évaluant le degré de fixation lipiodolée, la nécrose tumorale, la recherche d'autres nodules fixant le Lipiodol, s'assurer de la perméabilité artérielle et portale ainsi de rechercher d'éventuelles complications post interventionnelles.

L'efficacité thérapeutique n'est pas évaluée par la diminution en taille de la lésion tumorale de CHC mais sur la présence ou non d'un résidu tumoral hypervascularisé au temps artériel et sa taille, selon les critères RECIST modifiés et les critères OMS, résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau 5). Cependant, certains experts trouvent que ces critères OMS et RECIST modifiés sont peu fiables car ils ne prennent pas en compte la nécrose tumorale, et donc préfèrent les critères d'EASL (European Association for the Study of the Liver) [68, 70].

Tableau 5: Critères d'évaluation de la réponse tumorale pour le suivi de CHC

Critères d'évaluation	RECIST modifié	OMS (WHO)
Réponse complète (RC)	Disparition complète du rehaussement tumoral au temps artériel après traitement	Disparition complète des lésions connues et pas de nouvelle lésion à 2 contrôles espacés au delà 4 semaines
Réponse partielle (RP)	Diminution d'au moins 30% du rehaussement tumoral au temps artériel	Plus de 50 % de réduction tumorale de toutes les lésions mesurables à 2 contrôles espacés d'au moins 4 semaines

Stabilité (S)	Stabilité du rehaussement tumoral	Ni RC, ni RP, ni P
Progression (P)	Augmentation de plus de 20% du rehaussement tumoral	Plus de 25 % d'augmentation de taille d'au moins une lésion mesurable ou apparition de nouvelles lésions

Une fixation lipiodolée complète serait associée à un meilleur pronostic et une excellente réponse histologique (Figure 18). En cas de progression ou d'insuffisance de traitement, une nouvelle séance de chimio-embolisation pourra licitement être proposée en fonction de la tolérance de celle-ci. En cas de réponse tumorale, une surveillance est préconisée et un retraitement en cas de nouvelle progression [69, 71].

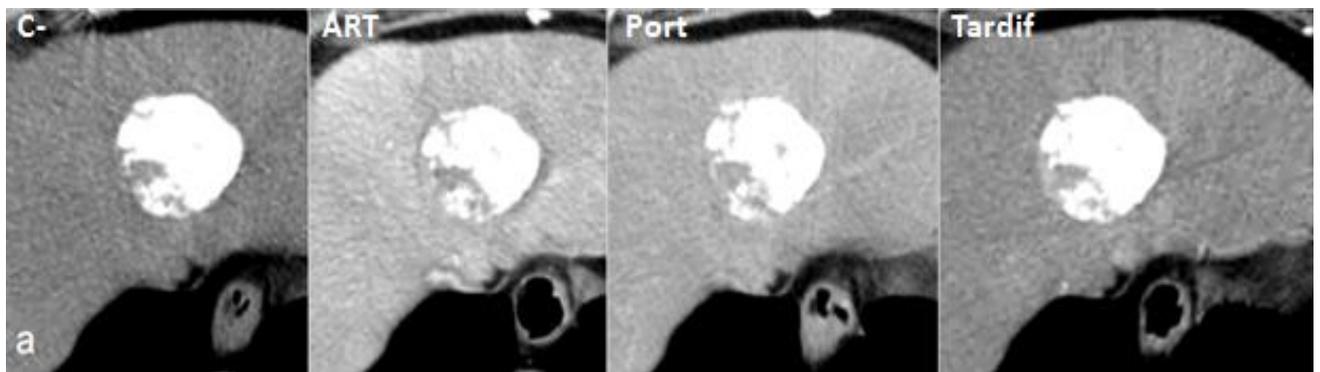


Figure 18. Imagerie de contrôle de chimioembolisation au lipiodol, montrant une réponse complète faite d'une captation intégrale du lipiodol par la lésion sans prise de contraste suspecte aux différents temps vasculaires.

DEUXIEME PARTIE

Patients, Méthodes, Résultats

Et Discussion

I) PATIENTS ET MÉTHODES:

Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique, portant sur 15 patients ayant bénéficié de la chimioembolisation pour carcinome hépatocellulaire, réalisée au service de Radiologie du CHU Hassan II de Fès, durant une période de 6 ans (entre Octobre 2009 et Mars 2015). L'âge moyen de nos patients était de 61 ans avec des extrêmes allant de 31 ans jusqu'à 79 ans. Une prédominance masculine est retrouvée dans notre série (12 hommes et 3 femmes: 12H /3F).

Nous avons inclus des patients porteurs d'un CHC, avec les critères d'éligibilité suivants: un cas de CHC, défini sur des arguments anatomo-pathologiques et radiologiques, chez un adulte (>18 ans), ayant reçu au moins un seul traitement par chimio-embolisation pour le CHC dans notre service et non des associations thérapeutiques en première intention. Les critères d'exclusion étaient l'absence de traitement et l'association de deux thérapeutiques simultanées.

La décision de traitement était toujours prise lors de réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) principalement consacrée aux tumeurs hépatiques et digestives. Cette RCP permet de valider et d'enregistrer tous les patients atteints de tumeur hépatique, notamment d'un carcinome hépato-cellulaire et d'en trier les patients qui seront candidats à une chimioembolisation afin d'en uniformiser la prise en charge et dicter la stratégie thérapeutique. Elle se déroule de manière hebdomadaire et a lieu en présence: de radiologues, d'hépatologues, de chirurgiens digestifs, d'oncologues, de médecins nucléaires et de médecins anatomo-pathologistes.

Tous les patients ont bénéficié d'une TDM abdomino-pelvienne avant et après traitement par chimioembolisation, par contre une IRM hépatique n'a été réalisée que chez 7 patients.

Avant tout geste de chimioembolisation de CHC, une consultation pré-interventionnelle est nécessaire comportant une évaluation clinique et paraclinique avancée, réalisée par un gastro-entérologue et un radiologue.

Dans l'objectif d'évaluer rétrospectivement la réponse de nos patients traités par chimioembolisation pour carcinome hépatocellulaire, d'observer si les indications des traitements ont été respectées et d'identifier des facteurs pronostiques de survie dans le cadre de cette pathologie, nous avons recueilli les données concernant :

- Le type de maladie du foie sous-jacent
- Sexe, âge, état général : OMS....
- La caractérisation biologique et morphologique du CHC (à travers l'imagerie et le bilan biologique)
- Les valeurs de marqueurs biologiques, notamment Alfa fœto-protéine (AFP)
- Le stade tumoral au diagnostic, défini selon la classification de BCLC qui avait été précédemment décrite.
- La réponse aux traitements était évaluée par les critères RECIST modifiés sur la première imagerie de contrôle réalisée 4 à 6 semaines post-traitement. Quatre statuts ont été retenus: une réponse complète (RC), une réponse partielle (RP), une stabilisation de la maladie, ou une progression tumorale (PT).
- Le statut vivant ou décédé du patient à la fin de la période d'observation.

Analyse des variables:

► L'âge: On a départagé les patients en deux groupes; ceux âgés de moins de 65 ans et ceux dont l'âge est supérieur à 65 ans.

► L'hypertension portale: Ce paramètre a été retenu dans le cas où il existe des varices oesophagiennes à l'examen endoscopique.

► Etiologiques de CHC: 3 catégories étiologiques ont été identifiées:

- L'étiologie virale est retenue quand les variables AgHBs ou AcVHC sont identifiées.

- L'alcool a été considéré comme cause de cirrhose et de CHC, si la variable antécédent d'hépatite alcoolique est notée dans le dossier médical.

- Syndrome dysmétabolique ou NASH a été retenu à partir de la présence de deux de ces 3 variables : HTA, diabète et BMI.

► L'envahissement extra hépatique: est retenu en présence d'atteinte diaphragmatique, d'envahissement péritonéal, envahissement ganglionnaire et/ou présence de métastase.

► Nombre et taille des nodules: répartis en tumeur unique ou multiples; avec existence de diamètre du CHC moins de 5 cm, entre 5 à 8 cm et un diamètre supérieur à 8 cm.

Analyse statistique:

L'analyse statistique a été effectuée par comparaisons des variables qualitatives faites avec un test du Khi². Les comparaisons des variables quantitatives ont été faites avec un test t de Student. L'analyse des courbes de survie a été établie par la méthode de Kaplan-Meier. Pour les variables quantitatives, les comparaisons ont été faites en établissant des groupes à partir de la médiane.

III) RÉSULTATS:

A) Répartition des patients selon le sexe

Notre population comporte 12 hommes et 3 femmes, donc les femmes représentaient 20 % des malades contre 80 % des hommes soit un sex-ratio de 4Hommes/1Femme (fig 19).

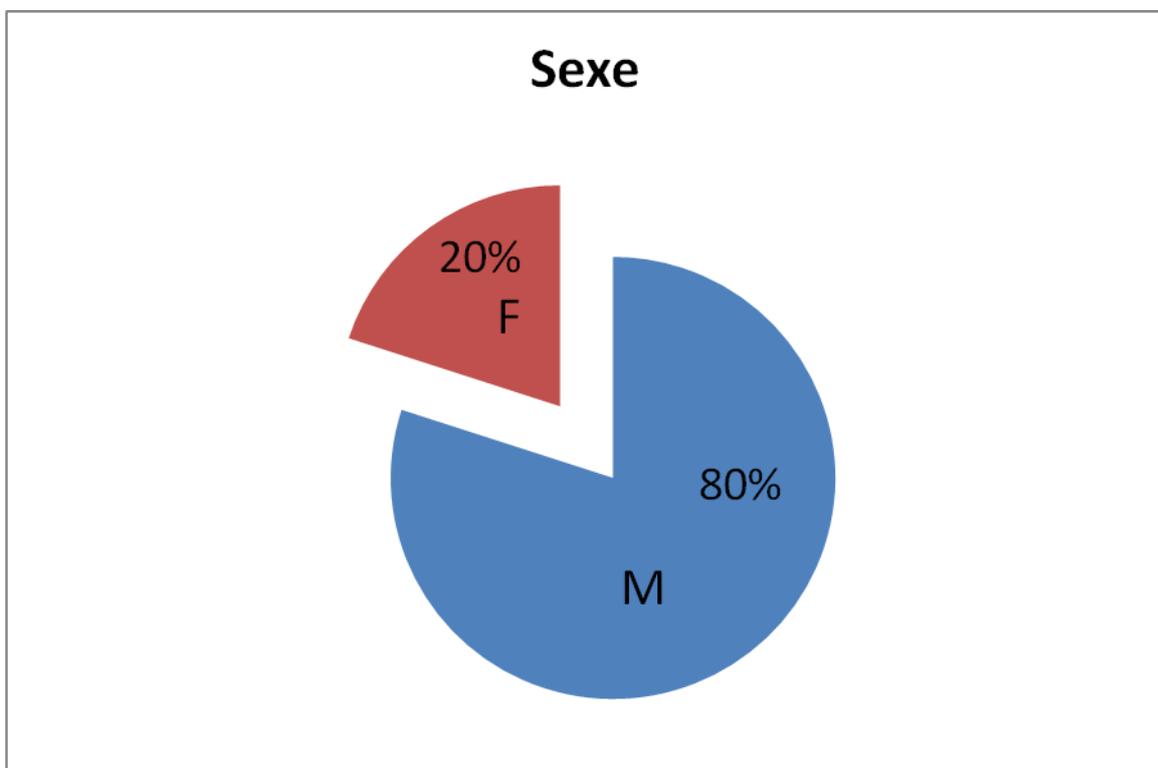


Figure 19: La répartition des patients selon le sexe

B) Répartition des patients selon l'âge:

L'âge des patients variait entre 31 ans et 79 ans dont les patients âgés de 65 ans et moins sont au nombre de 10 et ceux âgés de plus de 65 ans sont au nombre de 5 avec une moyenne d'âge estimée de 61 ans.

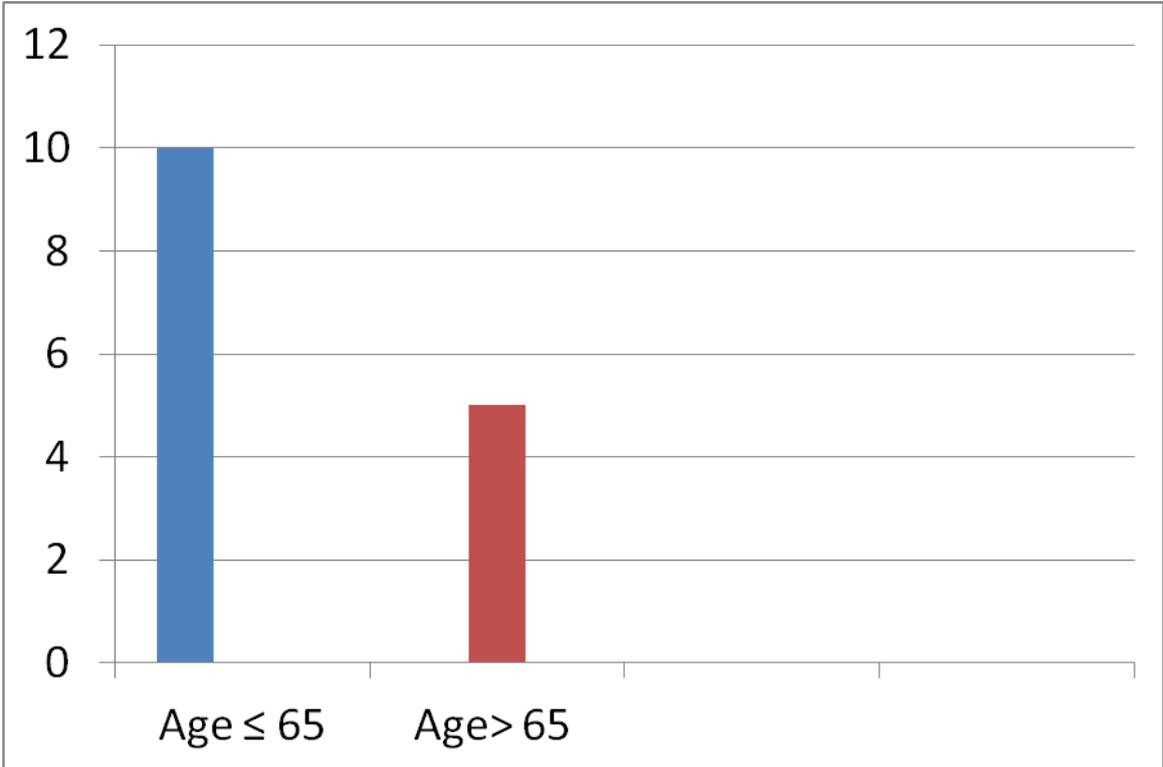


Figure 20 : La répartition des patients atteints de CHC selon l'âge

C) Caractéristiques de la population traitée par chimioembolisation:

Caractéristiques de la population	Résultats
Nombre de patients chimio-embolisés	15
Sexe: Hommes	12
Femmes	3
Age: ≤ 65 ans	10
> 65 ans	5
Causes de CHC:	
- Hépatite virale C	12
- Hépatite virale B	2
- Syndrome dysmétabolique (NASH)	1
- Alcool	0
Score de Child Pugh:	
- Child A	2
- Child B	13
- Child C	0

Alfa foeto-protéine (ng/ml)		
- ≤ 10		6
- 10 à 200		4
- > 200		5
Nodule: Unique		9
Multiples		6
Taille de nodule:		
- ≤ 5 cm		5
- 5 à 8 cm		6
- > 8 cm		4
Nombre de séance de chimioembolisation lipiodolée réalisé par patient		
- 1 séance		11
- 2 séances		3
- 3 séances		0
- 4 séances		1
Survie à: 1 an		80 %
2 ans		50 %
3 ans		41 %

La classification qu'on a adopté dans notre étude est celle de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) qui propose un algorithme de traitement et vise à contribuer au meilleur pronostic. Cette classification tient compte du stade du CHC, de la fonction hépatique (Child-Pugh) et de l'état général du patient (Statut de performance OMS).

Dans notre série, tous les patients étaient porteurs de cirrhose, dont l'étiologie principale était dominée par l'Hépatite virale C puis B.

La moitié de nos patients avait une hypertension portale (HTP); 13,3% étaient Child-Pugh A, 86,6% Child-Pugh B et aucun n'était Child-Pugh C.

Le produit de chimiothérapie utilisé dans notre centre hospitalier universitaire (CHU de Fès), était la doxorubicine, émulsionnée avec du lipiodol ultrafluide, qui sert de vecteur, suivi d'une embolisation avec de la gélatine (Curaspon) ou de microparticules calibrées. Le nombre moyen des séances de chimioembolisation était de l'ordre de 1,4.

Sur l'ensemble des patients ayant eu ce type de traitement la majeure complication observée était le syndrome post-embolisation. Cependant, un seul patient a développé une décompensation oedémato-ascitique post chimio-embolisation, aucune complication ischémique ou hémorragique n'a été rapporté.

Le délai de suivi variant entre 325 et 837 jours.

La réponse au traitement était évaluée sur les taux de survie qui étaient de l'ordre de 80 % à un an, 50 % à 2 ans et 41 % à 3 ans.

L'état des patients aux dernières nouvelles était le suivant:

- 53.3% étaient vivants contre 46.7% qui étaient décédés ce qui représente à peu près la moitié des patients chimioembolisés.

- 3 progressions tumorales (20%) ont été constatées. 6,7 % avaient une progression à un an d'évolution et 13,3 % à 2 ans.

Des exemples de lésions tumorales avec chimioembolisation lipiodolée sont présentés sur les figures 21 à 30.

Exemple N° 1

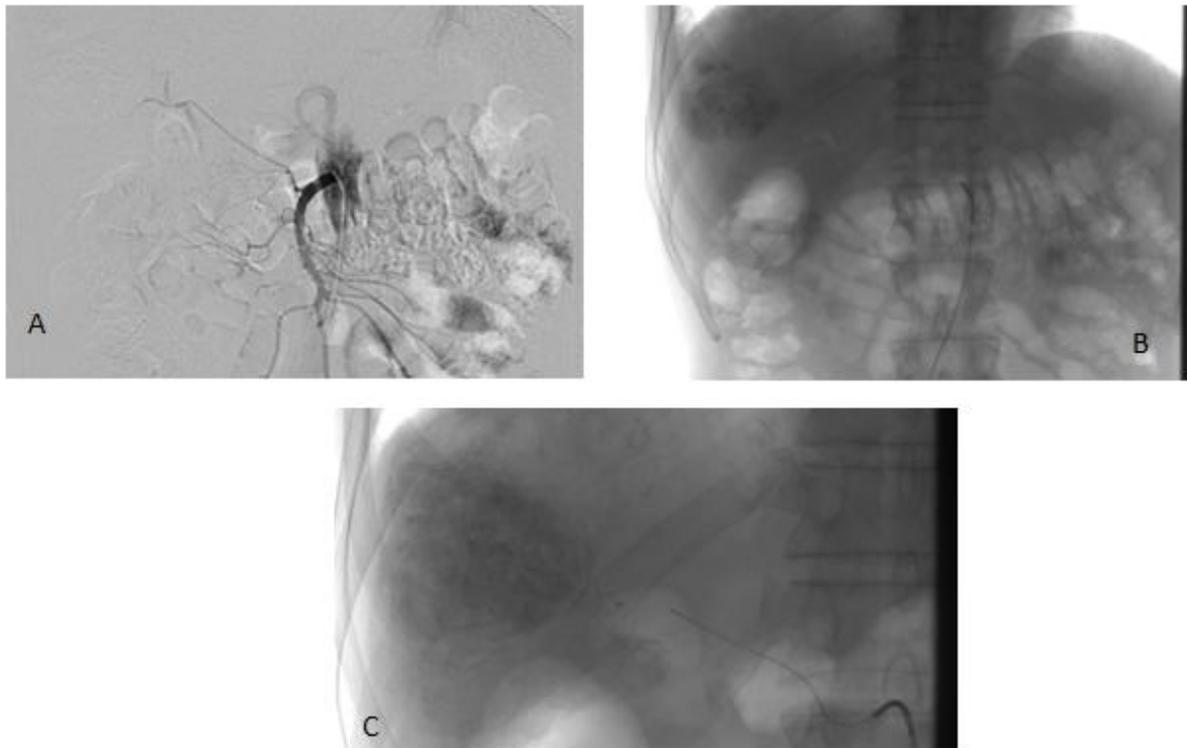


Figure 21: CHC du foie droit, des segments hépatiques VI et VII, mesurant 8 cm de grand diamètre chez un patient âgé de 74 ans avec cirrhose post hépatite virale C.

A et B: injection par l'Artère mésentérique supérieure, donnant naissance à l'artère hépatique droite, une variante anatomique, vascularisant le CHC avec présence d'une bonne perméabilité portale

C: cathétérisme sélectif de la branche droite de l'artère hépatique, suivi d'une injection d'un mélange de doxorubicine, émulsionnée avec du lipiodol ultrafluide, démontrant une bonne fixation lipiodolée.

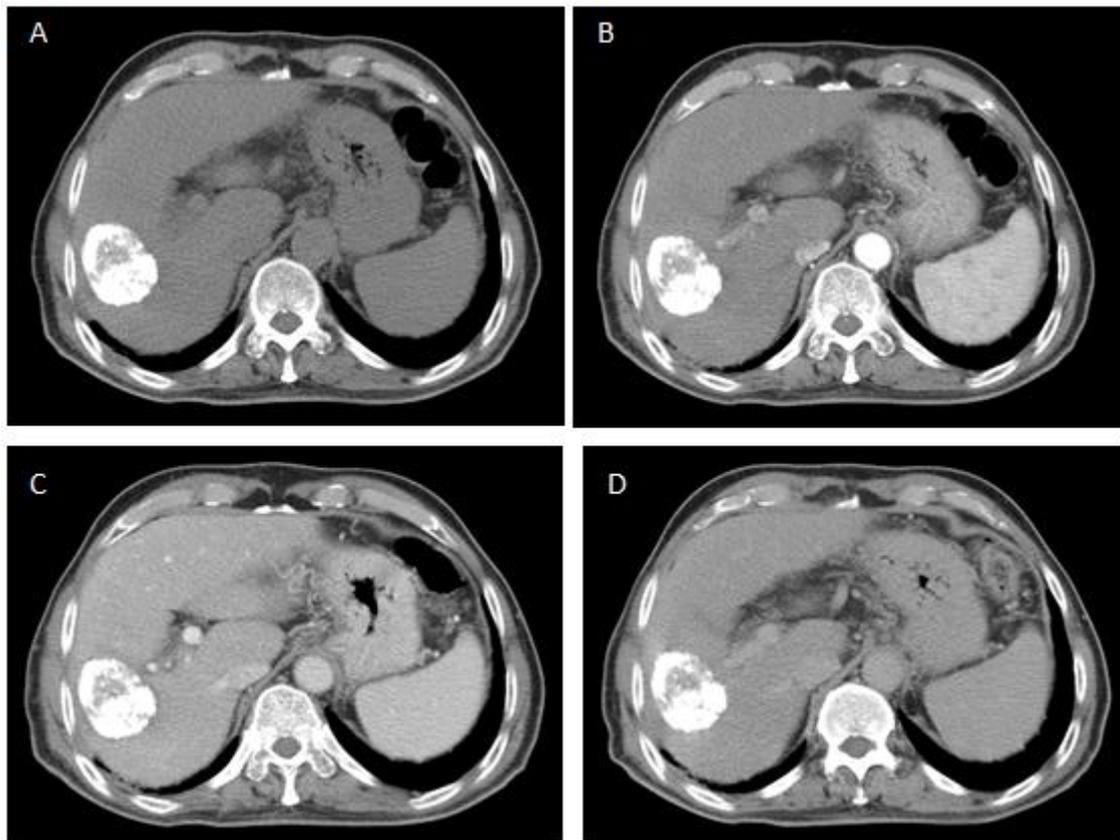


Figure 22: Scanner de contrôle 6 semaines après chimioembolisation lipiodolée.

A: sans contraste, bonne fixation lipiodolée du nodule de CHC au niveau du segmentVII.

B: Absence de prise de contraste du nodule lors du temps artériel. Absence d'individualisation d'une néovascularisation intra ou extrahépatique

C + D: Bonne perméabilité portale avec absence de lavage au temps portal et tardif à 3 minutes.

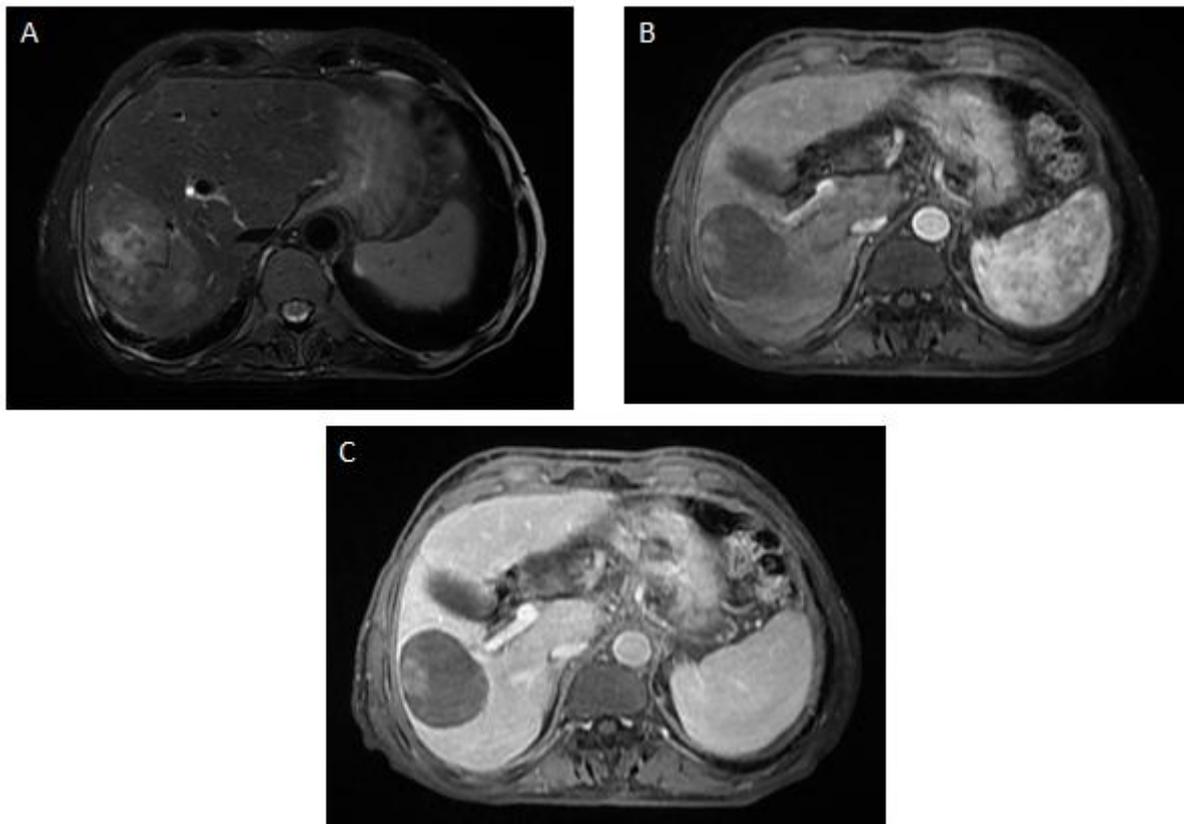


Figure 23: IRM hépatique de contrôle 3 mois après chimioembolisation lipiodolée.

A: Séquence T2 montrant un nodule de CHC au niveau du segment VI et VII, hétérogène bien limité, sans hypersignal spontané.

B: Séquence T1 après injection de gadolinium au temps artériel ne montrant pas de prise de contraste franche du nodule, ni de néovascularisation.

C: Séquence T1 C+ au temps portal n'individualisant pas de «Wash-out»

Exemple N° 2

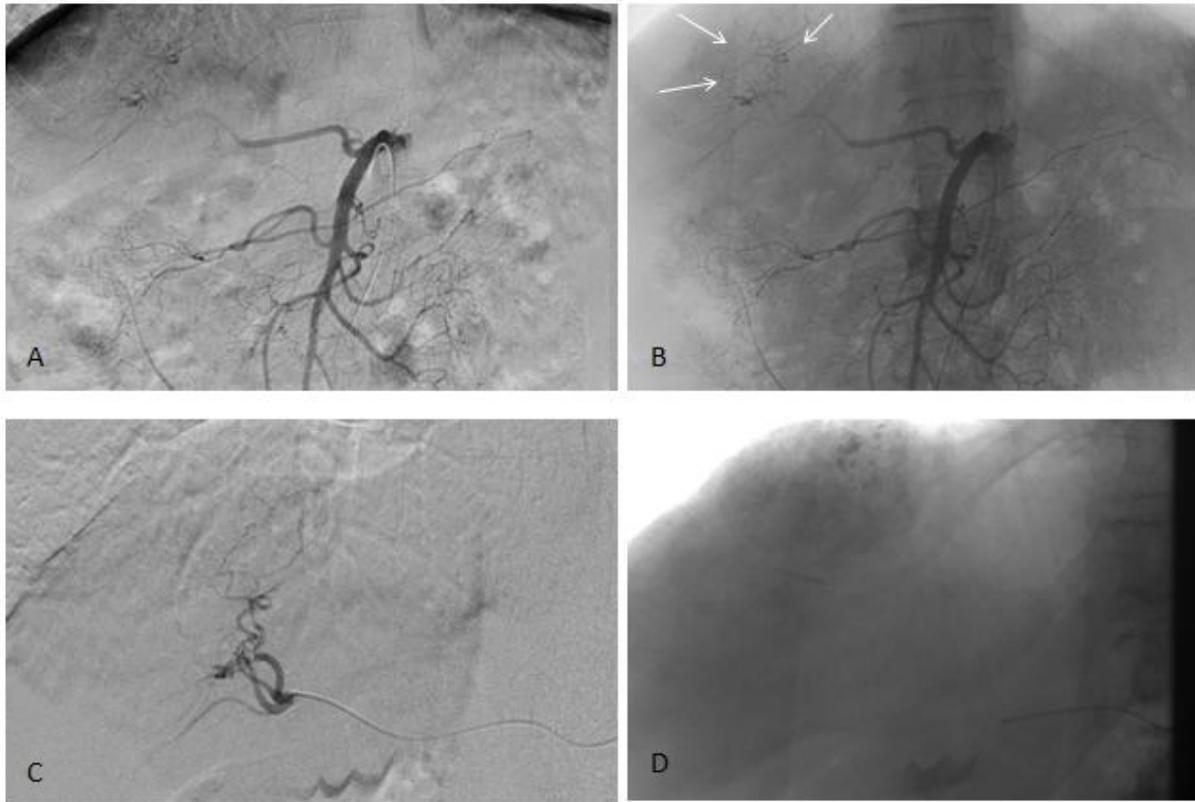


Figure 24: CHC du segment hépatique VIII, mesurant 4 cm de diamètre chez une patiente âgée de 59 ans avec cirrhose post hépatite virale C

A: Après mise en place d'un introducteur 4F dans l'artère fémorale commune droite selon la méthode de Seldinger, cathétérisme de l'artère mésentérique supérieure (AMS) montrant une artère hépatique droite naissant directement de l'AMS.

B: sériographie de l'artère hépatique droite montrant de multiples branches artérielles sinueuse et irrégulières à destinée tumorale (flèches blanches).

C: injection suite à un cathétérisme sélectif de l'artère hépatique droite de 50mg de Doxorubicine + 10ml de lipiodol ultrafluide suivi d'une injection de 5 cc de fragments de gelatine.

D: Contrôle post injection démontrant une bonne fixation lipiodolée.

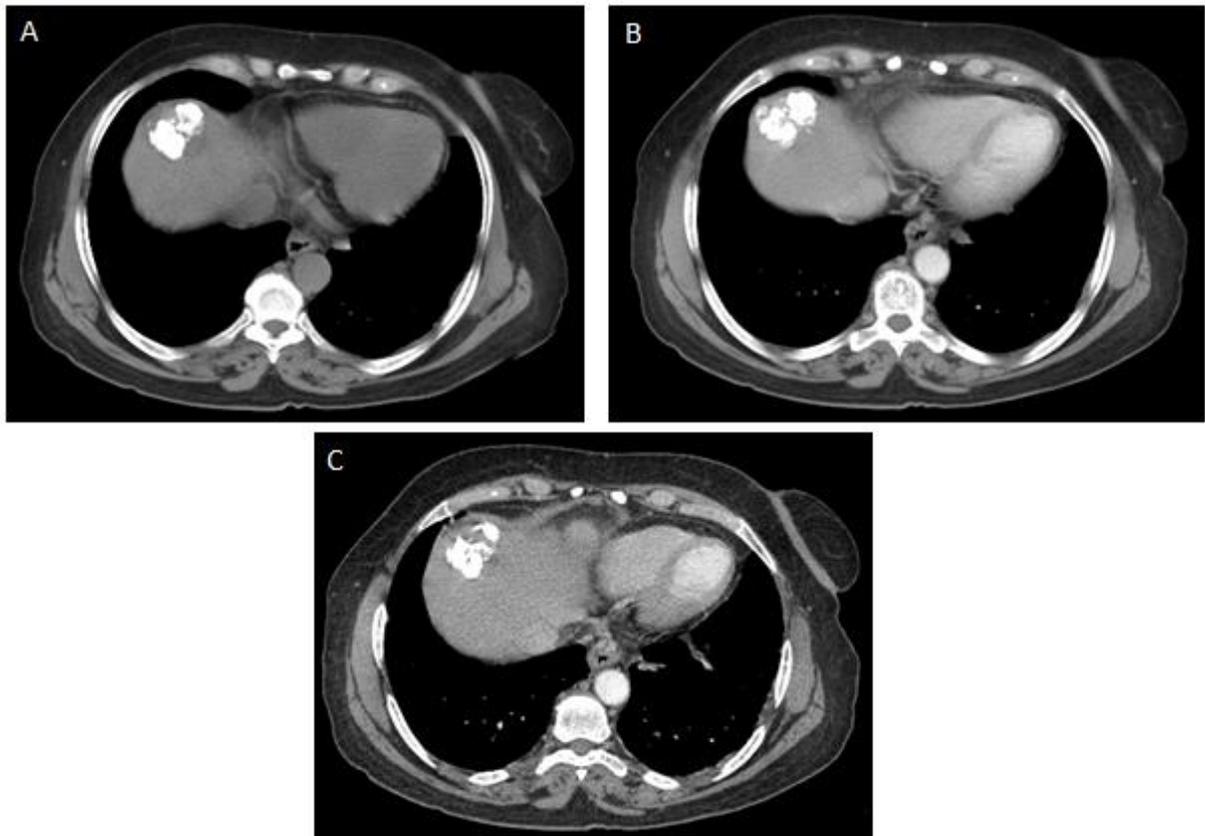


Figure 25: Contrôle TDM 1 mois d'intervalle après chimioembolisation lipiodolée.

A: Bonne fixation lipiodolée du nodule de CHC au niveau du segment VIII sans injection de produit de contraste.

B: Absence de prise de contraste du nodule de CHC lors du temps artériel.

C: Bonne perméabilité portale avec absence de lavage au temps portal

Aspect en faveur d'une réponse complète à la CHE avec absence de rehaussement tumoral au temps artériel ou de lavage aux temps portal et tardif.

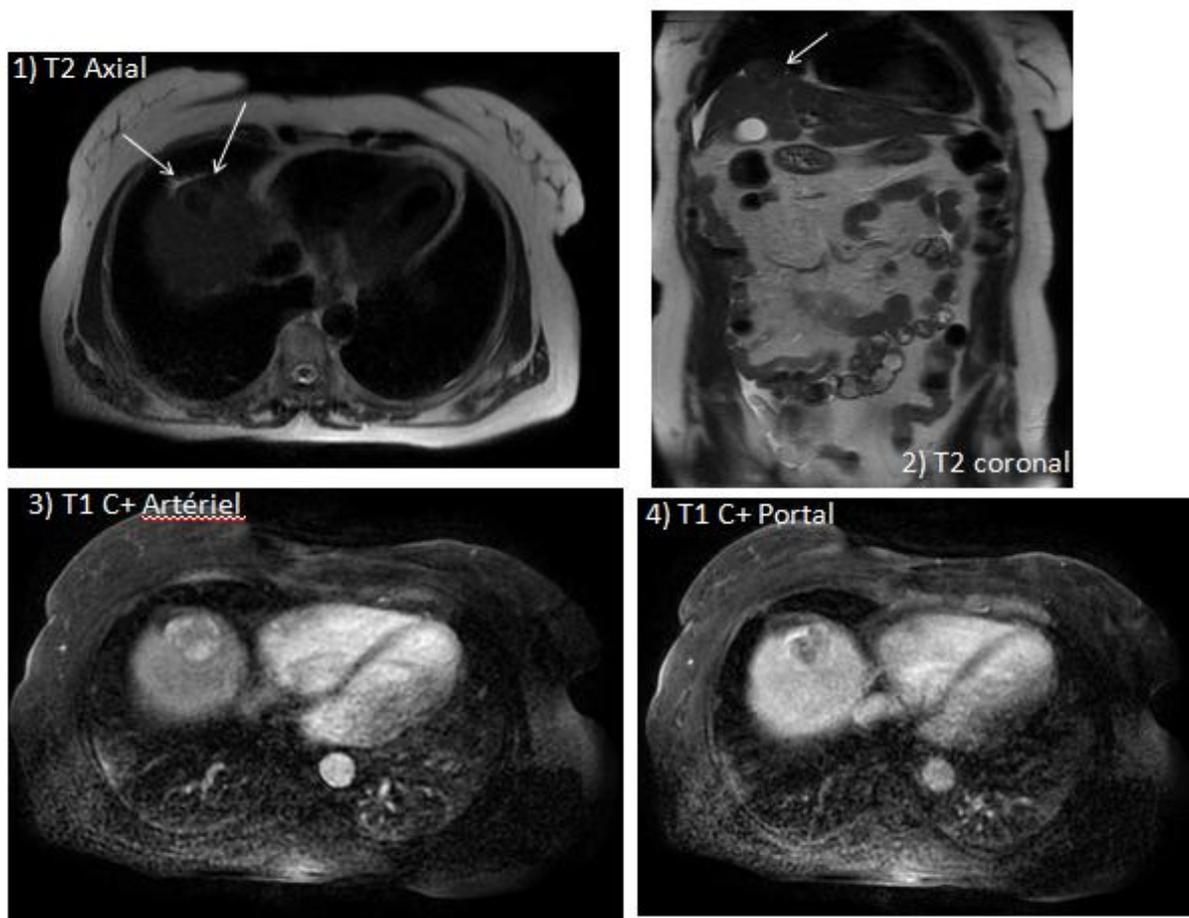


Figure 26: Contrôle IRM hépatique à 3 mois d'intervalle après chimioembolisation lipiodolée.

1 + 2: Séquence T2 axial et coronal objectivant un hypersignal spontané au sein du nodule de CHC au niveau du segment VIII (flèches), en post chimioembolisation

3: Séquence T1 C+ au temps artériel montrant une augmentation au moins 20% du rehaussement tumoral malgré la CHE

4: Séquence T1 C+ au temps portal qui illustre bien un «Wash-out» de la lésion nodulaire.

Donc un contrôle post CHE témoignant une progression tumorale du nodule de CHC du segment VIII, nécessitant une autre séance de CHE

Exemple N° 3

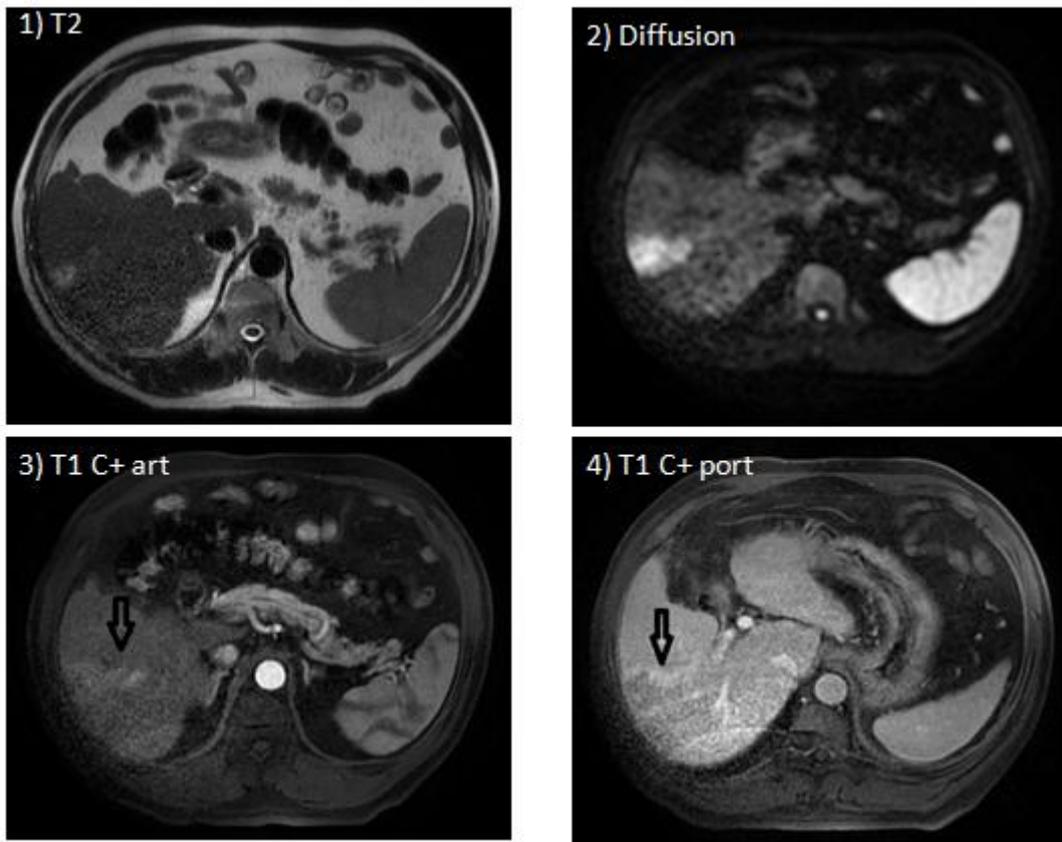


Figure 27: CHC du segment VII mesurant 4.5 cm de diamètre chez un patient âgé de 65 ans avec cirrhose post hépatite virale C. IRM d'un CHC du segment VII avant chimioembolisation, montrant :

- 1) Foie cirrotique avec lésion nodulaire focale hépatique du segment VII se présentant en hypersignal modéré T2
- 2) Cette lésion démontre une restriction de diffusion
- 3) T1 C+ avec prise de contraste peu marquée au temps artériel (flèche)
- 4) Lavage au temps portal objectivant les caractéristiques d'un CHC.

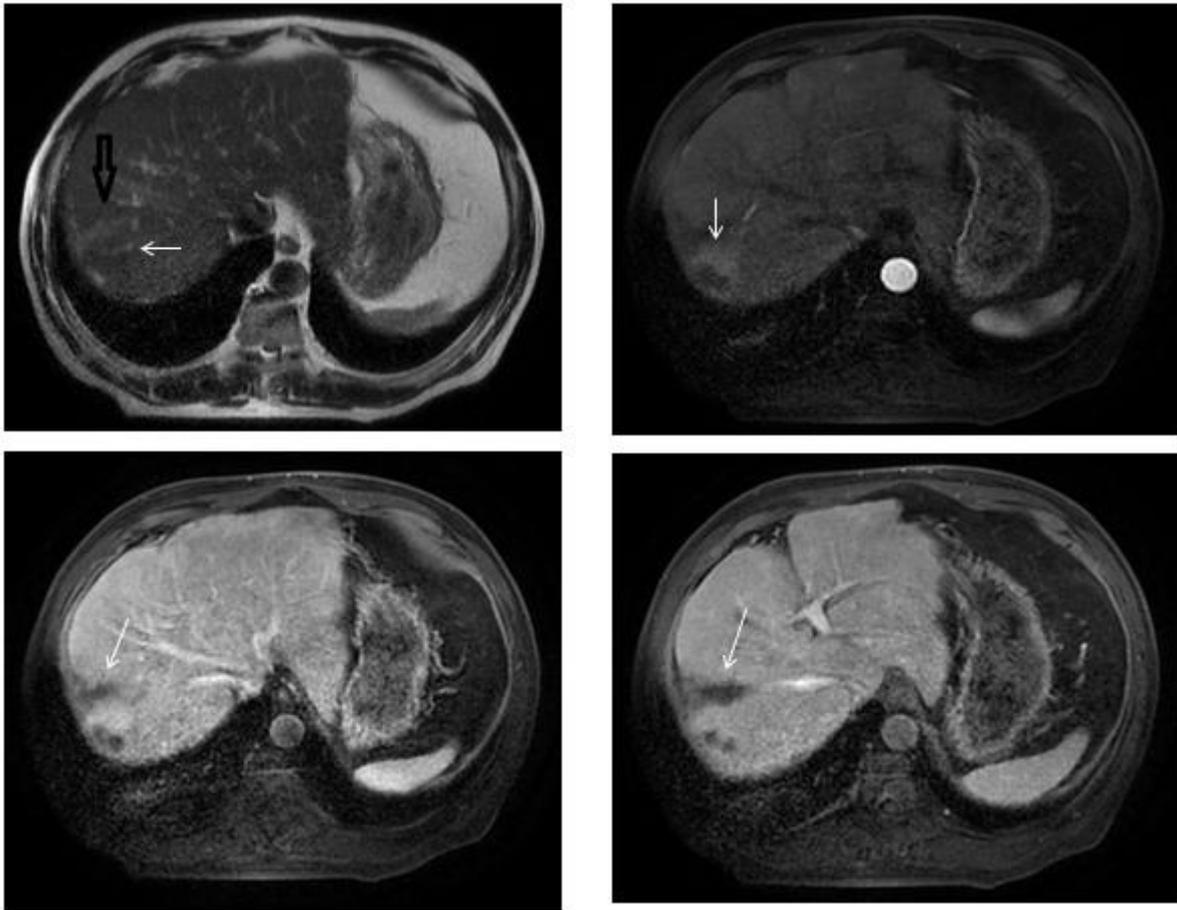


Figure 28: Contrôle IRM hépatique 1 mois après chimioembolisation lipiodolée.

A: Séquence T2 montrant une persistance d'un discret hypersignal spontané au sein du nodule de CHC au niveau du segment VI et VII, en post chimio-embolisation

B: Séquence T1 après injection de gadolinium au temps artériel objectivant l'existence toujours de rehaussement tumoral même après traitement

C + D: Séquence T1 C+ au temps portal et tardif à 5 minutes démontrant un «Wash-out» de la lésion nodulaire.

Donc un contrôle post CHE témoignant une stabilité du CHC

Exemple N° 4

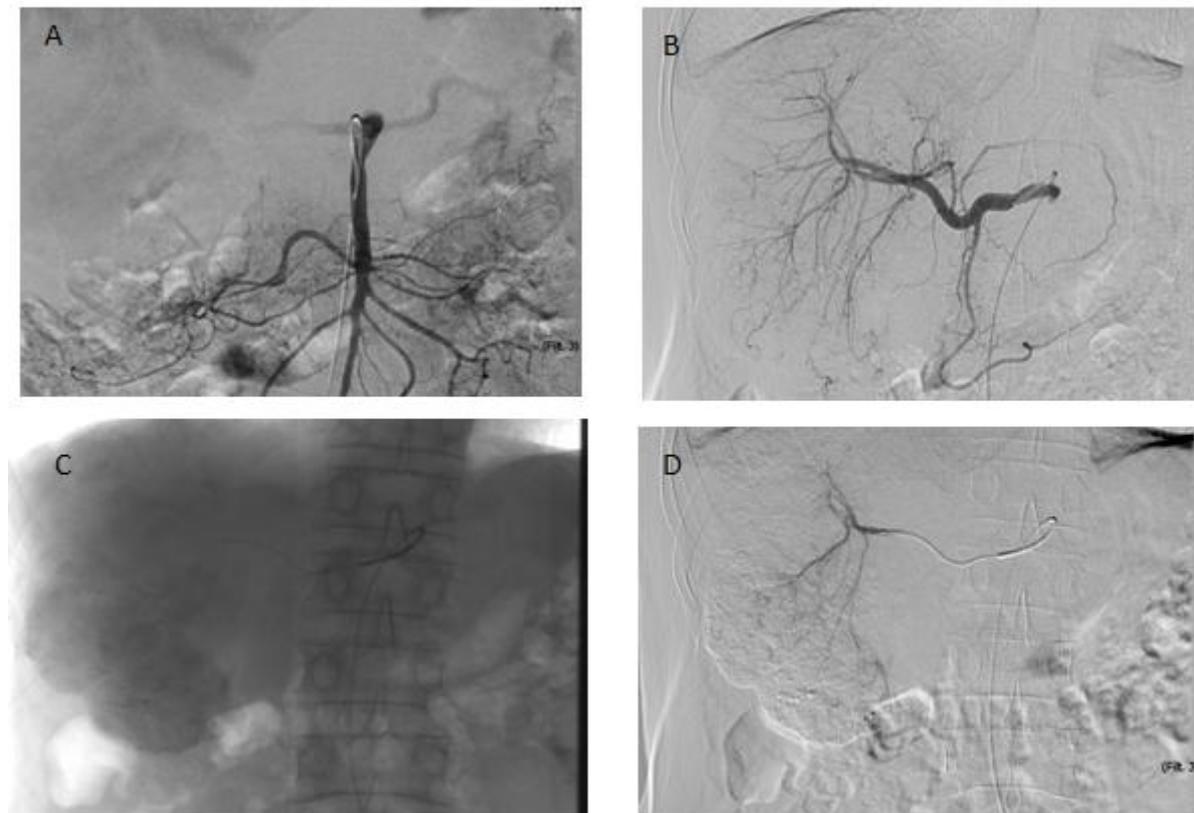


Figure 29: CHC du foie droit mesurant 10 cm de grand diamètre chez un patient de 70 ans avec cirrhose post hépatite virale C

A: injection par l'Artère mésentérique supérieure: présence de l'artère hépatique propre, des artères hépatiques droite et gauche avec une perméabilité portale.

B: injection du tronc cœliaque: présence d'une artère hépatique droite.

C: cathétérisme sélectif de la branche droite de l'artère hépatique propre suivi d'une injection d'un mélange de 80 mg de doxorubicine, émulsionnée avec le 10 ml de lipiodol ultrafluide.

D : bonne fixation lipiodolée du CHC droit, suivi d'une embolisation par des fragments de gelatine.

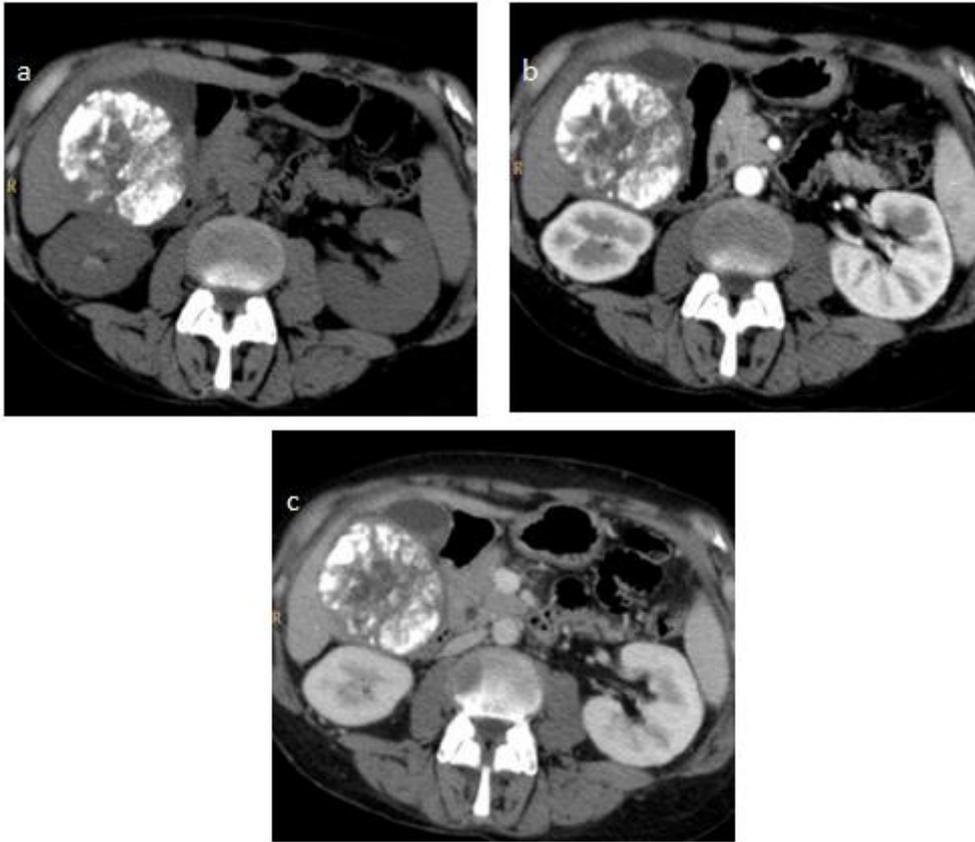


Figure 30: Contrôle scannographique à 1 mois d'intervall après une chemoembolisation du volumineux CHC du segment VI et VII, mesurant 10 cm de diamètre.

a) Sans contraste montre une bonne fixation lipiodolée du nodule de CHC

b) Absence de prise de contraste du CHC au temps artériel + absence d'individualisation d'une vascularisation extrahépatique

c) Absence de wash out au temps portal.

L'ensemble de ces caractéristiques post CHE témoigne une bonne réponse à la CHE.

Exemple N° 5

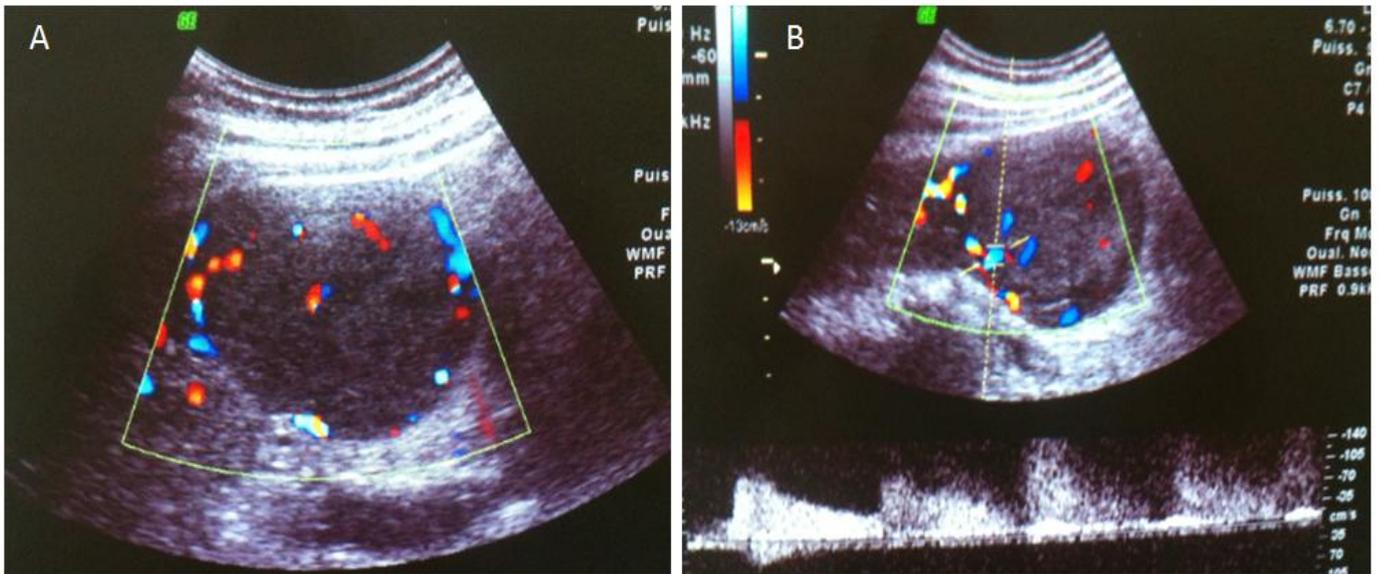


Figure 31: Echodoppler couleur (A) d'un CHC du foie droit, du segment V, mesurant 7 cm de grand diamètre chez un patient de 60 ans avec cirrhose post hépatite virale C, montrant une vascularisation tumorale hétérogène. En mode pulsé (B), on constate la présence d'un flux artériel intra-tumoral.

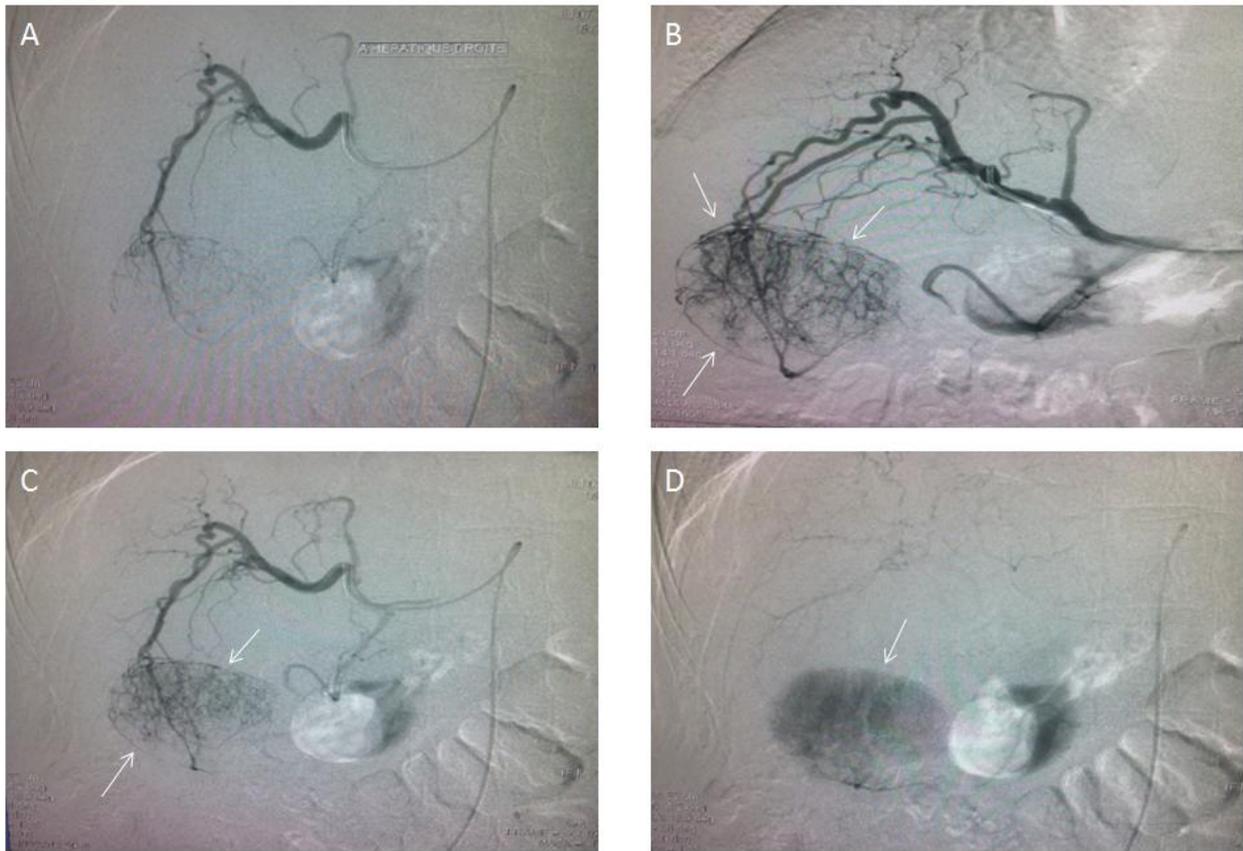


Figure 32: CHC du segment hépatique V, mesurant 7 cm de diamètre chez le même patient

A: Cathétérisme sélectif de l'artère hépatique droite selon l'art de la technique.

B: injection de l'artère hépatique droite dont la sériographie montrant de multiples branches artérielles à destinée tumorale (flèches blanches).

C: injection suite à un cathétérisme supra-sélectif via l'artère hépatique droite de 30mg de Doxorubicine + 10ml de lipiodol ultrafluide suivi d'une injection de 5 cc de Curaspon en mousse.

D: Contrôle post injection démontrant une bonne fixation lipiodolée.

IV) DISCUSSION:

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) constitue un problème majeur de santé mondiale, il se classe cinquième parmi les cancers les plus diagnostiqués et il constitue la troisième cause de mortalité par cancer [79, 80].

Le CHC se développe le plus souvent sur un foie cirrhotique, et le degré d'insuffisance hépatique associé influe sur le pronostic. Actuellement, le traitement potentiellement curatif du CHC, réalisé soit par une résection tumorale, une transplantation hépatique ou par des techniques ablatives transcutanées, n'est envisagé que chez environ le tiers des patients. Lorsque ces méthodes ne sont pas indiquées, les options palliatives se limitent aux thérapies par chimioembolisation transartérielle [82, 83] et à l'administration de sorafenib [81, 84].

L'efficacité des thérapies par chimio-embolisation transartérielle soulève encore à ce jour la controverse. Cependant, la survie reste le principal paramètre d'efficacité par chimioembolisation pour le traitement du carcinome hépatocellulaire non métastatique non résécable.

Deux études de référence montrant l'effet positif de la chimioembolisation intra-artérielle sur la survie des patients porteurs de CHC, en absence de traitement curatif. Le tableau ci-dessous schématise quelques caractéristiques de population ainsi que les taux de survie à 1 an, 2 ans et 3 ans.

	Llovet et coll. 2002	Lo CM et coll. 2002
Type d'étude	Données probantes de niveau II	Données probantes de niveau II
Etiologie de cirrhose	Hépatite C 81 à 91%	Hépatite B 74 à 85%
Chimiothérapie utilisée	Doxorubicine	Cisplatine

Nombre de groupes	Trois		Deux	
Survie à 1 an	Chimio-embolisation	82%	Chimio-embolisation	57%
	Embolisation seule	75%	Conservateur	32%
	Conservateur	63%		
Survie à 2 ans	Chimio-embolisation	63%	Chimio-embolisation	31%
	Embolisation seule	50%	Conservateur	11%
	Conservateur	27%		
Survie à 3 ans	Chimio-embolisation	No data	Chimio-embolisation	26%
	Embolisation seule	No data	Conservateur	3%
	Conservateur	No data		

Ceci était encore approuvé par la méta-analyse d'Oliveri et coll (Cochrane Database Syst Rev 2011) et qui a été considérée comme l'étude la plus pertinente et montre une forte tendance de la chimioembolisation à offrir un bénéfice de survie globale d'environ 20 % [85].

D'autres études (Sacco et coll 2011; Lammer et coll en 2010 dans l'étude PRECISION V) se sont penchées sur l'aspect comparatif de la chimioembolisation avec microsphères d'embolisation chargées (DEB-TACE: Drug-Eluting-Bead-Chemoembolization) et la chimioembolisation lipiodolée. Aucune étude n'a démontré d'avantage de survie globale pour l'une ou l'autre des thérapies. De plus l'effet des deux thérapies sur la réponse tumorale semble aussi globalement similaire. [86, 87].

Deux autres études randomisées (Sansonno et coll en 2012; Kudo et coll en 2011) ont évalué la survie globale lors de la combinaison de la chimioembolisation avec la sorafenib (Nexavar) comparée à la chimioembolisation seule n'ayant démontré aucun bénéfice ajouté avec le sorafenib. De même, des cas de toxicité ont été rapportés, notamment le syndrome mains-pieds et les troubles hématologiques (anémie sévère, neutropénie et thrombocytopénie...) [88, 89].

► Concernant la mortalité et la morbidité:

Les complications sont difficiles à estimer car elles peuvent être liées à la chimiothérapie (retentissement hématologique et complications infectieuses), à la voie d'abord (dissection artérielle, hématome), aux complications ischémiques directes de l'embolisation (cholécystite ischémique, infarctus splénique) et à la cirrhose associée (détérioration de la fonction hépatique, encéphalopathie, ascite et infection simultanée).

De façon presque inéluctable, les patients présentent un syndrome postembolisation, marqué par la présence de fièvre, qui est presque toujours liée à la nécrose tumorale ce qui explique que l'indication d'une antibiothérapie n'est pas systématique.

Les effets indésirables de la chimio-embolisation sont généralement transitoires et gérables. La sélection des patients est un facteur clé pour minimiser les risques de complications et de décès, car ceux-ci sont plus fréquents chez les patients présentant une mauvaise fonction hépatique, une thrombose portale et/ou une charge tumorale importante.

Dans notre étude, aucun cas de décès en post-procedure n'a été rapporté, par contre, on a objectivé un seul cas de décompensation oedémato-ascitique, un seul cas de dissection iatrogène de l'artère iliaque primitive droite, et presque tous nos patients ont présenté un syndrome post-embolisation fait de fièvre, de nausée et de douleur de l'hypochondre droit ce qui concorde avec les données de la littérature.

Aucune cholécystite ischémique ou abcès hépatique n'ont été observés.

► Concernant la chimiothérapie utilisée dans la CE :

Peu d'essais contrôlés randomisés ont comparé les différents agents chimiothérapeutiques, et il n'est donc pas possible de savoir quel est le meilleur.

Dans les pays asiatiques, le Cisplatine est le plus utilisé et recommandé, pour eux, il est plus efficace en terme de réponse tumorale et de survie comparativement à la doxorubicine qui est utilisée de première intention dans les pays occidentaux.

Cependant, le Cisplatine entraînerait plus fréquemment de thrombose de l'artère hépatique et peut générer un syndrome hépatorénal.

Dans notre centre hospitalier, nous utilisons la doxorubicine, à une dose standard de 50mg.

► Concernant le lipiodol

Si le lipiodol est prouvé dans la visualisation, la localisation et la vectorisation lors du traitement des CHC par chimio-embolisation. Certains auteurs pensent que l'addition de lipiodol à la chimiothérapie contribue à prolonger la survie. Alors que d'autres trouvent une survie équivalente chez les patients ne recevant pas de Lipiodol [90].

► Concernant la réponse tumorale:

Dans notre étude, seule la progression a été analysée. La réponse tumorale est considérée comme objective quand il y a une nécrose tumorale > 50 %. Comme l'évaluation de la nécrose varie selon les grands centres (certains considèrent la zone de nécrose comme la zone de fixation lipiodolée, d'autres se basent uniquement sur la présence de zone hypodense ne fixant pas le lipiodol et ne se modifiant pas après contraste), on a préféré d'évaluer la réponse au traitement selon la progression tumorale et la survie sous traitement.

Dans notre étude, les taux de survie cumulés étaient respectivement de :

-80 % à 1 an,

-50 % à 2 ans,

-41 % à 3 ans.

Ces taux de survie sont relativement proches des données de la littérature, avec plusieurs études prospectives et rétrospectives montrant des taux allant de 60 à 80 % à 1 an, de 30 à 60 % à 2 ans et de 18 à 50 % à 3 ans [91].

Pour ce qui est de la progression tumorale, 3 progressions tumorales (20%) étaient constatées. 6.7 % avaient une progression à un an d'évolution et 13,3 % à 2 ans.

L'absence de progression dans notre étude est en rapport soit avec une réponse objective soit avec une réponse partielle.

► Facteurs pronostiques de survie:

Nombreux variables ont été retenues comme étant des facteurs pouvant prolonger ou réduire la survie des patients suivis pour CHC, notamment : l'âge du patient, l'étiologie de la cirrhose et le score de Child-Pugh.

* L'âge: Certaines études ont trouvé une relation entre la survie et l'âge [93]. Notre étude n'a pas retenu l'âge comme étant un facteur pronostique.

* L'altération de l'état général du patient reflétée par l'amaigrissement récent et la réduction du statut de performance (statut OMS) représente un facteur pronostique dans notre étude. Dans la littérature, l'état général a été retenu comme critère pour poser l'indication de chimioembolisation et aussi comme facteur influençant la survie

* L'étiologie de la cirrhose: Dans notre étude, elle est dominée par l'origine infectieuse, notamment l'hépatite virale C puis B et ne représente pas un facteur pronostique de survie, ce qui concorde avec les autres études [92].

* Score de Child-Pugh : Dans notre étude 13,3% étaient Child-Pugh A, 86.6% Child-Pugh B et aucun n'était Child-Pugh C en pré procédure. Cependant, ce facteur a été

constamment trouvé dans les études comme critère influençant la survie à chaque fois qu'il a été évalué [81].

* Taille et nombre des nodules : Dans notre étude, les tumeurs de taille supérieure à 8 cm et multi-focales sont des facteurs de mauvais pronostic, du fait que la médiane de survie de ces patients ne dépasse pas 2 ans, ce qui concorde aux données de la littérature.

* L'alfa foeto-proteine (AFP): la médiane était de 79,5 ng/ml avec des valeurs extrêmes de 3,7 ng/ml et 409 ng/ml. Ce paramètre n'a pas été retenu comme facteur prédictif de survie dans notre étude du fait qu'il y a une discordance entre les études et données de la littérature sur l'absence de consensus portant sur une valeur seuil d'AFP [92].

► Selection des patients selon BCLC

Tous nos patients ont été classés au stade B (stade intermédiaire), principale indication de la chimioembolisation. L'algorithme thérapeutique de la classification BCLC a été donc respecté à la lettre car l'indication de chimioembolisation était sujette à une discussion interne, prise par plusieurs médecins lors de la réunion de concertation multidisciplinaire, visant à respecter les nouvelles recommandations.

► Concernant les critères non évalués

La variable comorbidité (insuffisance cardiaque, pulmonaire, respiratoire, rénale, diabète ...) renseignée dans le dossier électronique des malades et pouvant influencer le choix thérapeutique n'a pas été analysée dans notre étude. La qualité de vie non plus, n'a pas été considérée.

TROISIEME PARTIE

I. POINTS FORTS

II. CONCLUSION

POINTS FORTS

- La chimioembolisation lipiodolée intra-artérielle pour carcinome hépatocellulaire est le traitement recommandée comme thérapie non curative de première intention pour les patients atteints d'un CHC de stade intermédiaire selon la classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) stade B ou pour ceux présentant une excellente fonction hépatique et de masses multifocales asymptomatiques sans envahissement vasculaire ou métastase extrahépatique. Dans notre série la CHE a démontré son efficacité comme traitement palliatif dans la mesure où elle a augmenté la survie des patients parallèlement aux données de la littérature.

- Le système de stadification BCLC est l'un des systèmes les plus utilisés dans le monde actuellement et il est recommandé par quelques sociétés savantes, notamment l'European Association for the Study of the Liver (EASL) et American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD). Il permet de classer les patients selon trois paramètres à savoir la fonction hépatique résiduelle, le stade de la maladie tumorale et l'état général du patient et permet de relier chaque stade à des options de traitement.

- La chimioembolisation est déconseillée chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée, d'une dysfonction hépatique avancée, d'un envahissement vasculaire macroscopique ou de métastases extrahépatiques.

- Un respect strict des contre-indications de la CHE (Child-Pugh C, une très grande tumeur occupant plus de 50% du volume hépatique, toute contre indication technique, insuffisance rénale), ainsi qu'une application rigoureuse des règles d'administration de l'émulsion lipiodolée sont le meilleur garant pour limiter la toxicité et maximiser l'efficacité de la CHE.

- Quand les critères de sélection des patients pour chimioembolisation de CHC sont respectés, notamment, la fonction hépatique et l'état général, les résultats thérapeutiques sont excellents avec une morbidité moindre, d'où l'intérêt de réunions de concertations multidisciplinaires dans la sélection des patients porteurs de CHC non résécables, non métastatiques, regroupant des radiologues, des radiologistes interventionnels, des gastro-entérologues, des chirurgiens digestifs, des oncologues médicaux et des anatomo-pathologistes.

- La réponse tumorale doit être évaluée à 4-6 semaines post embolisation par TDM ou IRM selon les critères RECIST modifiés.

- La combinaison de traitements chimioembolisation et sorafenib (Nexavar) n'apporte pas de gain de survie globale des patients porteurs de CHC. Cependant, elle peut même causer des effets indésirables importants.

- Il est recommandé d'effectuer une chimioembolisation supersélective, qui est plus efficace et qui cause rarement une détérioration du tissu hépatique sain, en ciblant aussi bien l'artère irriguant la tumeur, que les branches de la veine porte qui la longent.

- Il semble que la sensibilité aux agents anticancéreux varie en fonction des patients. Aucun médicament spécifique ne peut être recommandé.

- La chimioembolisation intra-artérielle devrait être répétée chaque fois que la masse tumorale développe une forte néo-vascularisation, quand les marqueurs tumoraux sont élevés ou quand le diamètre de la tumeur a augmenté, tout en prenant en considération l'état clinique et biologique du patient.

CONCLUSION

Le CHC est en progression au Maroc et dans le monde entier depuis une dizaine d'années et son pronostic est mauvais. Lorsqu'un traitement potentiellement curatif n'est pas indiqué, les thérapies par embolisation intra-artérielle représentent une option de traitement palliatif.

La chimioembolisation représente actuellement le traitement de référence des patients atteints d'un CHC de stade intermédiaire B de la classification de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). Ce traitement reste très empirique et le taux de survie des patients à 2 ans est estimé aux alentours de 50% selon les résultats obtenus dans la littérature et comme en témoigne notre étude.

Pour réussir cette méthode thérapeutique, il faut choisir les bons patients, respecter les critères de sélection spécifiques, travailler en multidisciplinarité avec les autres intervenants médicaux, sans oublier de former de radiologues et les familiariser à ce type de traitements afin de prodiguer les meilleurs soins à notre population marocaine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma : which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 2007, 30, 6-25.
2. Sala M, Llovet JM, Vilana R, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology.*, 2004, 40, 1352-1360.
3. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J et al. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-1917
4. Bismuth H, Majno PE, Kunstlinger F. Anatomie macroscopique du foie. In Benhamou JP, Bircher J, Mc Intyre N, Rizzetto M, Rodès J, 2e ed. *Hépatologie clinique*. Paris : Flammarion, 2003, p 3-13.
5. Netter FH. Normal anatomy of the liver, biliary tract and pancreas. In: Ciba collection of medical illustrations, vol3: digestive system: liver, biliary tract and pancreas. Summit: Ciba; 1979. p. 2-31.
6. Soyer P, Bluemke DA, Choti MA, Fishman EK. Variations in the intrahepatic portions of the hepatic and portal veins: findings on helical CT scans during arterial portography. *Am J Roentgenol* 1995;164: 103-8.
7. Van Leeuwen MS, Noordzij J, Fernandez MA, Hennipman A, Feldberg MA, Dillon EH. Portal venous and segmental anatomy of the right hemiliver: observations based on three-dimensional spiral CT renderings. *Am J Roentgenol* 1994;163:1395-404.
8. Atri M, Bret PM, Fraser-Hill MA. Intrahepatic portal venous variations: prevalence with US. *Radiology* 1992;184:157-8.
9. Couinaud C. *Partition réglée du foie pour transplantation: contraintes anatomiques*. Paris: Édition personnelle; 1991.
10. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S, Bandai Y, Watanabe G, Ito T. The inferior right hepatic vein: ultrasonic demonstration. *Radiology* 1983;148:213-7.
11. Lafortune M, Madore F, Patriquin H, Breton G. Segmental anatomy of the liver: a sonographic approach to the Couinaud nomenclature. *Radiology* 1991;181:443-8.

12. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:378–390.
13. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:25–34.
14. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42:1208–1236.
15. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011;53:1020–1022.
16. Chen CJ, Wang LY, Lu SN, et al. Elevated aflatoxin exposure and increased risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.*, 1996, 24, 38-42.
17. Pelletier G. Stéatose hépatique non alcoolique. *Rev. Prat. Med. Gen.*, 2011, 25, 275-277.
18. Oh MK, Winn J, Poordad F. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2008, 28, 503-522.
19. Ratziu V, Fromenty B, Poynard T. Stéatohépatite non alcoolique. Aspects physiopathologiques. *Hepato-Gastro.*, 2002, 9, 199-207.
20. Bradbear R, Bain C, Siskind V, et al. Cohort study of internal malignancy in genetic hemochromatosis and other chronic nonalcoholic liver disease. *J Nat Cancer Inst* 1985 ; 75 : 81-4.
21. Deugnier Y, Loréal O, TurUn B, et al. Liver pathology in genetic hemochromatosis : a review of 135 homozygous cases and their bio-clinical correlations. *Gastroenterology* 1992; 102: 2050-9.
22. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. *Nat. Genet.*, 1996, 13, 399-408.
23. Powell LW, Subramaniam VN, Yapp TR. Haemochromatosis in the new millennium. *J. Hepatol.*, 2000, 32, 48-62.
24. Laurent-Puig P, Zucman-Rossi J. Genetics of hepatocellular tumors. *Oncogene.*, 2006, 25, 3778-3786.
25. Saffrog R, Pham P, Lemoine P, Debuire B. Biologie moléculaire et carcinome hépatocellulaire : données actuelles et futures. *Ann. Biol. Clin.*, 2004, 62, 10-15.
26. Zucman-Rossi J. Molecular classification of hepatocellular carcinomas. *Dig. Liver. Dis.*, 2010, 235-241.
27. Deugnier Y, Duvauferrier R, Guyader D, JavaneUe D, Ramee MR, Brissot P. Carcinome hépatocellulaire:épidémiologie, physiopathologie, pathologie, expression et diagnostique. *Encycl Med Chir, foie-Pancréas*, 7038-AI0-1-1990, 168.

28. Mirjana perisic ,Vladimir jurisic Doppler ultrasonography of hepatic artery in malignant liver tumour Arch Oncol 2008;16(3-4):46-8.
29. Helenon.O; Echographie de contraste hépatique en mode ‘‘imagerie de reconnaissance vasculaire’’
30. Veillon F. Imagerie du Foie des voies biliaires et pancréas <http://lmm.univlyon1.fr/internat/download/item228c.pdf>
31. Jacobson DR. Hepatocellular carcinoma. Emedicine 2009.
32. Stevens WR. Hepatocellular carcinoma, fibrolamellar. Emedicine 2007
33. Stuart KE., Stadler ZK. Hepatic carcinoma, primary, oncology. Emedicine 2009.
34. Thomas C. Lauenstein. Gadolinium-Enhanced MRI for Tumor Surveillance Before Liver Transplantation: AJR 2007; 189:663-67
35. Bourguet P, Planchamp F., Monteil J et al. Utilisation de la TEP-FDG dans les cancers digestifs. Bulletin de synthèse de veille 2006.
36. Vogl TJ., Mack MG., Straub R., et al. MR-Guided Laser-Induced Thermoablation of Malignant Liver Lesions: Technique and Results. 1998 ; Vol 21 (5).
37. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br. J. Surg., 1973, 60, 646-649.
38. Sobin L, Wittekind C. International Union against cancer: TNM classification of malignant tumours. 6th ed. New York: Wiley-Liss, 2007.
39. Cancer of the Liver Italian Program (CLIP). A new prognostic system for hepatocellular carcinoma : a retrospective study of 435 patients. Hepatology., 1998, 28, 751-755.
40. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). J. Gastroenterol., 2003, 38, 207-215.
41. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the liver. J. Hepatol., 2001, 35, 421-430.
42. Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. Lancet., 2009, 373, 614–616.
43. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma : the BCLC staging classification. Semin. Liver. Dis., 1999, 19, 329-338.

44. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–9.
45. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252:903–12.
46. Peng Z-W, Zhang Y-J, Chen M-S, Xu L, Liang H-H, Lin X-J, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31:426–32.
47. Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shimada K, Togashi K. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology* 2009;252:905–13.
48. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:497–507.
49. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138:52–64.
50. Speakman TJ. Internal occlusion of a carotid-cavernous fistula. *J. Neurosurg.*, 1964, 21, 303- 305.
51. Ishimori S, Hattori M, Shibata Y, Shizawa H, Fujinaga R. Treatment of carotid-cavernous fistula with gelfoam embolization. *J. Neurosurg.*, 1967, 27, 315-319.
52. Doyon D, Mouzon A, Jourde AN, et al. L'embolisation artérielle hépatique dans les tumeurs malignes du foie. *Ann. Radiol.*, 1974, 17, 593-603.
53. Konno T, Maeda H, Iwai K, et al. Effect of arterial administration of high-molecular-weight anticancer agent SMANCS with lipid lymphographic agent on hepatoma: a preliminary report. *Eur. J. Cancer. Clin. Oncol.*, 1983, 19, 1053-1065.
54. Sasaki Y, Imaoka S, Kasugai H, et al. A new approach to chemoembolization therapy for hepatoma using ethiodized oil, cisplatin, and gelatin sponge. *Cancer.*, 1987, 60, 1194-1203.
55. Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, et al. Hepatocellular carcinoma: treatment with intraarterial iodized oil with or without chemotherapeutic agents. *Radiology.* 1987,163, 345-351.
56. Shimamura Y, Gunven P, Takenaka Y, et al. Combined peripheral and central chemoembolization of liver tumors. Experience with lipiodol-doxorubicin and gelatine sponge. *Cancer.*, 1988, 61, 238-242.

57. Nakamura H, Toshiro S, Hiraoka T, et al. Hepatocellular carcinoma and metastatic cancer detected by iodized oil. *Radiology.*, 1983, 148, 397-401.
58. Konno T, Maeda H, Iwai K, et al. Effect of arterial administration of high-molecular-weight anticancer agent SMANCS with lipid lymphographic agent on hepatoma: a preliminary report. *Eur. J. Cancer. Clin. Oncol.*, 1983, 19, 1053-1065.
59. Konno T. Targeting cancer chemotherapeutic agents by use of lipiodol contrast medium. *Cancer.*, 1990, 66, 1897-1903.
60. Yumoto Y, Jinno K, Tokuyama K, et al. Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. *Radiology.*, 1985, 154, 19-24.
61. Miller DL, O'Leary TJ, Girton M. Distribution of iodized oil within the liver after hepatic arterial injection. *Radiology.*, 1987, 162, 849-852.
62. Nakamura H, Toshiro S, Hiraoka T, et al. Hepatocellular carcinoma and metastatic cancer detected by iodized oil. *Radiology.*, 1983, 148, 397-401.
63. Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S. Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology.*, 1989, 170, 47-53.
64. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 2007, 30, 6-25.
65. Laurent A. Agents d'embolisation. In *EMC, Radiologie et Imagerie Médicale - Principes et techniques d'imagerie*. Paris : Elsevier Masson SAS, 2006, p1-10.
66. Lo C-M, Ngan H, Tso W-K, Liu C-L, Lam C-M, Poon RT-P, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-71.
67. Herber S, Biesterfeld S, Franz U, Schneider J, Thies J, Schuchmann M, et al. Correlation of multislice CT and histomorphology in HCC following TACE: predictors of outcome. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:768-77.
68. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60.
69. Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, Piscaglia F, Carpenzano M, Peri E, et al. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 2011;53:1580-9.
70. Duffaud F, Therasse P. Nouvelles recommandations pour l'évaluation de la réponse tumorale dans les tumeurs solides. *Bull du Cancer* 2000 ; 87 : 881-86
71. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47:207-14

72. Okuda K, Musha H, Nakajima Y, et al. Clinicopathologic features of encapsulated hepatocellular carcinoma. A study of 26 cases. *Cancer.*, 1977, 40, 1240-1245.
73. Fogarty International Liver Proceedings No 22. Diseases of the liver and biliary tract. Standardization of nomenclature, diagnostic criteria, and diagnostic methodology. Washington DC: NIR, 1976, p. 79-81.
74. Berman C. Primary Carcinoma of the Liver. London: Lewis, 1951, p. 19-36.
75. Globocan 2008. International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan Cancer Fact Sheets: Liver Cancer. Disponible sur: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/liver.asp>.
76. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2257-2276.
77. Maeda H, Takeshita J, Kanamaru R. A lipophilic derivative of neocarzinostatin. A polymer conjugation of an antitumor protein antibiotic. *Int. J. Pept. Protein. Res.*, 1979, 14, 81-87.
78. Raoul JL, Sangro B, Forner A, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer. Treat. Rev.*, 2011, 37, 212-220.
79. Llovet JM, Burroughs A and Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362(9399):1907-1917.
80. McGlynn KA and London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(1):3-23.
81. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D and Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(1):25-34.
82. Bruix J and Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53(3):1020-1022.
83. Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Liu DM, Sawyer MB, Bain VG, Ma M and Owen R. Locoregional radiological treatment for hepatocellular carcinoma; Which, when and how? *Cancer Treat Rev* 2012;38(1):54-62.
84. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Haussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D and Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378-390.
85. Oliveri RS, Wetterslev J and Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3):CD004787.

86. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, Sergent G, Pfammatter T, Terraz S, Benhamou Y, Avajon Y, Gruenberger T, Pomoni M, Langenberger H, Schuchmann M, Dumortier J, Mueller C, Chevallier P and Lencioni R. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33(1):41-52.
87. Sacco R, Bargellini I, Bertini M, Bozzi E, Romano A, Petruzzi P, Tumino E, Ginanni B, Federici G, Cioni R, Mentrangolo S, Bertoni M, Bresci G, Parisi G, Altomare E, Capria A and Bartolozzi C. Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22(11):1545-1552.
88. Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak WY, Takayama T, Yoon JH, Hori T, Kumada H, Hayashi N, Kaneko S, Tsubouchi H, Suh DJ, Furuse J, Okusaka T, Tanaka K, Matsui O, Wada M, Yamaguchi I, Ohya T, Meinhardt G and Okita K. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2011;47(14):2117-2127.
89. Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L and Dammacco F. Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *Oncologist* 2012;17(3):359-366
90. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005 ; 54 : 1151-6.
91. Geschwind JF. Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: where does the truth lie? *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 991-994.
92. El Khaddari S, Gaudin JL, Abidi D, Picaud G, Rode A, Souquet Je. Chimio-embolisation des carcinomes hépatocellulaires: analyse multivariée des facteurs pronostiques de survie après la première séance. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: 728-734.
93. Mondazzi L, Bottelli R, Brambilla G, Rampoldi A, Rezakovic I, Zavaglia C, Alberti A, Idèò G. Transarterial oily chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Hepatology* 1994; 19: 1115-1123.