



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2023

Thèse N° 082

# Le carcinome hépatocellulaire : profil épidémiologique, diagnostique et thérapeutique.

---

## THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 06/03/2023

PAR

**Mlle. Imane ZOUAKI**

Née le 01 Mai 1997 à Safi

Médecin interne du CHU de Mohammed VI de Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

## MOTS-CLES

Carcinome hépatocellulaire - Cirrhose - Diagnostic - Traitement  
Chimioembolisation - Immunothérapie - Maroc

---

## JURY

Mme.	<b>L. ESSAADOUNI</b> Professeur de Médecine interne	PRESIDENTE
Mme.	<b>K. KRATI</b> Professeur de Gastro-Entérologie	RAPPORTEUR
Mme.	<b>S. OUBAHA</b> Professeur de Gastro-Entérologie	JUGE



# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿أَقْرَأَ بِأَسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ (1) خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ (2) أَقْرَأَ  
وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ (3) الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ (4) عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ  
(5) كَلَّا إِنَّ الْإِنْسَانَ لِرَبِّهِ لَكَنَّاظٍ (6) إِنَّ رَعَاةَ أَشْتَاتٍ (7) لِيَرْجُوعَنَّ  
إِلَىٰ رَبِّكَ أَلرَّجُوعِ (8) أَرَأَيْتَ الَّذِي يَنْهَىٰ (9) عَبْدًا إِذَا صَلَّىٰ (10)  
أَرَأَيْتَ إِنْ كَانَ عَلَىٰ الْهُدَىٰ (11) أَوْ أَمَرَ بِالتَّقْوَىٰ (12) أَرَأَيْتَ  
إِنْ كَذَّبَ وَتَوَلَّىٰ (13) أَلَمْ يَعْلَم بِأَنَّ اللَّهَ يَرَىٰ (14) كَلَّا لَئِنْ لَمْ  
يَنْتَه (15) لَنَسْفَعًا بِالنَّاصِيَةِ (16) نَاصِيَةٍ كَذِبَةٍ خَاطِئَةٍ (17)  
فَلْيَدْعُ نَادِيَهُ (18) سَنَدْعُ الزَّبَانِيَةَ (19) كَلَّا لَا تَطِعُهُ ۗ وَأَسْجُدْ  
وَأَقْتَرِبْ﴾ (20) <

سورة العلق

"وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا"

سورة طه، 114

# صَدِّقَ وَاللَّهُ الْعَظِيمِ



# Hippocratic Oath



At the time of being admitted as a member of the medical profession:

**I SOLEMNLY PLEDGE** to dedicate my life to the service of humanity;  
**THE HEALTH AND WELL-BEING OF MY PATIENT** will be my first consideration;  
**I WILL RESPECT** the autonomy and dignity of my patient;  
**I WILL MAINTAIN** the utmost respect for human life;  
**I WILL NOT PERMIT** considerations of age, disease or disability, creed, ethnic origin, gender, nationality, political affiliation, race, sexual orientation, social standing or any other factor to intervene between my duty and my patient;  
**I WILL RESPECT** the secrets that are confided in me, even after the patient has died;  
**I WILL PRACTICE** my profession with conscience and dignity and in accordance with good medical practice;  
**I WILL FOSTER** the honour and noble traditions of the medical profession;  
**I WILL GIVE** to my teachers, colleagues, and students the respect and gratitude that is their due;  
**I WILL SHARE** my medical knowledge for the benefit of the patient and the advancement of healthcare;  
**I WILL ATTEND TO** my own health, well-being, and abilities in order to provide care of the highest standard;  
**I WILL NOT USE** my medical knowledge to violate human rights and civil liberties, even under threat;  
**I MAKE THESE PROMISES** solemnly, freely and upon my honour.

*Déclaration Genève, 1948*





*LISTE DES PROFESSEURS*



UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la coopération : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI  
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR  
Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillofaciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie

AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAROU Karam	Gynécologie– obstétrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie– obstétrique	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie– reanimation
AMAL Said	Dermatologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie– clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMMAR Haddou	Oto–rhino– laryngologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMRO Lamyae	Pneumo– phtisiologie	KRATI Khadija	Gastro– entérologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie – Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie– obstétrique	LAKMICH MohamedAmine	Urologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladiesmétaboliques	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto–Rhino – Laryngologie



BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - reanimation
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- reanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- reanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- reanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie

EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillofaciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- Clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- reanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virology
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - reanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie- embryologie cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto- rhino- laryngologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie

ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	NADER Youssef	Traumatologie –orthopédie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	RHARRASSI Isam	Anatomie–patologique
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
CHRAA Mohamed	Physiologie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie
Hammoune Nabil	Radiologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
FDIL Naima	Chimie de CoordinationBio-organique		

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	PédoPsychiatrie	ELJAMILI Mohammed	Cardiologie
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	ELOUARDI Youssef	Anesthésie reanimation
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	EL-QADIRY Raby	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FASSI Fihri Mohamed jawad	Chirurgie générale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique

AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	JALLAL Hamid	Cardiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chir maxillo faciale	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZI Mounia	Néphrologie	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie Clinique
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie-virologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENYASS Youssef	Traumatologie- orthopédie	MOULINE Souhail	Microbiologie- virologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	RAGGABI Amine	Neurologie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RAISSI Abderrahim	Hématologie Clinique
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETTATI Mariam	Néphrologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie

DOUIREK Fouzia	Anesthésie-réanimation	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SBAI Asma	Informatique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordinationbio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et decatastrophe
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SLIOUI Badr	Radiologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZOUITA Btissam	Radiologie

**LISTE ARRÉTÉE LE 26/09/2022**



*DEDICACES*

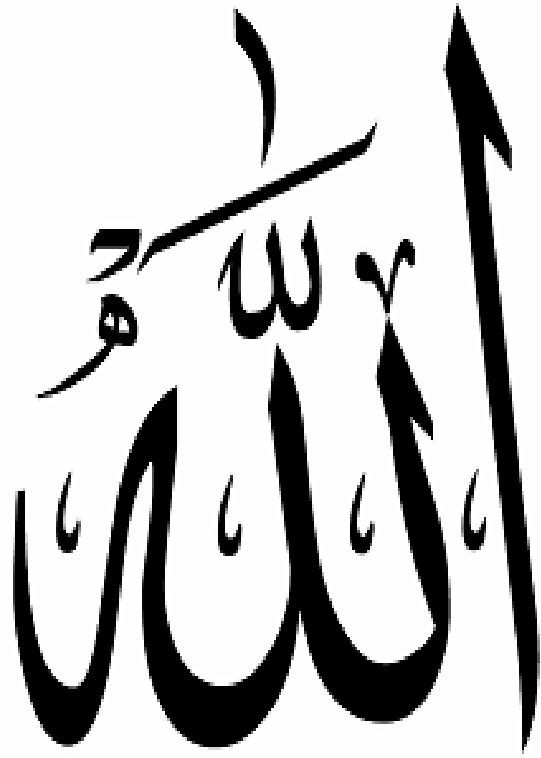


*“At times, our own light goes out and is rekindled by a spark from another person. Each of us has cause to think with deep gratitude of those who have lighted the flame within us”*

*Albert Schweitzer.*



*My life wouldn't be as blessed without you in it, and for that I want to say thank you ...*



*Firstly, to ALLAH,*

*To The greatest and the most merciful, I touch your presence and your blessings in every aspect of my life, in the capacities you have blessed me with, in the people you have surrounded me with, the chances that have been offered to me, and even in the hardships you have put in my way, I could see your mercy and wisdom. Thank you for being there for me when no one could, thank you for offering me the chance to the education that I have, thank you for lighting my way and keeping my hope alive even in the most difficult of times and against seemingly impossible odds, and thank you for keeping me humble in the good times too.*

*I owe you all that I am, all that I have achieved and all that I know.*

*Thank you for everything.  
From Allah. For Allah. To Allah.*



*Secondly, to the most important person in my life and the  
most precious being on Earth,  
My beautiful mother Hayat,*

*I possibly cannot express how much I am thankful for having  
you in my life. Words got lost and only tears came out while  
trying to write this. Because how can I resume a lifetime worth  
of blessings in some lines. Honey, this is for you, for all your  
sacrifices, for all the tears you have wept, for all the  
exhaustion you suffered, all the nights you have lost sleep, all  
the challenges and setbacks you have pushed through to make  
sure I and my siblings have everything we can ever want and  
achieve the best and truest expression of ourselves. You showed  
me how to be strong, classy and ambitious. You raised me to  
obey God, to respect all forms of life, to work hard on my  
dreams, to be courageous and to always do the right thing.  
And most importantly to be happy.*

*May Allah protect you and grants you a long life to see me  
make all your wishes come true,*

*Thank you dear for everything, this is all for you.*

*To my dear sisters Ihssane and Sara,  
your presence in my life gives me so much comfort and  
happiness. You're my people, my support system, my reason  
and my motivation. I know I don't say it much but I love you  
so much, and I am proud of the great women you're becoming.  
I will always be there for you no matter what, I hope you will  
never forget that. May ALLAH protect you and grant you  
success for what pleases him.*

*This is all for you too.*

*To my little brother Soulaymane and sister Malak,  
My little sweet angels, nothing can express my love for you two,  
you fill my life with so much joy and happiness. You are my  
pride and joy and I want you to know that as long as I am alive  
you will never lack anything; I will always be there for you. May  
ALLAH protect you two and raise you to be as He pleases.  
This is all for you too.*

*To my late grandmother, to my mima,  
the light in my life that went out a year ago, nothing could  
possibly describe the love and gratitude I have for you. I can feel  
your prayers and your blessings protect me until this day. Losing  
you was the hardest thing I have ever had to painfully go  
through in my life. But strangely I don't feel like you are gone, in  
my head and in my heart you've never left, you are still here. I  
would have wanted you to witness and be here with me on this  
big day of mine, but there's no objection to God's decree.  
I love you so much and I know you are looking down on me and I  
hope you are proud of me.*

*رحمك الله غالياتي وتغمدك بواسع رحمته.*

*To my aunts Fouzia and Fatima, my uncles Mustapha,  
Abderrahim, Hassan and their families,  
thank you for being in my life, I couldn't possibly have wished for  
a better family. I will never forget the support you have always  
and continue to provide for me through the ups and the downs of  
my life. I thank Allah for blessing me with you and hope that one  
day I can pay back so much as a piece of what you have given  
me.  
May ALLAH protect and bless you and your families and keep us  
close until the end of our days.*

*To my beloved friend Btissam Zakiri,*

*Thank you for showing me what a real friendship is like. You are not only a friend but more of a sister to me, you and your family were my second family here and for that I would forever be grateful. You are the kindest, the most loving, hardworking and supportive person I know. Here is to the memories we have made through our years of medical training, and here is to the memories we will make through the rest of our lives.*

*Thank you dear for everything, I love you fairy much and may ALLAH help you achieve all your dreams and aspirations as a doctor and and as an artist.*

*To Soukaina Yassine, my bibich,*

*Although we fight almost all the time, and we are always on each other's backs like Tom and Jerry, and although we are way too different, we are at the same time very much alike at heart. I will only say this here, and never in real life so enjoy it while it lasts, thank you for being my friend and the amazing person that you are. I never doubted the purity of your heart and intentions, you and Btissam are my people, the ones that I know I can call whenever, wherever and about whatever situation and know for sure that you would be there for me. Love you dear and hope you have all you ever dreamed of because you truly deserve it.*

*To my friends and dear colleagues Ibtissam Quiouch, Khawla tougari, Oumaima Ouahmane, Houda Tellabi, Oumaima Tijani, Soukaina Touri, Kaoutar Sabik, Jihad Sarkadi, Hajar Ladnany, Imane Qanoune, Bouchra Enadifi, Fatiha Rahali, Kawtar Zegzouti, Asmaa Tihboussine, Oussanba Naïma, Soukayna Safadi, Chaïmaa soussi, Houssam Zahid, Mohamed Techa, Abdelmonim Driouch, Badr Monadi, Amine Jabrane, Taoufik Nidouahmane, Abdelkader Elghammaz, Zakaria Trachi, Zakaria Zakoun ...*

*Every single one of you has contributed into the making of the person that I am today. I wish you all the best and pray that ALLAH grants you success and happiness in this life and the other.*

*To my childhood and highschool friends, Kawtar abouchadi, Samia Msougar, Hiba Lahdili, Chaïmaa Elmoutaouakil, Rania Elouahi, Douaa Setra, Chaïmaa Braij, Nada Guerraoui, Maha Benali, Houda Eladli, Houda Eddekkani, Mohamed Elalaoui, Hamza Benhammou, Abdelkader Elghemmaz, Salaheddine Mourid, Amine Lahkim, Mohammed Laachir ... and to the class of 2015.*

*Thank you for all the beautiful memories we created together, I will forever cherish them in my heart. I want you to know that I am so proud of you and of the careers and lives you are creating. May Allah grant you all the success and happiness you have ever wished for.*

*To the dearest Hafssa Elmarraachi and her family,  
My first and best flat mate ever. Meeting you in my first  
medical school year was the best thing ever. The separation  
from my family was difficult for me so you took it upon  
yourself to be my sister, my confident, my friend, my joy and  
happiness. And even after many years, you kept checking on  
me and looking out for me. To all memories we have made, to  
all the fun we had, here is a big thank you. I wish you all the  
success and happiness in the world, you truly deserve it.*

*To all the people who should have made it to these pages in  
a different way than this,*

*I wish to say thank you. Thank you for the hard lessons you  
gave me. It made me stronger and wiser. I want you to know  
that despite all your best efforts, that I am still me,  
courageously, fearlessly and gloriously me. That I am still  
capable of loving, deeply, and of trusting, foolishly, and of  
laughing, mindlessly. That time couldn't take away my smile  
or bury my fiery soul. Despite all you've done and said, a part  
of me still wishes that you could be here, but the other part  
knows too well that you don't deserve it. It took me years to get  
to this but I forgive you, because it pleases Allah, and I wish  
you all good and no harm. I couldn't forget though and I pray  
Allah to help me with that.*

*To my fellows 20st promotion of interns, aka the best promotion of interns to ever exist, Jihane Ezzine, Asmaa Laghrif, Nouhaïla Bellaji, Sara Ghalbane, Hafsa Bouqourou, Zineb Chbihí, Khaoula Elaakib, Nouhaïla Bourhit, Oumaima Kanali, Amal Yassine, Khaoula Outaghyame, Chaymaa Elouatiq, Radia Thalal, Houda Elgarni, Chaimaa Misab, Fatine Abbi, Firdaous Choukri, Niama Elfahli, Aya Mouhcine, Oumaima Ouahi, Rim Hayat, Sara ait izza, Yasmine Rohi, Abdessamad Laarbi, Mohamed-Amine Hajjou, Ayoub Mouhssine, Amine Boutabaa, Hamza Alaoui, Taha Jalil, Anass Elkaddouri, ... All the words couldn't possibly describe how proud I am of this big family of 60 interns. You all worked so hard and sacrificed so much to get to where you are right now and I am proud and happy for every single one of you. Wishing you patience, strength, success and happiness in your lives and careers.*

*To the 21<sup>nd</sup> promotion of interns, you make me proud. You have so much grown since the first time I have met you, on the professional and the personal level. I am happy I got the chance to witness that and I hope I was able to help you adjust well to your first internship year and set a good example for you to follow, at least I have tried my hardest. Wishing you all the success and happiness in your lives and careers.*

*I could not possibly cite all the people I had the chance of meeting, of learning from and of growing with, so to all the interns, medical students, residents and all the people I have encountered either in medical school, on the hospital grounds or elsewhere,*

*thank you all for every one of you did have some influence and inspiration to the person I am today. I have learned so much from you people than I could ever learn from books, podcasts or workshops and for that I will forever be grateful.*

*To the Radiology, Oncology, Pathology and General surgery departments of the Mohammed VI teaching hospital,*

*thank you for your valuable contribution in this work, and thank you for the amazing job you are doing day-in day-out to provide the best care possible for the patients.*

*To all the personnel of the gastroenterology department of the Mohammed VI teaching hospital to all who have contributed, directly or indirectly, to the development of this work,*

*May this thesis, which is dedicated to you, be the pledge of my profound feelings of respect, thanks and the expression of my sincere wishes of happiness.*

*The most heartfelt thanks to you all.*

À Tous les professeurs de la faculté de Médecine et de  
Pharmacie de Marrakech,

*Je vous remercie tous et toutes pour votre qualité d'enseignement, certains d'entre vous sont des exemples à suivre sur le plan professionnel et personnel. Un jour j'aimerais devenir comme eux et assurer la continuité de leur héritage de hautes qualités humaines d'humilité, de respect, de gentillesse et d'éthique, ainsi que professionnels d'excellence, d'ambition, de persévérance et de recherche scientifique.*

*La manière dont vous vous dépassiez et vous sortiez des exigences de votre métier pour assurer une meilleure qualité d'enseignement m'a marqué à vie. Votre ambition, votre dévouement et l'amour que vous avez et que vous avez montré dans votre travail m'ont inspiré à être la meilleure et à faire de mon mieux et à me dépasser également pour aider autant de gens que je peux. C'est grâce à vous et c'est la raison pourquoi je vous dédie ce travail.*





*REMERCIEMENTS*

À  
co



du  
ed

ANNAB ...

عَلِيٌّ بْنُ أَبِي عَرَفَةَ فَاصِحٌّ مِنْ أُبَيِّ بْنِ عَدِيٍّ

À notre maître et Présidente de thèse  
Professeur ESSAADOUNI Lamiaa  
Professeur de l'enseignement supérieur et chef du service de  
médecine interne  
CHU Mohammed VI de Marrakech

*Nous sommes honorés et touchés par votre présence en tant que présidente du jury de notre thèse. Votre éthique de travail, votre dévouement et vos qualités humaines sont reconnus par tous ceux qui entendent votre nom. Merci pour la qualité de votre enseignement et d'avoir donné l'exemple du médecin compétent aux grandes qualités humaines qui n'accepte rien de moins que l'excellence. Nous espérons que ce travail reflètera notre plus grand respect et notre admiration ainsi que notre reconnaissance.*

À notre maître et rapporteur de thèse  
Professeur Krati Khadija  
Professeur de l'enseignement supérieur et chef de service  
d'hépatogastro-entérologie  
CHU Mohamed VI de Marrakech

*Il m'est assez difficile de trouver les mots justes pour exprimer à quel point je suis honoré de travailler avec vous.*

*Entreprenant ce sujet de thèse, je ne savais pas qu'il aurait autant d'impact sur moi, personnellement et professionnellement.*

*Dès le premier jour où je suis venu vers vous, vous m'avez accueilli avec gentillesse et grâce. En travaillant avec vous sur cette thèse, j'ai pu toucher votre sens de responsabilité et votre dévouement en tant que chef de service, en tant que professeur, en tant que médecin clinicien ainsi qu'en tant que rapporteur de thèse. L'intérêt que vous portez à la formation de vos résidents et au bien-être de vos patients m'a marqué à jamais. J'ai toujours eu la ferme conviction que tous les grands hommes et femmes de l'histoire avaient presque toujours un grand mentor à leurs côtés. J'ai vu ce mentor en vous, et j'ai vu la réflexion de cela dans la qualité de formation du service, ce qui m'a convaincu de choisir la gastroentérologie comme spécialité.*

*Je vous présente mes sincères remerciements pour votre disponibilité, votre patience et votre contribution à ce travail.*

*J'espère que dans cette thèse, vous trouverez le reflet du dévouement, de la patience et de l'excellence que vous représentez et inspirez pour nous tous.*

À notre maître et juge de thèse  
Professeur OUBAHA Sofia  
Professeur de l'enseignement supérieur  
d'hépatogastro-entérologie  
CHU Mohammed VI de Marrakech

*Je vous remercie pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger ce travail. Je vous remercie également pour l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez réservé à chaque fois. Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus grand respect et admiration.*



*ABBREVIATIONS*



## Liste des Abréviations :

<b>AASLD</b>	:	L'Association Américaine pour l'étude des maladies du foie
<b>ADN</b>	:	Acide Désoxyribonucléique
<b>ADP</b>	:	Adénopathies
<b>AEG</b>	:	Altération de l'état général
<b>AFP</b>	:	Alfa-foetoprotéine
<b>ALAT</b>	:	Alanine amino-transférase
<b>AMS</b>	:	Artère mésentérique supérieure
<b>ARN</b>	:	Acide Ribonucléique
<b>ASAT</b>	:	Aspartate amino-transférase
<b>BCLC</b>	:	Barcelona clinic liver cancer
<b>BPCO</b>	:	Bronchopneumonie chronique obstructive
<b>CBP</b>	:	Cholangite biliaire primitive
<b>CHU</b>	:	Centre hospitalo-universitaire
<b>CVC</b>	:	Circulation veineuse collatérale
<b>DEB-TACE</b>	:	Chimioembolisation transartérielle aux billes chargées
<b>DT2</b>	:	Diabète du type 2
<b>EASL</b>	:	European Association for the Study of the Liver
<b>ECOG-PS</b>	:	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
<b>ECR</b>	:	Essai contrôlé randomisé
<b>ES</b>	:	Effets indésirables
<b>FDA</b>	:	Food and Drug Administration
<b>FDRTV</b>	:	Facteur de risque de transmission virale
<b>HAI</b>	:	Hépatite auto-immune
<b>HCDt</b>	:	Hypochondre droit
<b>HH</b>	:	Hémochromatose héréditaire
<b>HPM</b>	:	Hépatomégalie
<b>HTA</b>	:	Hypertension artérielle
<b>HTP</b>	:	Hypertension portale
<b>IAA</b>	:	Injection de l'acide acétique
<b>ICI</b>	:	inhibiteurs de points de contrôle immunitaire
<b>IHC</b>	:	Immunohistochimie
<b>IMC</b>	:	Indice de masse corporelle
<b>IPE</b>	:	Injection percutanée de l'Ethanol
<b>IRM</b>	:	Imagerie par résonance magnétique
<b>ITK</b>	:	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
<b>IV</b>	:	Intraveineux

<b>LI-RADS</b>	:	Liver Imaging Reporting and Data System
<b>NASH</b>	:	Stéatose hépatique non alcoolique
<b>OMI</b>	:	Œdèmes des membres inférieurs
<b>OMS</b>	:	Organisation mondiale de la santé
<b>PBH</b>	:	Ponction–biopsie hépatique
<b>PCI</b>	:	Points de contrôle immunitaire
<b>PDC</b>	:	Produit de contraste
<b>PDF</b>	:	Points de feu
<b>RA</b>	:	Résection anatomique
<b>RCP</b>	:	Réunion de concertation pluridisciplinaire
<b>RF</b>	:	Radiofréquence
<b>RFA</b>	:	Ablation par radiofréquence
<b>RH</b>	:	Résection Hépatique
<b>RNA</b>	:	Résection non anatomique
<b>RSNP</b>	:	Relations sexuelles non protégées
<b>SBRT</b>	:	Radiothérapie corporelle stéréotaxique
<b>SDI</b>	:	Soins dentaires informels
<b>SG</b>	:	Survie générale
<b>SPM</b>	:	Splénomégalie
<b>TACE(TACEC)</b>	:	Chimioembolisation transartérielle (conventionnelle)
<b>TAE</b>	:	Embolisation transartérielle
<b>TARE</b>	:	Radioembolisation transartérielle
<b>TDM</b>	:	Tomodensitométrie
<b>TH</b>	:	La transplantation hépatique
<b>TP</b>	:	Temps de Prothrombine
<b>TVP</b>	:	Thrombose veineuse portale
<b>VEGF</b>	:	Vascular endothelial growth factor
<b>VHB</b>	:	Virus hépatite B
<b>VHC</b>	:	Virus hépatite C





*TABLEAUX ET FIGURES*



## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b>	: La répartition des patients selon les tranches d'âge
<b>Tableau II</b>	: Les étiologies des cirrhoses chez nos patients
<b>Tableau III</b>	: Répartition des patients selon leur IMC
<b>Tableau IV</b>	: Les autres antécédents de nos patients
<b>Tableau V</b>	: Les FDRTV présents dans notre série
<b>Tableau VI</b>	: Les moyens de surveillance de cirrhose évoquant le diagnostic de CHC
<b>Tableau VII</b>	: Répartition des patients selon leurs signes fonctionnels
<b>Tableau VIII</b>	: Les signes physiques observés chez nos patients
<b>Tableau IX</b>	: Répartition des patients selon le taux d'AFP
<b>Tableau X</b>	: Les autres marqueurs tumoraux chez nos patients
<b>Tableau XI</b>	: Répartition des patients selon le taux de bilirubine totale
<b>Tableau XII</b>	: Répartition des patients selon le taux d'albumine
<b>Tableau XIII</b>	: Répartition des patients selon le taux de prothrombine
<b>Tableau XIV</b>	: Caractéristiques échographiques des CHC dans notre série
<b>Tableau XV</b>	: Caractéristiques scannographiques des CHC dans notre série
<b>Tableau XVI</b>	: Caractéristiques en IRM des CHC dans notre série
<b>Tableau XVII</b>	: Les caractéristiques radiologiques des CHC dans notre série
<b>Tableau XVIII</b>	: Les moyens de confirmation du diagnostic des CHC dans notre série
<b>Tableau XIX</b>	: Les étiologies des CHC chez nos patients
<b>Tableau XX</b>	: Répartition des patients selon le score d'OKUDA
<b>Tableau XXI</b>	: Répartition des patients selon le score BCLC

- Tableau XXII** : Les indications thérapeutiques dans notre série
- Tableau XXIII** : Les traitements réellement reçus par les patients.
- Tableau XXIV** : Les moyennes d'âge dans les différentes séries de la littérature.
- Tableau XXV** : Comparaison de la prévalence de la cirrhose et ses étiologies dans notre série avec la littérature
- Tableau XXVI** : Les Odds-Ratio (OR) pour les associations entre les facteurs métaboliques et le risque de CHC lié à la NASH, et les fractions de risque attribuables (PAF) à la population pour chaque risque métabolique selon le statut de cirrhose
- Tableau XXVII** : Comparaison des prévalences de DT2, HTA et L'obésité dans notre série avec la littérature
- Tableau XXVIII** : L'incidence de CHC liée au diabète et aux hépatopathies chroniques de 2000 à 2013
- Tableau XXIX** : Comparaison des autres antécédents de nos patients avec les séries de la littérature.
- Tableau XXX** : Comparaison entre les signes cliniques de notre série et ceux de la littérature.
- Tableau XXXI** : Comparaison des taux d'AFP entre notre série et la littérature
- Tableau XXXII** : Tableau montrant l'aspect des différents nodules en comparaison avec le CHC sur TDM et IRM
- Tableau XXXIII** : Comparaison des aspects radiologiques des CHC de nos patient avec les autres séries
- Tableau XXXIV** : Comparaison des moyens de confirmation diagnostique de notre série et les séries de la littérature
- Tableau XXXV** : Comparaison des PS initiaux de notre série avec les séries de la littérature.
- Tableau XXXVI** : Comparaison du score Child-Pugh de nos patients avec les séries de la littérature.

- Tableau XXXVII** : Comparaison du score d'Okuda de notre série avec les séries de la littérature.
- Tableau XXXVIII** : Comparaison des stades de BCLC de notre série avec les séries de la littérature.
- Tableau XXXIX** : Comparaison des taux et des sites de métastases du CHC entre notre série et les autres séries.
- Tableau XXXX** : Les indications thérapeutiques selon le système BCLC v2018
- Tableau XXXXI** : Comparaison des traitements reçus dans notre série avec la littérature

## Liste des figures

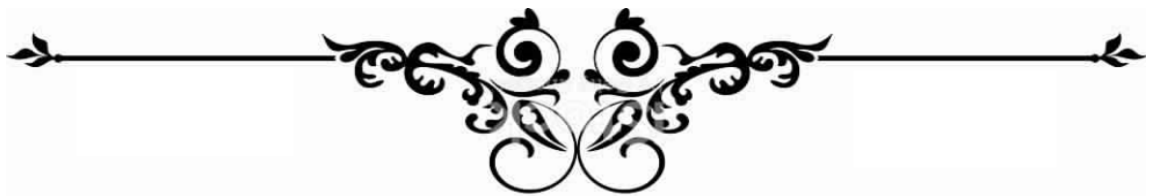
- Figure 1** : La répartition des cas de CHC admis par année d'admission
- Figure 2** : La répartition des patients selon les tranches d'âge
- Figure 3** : La répartition des patients selon le sexe.
- Figure 4** : La répartition des patients selon le sexe et la tranches d'âge
- Figure 5** : La répartition des patients selon la présence de cirrhose au moment du diagnostic du CHC
- Figure 6** : Les étiologies des cirrhoses dans notre série
- Figure 7** : Les habitudes toxiques dans notre série
- Figure 8** : Les circonstances du diagnostic dans notre série
- Figure 9** : Répartition des patients selon leurs motifs principaux de consultations
- Figure 10** : Répartition des patients selon la présence de symptômes
- Figure 11** : Répartition des patients selon l'élévation du taux d'AFP
- Figure 12** : Répartition des patients selon les anomalies du bilan hépatique
- Figure 13** : Image échographique d'un nodule d'aspect hétérogène.
- Figure 14** : Image échographique d'un nodule d'aspect isoéchogène.
- Figure 15** : Image échographique d'un nodule d'aspect hyperéchogène.
- Figure 16** : Image échographique d'un aspect multinodulaire du CHC.
- Figure 17** : Images scannographiques objectivant un foie dysmorphique siège d'un CHC mononodulaire à cinétique vasculaire typique.
- Figure 18** : Images scannographiques objectivant d'un foie dysmorphique siège de CHC multiple à cinétique vasculaire typique.
- Figure 19** : Images IRM objectivant un foie dysmorphique siège d'un CHC mononodulaire à cinétique vasculaire typique.
- Figure 20,** : Images IRM objectivant un foie dysmorphique siège d'un de CHC

- 21, 22, 23 : multinodulaire à cinétique vasculaire typique.
- Figure 24 : Images IRM objectivant un foie dysmorphique siège d'un CHC infiltrant à cinétique vasculaire atypique.
- Figure 25 : Les grades histologiques des CHC dans notre série selon l'OMS
- Figure 26 : Image microscopique d'un parenchyme hépatique normal
- Figure 27 : Images microscopiques d'un parenchyme hépatique cirrhotique et d'un CHC bien différencié (grade 1)
- Figure 28 : Image microscopique d'un CHC moyennement différencié (grade 2)
- Figure 29 : Répartition des patients selon l'état du foie sous-jacent.
- Figure 30 : Répartition des patients selon le score de l'OMS au moment du diagnostic
- Figure 31 : Répartition des patients selon le score de Child-Pugh
- Figure 32 : Répartition des patients selon le type du traitement reçu
- Figure 33 : Images montrant une séance de radiofréquence avec biopsie
- Figures 34 : Exemple d'une bonne réponse thérapeutique après  
à 40 chimioembolisation
- Figures 41 : Une réponse partielle après la chimioembolisation  
à 43
- Figure 44 : : Répartition des patients selon la survie globale
- Figure 45 : Taux d'incidence standardisé selon l'âge du cancer primitif du foie pour 100 000 personnes en 2020, par pays
- Figure 46 : Fractions attribuables (AF) des CHC due au : (a) VHB et (b) VHC
- Figure 47 : La cascade de l'évolution d'une infection chronique VHB au CHC.
- Figure 48 : Comparaison de la prévalence de l'éthylisme chronique dans notre série avec la littérature

- Figure 49** : Comparaison de la prévalence du tabagisme chronique entre notre série avec la littérature
- Figure 50** : Les mécanismes par lesquels le microbiote contribue à l'hépatocarcinogénèse
- Figure 51** : L'algorithme de surveillance et de diagnostic de l'EASL chez les patients cirrhotiques
- Figure 52** : L'algorithme de surveillance et de diagnostic de l'AASLD chez les patients cirrhotiques
- Figure 53** : Degrés de différenciation du CHC
- Figure 54** : Exemples de sous-types de CHC
- Figure 55** : Techniques ablatives locales percutanées pour le traitement du CHC : selon le niveau de preuve dans les recommandations de l'EASL
- Figure 56** : Illustration de l'apport artériel du CHC (A) et des principes des traitements intra-artériels (TAE, TACE, DEB-TACE, TARE)
- Figure 57** : Le principe de combinaison des inhibiteurs du VEGF avec les ICIs.
- Figure 58** : Algorithme actuelle de traitement des CHC avancés
- Figure 59** : Le système de stadification BCLC modifié et la stratégie thérapeutique
- Figure 60** : La stratégie de stadification et de traitement selon BCLC v2022
- Figure 61** : Comparaison des traitements reçus entre notre série et la littérature.



# *PLAN*





<b>INTRODUCTION</b>	<b>01</b>
<b>PATIENTS ET MÉTHODES</b>	<b>04</b>
<b>I. Conception de l'étude</b>	<b>05</b>
1. Type d'étude	05
2. Lieu et période de l'étude	05
3. Objectifs de l'étude	05
<b>II. Méthodes :</b>	<b>05</b>
1. Critères d'inclusion	05
2. Critères d'exclusion	05
3. Recueil des données	06
4. Analyse des données	06
5. Limites de l'étude	07
6. Considérations éthiques	07
<b>RÉSULTATS</b>	<b>08</b>
<b>I. Profil épidémiologique</b>	<b>09</b>
1. Fréquence	09
2. Facteurs étiologiques des CHC	12
<b>II. Diagnostic positif</b>	<b>17</b>
1. Circonstances du diagnostic	17
2. Clinique	18
3. Paraclinique	21
4. Les critères diagnostiques	43
<b>III. Diagnostic étiologique</b>	<b>44</b>
<b>IV. Evaluation pronostique</b>	<b>46</b>

1. Selon le performance status de l'OMS : (voir annexe II)	46
2. Selon la classification Child–Pugh : (voir annexe III)	46
3. Selon la classification d'OKUDA : (voir annexe IV)	47
4. Selon la classification BCLC : (voir annexe V)	47
5. Selon le bilan d'extension	47
<b>V. Prise en charge thérapeutique</b>	<b>49</b>
1. Type du traitement	49
2. Les indications thérapeutiques initiales	49
3. Traitements reçus	50
4. Les indications thérapeutiques	51
5. Les Moyens	53
<b>VI. Evolution</b>	<b>63</b>
1. Résultats thérapeutiques :	63
2. Survie globale	65
<b>DISCUSSION</b>	<b>66</b>
<b>I. Epidémiologie</b>	<b>67</b>
1. Incidence	67
2. Age	69
3. Sexe	71
4. Facteurs étiologiques	71
5. Les facteurs protecteurs	89
6. Les autres antécédents : (Tableau XXIX)	90
<b>II. Diagnostic positif</b>	<b>91</b>
1. Circonstances du diagnostic	91
2. Les signes cliniques	92
3. Les signes biologiques	94

4. Les signes radiologiques	98
5. Les données histologiques	109
6. Les critères diagnostiques	113
<b>III. L'évaluation pronostique</b>	<b>115</b>
1. Le performance status de l'OMS	115
2. La classification de Child-Pugh	116
3. Le score d'Okuda	118
4. Le score de BCLC	119
5. Selon le bilan d'extension	121
<b>IV. Prise en charge thérapeutique</b>	<b>124</b>
1. Les moyens thérapeutiques	124
2. Les indications	142
3. Comparaison des traitements dans notre série avec la littérature	146
<b>MESSAGES CLES ET RECOMMANDATIONS</b>	<b>150</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>153</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>156</b>
<b>RESUMES</b>	<b>173</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>180</b>



*INTRODUCTION*



Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le plus fréquent des tumeurs hépatiques primitives dont il représente plus de 80% des cas(1). Selon les estimations du GLOBOCAN 2020, c'est le sixième cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la troisième cause de décès par cancer au monde (2). En 2020, son incidence a été estimée à 905,700 cas nouvellement diagnostiqués et sa mortalité à 830,200 à l'échelon mondial (2).

La cirrhose est le principal facteur de risque du CHC puisqu'il survient le plus souvent sur un foie cirrhotique (1,3-5). L'âge avancé, le sexe masculin, les infections virales B et C et les aflatoxines sont également des facteurs de risque majeurs du CHC(1,3,5). Cependant d'autres facteurs comme le diabète de type 2 et le syndrome métabolique sont de plus en plus incriminés dans sa pathogénèse(1,3,5).

Contrairement aux autres tumeurs solides, son diagnostic est souvent non invasif en cas de cirrhose et repose sur les données de l'imagerie ; Grâce aux progrès de la radiologie, un aspect caractéristique de CHC sur une tomodensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) ou même sur échographie de contraste abdominale (CEUS) permettra de confirmer le diagnostic et de démarrer un traitement sans recours à la biopsie (1,4,6). La confirmation histologique n'est nécessaire que si l'aspect est atypique et chez les patients non cirrhotiques(1,4,6).

Le traitement curatif idéal est la transplantation hépatique vu qu'il traite non seulement la tumeur mais aussi la cirrhose sous-jacente(4,7,8). Cependant, ses indications sont limitées vu la pénurie des organes ainsi que par ses fréquentes contre-indications. La résection chirurgicale est encore moins indiquée puisque la plupart des patients consultent à un stade avancé de la maladie. Ainsi, d'autres traitements curatifs percutanés ont été proposés pour combler les limites de la chirurgie permettant l'ablation soit chimique ou thermique des nodules tels que la radiofréquence et l'ablation par micro-ondes. En cas de CHC avancé, le traitement palliatif repose soit sur les thérapies intra-artérielles telles la chimioembolisation ou la radioembolisation, ou sur une thérapie systémique par un inhibiteur de la tyrosine kinase le plus souvent.

Après plusieurs années de stagnation thérapeutique, un nouvel espoir est donné aux patients atteints de CHC avec l'avènement de l'immunothérapie et surtout des inhibiteurs des points de contrôle immunologiques (ICI) dont l'efficacité a été établie et a révolutionné la prise en charge thérapeutique des CHC surtout avancé(9,10).

Malgré les avancées scientifiques, le CHC garde son pronostic réservé avec une médiane de survie limitée à 13–22 mois aux stades avancés(4,7,11), ainsi son "vrai" traitement reste préventif par la prévention des hépatites virales B et C, de l'éthylisme chronique, de l'obésité et des autres facteurs du syndrome métabolique.

Les études épidémiologiques sur le CHC dans notre contexte sont rares. L'étude de BRIDGE(12) qui est considérée la première et la plus grande étude descriptive du CHC au monde n'a pas inclut les pays africains dans ces données, et même la plus grande étude multicentrique en Afrique (13) n'a pas inclut ni le Maroc ni les pays de l'Afrique du Nord dans ces explorations ce qui rend les études comme la nôtre importante pour cerner l'épidémiologie du CHC dans notre contexte et pour décrire l'état des lieux local afin d'adopter des moyens préventives, diagnostiques, et thérapeutiques adaptés à notre contexte.

L'objectif de notre étude est de rapporter l'expérience du service d'hépto–gastro–entérologie du CHU de Mohammed VI de Marrakech dans le CHC en comparaison avec les données de la littérature, et ceci par la description du :

- Profil épidémiologique (données démographiques, facteurs de risque),
- Profil diagnostique (Circonstances et moyens du diagnostic positif et étiologique),
- Et de la prise en charge thérapeutique (Moyens et indications du traitement) des patients atteints de CHC dans notre service.



*PATIENTS  
ET MÉTHODES*



## **I. Conception de l'étude :**

### **1. Type d'étude :**

Notre travail est une étude rétrospective descriptive

### **2. Lieu et période de l'étude :**

Service d'hépto–gastro–entérologie de CHU Mohamed VI de Marrakech sur une période de 7 ans étalée entre le 01 janvier 2015 et le 31 décembre 2021.

### **3. Objectifs de l'étude :**

Décrire le profil épidémiologique, la conduite du diagnostic positif et étiologique ainsi que la prise en charge des patients atteints par le carcinome hépatocellulaire en comparant les résultats de notre service avec les données de la littérature.

## **II. Méthodes :**

- Notre travail est une étude rétrospective ayant porté sur 100 patients atteints de carcinome hépatocellulaire.

### **1. Critères d'inclusion :**

- Patients avec diagnostic confirmé de carcinome hépatocellulaire (CHC) soit histologique sur une biopsie hépatique ou sur pièce opératoire, ou un aspect radiologique typique avec contexte épidémiologique et clinico–biologique en faveur de CHC.
- Patients pris en charge dans le service d'hépto–gastro–entérologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

### **2. Critères d'exclusion :**

- Les patients avec diagnostic incertain de CHC
- Les patients avec diagnostic de CHC avant 01/01/2015 et après 31/12/2021



- Les patients diagnostiqués d'autres cancers hépatiques primitives tels cholangiocarcinome ou métastases hépatiques
- Les patients de nationalité non marocaine
- Les femmes enceintes et les enfants (âge < 15 ans)
- Les dossiers incomplets ou introuvables

### **3. Recueil des données :**

- Les données démographiques, diagnostiques et thérapeutiques ainsi que le suivi des patient ont été recueillies à partir des dossiers médicaux ainsi que les archives informatisées du service d'hépatogastroentérologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.
- Certaines données thérapeutiques et de suivi de nos patients ont été recueillies à partir du suivi téléphonique ainsi que des archives des services d'oncologie et de chirurgie viscérale du CHU Mohammed VI de Marrakech.

### **4. Analyse des données :**

- L'exploitation des données s'est basé sur une fiche préétablie tout en respectant l'anonymat et la confidentialité des patients (Annexe I)
- L'analyse s'est focalisée sur les données descriptives. Les données quantitatives ont été présentées par moyenne, médiane, écart-type et intervalles. Les données qualitatives ont été présentées par nombre, fréquence et pourcentage.
- La saisie et l'analyse des données a été réalisée par le logiciel EXCEL 2016.

**5. Limites de l'étude :**

La nature rétrospective de notre étude impose quelques défis tels que le manque de quelques informations dans les dossiers médicaux.

La plupart des patients ont été perdu de vue après que l'indication thérapeutique a été faite et ont été injoignables par contact téléphonique lors de la réalisation de ce travail.

**6. Considérations éthiques :**

Les règles d'éthique relatives au respect de la confidentialité et la protection des données propres aux patients ont été respectées lors de la réalisation de ce travail.



*RÉSULTATS*



## **I. Profil épidémiologique :**

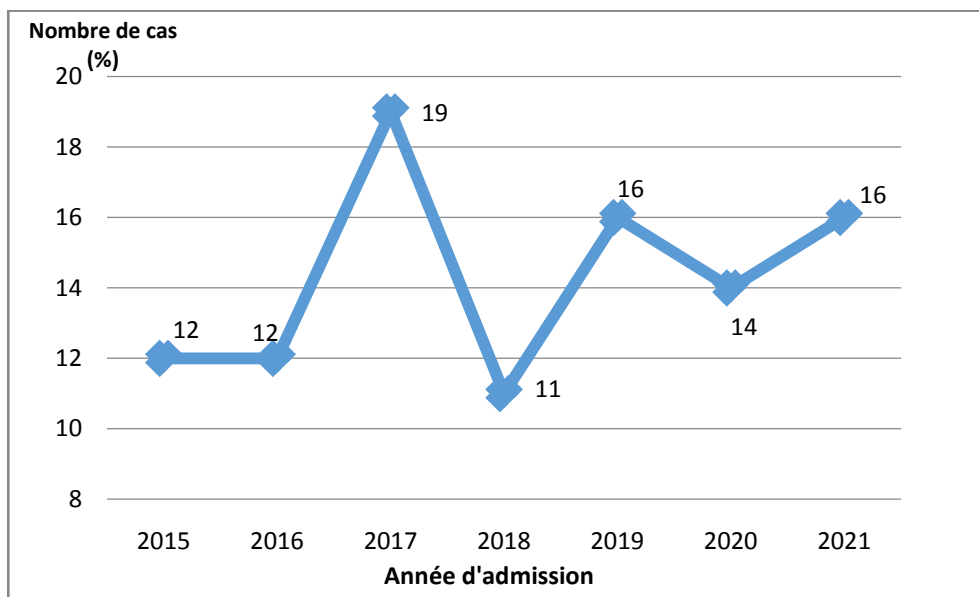
Entre Janvier 2015 et Décembre 2021 soit une période de 7 ans, notre service a connu 246 hospitalisations avec des diagnostics de "CHC", "Nodule hépatique", "Foie nodulaire" dont 113 patients avec diagnostics confirmés de CHC.

Seuls 100 dossiers ont été admis selon nos critères d'inclusion/exclusion.

### **1. Fréquence :**

#### **1.1. Selon l'année d'admission :**

Le maximum des cas de CHC admis au service était enregistré en 2017 avec 19 cas (19%) avec une moyenne annuelle d'admission de 14,3 cas/an et un écart type de 2,7 (Figure 1).



**Figure 1: La répartition des cas de CHC admis par année d'admission**

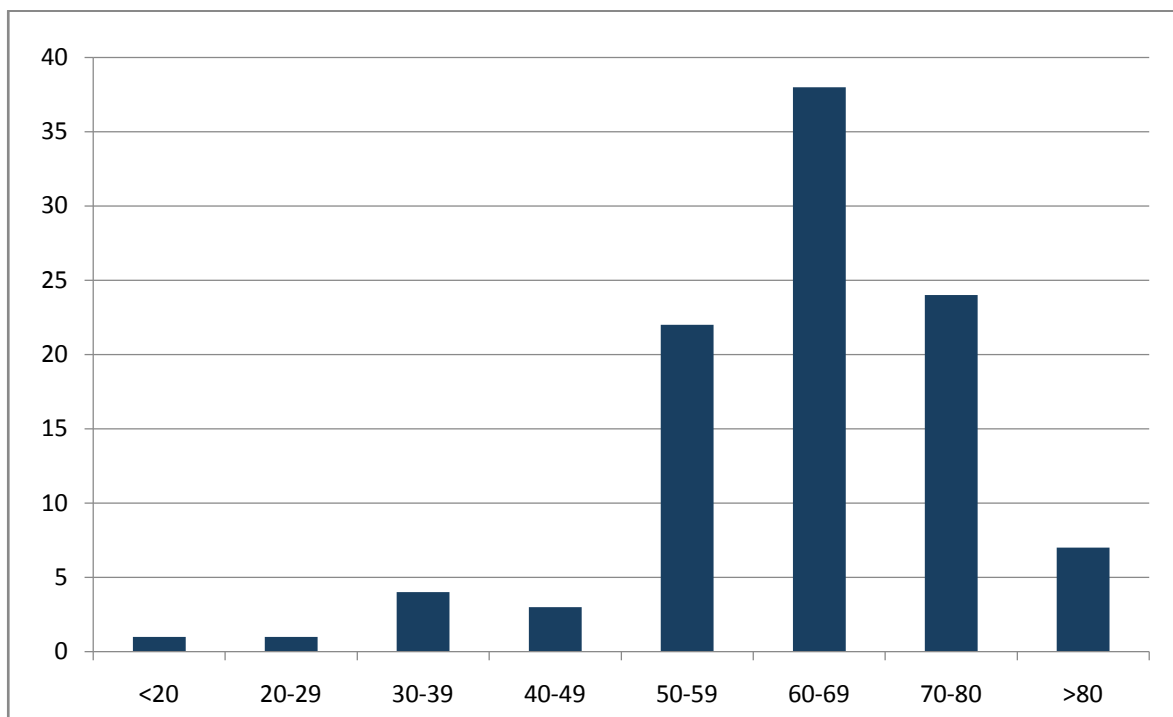
#### **1.2. Selon l'âge :**

La moyenne d'âge dans notre population d'étude était de 63,3 ans avec un écart type de 12,63 et des extrêmes allant de 17 à 87 ans.

La majorité de nos patients soit 84% avaient des âges compris entre 50-80 ans. Ci-dessous la répartition détaillée de nos patients selon les tranches d'âges (Tableau I) (Figure 2).

**Tableau I : La répartition des patients selon les tranches d'âge**

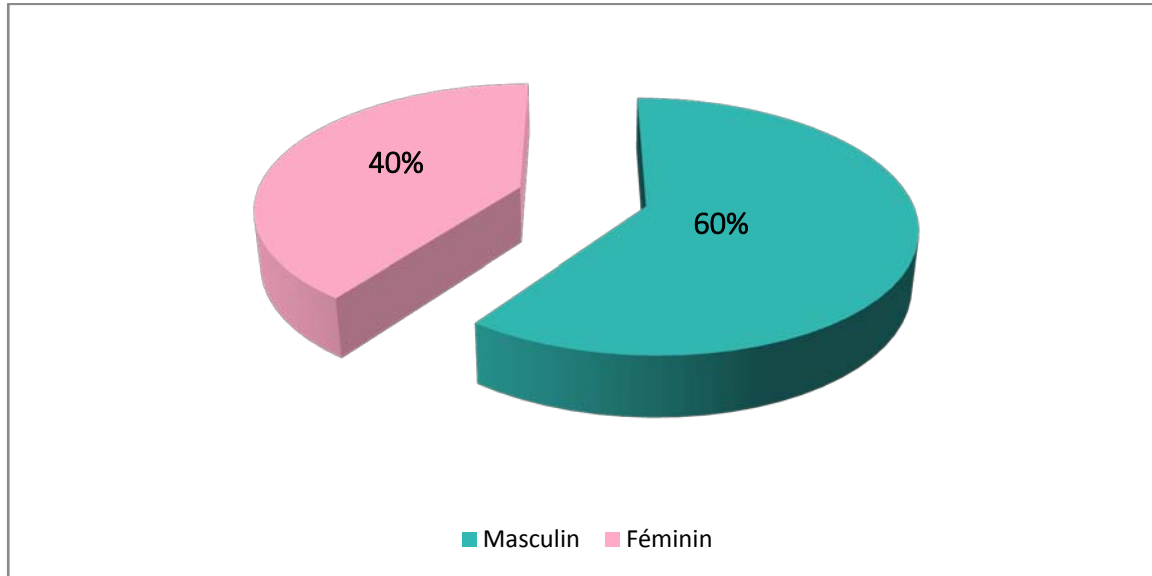
Tranches d'âge	Fréquence	Pourcentage
<20	1	1%
20-29	1	1%
30-39	4	4%
40-49	3	3%
50-59	22	22%
60-69	38	38%
70-80	24	24%
>80	7	7%
<b>Total général</b>	<b>100</b>	<b>100%</b>



**Figure 2: La répartition des patients selon les tranches d'âge**

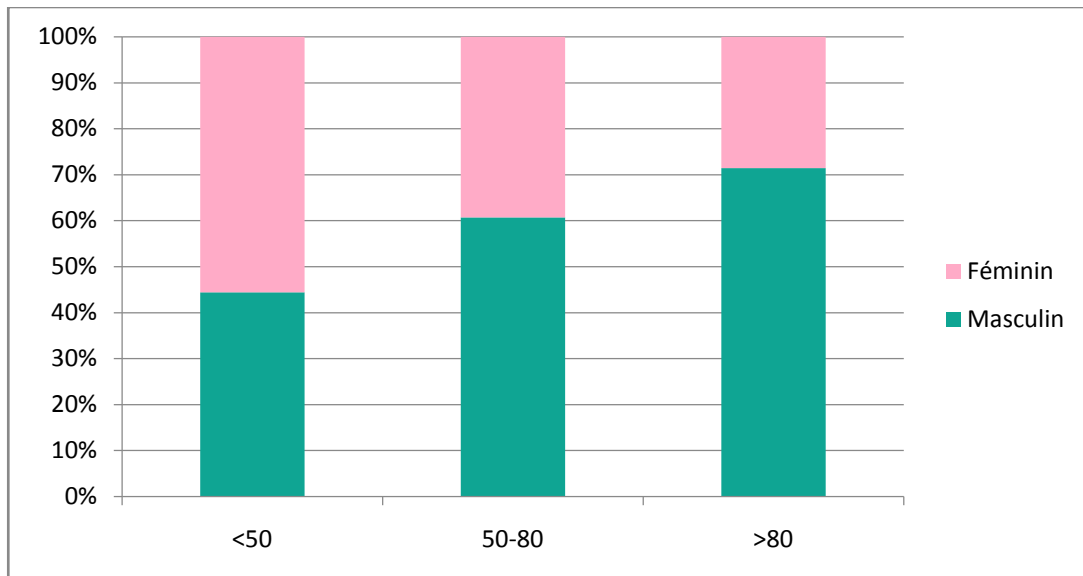
**1.3. Selon le sexe :**

Parmi les 100 patients étudiés, 60 % étaient de sexe masculin et 40 % de sexe féminin avec un sex-ratio H/F de 3:2 (soit 1,5) (Figure 3).



**Figure 3 : La répartition des patients selon le sexe.**

Dans la tranche d'âge de 50-80 ans, 33 cas soit 39,3% étaient de sexe féminin et 51 cas soit 60.7% étaient de sexe masculin (Figure 4).



**Figure 4 : La répartition des patients selon le sexe et la tranches d'âge**

## **2. Facteurs étiologiques des CHC :**

Dans notre série, 6% des patients n'avaient aucun facteur de risque.

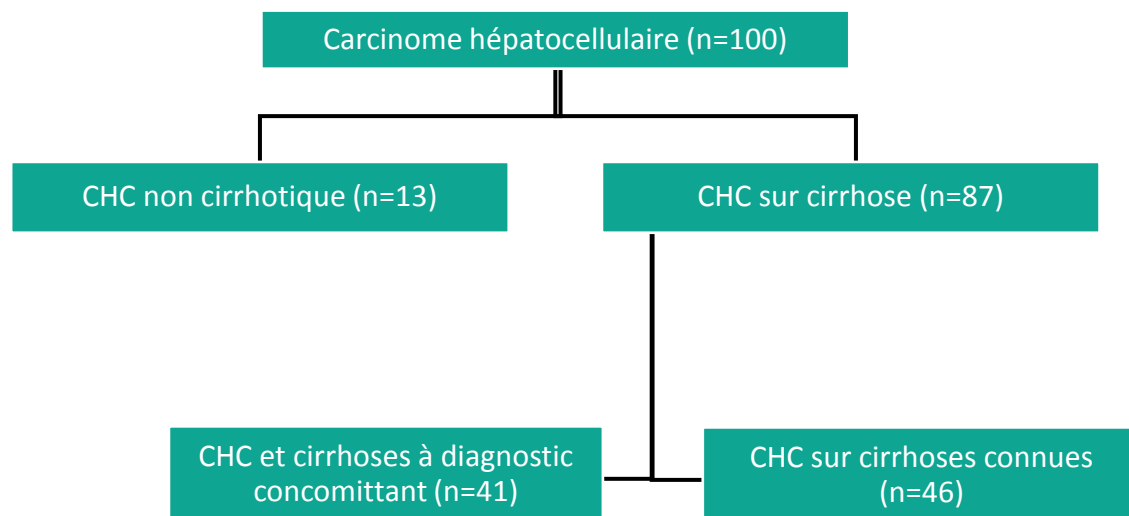
### **2.1. La cirrhose :**

Un total de 87% de nos patients avaient une cirrhose au moment du diagnostic du CHC dont 46% étaient des cirrhotiques connus préalablement diagnostiqués et suivis et 41% où le CHC était révélateur de cirrhose sous-jacente (Figure 5).

13% avaient un foie sain non cirrhotique dont 3% étaient suivis pour des hépatopathies virales chroniques : 2 cas d'origine virale B et 1 cas d'origine virale C.

Les cirrhoses étaient secondaires à une hépatite virale C dans 34 soit 39% des cas, à une hépatite virale B dans 25 soit 29% des cas, et d'étiologie inconnue dans 19 soit 22%.

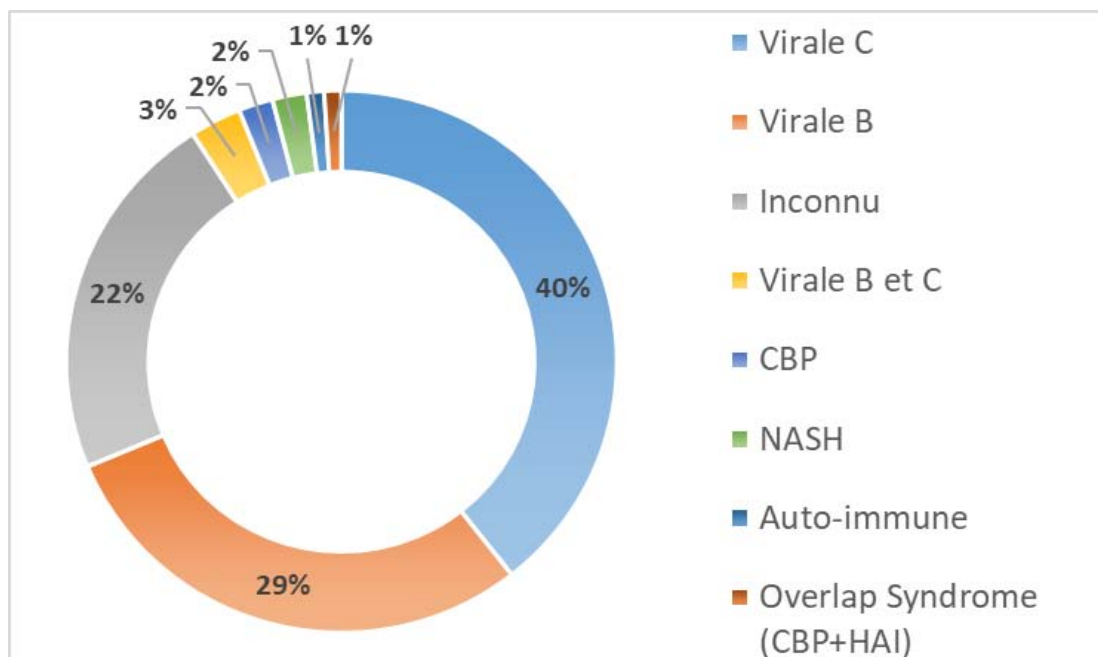
Les autres étiologies sont présentées dans le tableau II et la figure 6.



**Figure 5 : La répartition des patients selon la présence de cirrhose au moment du diagnostic du CHC**

**Tableau II : Les étiologies des cirrhoses chez nos patients**

Etiologie des cirrhoses	Nombre de cas	Pourcentage
Virale C	34	39%
Virale B	25	29%
Inconnu	19	22%
Virale B et C	3	3%
CBP	2	2%
NASH	2	2%
Auto-immune	1	1%
Overlap Syndrome (CBP+HAI)	1	1%
<b>Total général</b>	<b>87</b>	<b>100%</b>



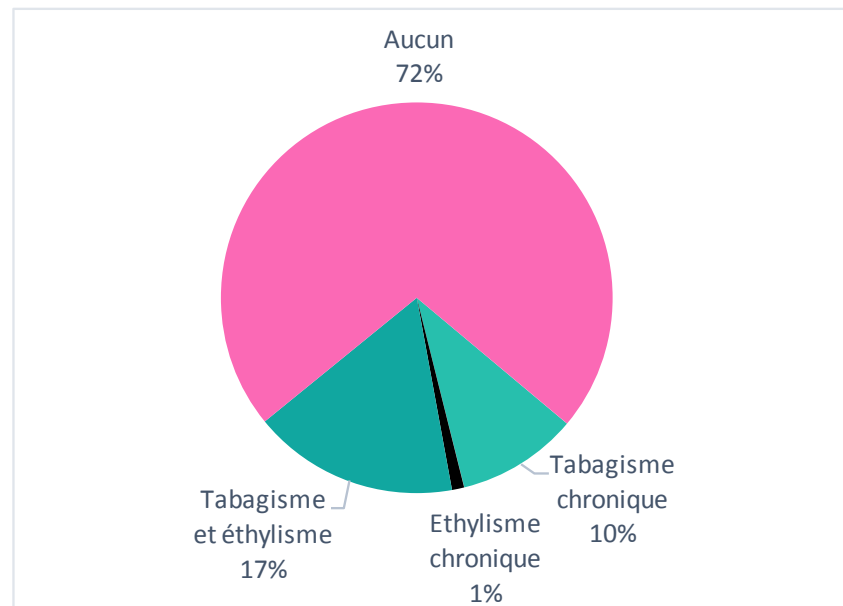
**Figure 6 : Les étiologies des cirrhoses dans notre série**



**2.2. À part la cirrhose :**

**a. Les habitudes toxiques :**

17 patients (17%) étaient éthyliques et tabagiques chroniques, 1 patient (1%) était éthylique chronique et 10 (10%) étaient tabagiques chroniques (Figure 7).



**Figure 7 : Les habitudes toxiques dans notre série**

**b. Les aflatoxines :**

Pas de données dans notre série sur la consommation des aflatoxines

**c. Le diabète, l'obésité et le syndrome métabolique :**

Dans notre série, 17% des cas avaient un diabète type 2 (DT2) et 20% une hypertension artérielle (HTA).

33% de nos patients avaient un indice de masse corporelle (IMC) élevé  $>25 \text{ kg/m}^2$ , dont 20% étaient en surpoids (IMC entre 25 et 30) et 11% étaient en obésité (IMC  $>30$ ) (Tableau III).

Aucun de nos patients n'était suivi pour une dyslipidémie connue.

Au total, 13% des patients avaient une association de DT2 et d'obésité/surpoids et 8% une association de DT2, d'HTA et d'obésité/surpoids (IMC  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ )

**Tableau III : Répartition des patients selon leur IMC**

IMC	Nombre de patients	Pourcentage
<20	16	16%
20-25	41	41%
25-30	22	22%
>30	11	11%
Pas de données	10	10%
<b>Total général</b>	<b>100</b>	<b>100%</b>

*d. Autres facteurs :*

85 des patients (85%) avaient des facteurs de risque de transmission virale (FDRTV), 6 patients (6%) avaient une notion de prise de plantes médicinales et seulement 2 (2%) avaient un antécédent d'ictère non étiqueté.

Les autres antécédents sont présentés dans le tableau IV.

**Tableau IV: Les autres antécédents de nos patients**

ATCDS	Nombre	Pourcentage
FDRTV	85	85%
Plantes médicinales	6	6%
Ictère	2	2%
BPCO	1	1%
Cardiopathie	2	2%
Autre néoplasie	2	2%

Concernant les FDRTV, les soins dentaires informels (SDI) étaient présentes dans 73% des cas suivi par les points de feu (PDF) dans 31% des cas. Les autres FDRTV sont détaillé dans le tableau V.

**Tableau V: Les FRDTV présents dans notre série**

FRDTV	Nombre	Pourcentage
SDI	73	73%
PDF	31	31%
Chirurgie	23	23%
Scarification	17	17%
Transfusion	13	13%
Accouchement à domicile	10	10%
Tatouage	5	5%
RSNP*	3	3%
Profession	2	2%
Drogues IV	0	0%

\*RSNP : relations sexuelles non protégées

## **II. Diagnostic positif :**

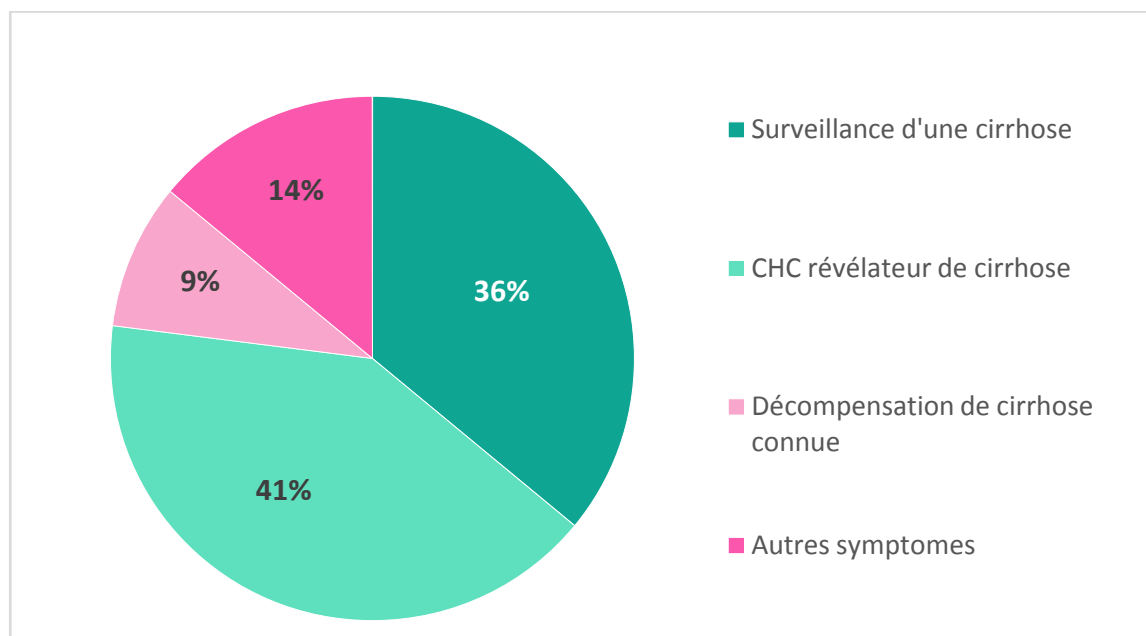
### **1. Circonstances du diagnostic :**

Le CHC dans notre série était révélateur de cirrhose non connue chez 41 patients (41%), diagnostiqué lors de la surveillance d'une cirrhose connue chez 36 patients (36%) et devant une décompensation cirrhotique dans 9% des cas. Les circonstances du diagnostic sont schématisées dans la figure 8.

Les moyens de surveillance de cirrhose évoquant le diagnostic de CHC dans notre série sont détaillés dans le tableau VI.

Au total, 51% de nos patients ont consultés pour des symptômes ayant révélée un CHC sous-jacent. Les motifs de consultation ont été dominés par la douleur abdominale (34%) surtout de l'hypochondre droit, la distension abdominale (14%) suivi par l'hémorragie digestive (2%) et l'ictère (1%) (Figure 9).

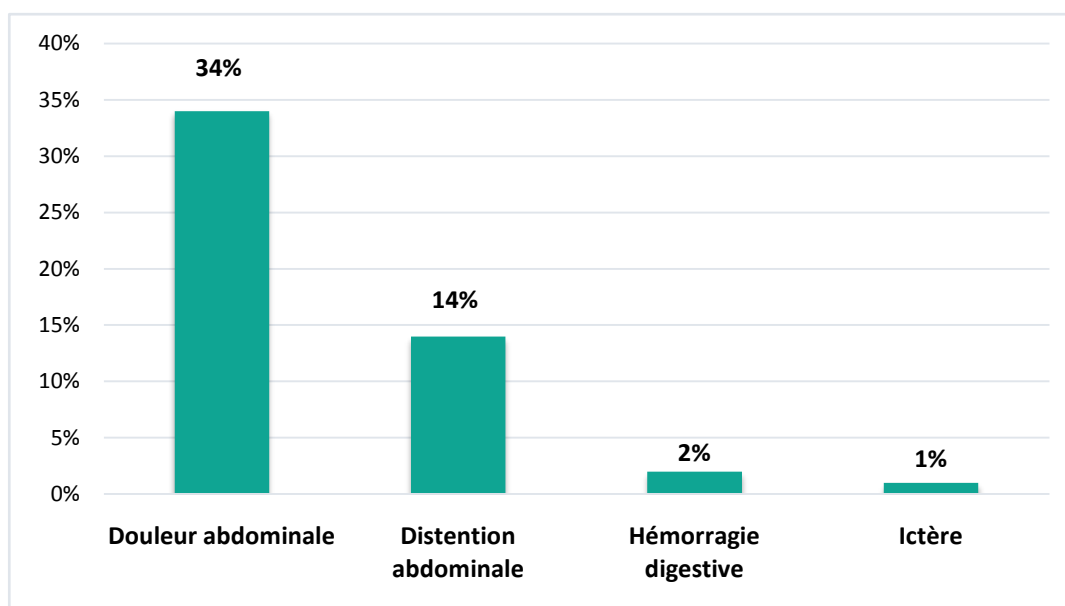
Les décompensations cirrhotiques dans notre série (9%) ont été d'ordre hémorragique dans 5% et ascitique dans 4% des cas.



**Figure 8 : Les circonstances du diagnostic dans notre série.**

**Tableau VI: Les moyens de surveillance de cirrhose évoquant le diagnostic de CHC**

Moyen de surveillance	Nombre de patients	Pourcentage
Echographie	26	72%
TDM	5	14%
AFP	4	11%
IRM	1	3%
<b>Total général</b>	<b>36</b>	<b>100%</b>



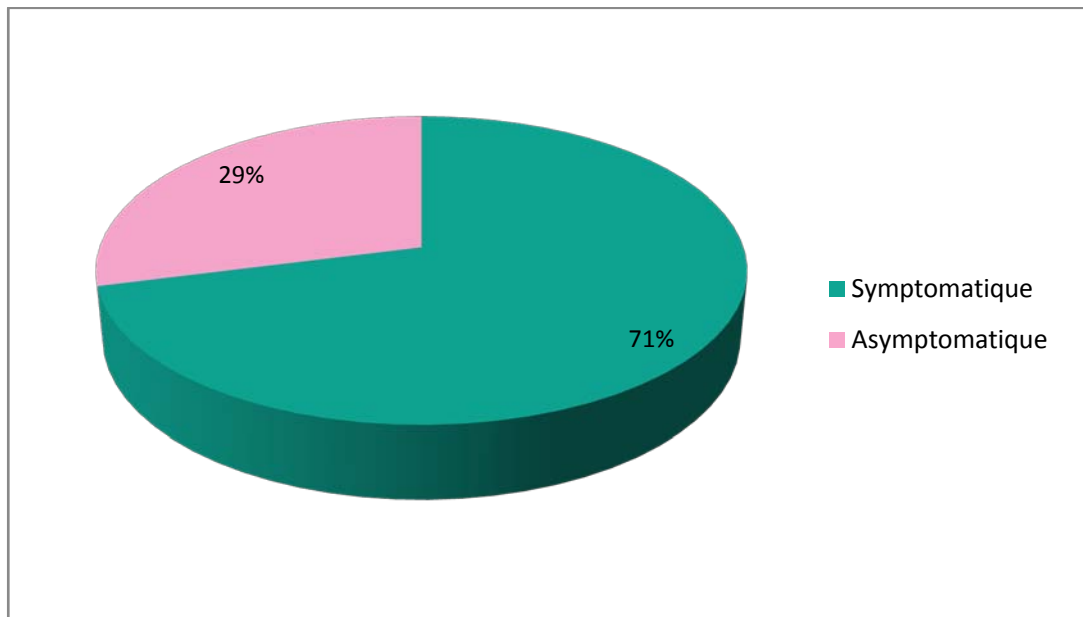
**Figure 9 : Répartition des patients selon leurs motifs principaux de consultations**

## **2. Clinique :**

### **2.1. Les signes fonctionnels :**

29 patients (29%) dans notre série étaient asymptomatiques au moment du diagnostic (Figure 10).

Parmi les 71 patients symptomatiques (71%), 68% avaient comme symptôme une douleur abdominale, 58% avaient une altération de l'état général (AEG) et 43% avaient une distension abdominale. Le reste des symptômes est détaillé dans le tableau VII.



**Figure 10 : Répartition des patients selon la présence de symptômes**

**Tableau VII: Répartition des patients selon leurs signes fonctionnels**

<b>Douleur abdominale</b>	<b>68</b>	<b>68%</b>
AEG	58	58%
Distension abdominale	43	43%
Ictère	25	25%
Hémorragie digestive	8	8%
Diarrhée	3	3%
Masse abdominale	2	2%
Vomissements	2	2%
Alternance diarrhée constipation	1	1%

**2.2. Les signes physiques :**

Les signes physiques prédominants chez nos patients étaient une sensibilité abdominale dans 68% cas, une hépatomégalie dans 51% cas, une ascite dans 45%, des signes d'hypertension portale : une splénomégalie dans 37% et une circulation veineuse collatérale (CVC) dans 27%, ainsi que l'ictère qui était présent chez 25% cas de notre série.

Le ganglion de Troisier était palpable chez 2 patients de notre série.

Les autres signes sont détaillés dans le tableau VIII.

**Tableau VIII: Les signes physiques observés chez nos patients**

Sensibilité abdominale	68	68%
HPM	51	51%
Ascite	45	45%
SPM	37	37%
CVC	27	27%
Ictère	25	25%
OMI	15	15%
Angiomes stellaires	2	2%
Erythrose palmo-plantaire	1	1%
Encéphalopathie hépatique	1	1%
Ganglion Troisier palpable	2	2%

La sensibilité abdominale était localisée à l'hypochondre droit dans 50%, à l'épigastre dans 11%, diffuse dans 5% et à l'hypochondre gauche dans 2%.

L'hépatomégalie était dure à bord antérieur tranchant dans la majorité des cas.

L'ascite était d'aspect jaune citrin dans 24 cas soit 24% et hématisée dans 14 cas soit 14%, pas de données sur l'aspect de l'ascite dans 7 cas soit 7%.

### **3. Paraclinique :**

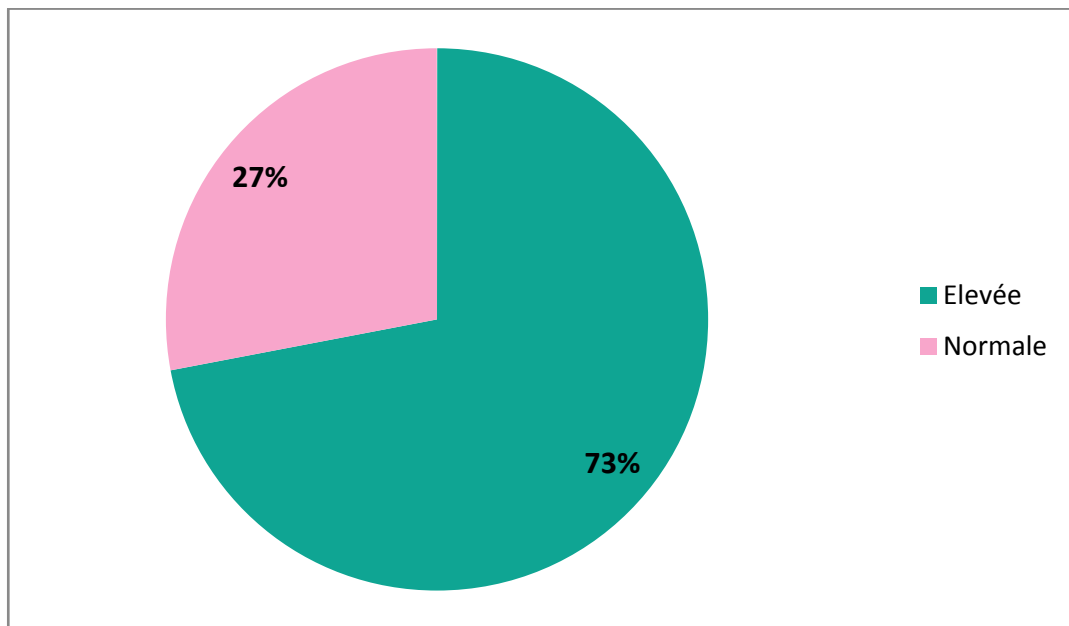
#### **3.1. Données biologiques :**

##### **a. AFP :**

73% patients dans notre série avaient un taux élevé d'AFP tandis que 27% avaient un taux normal (<10ng) (Figure 11). Parmi eux, 41% avaient un taux supérieur à 400ng/ml et seulement 9% avaient un taux entre 200 et 400 ng/ml.

La moyenne de taux d'AFP dans notre série était de 5487,9 (écart-type de 15362) avec des extrêmes allant de 0,4 à 100,000 ng/ml et une médiane de 204.

La répartition des patients selon le taux d'AFP est détaillée dans le tableau IX.



**Figure 11 : Répartition des patients selon l'élévation du taux d'AFP**



**Tableau IX : Répartition des patients selon le taux d'AFP**

Taux d'AFP (ng/ml)	Nombre de patients	Pourcentage
<10	27	27%
10-200	23	23%
200-400	9	9%
>400	41	41%
<b>Total général</b>	<b>100</b>	<b>100%</b>

Certains de nos patients avaient, en plus de l'élévation de l'AFP, une élévation d'autres marqueurs tumoraux surtout du CA19.9 et du CA125 (Tableau X)

**Tableau X: Les autres marqueurs tumoraux chez nos patients**

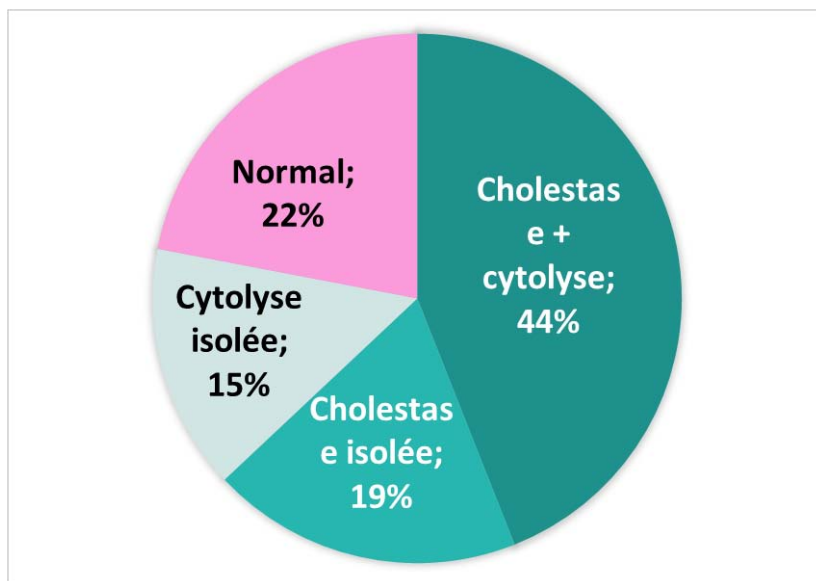
Marqueurs	Nombre de patients
ACE	2
CA125	4
CA19.9	11
CA19.9/CA125	2
CA19.9/CA125/ACE	1
Négatif	12
Pas de données	68
<b>Total général</b>	<b>100</b>

***b. Anomalies fonctionnelles hépatiques :***

22 patients de notre série avaient un bilan hépatique normal soit 22% des cas.

44% de nos patients avaient une cholestase avec cytolyse, 15% avaient une cytolyse isolée et 19% avaient une cholestase isolée (Figure 12). 5 % des patients avaient une cytolyse >10 fois la limite supérieure normale (N) et le reste des cytolyses étaient entre 3 et 6N.

La bilirubine totale était supérieure à 30mg/l dans 16 cas soit 16%. (Tableau XI)



**Figure 12 : Répartition des patients selon les anomalies du bilan hépatique**

**Tableau XI : Répartition des patients selon le taux de bilirubine totale**

Bilirubine Totale	Nombre de patients	Pourcentage
<10	31	31%
10-30	53	53%
>30	16	16%
<b>Total général</b>	<b>100</b>	<b>100%</b>

**c. Insuffisance hépatocellulaire :**

L'albuminémie était inférieure à 30g/l chez 58% des cas de notre série (Tableau XII).

**Tableau XII: Répartition des patients selon le taux d'albumine**

Albumine (g/l)	Nombre de patients	Pourcentage
<28	48	48%
28-35	32	32%
>35	20	20%
<b>Total général</b>	<b>100</b>	<b>100%</b>

Le taux de prothrombine (TP) était inférieur à 50% chez 20% des cas (Tableau XIII)

**Tableau XIII: Répartition des patients selon le taux de prothrombine**

TP (%)	Nombre de patients	Pourcentage
<40	4	4%
40-50	16	16%
>50	80	80%
<b>Total général</b>	<b>100</b>	<b>100%</b>

Pas de données disponibles sur le facteur V dans notre série.

*d. Syndrome inflammatoire :*

- **La protéine C-réactive :**

60 des patients (60%) avaient une CRP élevée (>5mg/dl), 31 patients (31%) avaient une CRP normale et pas de données sur 9 cas (9%) de notre série.

- **La vitesse de sédimentation :**

18 patients (18%) avaient une VS accélérée (>10 à la première heure), 8 patients (8%) avaient une VS normale. Pas de données sur les 78 patients restants (78%).

**3.2. Données radiologiques :**

*a. Echographie abdominale :*

L'échographie abdominale a été réalisée chez 71 de nos patients soit 71%.

La plupart des patients (62 cas soit 87%) avaient un foie cirrhotique et la majorité avaient des nodules uniques (41 cas soit 58%). Tous les nodules étaient hétérogènes et le plus souvent isoéchogènes (34 cas soit 48%). La taille tumorale était variable mais la majorité des nodules étaient >5cm (38 cas soit 54%) avec une moyenne de 7 cm (0,7-19cm).

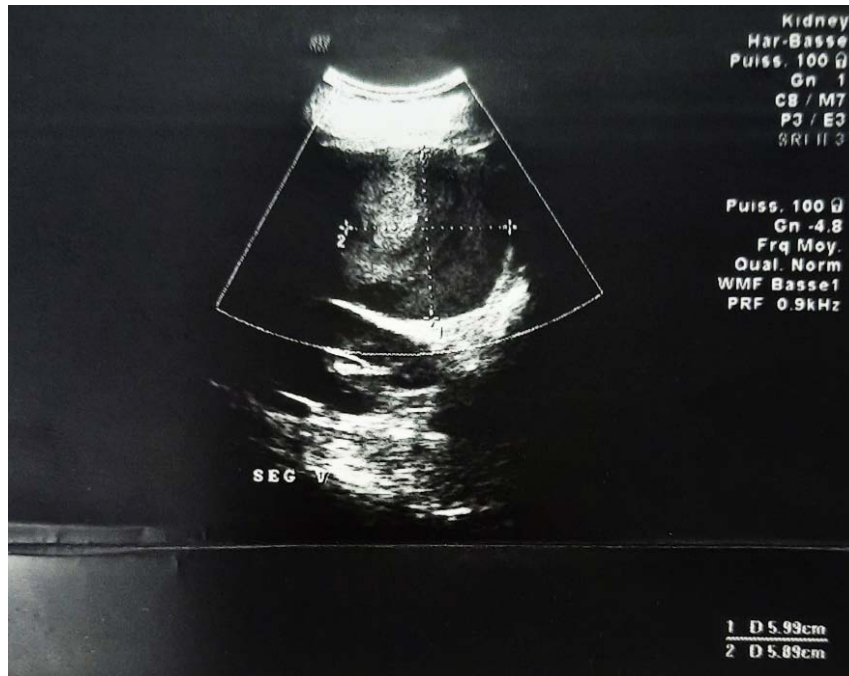
La thrombose portale était présente dans 16 cas soit 23% et l'ascite dans 31 cas soit 43%.

Les résultats sont documentés dans le tableau XIV.

**Tableau XIV : Caractéristiques échographiques des CHC dans notre série**

Les caractéristiques échographiques		Nombre de cas	Pourcentage
Aspect du foie	Dysmorphique	62	87%
	Homogène	9	13%
Nombre de nodules	Unique	41	58%
	2	7	10%
	3	4	6%
	Multiple > 3	20	28%
Taille du nodule(s)	<3	13	18%
	3-5	20	28%
	>5	38	54%
Echostructure	Homogène	0	0%
	Hétérogène	71	100%
Echogénicité	Hyperéchogène	22	31%
	Hypoéchogène	15	21%
	Isoéchogène	34	48%
Vascularisation	Non	3	4%
	Oui	68	96%
Thrombose portale	Non	55	77%
	Oui	16	23%
Signes d'HTP	Normal	28	39%
	Ascite	23	32%
	SPM	19	27%
	HTP	9	13%
	Ascite+HTP+SPM	8	11%

Les images échographiques de quelques patients de notre série sont illustrées dans les figures suivantes (Figures 13 à 16) (Images obtenues du service de Radiologie du CHU de Mohammed VI de Marrakech)



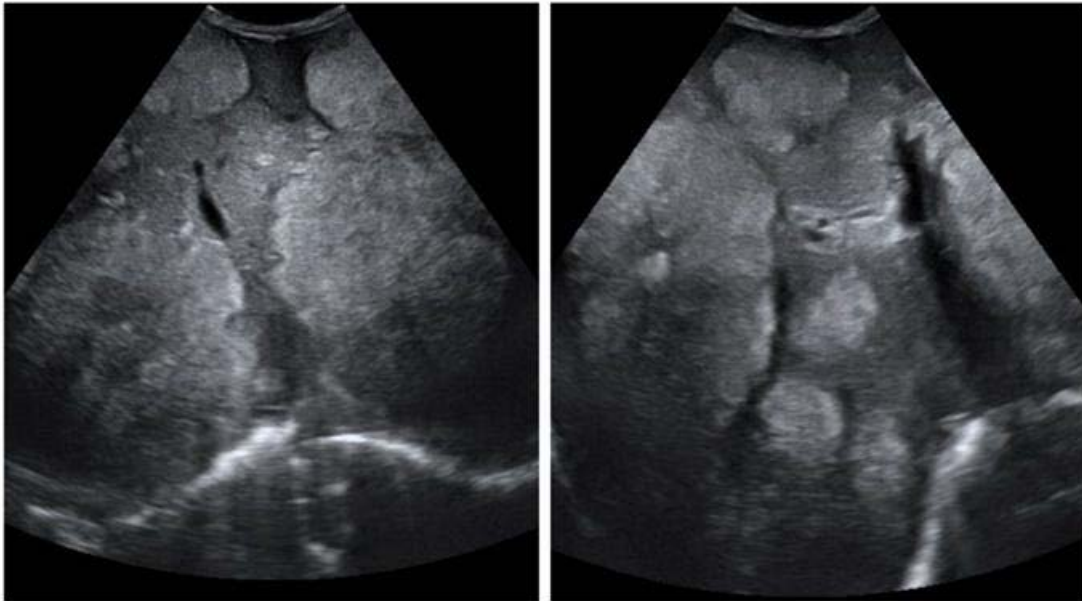
**Figure 13 : Nodule du segment V du foie, de forme arrondie et de contours réguliers, mesurant 5,9 x 5,9 cm, d'échostructure hétérogène siège de plages hypo et hyperéchogènes, vascularisé au Doppler couleur (Aspect hétérogène).**



**Figure 14 : Nodule hépatique sous capsulaire à cheval entre les segments II et III, de contours réguliers et de forme ovale, mesurant environ 4 cm, d'échostructure échogène avec une thrombose portale sur un foie cirrhotique (Aspect isoéchogène).**



**Figure 15 : Nodule hépatique du segment VIII du foie, de contours réguliers et de forme arrondie, mesurant 4,2 x 3,9 cm, d'échostructure hyperéchogène hétérogène sur un foie d'hépatopathie chronique. (Aspect hyperéchogène)**



**Figure 16: Aspect de foie dysmorphique multi hétéronodulaire de forme et de taille variable, hyperéchogène hétérogène siège de plages hypoéchogènes, faiblement vascularisé au Doppler couleur, dont la plus volumineuse mesure 4 x 5 cm (Aspect de CHC multiple)**

***b. TDM abdominale :***

La TDM était réalisée sans notre série dans 87 cas soit 87% de nos patients dont 37% ont bénéficié également d'une IRM.

La cinétique vasculaire des nodules a été typique (wash-in artériel avec wash-out portal ou tardif avec/sans présence de capsule périphérique) dans 75 des cas soit 86% (Tableau XV).

12 cas soit 14% avaient les aspects atypiques suivants :

- Rehaussement périphérique sans lavage portal ni tardif : 5
- Rehaussement non spécifique : 3
- Rehaussement hétérogène sans lavage : 2
- Rehaussement progressif sans lavage : 1
- Non rehaussé : 1

**Tableau XV: Caractéristiques scannographiques des CHC dans notre série**

Les caractéristiques sur TDM		Nombre de cas	Pourcentage
Foie	Dysmorphique	76	87%
	Homogène	11	13%
Localisation	Foie droit	69	79%
	Foie gauche	11	13%
	Bilobaire	7	8%
Nombre de nodules	Unique	48	55%
	2	8	9%
	3	5	6%
	Multiples >3	26	30%
Taille du nodule (ou du plus volumineux)	<3	14	16%
	3-5	28	32%
	>5	58	67%
Densité spontanée	Hétérogène	2	2%
	Hyperdense	2	2%
	Hypodense	48	55%
	Isodense	35	40%
Cinétique vasculaire	Typique	75	86%
	Non	12	14%
Thrombose portale	Non	66	76%
	Oui	21	24%

Des images scannographiques de nos patients sont présentées dans les figures 17 et 18 (Images obtenues du service de Radiologie du CHU de Mohammed VI de Marrakech).



*c. IRM abdominale :*

L'IRM abdominale a été réalisée chez 49 patients de notre série soit 49%, souvent comme complément d'imagerie devant un aspect atypique en échographie et/ou en TDM, devant des lésions multiples ou pour une meilleure caractérisation.

La majorité des nodules étaient en hyposignal T1(29 soit 59%), et en hypersignal T2 (35 soit 71%) (Tableau XVI).

41 soit 86% des nodules avaient une cinétique vasculaire typique de CHC. Cependant, 14% des nodules avaient une cinétique vasculaire atypique réparti comme suit :

- Rehaussement hétérogène sans lavage : 2
- Rehaussement progressif sans lavage : 2
- Rehaussement sans lavage : 3

**Tableau XVI: Caractéristiques en IRM des CHC dans notre série**

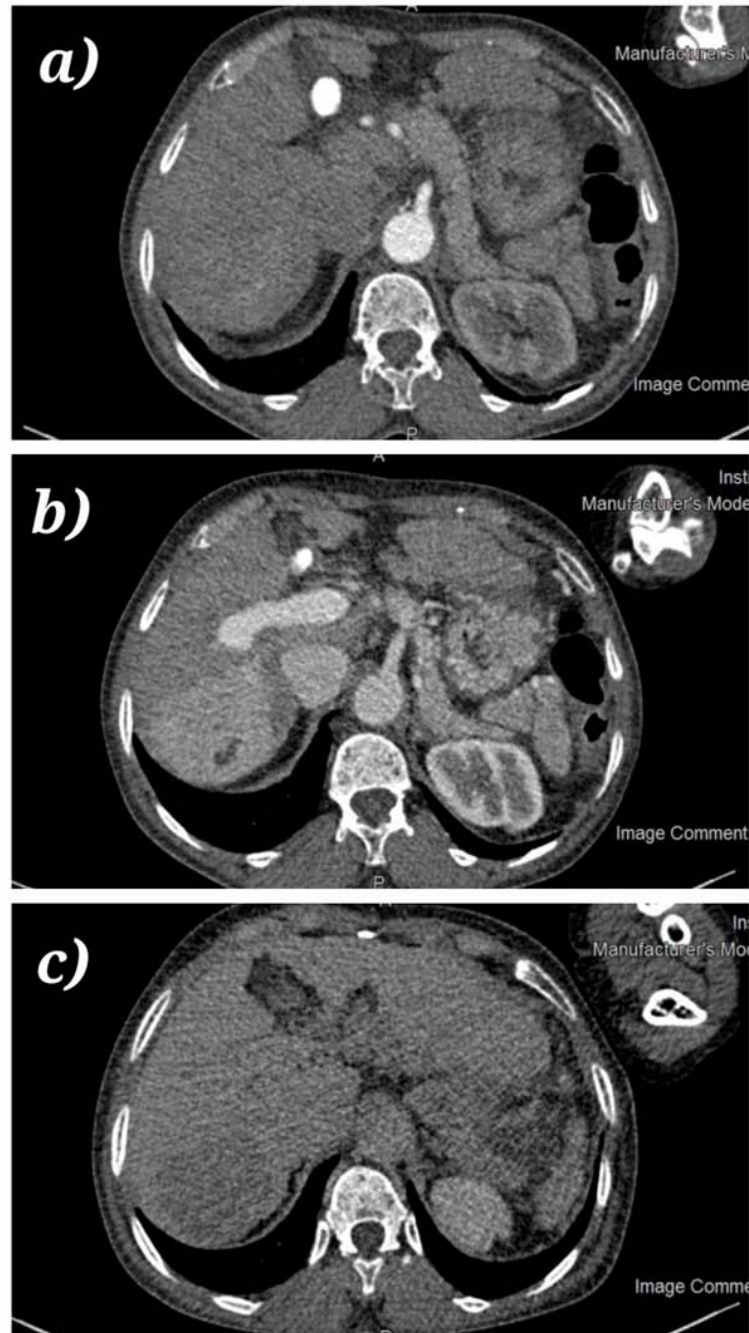
Caractéristiques sur IRM		Nombre de cas	Pourcentage
Localisation	Foie droit	43	88%
	Foie gauche	3	6%
	Bilobaire	3	6%
Nombre	Unique	30	61%
	2	4	8%
	3	4	8%
	Multiple >3	11	22%
Signal T1	Hétéro	1	2%
	Hyper	4	8%
	Hypo	29	59%
	Iso	9	18%
	Non spécifié	6	12%
Signal T2	Hyper	35	71%
	Hypo	2	4%
	Iso	6	12%
	Non spécifié	6	12%
Cinétique vasculaire	Typique	41	86%
	Non	7	14%
ADP régionales	Non	41	84%
	Oui	8	16%

Des images IRM de quelques patients de notre série sont présentées dans les figures 19–24 (Images obtenues du service de Radiologie du CHU de Mohammed VI de Marrakech).

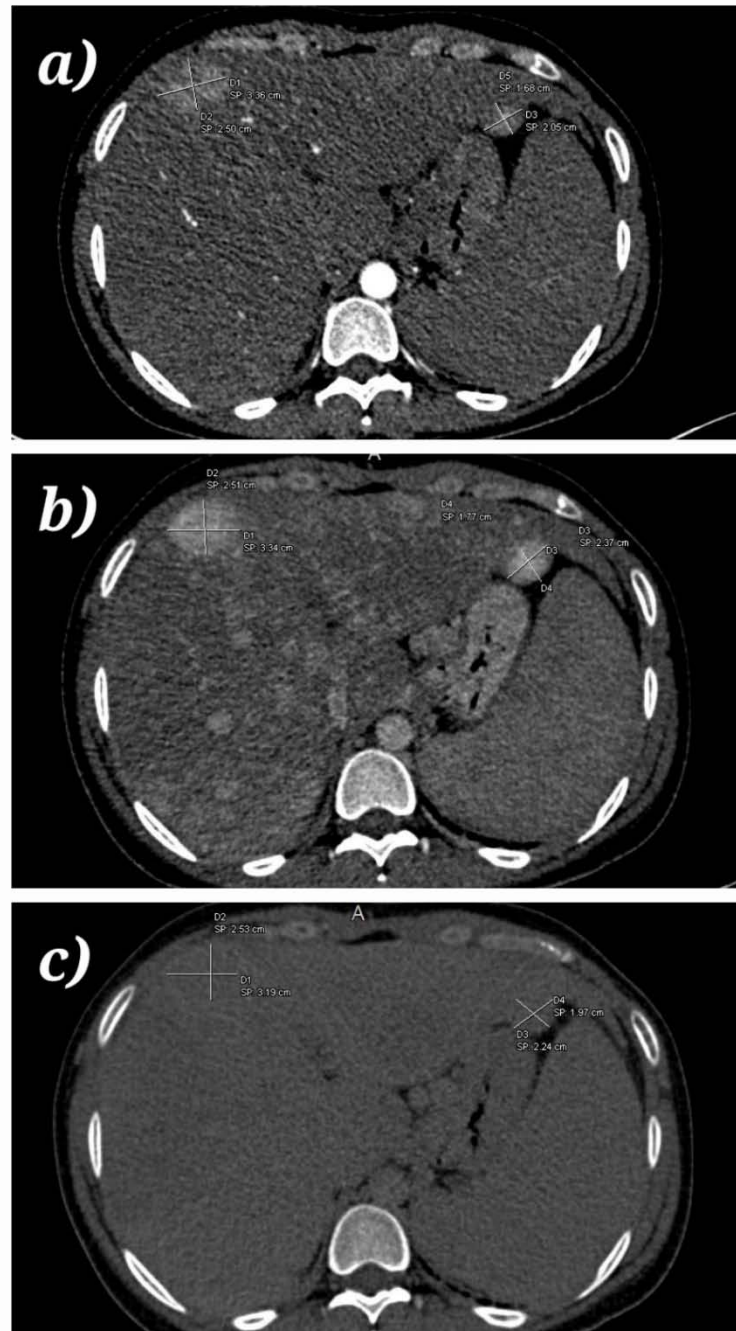
*d. Les caractéristiques radiologiques des CHC ans notre série tous moyens d'imagerie confondus : (Tableau XVII)*

**Tableau XVII : Les caractéristiques radiologiques des CHC dans notre série**

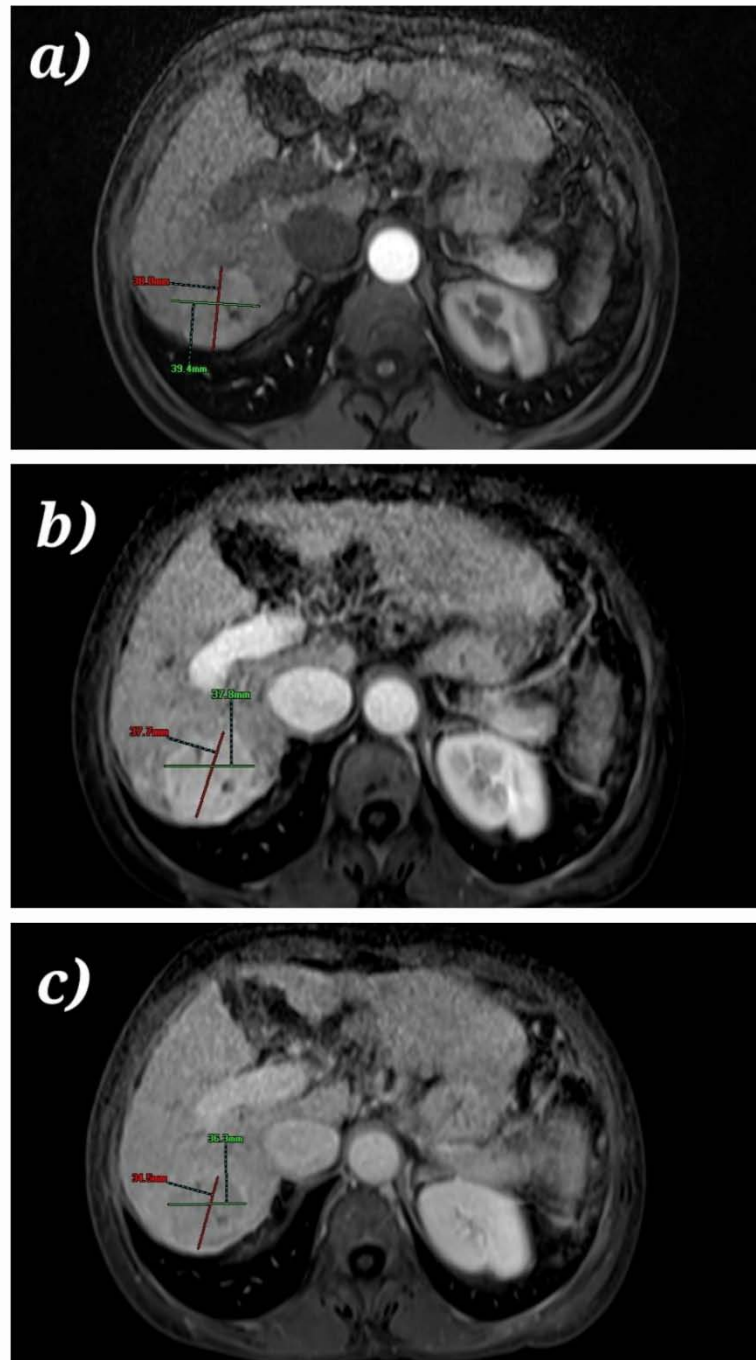
Caractéristiques radiologiques		Nombre	Pourcentage
Localisation	Foie droit	80	80%
	Foie gauche	12	12%
	Bilobaire	8	8%
Nombre	1	57	57%
	2	9	9%
	3	5	5%
	Multiples >3	29	29%
Taille du nodule (ou du plus volumineux)	<3	14	14%
	3-5	28	28%
	>5	58	58%
Cinétique vasculaire	Non	13	13%
	Oui	86	86%
	Pas de données	1	1%
Thrombose portale	Non	76	76%
	Oui	24	24%
ADP locorégionales	Non	77	77%
	Oui	23	23%



**Figure 17 : Images scannographiques en coupes transversales et au trois temps vasculaires ; a) artériel b) portal c) tardif, objectivant un foie dysmorphique siège à cheval des segments VI et VII d'une volumineuse masse bien limitée, mesurant : 61x53x63mm, isodense au contraste spontané, rehaussée de façon hétérogène après injection du DPC au temps portal, avec un Wash out au temps tardif, renfermant des zones de nécrose en son sein ;**



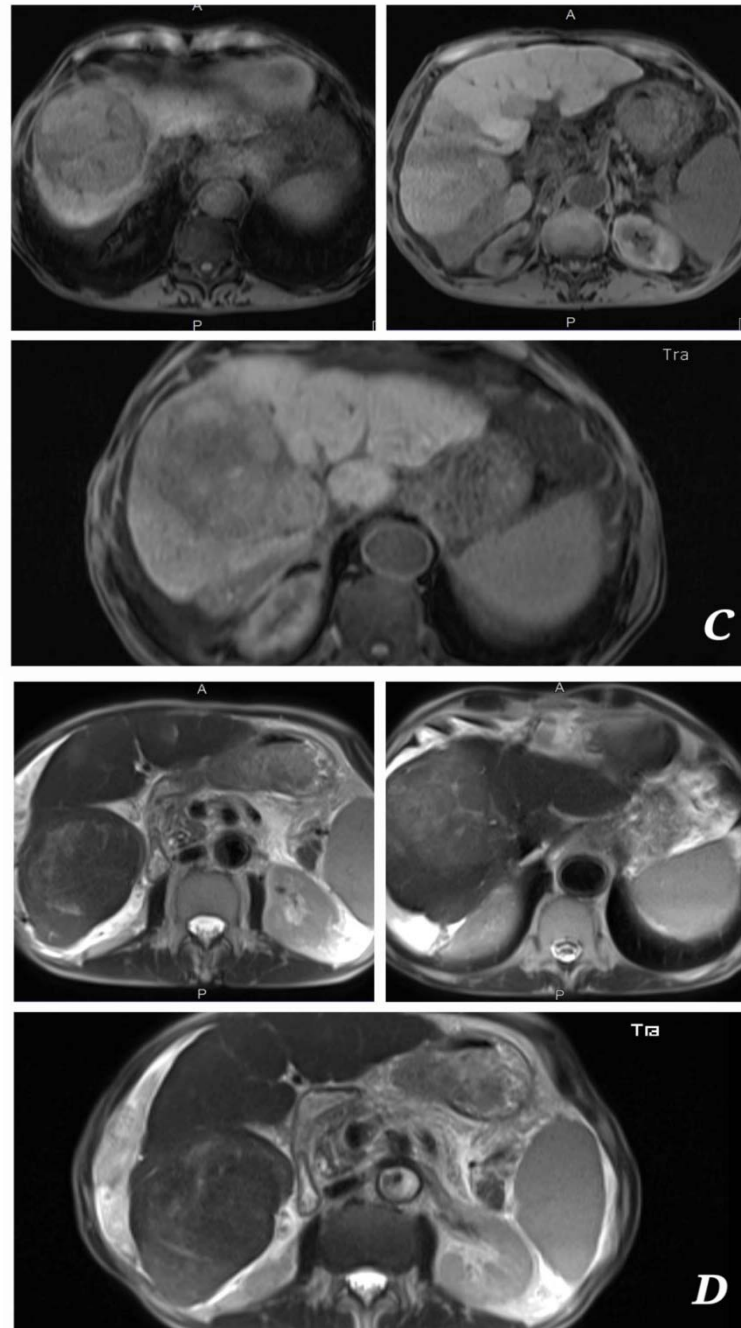
**Figure 18 : Images scannographiques en coupes transversales et au trois temps vasculaires ; a) artériel b) portale c) tardif, objectivant un foie dysmorphique siège de multiples lésions nodulaires de forme et de taille variable, les plus volumineuses siègent au niveau du segment IV et II, elles sont spontanément iso denses rehaussées après injection de PDC au temps artériel avec lavage au temps tardif (Aspect de CHC multiple).**



**Figure 19 : Images IRM en T1 en coupes transversales et aux trois temps vasculaires : a) artériel b) portal c) tardif, objectivant un foie dysmorphique siège d'une lésion à cheval des segments VII et VI, mesurant 4.7 x 3.5 x 2.7cm, mal limitée, en isosignal T1, rehaussée de façon intense et hétérogène au temps artériel (wash-in) avec lavage au temps tardif (wash-out).**

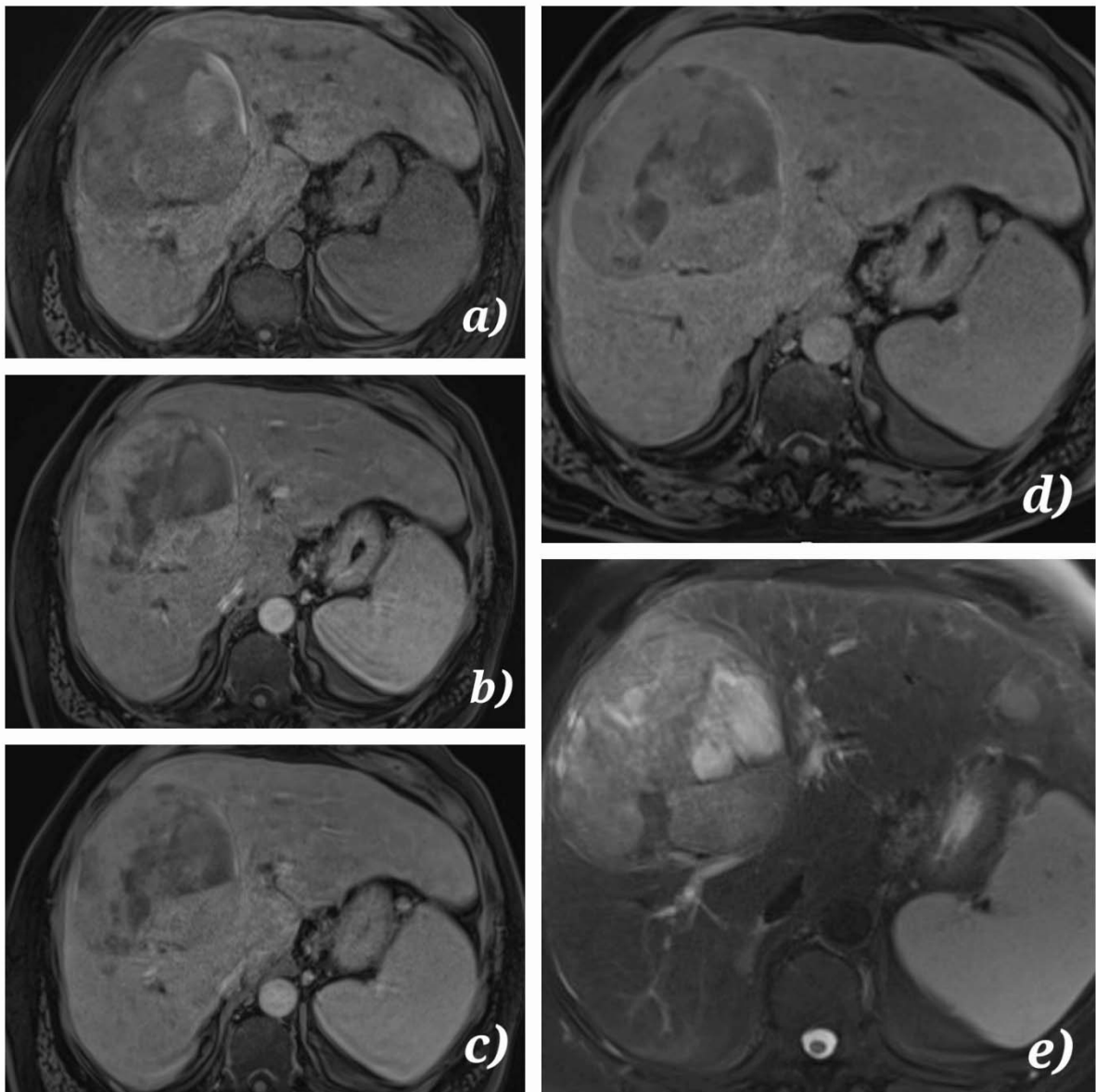






**Figure 20, 21, 22, 23 : (A, B, C, D) Images IRM en T1 en coupes transversales et aux trois temps vasculaires, A : artériel, B : portal, C : tardif, et en T2 (D) objectivant un foie dysmorphique siège de multiples lésions nodulaires de forme et de taille variables, les plus volumineuses siègent au niveau du segment IV et II, elles sont en hypersignal T1, hyposignal T2, rehaussées de façon précoce après injection de Gadolinium avec lavage au temps tardif (Aspect de CHC multiple).**





**Figure 24 : Images IRM en T1 en coupes transversales et aux trois temps vasculaires ; a) spontané, b) artériel c) portal d) tardif, et en T2 (e), objectivant un foie dysmorphique avec hypertrophie du segment I, siège d'une lésion au niveau des segments V et VIII de contours irréguliers, mesurant 11x10 cm, ovale, bien limité, elle est en hypo signal, hétérogène T1, hypersignal hétérogène T2 et diffusion, rehaussée de façon hétérogène et précoce en temps artériel sans lavage au temps tardif.**

**3.3. Données histologiques :**

La preuve histologique n'était nécessaire pour le diagnostic que dans 8 cas soit 8% de notre série et demandée dans le cadre d'étude de pièce opératoire dans 2 cas soit 2%.

Elle était réalisée dans notre série par ponction biopsie hépatique (PBH) échoguidée dans tous les cas.

Les indications de la PBH étaient :

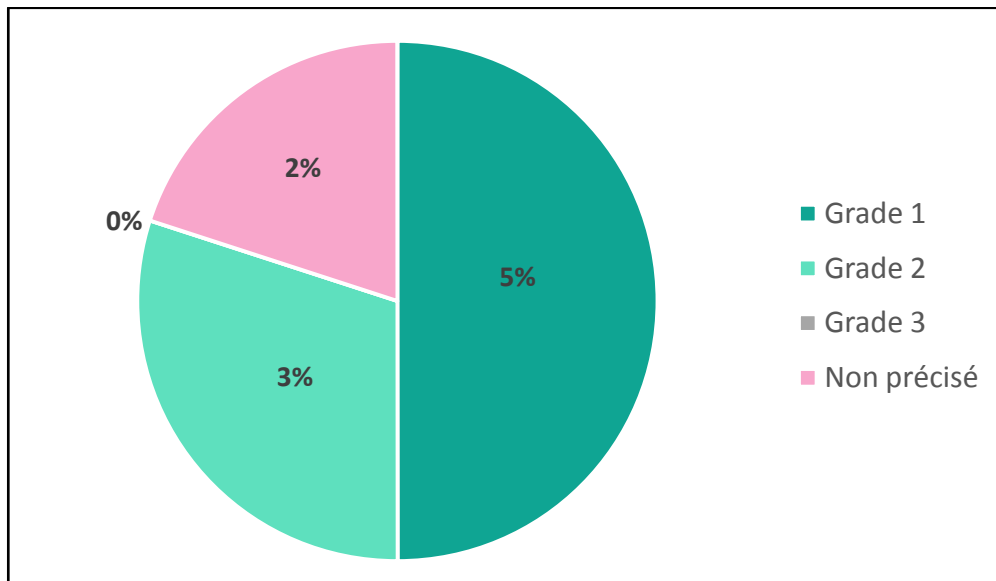
- Aspect atypique sur IRM : 1
- Foie nodulaire de découverte fortuite sans primitif décelable après exploration : 2
- Masse ou nodule accessible sur foie sain : 4
- Masse accessible sur foie dysmorphique de découverte fortuite : 1

Les CHC étaient classés de grade 1 (bien différencié) dans 5 cas et de grade 2 (moyennement différencié) dans 3 cas. Le résultat anatomopathologique était non disponible dans 2 cas (Figure 25).

Les différents sous-types histologiques n'ont pas été précisés dans notre série de cas sauf le type fibrolamellaire qui a été observé dans 2 cas.

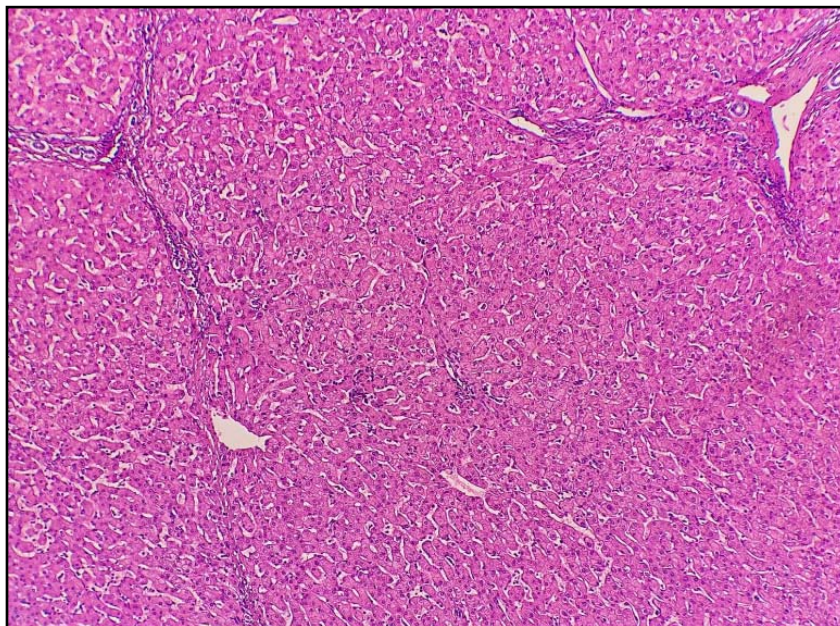
Le foie sous-jacent était cirrhotique dans 4 cas et sain dans les 6 cas restants avec des foyers de fibrose dans 2 cas.

Aucune complication de la PBH n'a été documenté dans notre série (pas d'hémorragie et pas de dissémination tumorale locale)



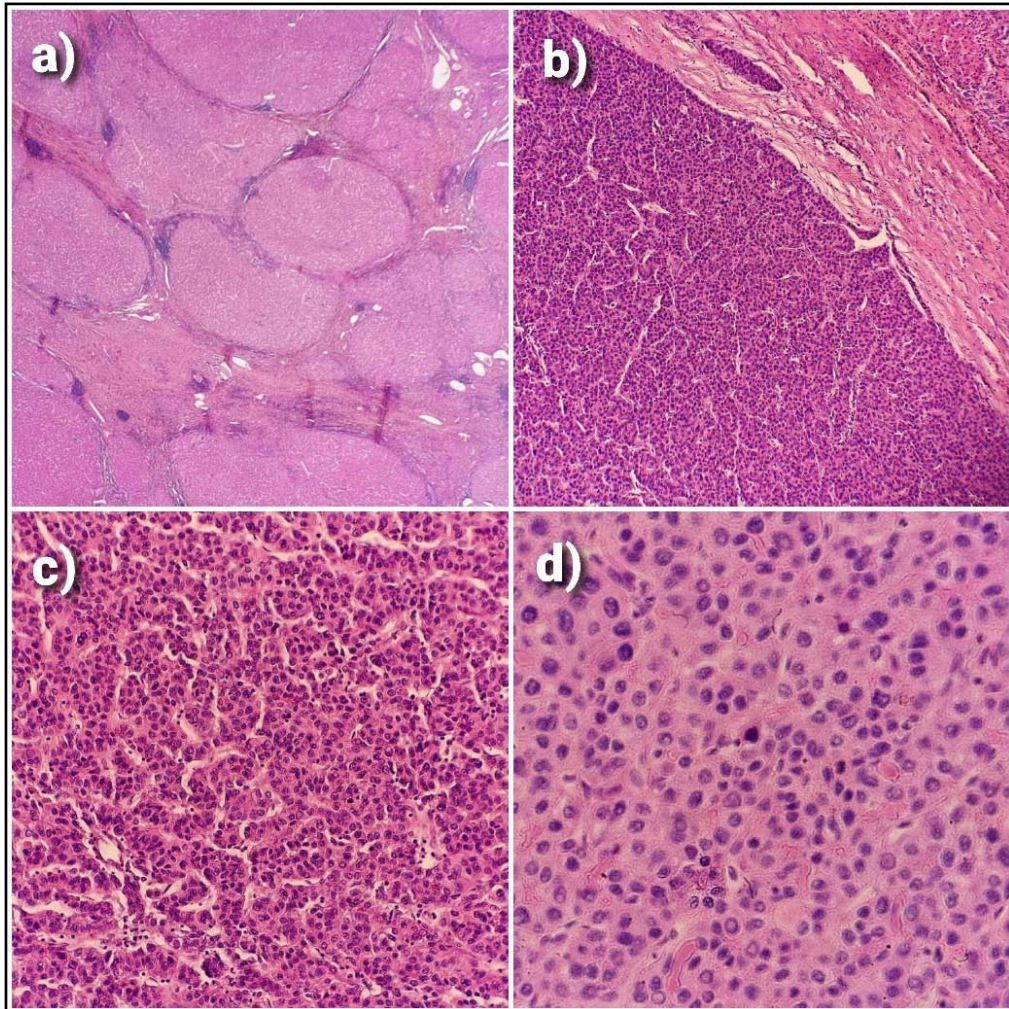
**Figure 25 : Les grades histologiques des CHC dans notre série selon l'OMS**

Les figures suivantes représentent des images histologiques de certains de nos patients. (Figures 26, 27, 28) (Images obtenues du service d'Anatomopathologie du CHU de Mohammed VI de Marrakech) ;

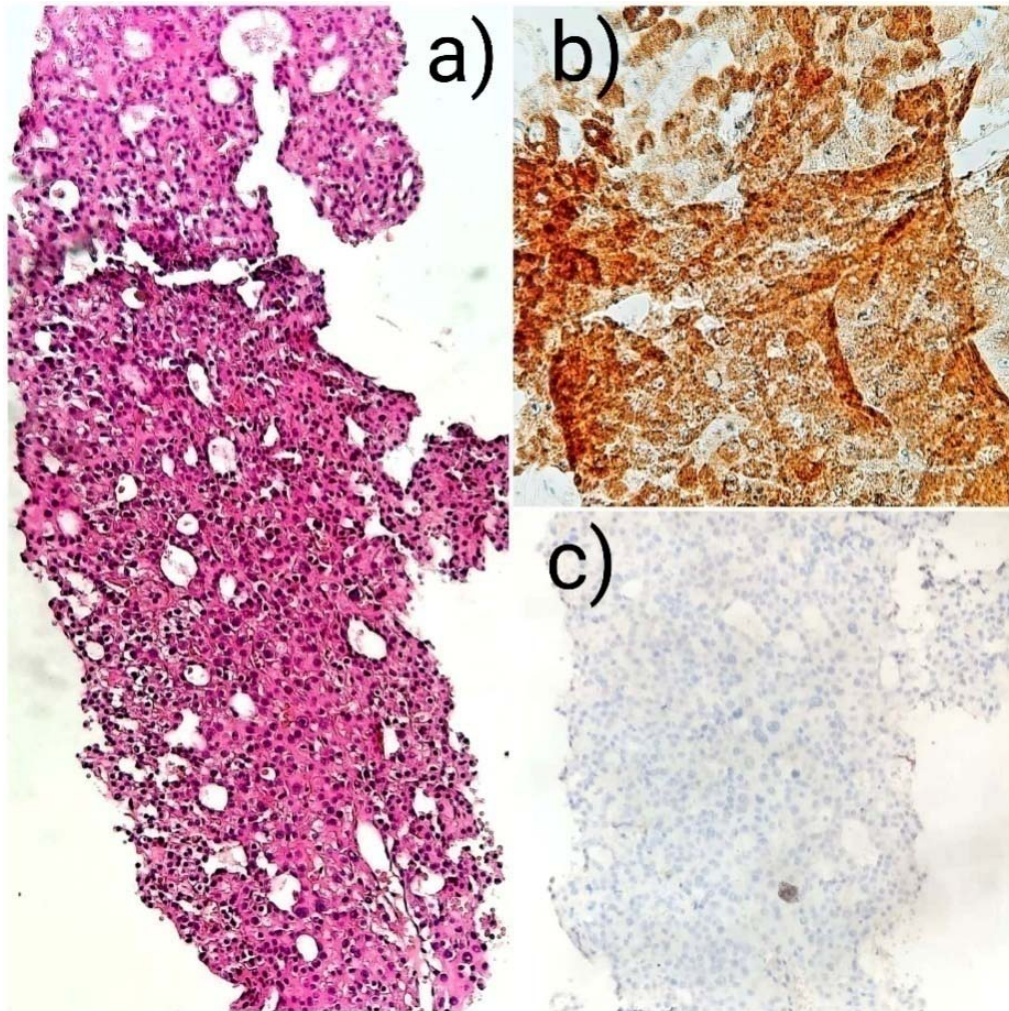


**Figure 26 : Image microscopique d'un parenchyme hépatique normal (coloration hématoxylin-eosine (H-E) x 20)**





**Figure 27 : images microscopiques de : a) un parenchyme hépatique cirrhotique (H-E x 10), b) un carcinome hépatocellulaire bien différencié (grade 1) (H-E x 20), c) (H-E x 40), d) A un fort grossissement, les cellules du CHC présentent un rapport nucléo-cytoplasmique élevé et une atypie nucléaire minimale (H-E x 100)**



**Figure 28 : Image microscopique d'un CHC moyennement différencié (grade 2) en coloration H-E (a) avec expression cytoplasmique modéré et diffuse de l'anticorps anti-hépatocytaire (b) et absence d'expression de CK20(c) ; a) H-Ex 100 b) HepPar1  $\times$  100 c) CK20  $\times$  100**



#### **4. Les critères diagnostiques :**

Chez la plupart des patients (92%) le diagnostic était basé sur un ensemble d'arguments épidémiologiques (âge, sexe, antécédents du patient), cliniques, biologiques (élévation de l'AFP et/ou d'autres marqueurs) et radiologiques (aspect du nodule/masse sur imagerie triphasique et sa cinétique vasculaire selon les recommandations de l'EASL).

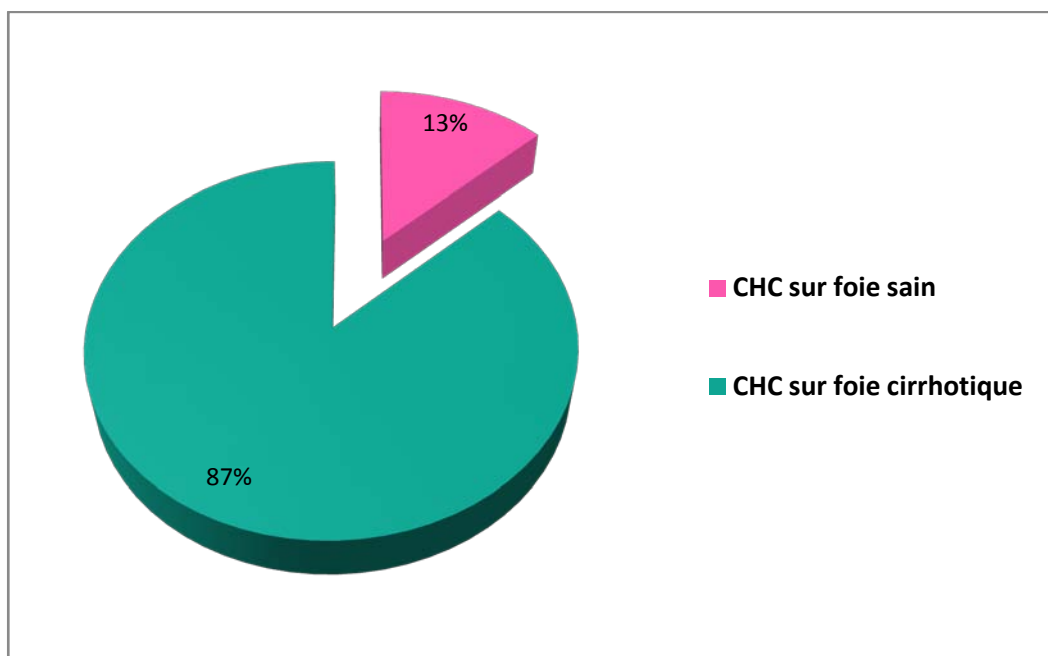
Le diagnostic était retenu par TDM dans 48 cas, par IRM dans 43 cas et par échographie abdominale seule dans un seul cas. La preuve histologique n'était nécessaire que pour huit patients de notre série (Tableau XVIII).

**Tableau XVIII: Les moyens de confirmation du diagnostic des CHC dans notre série**

<b>Diagnostic positif</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Pourcentage</b>
TDM	48	48%
IRM	43	43%
PBH	8	8%
Echographie	1	1%
Total général	<b>100</b>	<b>100%</b>

### **III. Diagnostic étiologique :**

Les CHC dans notre série étaient diagnostiqués sur foie cirrhotique dans la plupart des cas soit 87% des cas et sur foie sain dans 13 cas soit 13% (Figure 29).



**Figure 29 : Répartition des patients selon l'état du foie sous-jacent.**

Parmi les 13 patients avec foie non cirrhotique, trois patients soit 3% étaient porteurs d'une hépatopathie chronique. Les hépatopathies chroniques étaient d'origine virale B dans 2 cas (67%) et virale C dans 1 cas (33%)

Les étiologies des CHC dans notre série étaient dominés par l'HVC dans 35 cas (35%), HVB dans 27 cas (27%), et d'étiologie inconnue dans 29 cas (29%). Les autres étiologies sont détaillées dans le tableau XIX.

**Tableau XIX : Les étiologies des CHC chez nos patients**

<b>Etiologie des CHC</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
Virale C	35	35%
Virale B	27	27%
Inconnu	29	29%
Virale B et C	3	3%
CBP	2	2%
NASH	2	2%
Auto-immune	1	1%
Overlap Syndrome (CBP+HAI)	1	1%
<b>Total général</b>	<b>100</b>	<b>100%</b>

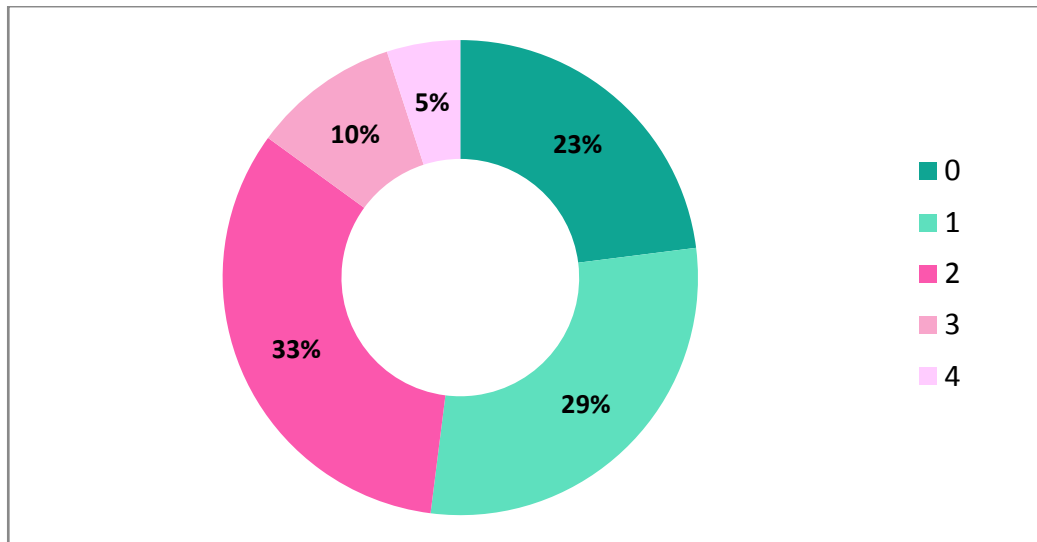
Neuf patients de notre série avaient une charge virale B positive et cinq patients avaient une charge virale C positive au moment du diagnostic soit un total de 14 patients (14%) des cas.



#### **IV. Evaluation pronostique :**

##### **1. Selon le performance status de l'OMS : (voir annexe II)**

L'état général de nos patients évalué par le score de l'OMS est schématisé dans la figure 30

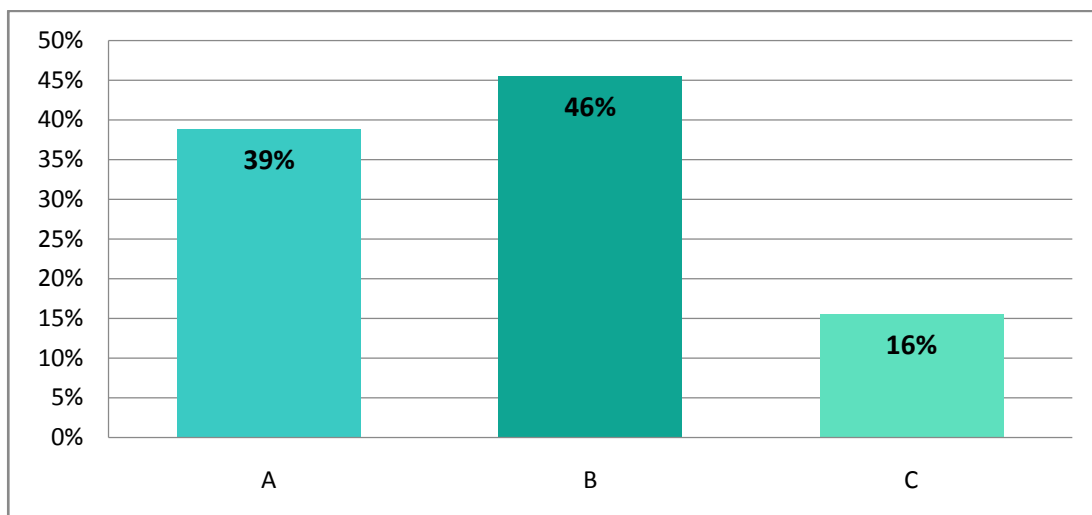


**Figure 30 : Répartition des patients selon le score de l'OMS au moment du diagnostic**

##### **2. Selon la classification Child–Pugh : (voir annexe III)**

La classification de Child–Pugh reflète le degré d'insuffisance hépatique.

Parmi les 90 patients cirrhotiques de notre série, la plupart étaient au stade B soit 41 cas (46%), suivi par le stade A dans 35 cas (39%), puis le stade C dans 14 cas (16%) (Figure 31).



**Figure 31 : Répartition des patients selon le score de Child–Pugh**

### **3. Selon la classification d'OKUDA : (voir annexe IV)**

La majorité de nos patients soit 46 cas (46%) avait un OKUDA stade 2 (Tableau XX).

**Tableau XX: Répartition des patients selon le score d'OKUDA**

OKUDA	Nombre de cas	Pourcentage
1	31	31%
2	46	46%
3	23	23%
<b>Total général</b>	<b>100</b>	<b>100%</b>

### **4. Selon la classification BCLC : (voir annexe V)**

59% de nos patients avaient un score BCLC avancé classé C ou D (Tableau XXI).

**Tableau XXI: Répartition des patients selon le score BCLC**

BCLC	Nombre de cas	Pourcentage
A	16	18%
B	21	23%
C	28	31%
D	25	28%
<b>Total général</b>	<b>90</b>	<b>100%</b>

### **5. Selon le bilan d'extension :**

36% de nos patients avaient des métastases (ganglionnaires ou à distance) au moment du diagnostic.

- Extension vasculaire :
- 24 patients avaient une thrombose portale au moment du diagnostic.
- Extension locorégionale :

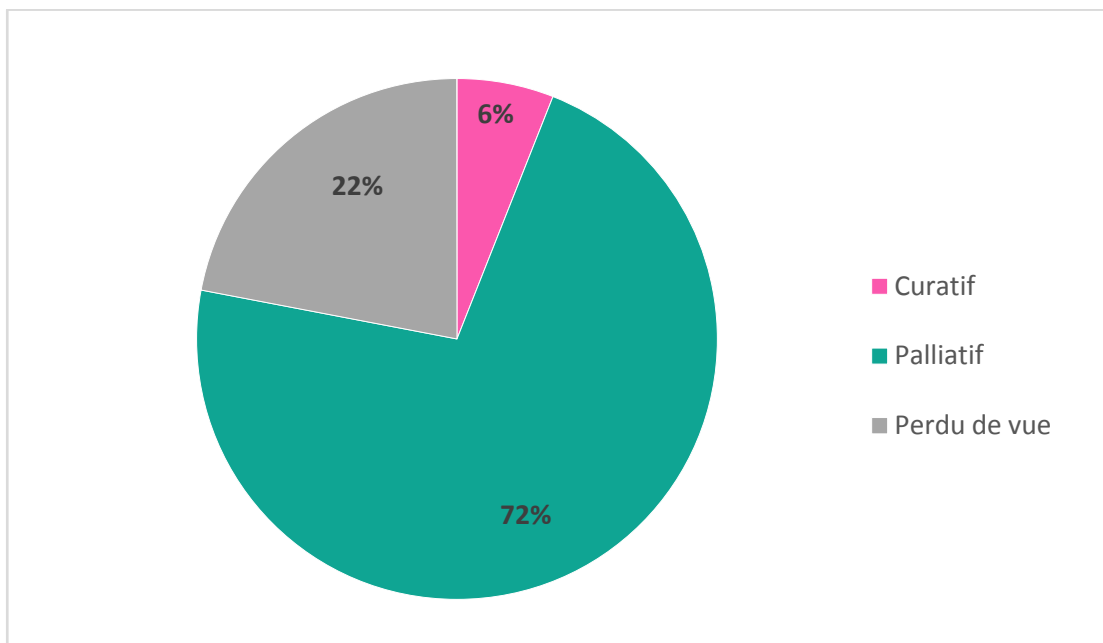
### **Le carcinome hépatocellulaire : profil épidémiologique, diagnostique et thérapeutique.**

- Des adénopathies locorégionales étaient observées dans 23 cas.
- Une extension colique était observée dans deux cas et une extension à la paroi abdominale dans un cas.
- Métastases à distance :
  - 16 patients avaient des métastases pulmonaires donc 6 patients avaient des métastases ganglionnaires thoraciques associées.
  - 2 patients avaient des métastases surrenaliennes et 2 autres des métastases osseuses.
  - 1 patient avait une carcinose péritonéale associée.

## **V. Prise en charge thérapeutique :**

### **1. Type du traitement :**

90% dans notre série avaient une indication de traitement palliatif tandis que 10% étaient candidats à un traitement curatif. Par contre, 72% des cas ont réellement reçu un traitement palliatif et seulement 6% ont reçu un traitement curatif et 22% des patients étaient perdus de vue après la pose de l'indication thérapeutique. (Figure 32)



**Figure 32 : Répartition des patients selon le type du traitement reçu**

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

Les décisions thérapeutiques de nos patients étaient prises dans des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) avec la présence des hépatologues, des radiologues, des oncologues, des radiothérapeutes, des chirurgiens généraux, et prenaient en considération :

- L'état du foie sous-jacent (cirrhotique ou non/ le degré d'insuffisance hépatocellulaire).
- Les caractéristiques de la tumeur (nombre, taille, localisation, présence ou non de thrombose portale).

## Le carcinome hépatocellulaire : profil épidémiologique, diagnostique et thérapeutique.

- L'évaluation pronostique de la tumeur et du patient (score OMS/OKUDA/BCLC).
- Présence ou absence de métastases à distance.

Ainsi, les indications dans notre série étaient comme sur le tableau XXII.

**Tableau XXII: Les indications thérapeutiques initiales dans notre série**

Type du traitement	Traitement	Nombre de cas	Pourcentage
Palliatif (90%)	Chimioembolisation	39	39%
	Symptomatique	39	40%
	Traitement systémique	10	10%
	Radiothérapie conformationnelle	2	1%
Curatif (10%)	Radiofréquence	5	5%
	Résection	4	4%
	Transplantation hépatique	1	1%
Total général		100	100%

### **3. Traitements reçus :**

22 patients soit 22% de notre série ont été perdus de vue après la pose d'indication thérapeutique.

Un cas avec l'indication de résection hépatique a refusé le geste chirurgical et a donc reçu une chimioembolisation.

La transplantation hépatique n'a pas pu être faite vu le manque de donneurs et donc le patient a reçu un traitement systémique (Tableau XXIII).

Il est important de préciser que la chimioembolisation dans notre structure hospitalière n'était disponible qu'à partir de 2018-2019.

**Tableau XXIII: Les traitements réellement reçus par les patients.**

Type du traitement	Traitement	Nombre de cas	Pourcentage
Palliatif (72%)	Symptomatique	38	38%
	Chimioembolisation	29	29%
	Sorafénib	5	5%
Curatif (6%)	Radiofréquence	3	3%
	Résection	3	3%
Perdu de vue		22	22%
<b>Total général</b>		<b>100</b>	<b>100%</b>

#### **4. Les indications thérapeutiques :**

Les indications thérapeutiques dans notre série suivent les recommandations de l'EASL et de la classification de BCLC et ont été prises dans RCPs.

##### **4.1. Traitements curatifs :**

- **Les indications de la résection hépatique :**

- Nodule unique <3cm sur une cirrhose Child A5 (BCLC=A) dans 2 cas
- Nodule unique de taille <5cm sur une cirrhose Child A6 (BCLC=A) dans 1 cas

- **Les indications de la radiofréquence :**

- Nodule unique <2cm sur cirrhose Child B7(BCLC=B)
- Nodule unique <3cm sur cirrhose Child A (BCLC=A) chez deux patients inopérables

##### **4.2. Traitements palliatifs :**

- **Les indications de la chimioembolisation :**

- Patients inopérables :
  - o 2 nodules <3 cm sur cirrhose Child A BCLC=A dans 1 cas
  - o Nodule < 5 cm sur cirrhose Child A/B BCLC=A dans 2 cas

- Nodule <3cm chez sur cirrhose A BCLC=A dans 1 cas
- Nodule unique <5 cm sur cirrhose Child A BCLC=A mais le patient refuse la chirurgie
- Nodule unique >5 cm sur foie cirrhotique A/B BCLC=B/C sans envahissement vasculaire dans 14 cas
- Nodules multiples >3 de taille variable sans envahissement vasculaire dans 7 cas
- 2 nodules entre 3 et 5 cm sur cirrhose Child A BCLC=B
- 3 nodules entre 3 et 5 cm sur Child A BCLC=B
- 2 nodules >5 cm sans envahissement vasculaire BCLC=B
- **Les indications du traitement systémique (Sorafénib) :**
  - Nodules multiples >3 de taille variable sans envahissement vasculaire dans 2 cas BCLC=C dont 1 cas avec extension ganglionnaire.
  - Nodule unique de 5 cm sans envahissement vasculaire sur cirrhose Child B BCLC=A (Patient refuse les gestes chirurgicaux) dans 1 cas
  - 3 nodules >5 cm avec thrombose portale BCLC=C dans 1 cas
  - Nodule unique >5 cm avec thrombose portale BCLC=C dans 1 cas
- **Les indications du traitement symptomatique :**
  - Forme infiltrante de CHC dans 12 cas dont quatre avec des adénopathies hilaires et trois avec thrombose portale
  - Métastases à distance dans cinq cas
  - Nodule unique >5cm avec cirrhose Child C et BCLC=D/C dans quatre cas dont deux avec thrombose portale
  - Nodules multiples avec cirrhose Child B/C avec BCLC=C/D dans 17 cas dont sept avec thrombose portale and deux avec adénopathies hilaires.

## **5. Les Moyens**

### **5.1. Traitement curatif :**

#### **a. Résection hépatique :**

Les trois patients ont bénéficié de résection tumorale sous forme de :

- Une lobectomie gauche
- Deux segmentectomies du III et du VI respectivement

#### **b. Radiofréquence :**

Les trois patients de notre série ont bénéficié d'une seule séance de radiofréquence.

(Figure 33)

### **5.2. Traitement palliatif :**

#### **a. Chimioembolisation :**

##### ➤ **Produits utilisés :**

- 16 patients ont reçu comme produit de chimiothérapie 50 mg de Doxorubicine seule (55%), 50 mg de Farmorubicine dans 6 cas (21%) et une association de Doxorubicine la 1<sup>ère</sup> séance puis Farmorubicine la 2<sup>ème</sup> séance dans 7 cas (24%)

##### ➤ **Nombre de séances :**

- 14 patients de notre série ont reçu 1 seule séance de chimioembolisation tandis que 15 ont reçu 2 séances
- L'intervalle entre les deux séances était de 3 mois dans 6 cas, entre 5 et 6 mois dans 5 cas, entre 11 et 12 mois dans 4 cas.

##### ➤ **Particularités :**

- L'embolisation n'a pas pu être réalisé chez 2 patients vu la présence d'une thrombose portale partielle de découverte fortuite et chez un autre patient vu la découverte d'un shunt artério-portal.



- Un patient a bénéficié lors de sa deuxième séance d'une radiofréquence concomitante.

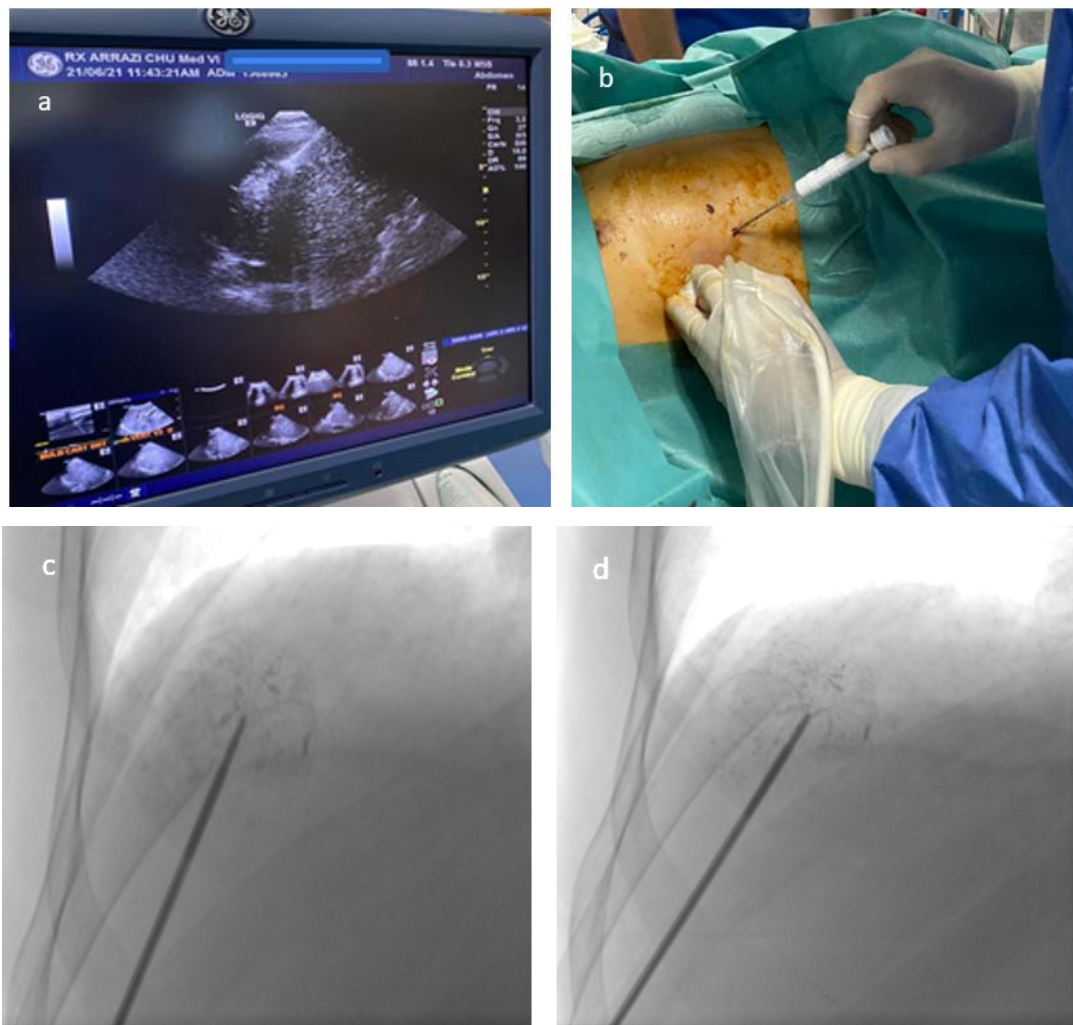
***b. Traitement systémique :***

Cinq patients seulement ont bénéficié d'un traitement systémique à base de Sorafénib avec une dose journalière de 800 mg réparti sur deux prises.

La durée du traitement variait entre deux mois dans un cas, six mois dans un cas, huit mois dans un cas et un an dans deux cas.

***c. Traitement symptomatique :***

38% des cas de notre série ont reçu un traitement symptomatique sous forme d'antalgiques, antispasmodiques, antiémétiques...



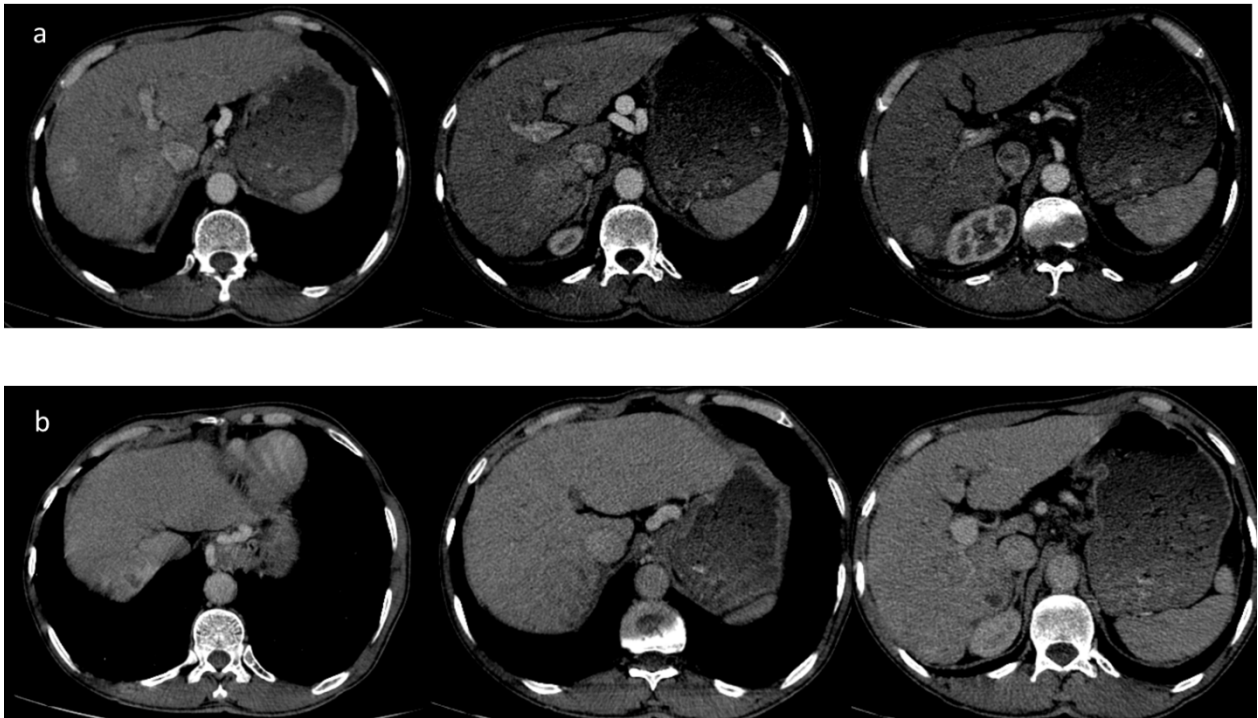
**Figure 33 : Images montrant une séance de radiofréquence avec biopsie (Images du service de Radiologie du CHU Moahammed VI de Marrakech)(14)**

**a : Sous contrôle échographique et scopique mise en place du coaxial au niveau de la lésion du dôme hépatique, b : Biopsie intratumorale, c, d : Traitement par radiofréquence.**

Suivant sont des exemples de dossiers de patients ayant reçu comme traitement la chimioembolisation. Ils sont issus d'un travail réalisé par le service de Radiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech en concertation avec le service de Gastro-entérologie sur une série de patients atteints de CHC ayant reçus la chimioembolisation entre le 13/07/2018 et le 26/11/2021 incluant certains patients de notre série(14).

**Exemple 1 : Exemple d'une bonne réponse thérapeutique après chimioembolisation**

**(Figures 34 à 40)**



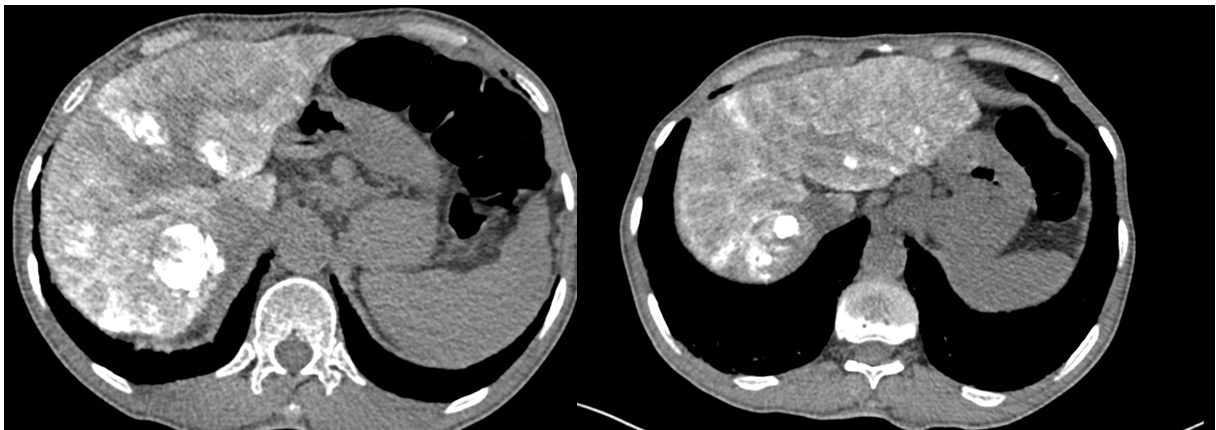
**Figure 34 : Angioscanner hépatique montrant de multiples lésions nodulaires rehaussées de façon intense après injection de PDC au temps artériel (a) avec un lavage au temps portal (b), sur foie d'hépatopathie chronique.**



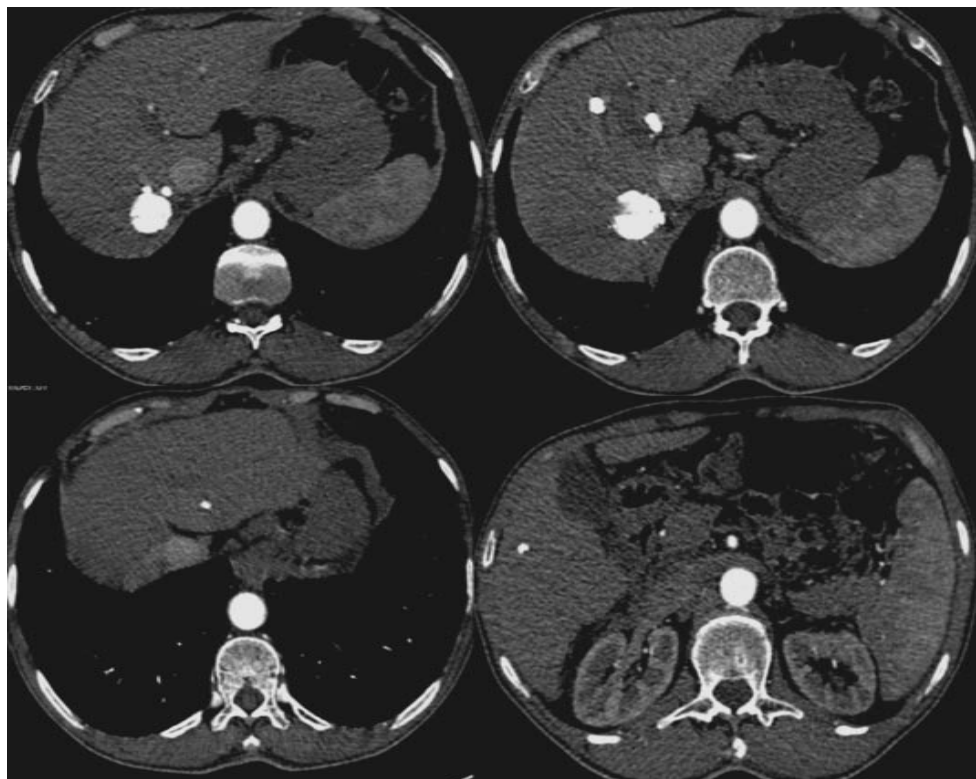
**Figure 35 : Séquences d'artériographie montrant :**

**a: L'opacification par le tronc cœliaque montre une configuration artérielle hépatique modale.**

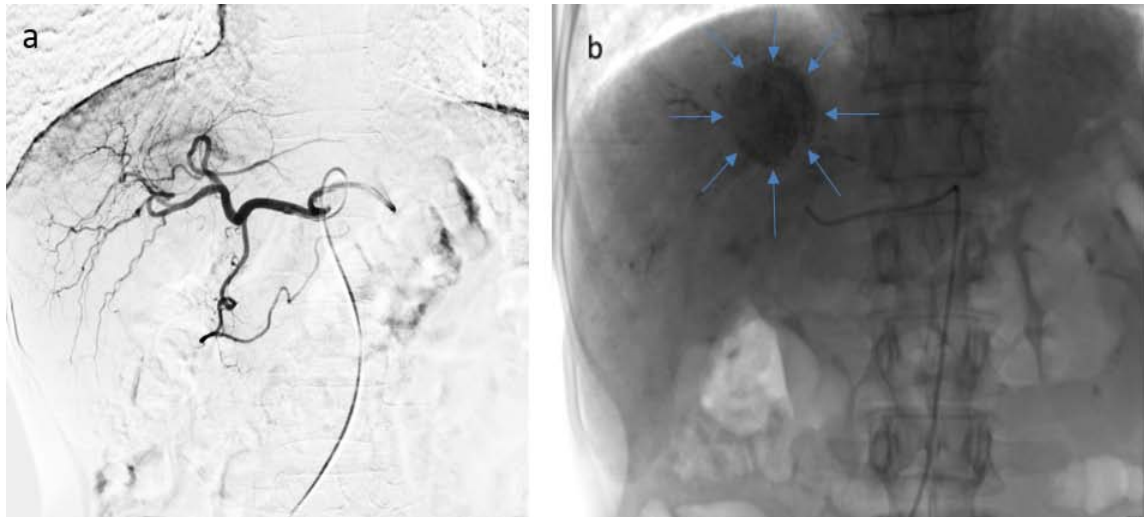
**b: Cathétérisme de l'artère hépatique propre avec positionnement du cathéter en aval de l'origine de l'artère gastroduodénale. Injection de 50mg de Doxorubicine + 10ml de Lipiodol ultra fluide suivi d'une injection de 2 cc de micro-sphères (600 µm). Contrôle angiographique satisfaisant avec bonne fixation de l'émulsion au niveau des nodules hépatiques.**



**Figure 36 : Contrôle scannographique à J1 post chimioembolisation montre une fixation lipiodolée intense des nodules hépatiques, en rapport avec une bonne réponse thérapeutique.**

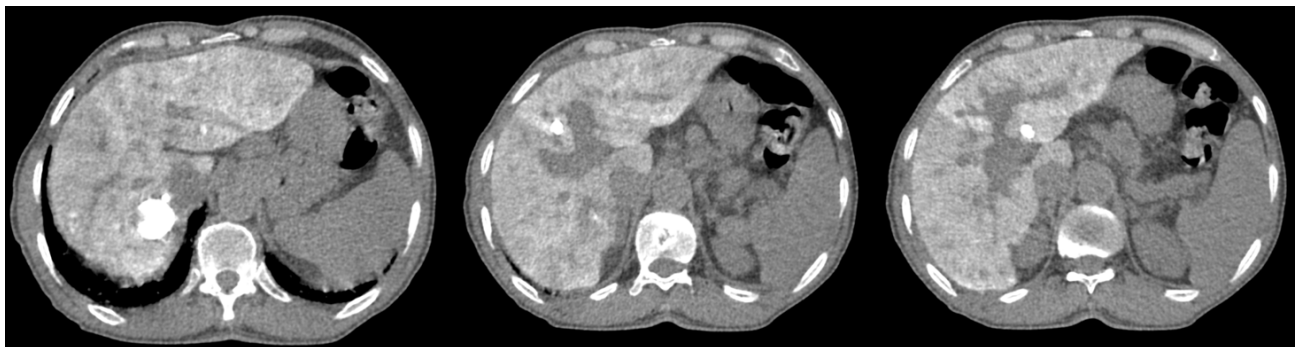


**Figure 37 : Contrôle scannographique à 2mois post chimioembolisation montre la persistance de la fixation lipiodolée intense des nodules hépatiques, en rapport avec une bonne réponse thérapeutique.**

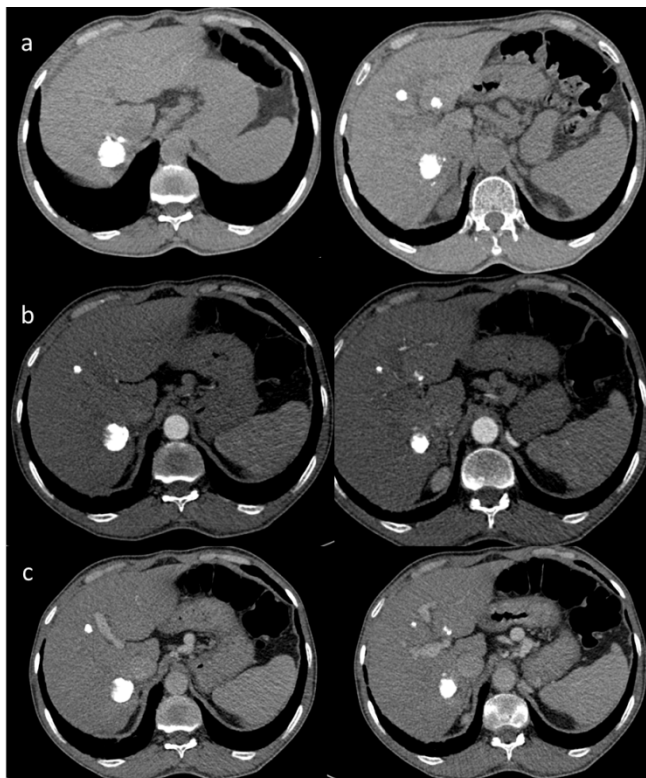


**Figure 38 : Séquences d'artériographie durant la deuxième séance de chimioembolisation (4 mois après la première séance) montrant :**

- a: Cathétérisme de l'artère hépatique propre avec positionnement du cathéter en aval de l'origine de l'artère gastroduodénale. Injection de 50mg de Doxorubicine + 10ml de lipiodol ultra fluide suivi d'une injection de fragments de gélatine résorbable (Curaspon) jusqu'à stagnation du flux au niveau des branches droite et gauche de l'artère hépatique.
- b : Contrôle angiographique satisfaisant avec bonne fixation de l'émulsion au niveau des nodules hépatiques.



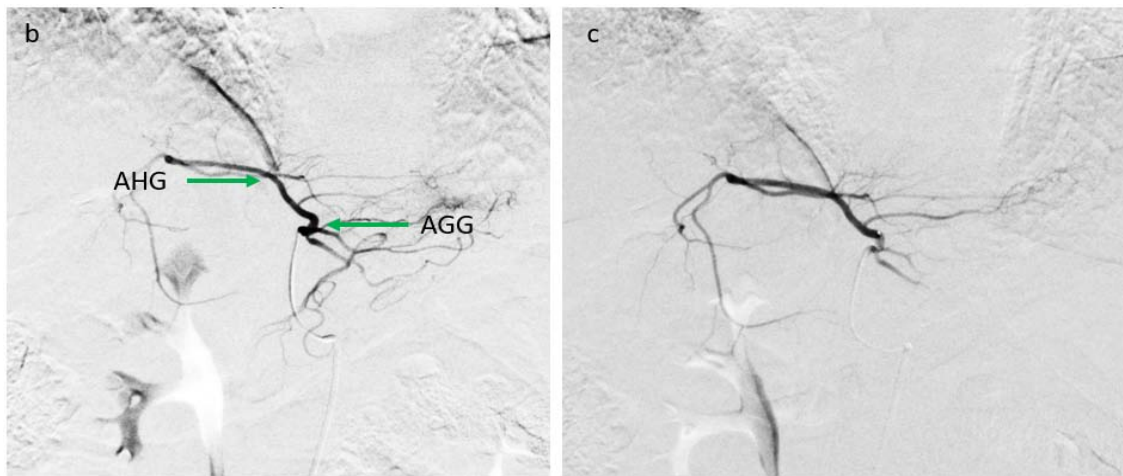
**Figure 39 : Contrôle scannographique à J1 post chimioembolisation (deuxième séance) montre une fixation lipiodolée intense des nodules hépatiques, en rapport avec une bonne réponse thérapeutique.**



**Figure 40 : Contrôle scannographique à 2mois post chimioembolisation (deuxième séance) montre une régression de volume des lésions nodulaires avec fixation lipiodolée intense (a) sans prise de contraste au temps artériel (b), ni wash out au temps portal (c) en rapport avec une bonne réponse thérapeutique.**



**Exemple 2 : Une réponse partielle après la chimioembolisation (Figures 41 à 43)**



**Figure 41 : Séquences d'artériographie durant la séance de chimioembolisation montrant :**

**b : Micro cathétérisme de la branche hépatique gauche et opacification.**

**c : Injection intra artérielle lente d'une émulsion homogène obtenue en mélangeant le lipiodol et le produit de chimiothérapie.**



**Figure 42 : Séquences d'artériographie durant la séance de chimioembolisation montrant :**

**h : Micro cathétérisme et opacification de la branche hépatique droite par l'AMS.**

**i : Injection intra artérielle lente d'une émulsion homogène obtenue en mélangeant le lipiodol et le produit de chimiothérapie complété par une embolisation jusqu'à stagnation du flux.**





**Figure 43 : Contrôle scannographique à 3 mois post chimioembolisation montrant une persistance avec aspect quasi stable des nodules hépatiques gardant les mêmes mensurations, spontanément hypodenses avec fixation modérée et hétérogène du Lipiodol**

(a), non rehaussés après injection du PDC au temps artériel (b), rehaussés faiblement et de façon hétérogène au temps portal (c) en rapport avec une stabilité selon les critères m-RECIST.

## **VI. Evolution :**

### **1. Résultats thérapeutiques :**

#### **1.1. Résection hépatique :**

- Aucune complication postopératoire immédiate n'a été observée
- Un patient a été perdu de vue
- Un patient avait une récurrence de CHC avec thrombose portale après 6 mois de la segmentectomie puis a décédé après 8 mois.
- Un patient toujours vivant suivi en privé.

#### **1.2. Radiofréquence :**

- Aucune complication immédiate n'a été observée.
- Le contrôle a été assuré par IRM à 2 mois du traitement dans tous les cas :
  - 2 patients avaient une réponse favorable avec nécrose hémorragique du nodule
  - 1 patient avait une réponse défavorable avec persistance du nodule.

#### **1.3. Chimioembolisation :**

##### **• Complications du traitement :**

- Aucune complication immédiate n'a été observée.
- 22 patients de notre série n'ont pas présenté de complications tardives cependant 2 patients ont présenté une thrombose portale après 2 mois du traitement et 5 patients ont été perdus de vue.

##### **• Réponse tumorale :**

- L'évaluation de la réponse tumorale était faite par une TDM abdominale à J1 de la séance pour évaluer la captation du produit lipiodolé et puis par une TDM abdominale et un dosage de l'AFP après 2 mois.

- Une réponse tumorale favorable a été observé dans 17 cas avec une régression de la taille tumorale et une bonne captation du Lipiodol.
- Une réponse tumorale défavorable a été observée dans 7 cas :
  - Persistance de la masse avec la même taille tumorale : 3
  - Progression de la masse avec augmentation de la taille tumorale : 2
  - Progression de la masse avec apparition de nouveaux nodules : 2
- Pour les 15 patients ayant reçu une deuxième séance; la réponse thérapeutique était favorable dans 8 cas (53%), et défavorable dans 3 cas (20%) avec persistance ou progression des lésions initiales. 4 patients ont été perdus de vue (27%)

**1.4. Traitement au Sorafénib :**

Parmi les cinq patients traités par Sorafénib, trois ont développés des effets secondaires nécessitant l'arrêt du traitement :

- AEG avec vomissements et hyperammoniémie dans un cas,
- AEG et asthénie dans un cas,
- Asthénie profonde avec vertiges dans un cas.

Pas de données sur l'évaluation de la réponse tumorale chez ces patients.

**1.5. Traitement symptomatique :**

23 patients ont décédé à des délais différents avec une moyenne de 3 mois (écart-type=3.66) et des extrêmes allant de 1 semaine à 12 mois.

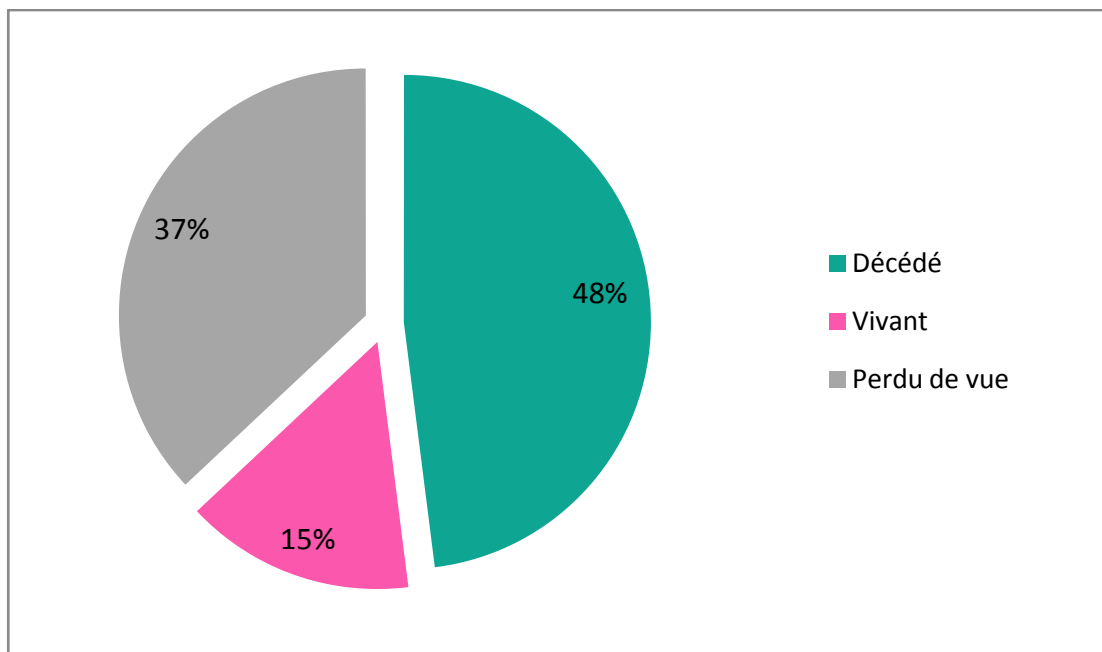
15 patients ont été perdus de vue.

## **2. Survie globale :**

37 patients de notre série ont été perdus de vue (37%)

48 patients ont été décédés au moment où notre étude a eu lieu (48%) dont 46 ont décédés dans une année après le diagnostic (Figure 44).

La survie globale (SG) était de 6.5 mois avec un écart-type de 12 et des extrêmes allant d'une semaine à 6 ans.



**Figure 44 : Répartition des patients selon la survie globale**



*DISCUSSION*



## **I. Epidémiologie :**

### **1. Incidence :**

Le carcinome hépatocellulaire est l'un des cancers les plus fréquents et les plus mortels au monde. Selon l'étude GLOBOCAN 2020, qui a estimé l'incidence et la mortalité de 36 cancers dans 185 pays, il est le sixième cancer le plus diagnostiqué et la troisième cause de décès par cancer au monde, avec une incidence estimée à 905,700 et une mortalité estimée à 830,200 en 2020 (2). Ces chiffres sont en augmentation par rapport aux estimations du GLOBOCAN 2018 qui estimait l'incidence à 841,080 et la mortalité à 781,631 cas (15) et ces nombres sont prévus d'augmenter par 55% entre 2020 et 2040 avec 1.4 million nouveaux cas estimés en 2040 (2).

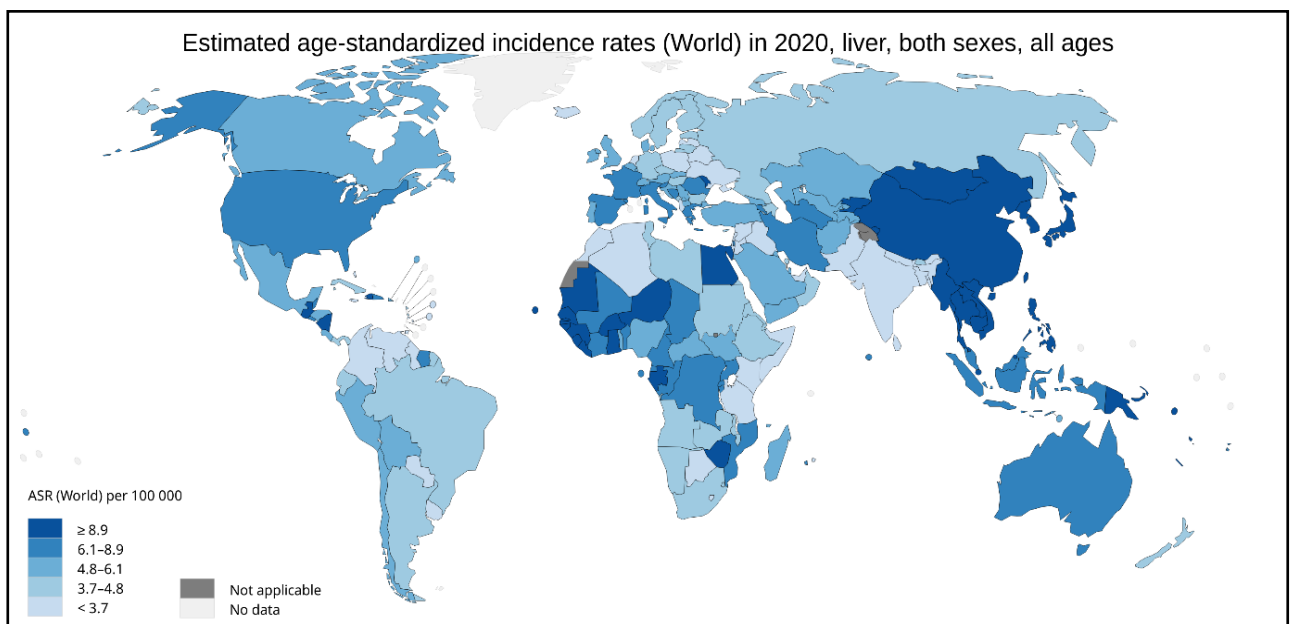
- Au plan international :

L'incidence de CHC connaît des variations géographiques majeures due aux différences en facteurs de risque comme les infections virales hépatitiques et la présence des cocarcinogènes. Plus que la moitié des cas soit 54.3 % en 2020 provenaient de l'Asie de l'Est et surtout de la Chine qui comptait à elle seule 45.3% des cas (2). En terme de taux d'incidence standardisé pour l'âge, on distingue des régions à incidence élevée comme l'Asie de l'Est avec 17.8 par 100000 habitants, et 15.2 en Afrique du Nord ainsi que l'Asie du Sud-Est avec 13.7 nouveaux cas ainsi que l'Afrique Sub-saharienne (2,16) (Figure 45).

L'incidence élevée de CHC en Afrique du Nord est essentiellement attribuée à l'incidence élevée en Egypte avec 34.1 cas par 100 000 habitants qui peut être expliquée par la prévalence élevée de l'infection par le VHC qui reste la première étiologie de CHC dans ce pays (16,17). Cependant dans la région maghrébine, les incidences rapportées sont moindres avec des taux standardisés pour l'âge (par 100 000 habitants) de 3.6 au Maroc, de 4.3 en Tunisie, de 1.5 en Algérie et de 4.4 en Libye (16,17).

- Au plan national :

Au Maroc, le CHC était classée le 13<sup>ème</sup> des cancers les plus fréquents et la 9<sup>ème</sup> cause de décès par cancer avec une incidence estimée à 1 311 cas en 2020 (18). En absence d'un registre nationale de cancers, ces estimations ont été basées sur les registres de cancers de Casablanca et de Rabat. Aucun registre n'est disponible au niveau de la ville de Marrakech ni de la région du Sud du Maroc d'où l'intérêt des études descriptives telle la nôtre pour cerner l'épidémiologie du CHC et décrire les tableaux cliniques qui peuvent passer inaperçus afin de développer des protocoles de surveillance et de dépistage ciblés et adaptés à notre contexte.



**Figure 45 : Taux d'incidence standardisé selon l'âge du cancer primitif du foie pour 100 000 personnes en 2020, par pays (2).**

## **2. Age :**

La moyenne d'âge dans notre série était de 63.3 ans avec un écart type de 12,63. Ce qui rejoint les résultats de l'étude de Firwana et al. de Rabat et de l'étude de Bahri et al. incluant les trois pays maghrébins (Maroc, Tunisie et Algérie) rapportant des moyennes d'âge de 63.3 ans et de 62 ans respectivement (19,20). Ceci concorde également avec la moyenne d'âge rapportée dans les zones de moyenne et de faible incidences tels l'Europe et l'Amérique du Nord qui est de 63 à 65 ans (3,4,12,21–25). En Afrique, cet âge varie de façon significative entre L'Egypte (58 ans) et l'Afrique Sub-saharienne où l'âge des patients est encore plus jeune (45ans) (13,16,26–28) (Tableau XXIV).

Ce contraste important est très probablement lié aux différences dans les facteurs de risque de CHC entre les régions géographiques. En Egypte, l'étiologie principale est l'infection par le VHC qui est acquise, le plus souvent, par une transmission horizontale à un âge avancé tandis que dans l'Afrique Sub-saharienne l'étiologie principale est l'infection par le VHB acquise souvent à l'enfance par une transmission verticale (maternofoetale) et donc le diagnostic de CHC est fait quelques décennies après à un âge plus jeune (4,16).

On a également noté une augmentation de l'incidence de CHC parallèle à l'âge avec un pic de fréquence dans la tranche d'âge de 60 à 70 ans ce qui concorde avec les données de la littérature (19,23).

On n'a pas noté de différence significative dans les moyennes d'âge dans les 2 sexes dans notre série avec 61.3 chez les femmes (écart type de 11,5) et 64.6 chez les hommes (écart type de 13,2) cependant il est rapporté dans plusieurs études que le CHC est diagnostiqué à un âge plus avancé chez les femmes que chez les hommes.



**Tableau XXIV : Les moyennes d'âge dans les différentes séries de la littérature.**

Les études	Pays	Nombre de cas	Moyenne d'âge
Notre série	Maroc (Marrakech)	100	63.3
Firwana et al.(19)	Maroc (Rabat)	440	63.3
Bahri et al. (20)	Maroc, Algérie, Tunisie	164	62
Pratic et al. (29)	Maroc (Marrakech)	76	59
Musunuri et al. (30)	L'Inde	339	62.8
Mansoor et al. (31)	Pakistan	278	60
Goulté et al. (21)	France	31 972	68
Rosa et al. (22)	France	782	67
Schütte et al. (23)	Allemagne	650	65.7
Farah et al. (24)	L'Amérique du Sud (Brésil, L'Argentine, Colombie, Pérou, L'Equateur et le Chili)	339	67
De lope et al. (25)	L'Espagne	686	67
Turcanu et al. (32)	Moldavie (Europe)	139	59
Fenoglio et al. (33)	L'Italie	256	70
Wang et Li (34)	La Chine	2 887	57.7
Yang et al. (13)	L'Égypte, Cameroun, Ethiopie, Ghana, Côte d'Ivoire, Nigeria, Soudan, Tanzanie, et Ouganda	2 566	58 en l'Égypte 46 dans les autres
Sweed et al. (26)	Egypte	530	58
Ekinci et al. (35)	Turquie	545	59.5
Hassan-Kadle et al. (36)	Somalie	268	52.6
Tachi et al. (27)	Ghana	198	45.2
Diallo et al. (28)	Sénégal	229	47.4
Shaaban et al. (37)	Koweït	111	61.8
Shaker et al.(38)	Egypte	1313	56
Elmoghazy et al.(39)	Qatar	180	58.8
Al-Naamani et al.(40)	Oman	284	61
Hassan-Kadle et al. (36)	Somalie	268	52.6

### **3. Sexe :**

On a noté une prédominance masculine chez nos patients avec un sexe ratio homme/femme de 1.5. Celui-ci se rapproche des sex-ratios rapporté au Maroc et aux autres pays maghrébins qui était de 1.7 et de 1.53 respectivement (19,20). Par contre, le sex-ratio rapporté dans d'autres régions du monde est encore plus élevée de 2-5 (3,13,16,23,24,27,29-31). Cette prédominance masculine est expliquée par une surexposition du sexe masculin à certains facteurs de risque comme l'éthylisme, le tabagisme chronique et les infections virales B et C, à un probable rôle des androgènes dans la pathogénèse du CHC et un effet protecteur des œstrogènes contre l'inflammation hépatique (3,16).

### **4. Facteurs étiologiques :**

#### **4.1. La cirrhose :**

La cirrhose est le principal facteur de risque de CHC puisqu'il se développe dans plus de 90% des cas sur un foie cirrhotique (3-5). Elle peut être secondaire à toute inflammation chronique du foie soit d'origine hépatitique virale B ou C (HVB, HVC), alcoolique, métabolique comme dans la stéatose hépatique non alcoolique (NASH) ou génétique comme l'hémochromatose (maladie de surcharge en fer), le déficit en alpha-1-antitrypsine, la maladie de Wilson (maladie de surcharge en cuivre) ou plus rarement les hépatites auto-immunes (HAI). Tous les types de cirrhoses peuvent se compliquer de CHC mais le risque est plus élevé en cas d'infection virale B ou C qui comptent plus de 80% de cas de CHC au monde (4).

Un total de 87% de nos patients avaient une cirrhose au moment du diagnostic du CHC ce qui rejoint les données de la littérature (3,20-25,32-35)

Les étiologies des cirrhoses dans notre série ont été dominées par l'HVC dans 34 cas (39%), l'HVB dans 25 cas (29%) et inconnues dans 19 cas (22%). Dans de la revue de Yapali et al., les étiologies rapportées au Maroc étaient 36% suite à l'HVC, 31% l'HVB, 14% lié à l'éthylisme chronique et 19% d'origine inconnue, ce qui concorde partiellement avec les données de notre série (3). La série de Firwan et al. réalisée à la ville de Rabat et concernant 440 patients avec

CHC sur foie cirrhotique a objectivé des résultats assez similaires avec l'HVC comme principale étiologie (69.7%), suivi par l'HVB dans 15.2%, l'éthylisme dans 0.9% et inconnue dans 13.8% des cas (19). Nos résultats concordent également avec les données de la série de Bahri et al. la seule étude dans les pays de l'Afrique du Nord (Maroc, Tunisie et Algérie) avec l'HVC dans 60% des cas, HVB dans 17.9% et l'éthylisme dans 17.9% des cas (20) (Tableau XXV).

L'HVC est aussi la principale étiologie de cirrhose dans l'Égypte, les États-Unis, le Pakistan et l'Italie où elle est responsable de plus de 50% des cas (2,3,12,13,16,26,31,33,41). Cependant, l'HVB reste la principale étiologie de cirrhose au monde et principalement en Afrique Sub-saharienne, en Asie et quelques pays du Moyen orient (2,3,12,13,16,27,28,34,36,41) (Figure 46).

En Europe comme dans certains pays africains, l'éthylisme chronique constitue toujours la principale cause de cirrhose (4,16); Les séries de Goulté et al. et de Rosa et al. menées en France, ainsi que les séries de Schütte et al. en Allemagne et de De Lope et al. en Espagne en témoignent avec 44%, 72%, 52,2% et 34,5% respectivement de cirrhoses liées à l'éthylisme plaçant l'étiologie virale en deuxième place (21-23,25) (Tableau XXV).

Plusieurs études ont objectivé que la sévérité de l'atteinte hépatique et le degré de l'hypertension portale augmente le risque de CHC en cas de cirrhose ; La présence d'une thrombopénie <100.000/ML, des varices œsophagiennes, une pression portale élevée mesuré directement ou liée au degré de la fibrose hépatique mesurée par élastographie impulsionnelle (FibroScan) augmente significativement ce risque (4,42).

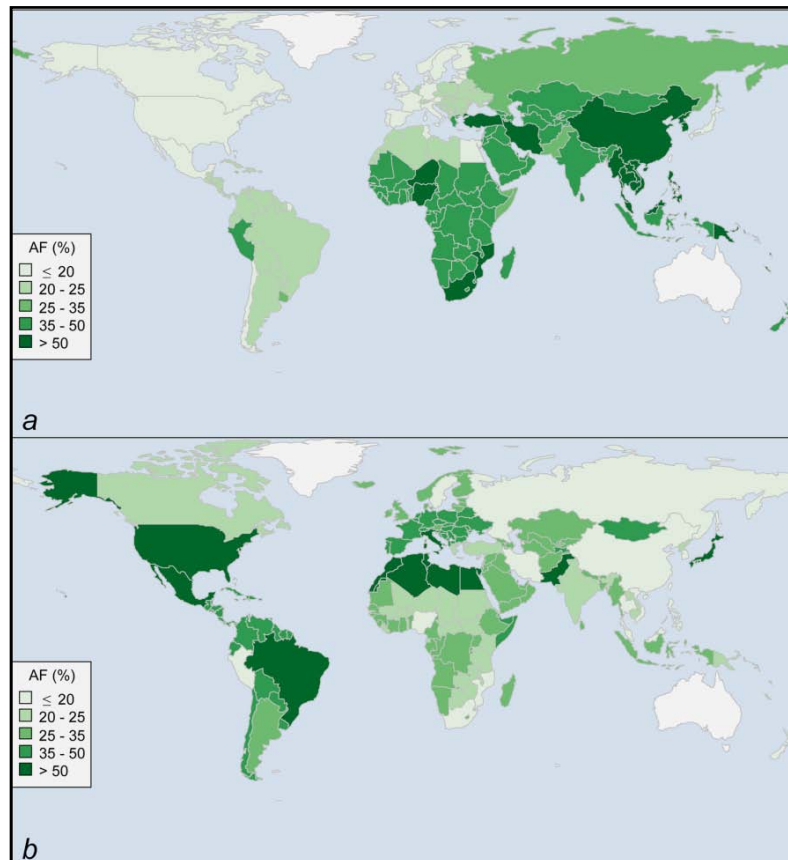
**Tableau XXV : Comparaison de la prévalence de la cirrhose et ses étiologies dans notre série avec la littérature :**

Série	Pays	Cirrhose (%)	Etiologies des cirrhosis (%)					Autres
			HVC	HVB	Alcool	NASH	Inconnu	
Notre série	Maroc	87%	39	29	19	2	19	HVB+C (3) CBP (2) HAI (1) Overlap Syndrome (1)
Firwana et al. (19)	Maroc	100%	69.7	15.2	0.9	---	13.8	---
Bahri et al. (20)	Maroc, Algérie, Tunisie	65.8%	60	17.9	17.6	---	----	HVB+C (5.5)
Pratic et al. (29)	Maroc	72.3%	18.2	12.7	9.1	1.8	54.4	HVC + Alcool (1.8) CBP (1.8)
Musunuri et al. (30)	L'inde	73.2	5.8	17.4	19.4	---	51.3	HVB+C (0.5) HVB + Alcool (3.2) HVC + Alcool (1.1) Autres (0.8)
Mansoor et al. (31)	Pakistan	100	83	7.8	3.6	---	5.4	HVB+C (1.8)
Goutté et al. (21)	France	73.4%	8.1	2.8	44	---	36.4	Plusieurs étiologies (8.7)
Rosa et al. (22)	France	86%	15	9	72	---	---	---
Schütte et al. (23)	Allemagne	80.7%	13.7	3.6	52.2	5.9	12.2	Plusieurs étiologies (10.1) Autres (2.3)
Farah et al. (24)	L'Amérique du Sud	80%	21	12	17	37	7	HBV + Alcool (2%) Autres (6%)
De lope et al. (25)	L'Espagne	87%	29.7	3.8	35.4	5.9	---	HVC + Alcool (14.7) Autres (10.5)

**Le carcinome hépatocellulaire : profil épidémiologique, diagnostique et thérapeutique.**

Fenoglio et al. (33)	L'Italie	91.4%	52.3	8.2	18.7	---	8.2	HVB+C (3.1) HBV + Alcool (2.3) HCV + Alcool (3.5) CBP (1.6) HAI (0.8) HH (1.2)
Yang et al.(13)	Egypte	100	84	1	0	---	12	HVB+C (2)
	Autres	66	6	55	13	---	22	HVB+C (3)
Sweed et al. (26)	Egypte	74.9	90.6	1.1	---	---	---	HVB+C (0.6) Non virales (7.7)
Ekinci et al. (35)	Turquie	87.5%	22	52.6	3.8	1.83	7.1	HBV+C (1.8) HAI (0.9) HH (0.18) Syndrome de Budd-Chiari (0.36)
Diallo et al. (28)	Sénégal	72.2	1.3	67	3.9	---	20.9	HBV+C (0.9) HBV+VIH (0.9) HAI (0.4)
Elmoghazy et al. (39)	Qatar	100	60	23.3	2.8	---	9.4	HBV+C (3.9) HB+C+D (0.6)
Shaker et al. (38)	Egypte	100	91.3	2.5	---	---	---	HBV+C (2.67) Non virales (3.5)
Al-Naamani et al. (40)	Oman	79.9	35	32.3	7	---	25.7	---

Abréviations : NASH : stéatose hépatique non alcoolique, HVB : Hépatite virale B, HVC : Hépatite virale C, CBP : Cholangite biliaire primitive, HAI : Hépatite auto-immune, HH : Hémochromatose héréditaire, HIV : Virus de l'immunodéficience humaine, HVD : Hépatite virale D.



**Figure 46 : Fractions attribuables (AF) des CHC due au : (a) VHB et (b) VHC (41).**

#### **4.2. HVB :**

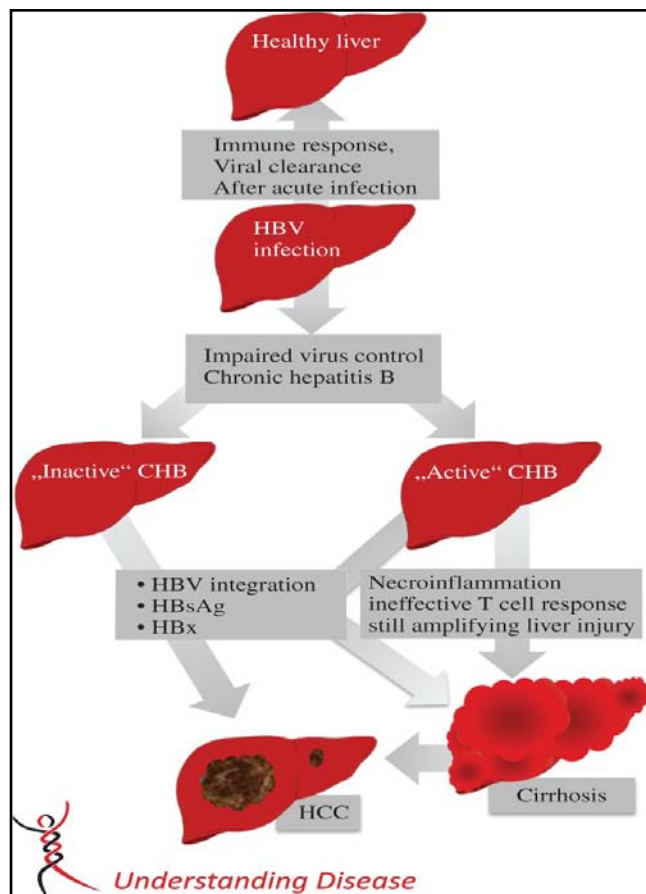
L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est la première cause de CHC au monde, responsable à elle seule de plus de 50% des cas (4,5,41).

La plupart des CHC liée au VHB se développent sur cirrhose (70–80%) (3,5). Cependant, l'HVB chronique peut évoluer en CHC en dehors de cirrhose vu les propriétés d'intégration génomique du VHB au sein de l'ADN des hépatocytes ainsi que par d'autres facteurs tels la présence de la protéine HBx qui, en plus de ses rôles dans la réplication et l'instabilité chromosomique, a un rôle oncogénique direct par la modulation des voies de l'oncogenèse, du stress oxydatif, de la méthylation de l'ADN, de l'angiogenèse et de l'invasion tumorale (3,43) (Figure 47).

## Le carcinome hépatocellulaire : profil épidémiologique, diagnostique et thérapeutique.

Le risque de la chronicité de l'HVB est inversement lié à l'âge ; Le risque est de 80–90% si l'infection est acquise avant l'âge de 1 an, de 20–30% chez les jeunes enfants jusqu'à 1% chez l'adulte immunocompétent (43,44). Ainsi la vaccination néonatale et des jeunes enfants reste le meilleur moyen de prévention de VHB et de ces complications dont le CHC. Le risque de CHC en cas d'infection chronique HVB dépend de plusieurs facteurs, à part la cirrhose :

- Démographiques : le sexe masculin, l'âge avancé, antécédents familiaux de CHC,
- Viraux : réplication virale élevée, la positivité de l'Ag HBe, génotype de VHB, la durée de l'infection et le traitement reçu, coinfection virale C ou D ou VIH,
- Environnementaux : l'exposition aux autres cocarcinogènes (Aflatoxine B1, Tabac, alcool) (3,4).



**Figure 47 : La cascade de l'évolution d'une infection chronique VHB au CHC.**

Après une infection par le VHB, une réponse immunitaire efficace peut éliminer l'infection. Cependant, une infection chronique par le VHB (CHB) peut se développer. Une réponse immunitaire inefficace pourrait provoquer une hépatite chronique « active » évoluant vers une cirrhose et de développement ultérieur de CHC. Même en absence de cirrhose, en cas de portage inactif, le CHC peut se développer dû à certains facteurs viraux, tels que l'intégration de l'ADN du VHB, les protéines de surface virales et la protéine non structurale HBx (44)

#### **4.3. HVC :**

L'HVC est également un facteur de risque majeur de CHC, responsable de près de 20% des cas au monde (2,41). Plus que 50% de ces cas sont concentrés dans les régions où la prévalence de cette infection est majeure tels l'Égypte, les États-Unis, le Pakistan, l'Italie et le Brésil (2,41) (Figure 46) (Tableau XXV).

Plus que 90% des CHC attribuables au VHC surviennent sur une cirrhose sous-jacente (3,45). Ceci est expliqué par le fait que le VHC est un virus à ARN qui ne s'intègre pas dans le génome des hépatocytes au contraire du VHB. Son rôle carcinogène repose donc sur une cascade d'inflammation chronique et évolution en fibrose puis en cirrhose hépatique avec accumulation de mutations génétiques évoluant en nodules dysplasiques puis néoplasiques (43,45).

L'HVC évolue vers la chronicité dans 60–80% des cas dont 20% vont évoluer vers la cirrhose dans les 20–30 ans (43,45). Une fois la cirrhose est installée, le risque de développement de CHC augmente de 1– 4% annuellement, d'où l'intérêt de la surveillance chez ces patients (16,41,45). La coinfection avec le VHB ou le VIH, le diabète, l'obésité, l'éthylisme chronique, l'âge avancé, le sexe masculin sont tous des facteurs qui augmentent davantage ce risque de CHC (3,5,16).

#### **4.4. La coinfection VHC-VHB :**

La coinfection VHC–VHB survient le plus souvent dans les régions hyper–endémiques de ces infections tels l'Afrique Sub–saharienne et l'Asie (43,46).



Elle est associée à une accélération de la carcinogénèse du CHC à travers des voies d'inflammation communes des deux virus, vu que tous les deux participent à l'exacerbation du stress oxydatif et la production des cytokines inflammatoires, et par leurs propriétés oncogéniques directes (43,46).

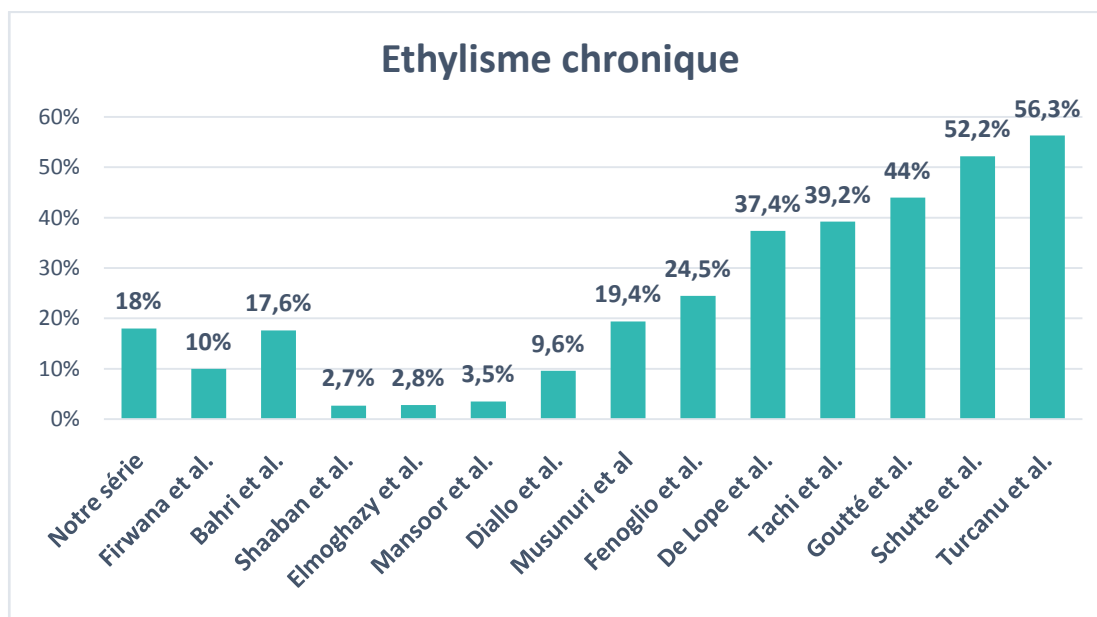
Dans notre série 3% de nos patients avaient une coinfection VHB-VHC. Un taux similaire a été rapporté par la série de Yang et al. avec 2% en Egypte et 3% dans les autres pays africains (Cameroun, Ethiopie, Ghana, Côte d'Ivoire, Nigeria, Soudan, Tanzanie, et Ouganda) (13). Bahri et al., Sweed et al. et Shaker et al. ont rapporté des proportions différentes de 5.5%, 0.6% et 2.67% respectivement (20,26,38) (Tableau XXV).

#### **4.5. Les habitudes toxiques :**

##### **a. L'éthylisme chronique :**

Bien que l'alcool n'a pas d'effet mutagène direct, sa consommation chronique et excessive évolue vers la cirrhose qui est un état précancéreux en elle-même (5,43,47). Il est responsable de près de 30% des cas de CHC au monde (43,47).

Aucun des cirrhoses dans notre série n'a été attribué à l'origine éthylique. Cependant 18% des cas étaient des éthyliques chroniques. Ceci concorde avec les séries marocaines et maghrébines rapportant des taux de 10-17% (3,4,20) mais reste un taux diminué par rapport aux autres régions où l'éthylisme est la première ou la deuxième cause de CHC comme l'Europe (46% et 53% en Europe centrale et de l'Est respectivement), l'Amérique du Nord (37%) et l'Afrique Sub-saharienne (40%) (4) (Figure 48).

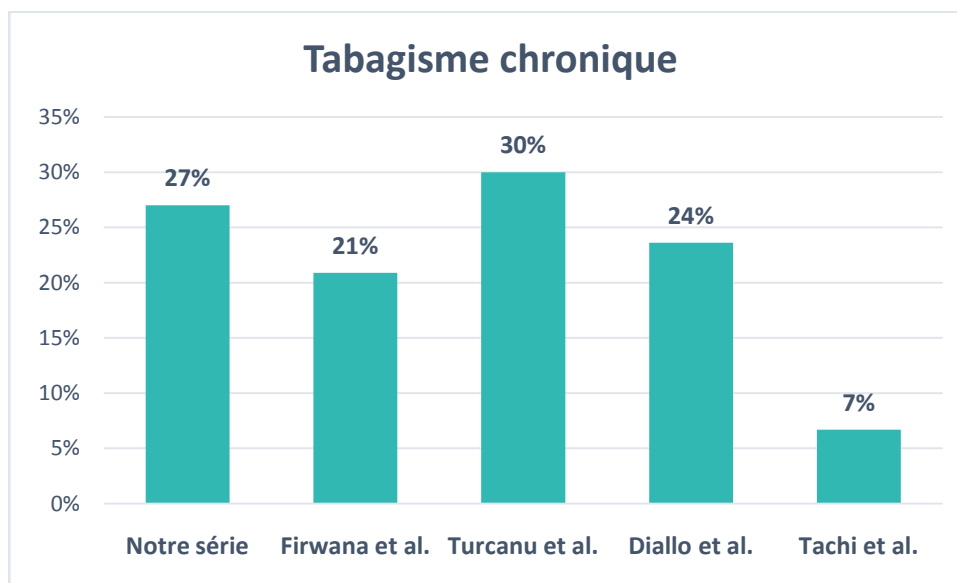


**Figure 48 : Comparaison de la prévalence de l'éthylisme chronique dans notre série avec la littérature(19-21,23,25,27,28,30-33,37,39)**

***b. Tabagisme :***

Le rôle du tabagisme dans la carcinogenèse hépatique était toujours un sujet de débat. Cependant des études récentes ont confirmé qu'il est un facteur de risque du CHC en introduisant des hépato-carcinogènes qui favorisent la production de cytokines pro inflammatoires et le stress oxydatif accélérant ainsi l'inflammation et puis la fibrose hépatique (4,5). Une cohorte américaine comprenant 1,518,741 personnes a exploré la relation causale entre le tabagisme et le CHC et a objectivé que le tabagisme augmente le risque de CHC de 55% (48). Ce risque est amplifié par l'effet synergétique entre le tabagisme et les autres facteurs de risque tels les hépatopathies virales, l'éthylisme chronique ou l'obésité (4).

Dans notre série, 27% de nos patients étaient tabagiques chroniques, ce qui concorde avec les données de la littérature (Figure 49).



**Figure 49 : Comparaison de la prévalence du tabagisme chronique entre notre série avec la littérature(19,27,28,32)**

#### **4.6. La stéatohépatite non alcoolique (NASH):**

Dans notre série seulement 2% des CHC étaient sur cirrhoses liées à la NASH ce qui concorde avec les résultats de Pratic et al. (Maroc) et d'Ekinci et al. (Turquie) rapportant 1.8% et 1.83%, respectivement (29,35). Cependant, des taux plus élevés ont été objectivés par Farah et al. (Amérique du Sud), Schütte et al. (Allemagne) et De Lope et al. (Espagne) avec 37%, 5.9% et 5.9% de NASH, respectivement(23-25). Les études concernant la NASH dans notre contexte marocain et africain font défaut donc l'évaluation de son impact et des CHC y associés sur ces populations est difficile.

La NASH est la maladie hépatique la plus fréquente au monde (25%) (5,43). C'est un spectre de maladies hépatiques allant de la stéatose simple à la stéatohépatite qui est la manifestation la plus agressive à risque d'évoluer vers la cirrhose et le CHC (5,43). 70-80% des cas de CHC liées à la NASH se développent sur une cirrhose mais elle peut évoluer en CHC même en dehors de cirrhose (49).

La principale étiologie de la NASH est le syndrome métabolique (5,43). Le diabète type 2 et l'obésité sont des facteurs qui contribuent soit indépendamment ou comme cofacteurs de la NASH dans le risque de CHC (5,43). Dans leur étude prospective, Antwi et al. ont évalué le rôle des facteurs métaboliques sur le développement de CHC chez les patients avec NASH et ont objectivés que le diabète était le principal facteur de risque de CHC chez les patients atteints de NASH (21.1% si cirrhose et 36.7% en absence de cirrhose), suivi par le syndrome métabolique et l'obésité (50) (Tableau XXVI).

Alors que la surveillance n'est actuellement recommandée que pour les NASH au stade de cirrhose, l'étude de Antwi et al. ouvre le débat sur l'intérêt de la surveillance chez les patients atteints de NASH même en dehors de cirrhose si présence de facteurs de risque métaboliques associés et fait appel à d'autres études pour établir l'indication (5,50).

**Tableau XXVI : Les Odds-Ratio (OR) pour les associations entre les facteurs métaboliques et le risque de CHC lié à la NASH, et les fractions de risque attribuables (PAF) à la population pour chaque risque métabolique selon le statut de cirrhose. (50)**

NAFLD-HCC Risk Compared to NAFLD-Controls		
	OR (95% CI)	PAF (95% CI)
<b>Cirrhosis</b>		
Obesity	1.79 (1.36, 2.34)	8.5% (4.6, 12.5)
Dyslipidemia	0.86 (0.43, 1.22)	-13.5% (-27.2, 14.2)
Hypertension	0.95 (0.52, 1.74)	-1.9% (-22.3, 18.5)
Hypothyroidism	1.01 (0.71, 1.42)	0.0% (-2.0, 2.1)
Diabetes mellitus	2.03 (1.48, 2.79)	21.1% (11.8, 30.4)
Metabolic syndrome	1.43 (1.05, 1.95)	10.5% (1.6, 19.3)
<b>No cirrhosis</b>		
Obesity	1.55 (1.30, 1.86)	12.0% (6.9, 17.2)
Dyslipidemia	1.02 (0.73, 1.43)	1.5% (-24.2, 27.3)
Hypertension	1.14 (0.74, 1.76)	10.2% (-21.4, 41.7)
Hypothyroidism	1.01 (0.79, 1.30)	0.1% (-2.6, 2.9)
Diabetes mellitus	2.04 (1.65, 2.51)	36.7% (27.3, 46.1)
Metabolic syndrome	1.68 (1.36, 2.06)	28.3% (18.1, 38.6)

Les modèles ont été ajustés en fonction de l'âge, du sexe, de la race, du tabagisme, de la région géographique et de la double inscription Medicare/Medicaid. Abréviations : HCC, carcinome hépatocellulaire ; NAFLD, stéatose hépatique non alcoolique ; FAP, fraction de risque attribuable à la population.

**4.7. Le diabète, l'obésité et le syndrome métabolique :**

En dehors du syndrome métabolique et de la NASH, le DT2 et l'obésité constituent des facteurs de risque indépendants du CHC (4,49,51,52). Dans notre série, 17% des cas étaient diabétiques type 2 ceci concorde avec la série de Bahri et al. qui rapporte un taux de 18% (20) mais les autres séries européennes et nord-américaines rapportent des taux plus élevés (Tableau XXVII). Parmi nos patients diabétiques, 8% avaient en plus du diabète une HTA et une obésité/surpoids.

Plusieurs études ont objectivé que le diabète augmente de 2 à 3 fois le risque de CHC (49-52). Dans leur étude, Lai et al. ont rapporté qu'en absence de toute hépatopathie sous-jacente, le diabète confère 3 fois plus de risque de CHC par rapport aux patients non diabétiques (52). Selon la même étude, l'association de diabète avec une hépatopathie chronique sous-jacente, virale ou autre, avait un effet synergétique sur le risque de CHC (52) (Tableau XXVIII).

Dans le cadre du CHC, les études ont estimé que l'obésité augmente le risque de CHC de 2-3 fois sans autre facteur associé (49-51). Une méta-analyse a estimé que le risque relatif de CHC était de 17% en cas de surpoids et de 89% si obésité avec une moyenne de 24% plus de risque pour chaque 5 kg/m<sup>2</sup> de l'IMC (51). L'association de l'obésité avec d'autres facteurs de risque a un effet synergétique sur le risque de CHC (51).

Dans notre série, 11% de nos patients avaient une obésité ce qui est comparable à la série de Goutté et al. (10%) mais diminué par rapport aux séries de De Lope et al. et De Turcanu et al. rapportant 33.1% et 33.4% d'obésité, respectivement(21,25,32) (Tableau XXVII).

Le syndrome métabolique est défini par l'association d'un excès de la graisse abdominale, du diabète, de l'hypertension et d'une dyslipidémie. Une méta-analyse en 2014 a estimé que ce syndrome confère 81% plus de risque de CHC (49). Aucune donnée n'est disponible sur la présence de ce syndrome ni dans notre série ni dans les séries de la littérature.

**Tableau XXVII: Comparaison des prévalences de DT2, HTA et L'obésité dans notre série avec la littérature**

Série	Diabète (%)	Obésité (%)	HTA (%)
Notre série	17	11	18
Hassan-Kadle et al. (36)	4,5	-	-
Fenoglio et al.(33)	8,2	-	-
Diallo et al.(28)	8,3	4,8	-
Firwana et al.(19)	9,5	-	8,8
Bahri et al.(20)	18	-	-
Goutté et al.(21)	32,4	10	39,4
Shaaban et al.(37)	30,6	-	-
De Lope et al.(25)	37	33,1	44,8
Elmoghazy et al.(39)	38	-	32
Musunuri et al. ((30)	44,2	-	32,4
Mansoor et al.(31)	40,6	-	-
Turcanu et al.(32)	46,1	34,7	-
Schutte et al.(23)	52	-	25,51

**Tableau XXVIII : L'incidence de CHC liée au diabète et aux hépatopathies chroniques de 2000 à 2013.(52)**

Variables		Incidence**	Taux d'Incidence ratio (95% confidence interval)
Diabète	Hépatopathies chroniques*		
Non	Non	3.3	1 (référence)
Non	Oui	29.2	8.85 (8.68-9.02)
Oui	Non	12.8	3.87 (3.77-3.97)
Oui	Oui	63.5	19.2 (18.7-19.8)

\*\*Incidence: par 10 000 personne-années.

\*Hépatopathies chroniques incluent la cirrhose, l'hépatite B, l'hépatite C, l'hépatite alcoolique et autres.

**4.8. Les aflatoxines :**

L'Aflatoxine B1 est une mycotoxine sécrétée par les champignons *Aspergillus flavus* et *parasiticus* qui contamine les légumes et les céréales dans les climats tropicaux (16,43). Elle est classée carcinogène de classe 1 selon le centre international de recherche sur le cancer (53). Les métabolites des aflatoxines s'intègrent dans l'ADN de l'hôte et induit plusieurs mutations dont la plus importante est celle du gène TP53 qui code pour le p53 suppresseur de tumeur (4,43,54).

Il est estimé que les régions de l'Afrique Subsaharienne, l'Asie de l'Est et la Chine ont les prévalences les plus élevées de CHC liées à l'exposition aux aflatoxines (2,43). En Egypte et en Afrique du Nord, il est suggéré que l'aflatoxine joue probablement un rôle important dans l'incidence de CHC cependant ce facteur est généralement négligé et rarement étudié (16).

Plusieurs études ont objectivé un effet synergétique entre l'exposition à l'Aflatoxine B1 et l'infection par VHB sur le risque de CHC ce qui peut expliquer la prévalence élevée et l'âge jeune de survenue dans certaines régions (2,5,49).

Dans notre série, il n'y avait aucune information sur l'exposition aux aflatoxines dans les dossiers de nos patients. Ainsi, plus d'études sont nécessaires afin d'étudier l'impact des aflatoxines dans notre contexte marocain et leur interaction avec les facteurs de risque déjà connus.

**4.9. Autres facteurs :**

**a. Coinfection VIH avec VHB ou VHC :**

L'infection par le VIH s'est rapidement transformée d'une infection fatale à une maladie plutôt chronique avec l'avènement des traitements antirétroviraux. Avec cette amélioration de survie, les patients infectés par le VIH vivent assez longtemps pour développer d'autres comorbidités tels la fibrose hépatique, la cirrhose et le CHC. Les études ont démontré que le VIH accélère la progression de la cirrhose et du CHC surtout en cas de coinfection VIH/VHB ou VIH/VHC (55,56). Ces coinfections sont assez fréquentes vu qu'ils partagent presque les mêmes moyens de transmission (sexuelle/ maternofoetale/ contact avec le sang infecté...) ; L'OMS estime que parmi les 36.7 millions personnes atteints par VIH en 2015, 2.7 millions avaient une



infection chronique par le VHB concentrés surtout en Afrique Sub-saharienne et 2.3 millions avaient une infection chronique HVC présents surtout en Europe de l'Est et en Asie (57).

Aucun de nos patients n'avaient une infection VIH, cependant dans les séries de Tachi et al., de Hassan-Kadle et al., de De Lope et al. et de Diallo et al. 7.4%, 5.6%,1.9% et 0.9% (coinfection avec VHC) des cas avaient une infection VIH associée, respectivement (25,27,28,36).

***b. Les autres hépatopathies chroniques :***

Les autres maladies hépatiques chroniques soit auto-immunes, génétiques ou métaboliques, peuvent évoluer en cirrhoses et éventuellement en CHC mais le pourcentage de CHC qui y sont liées ne dépassent pas 5-10% au monde. Dans notre série, 2% de CHC sur cirrhose étaient post-CBP et 1% étaient sur Overlap syndrome (association de CBP et d'HAI). Des taux plus faibles ont été rapportés dans la littérature (Tableau XXV).

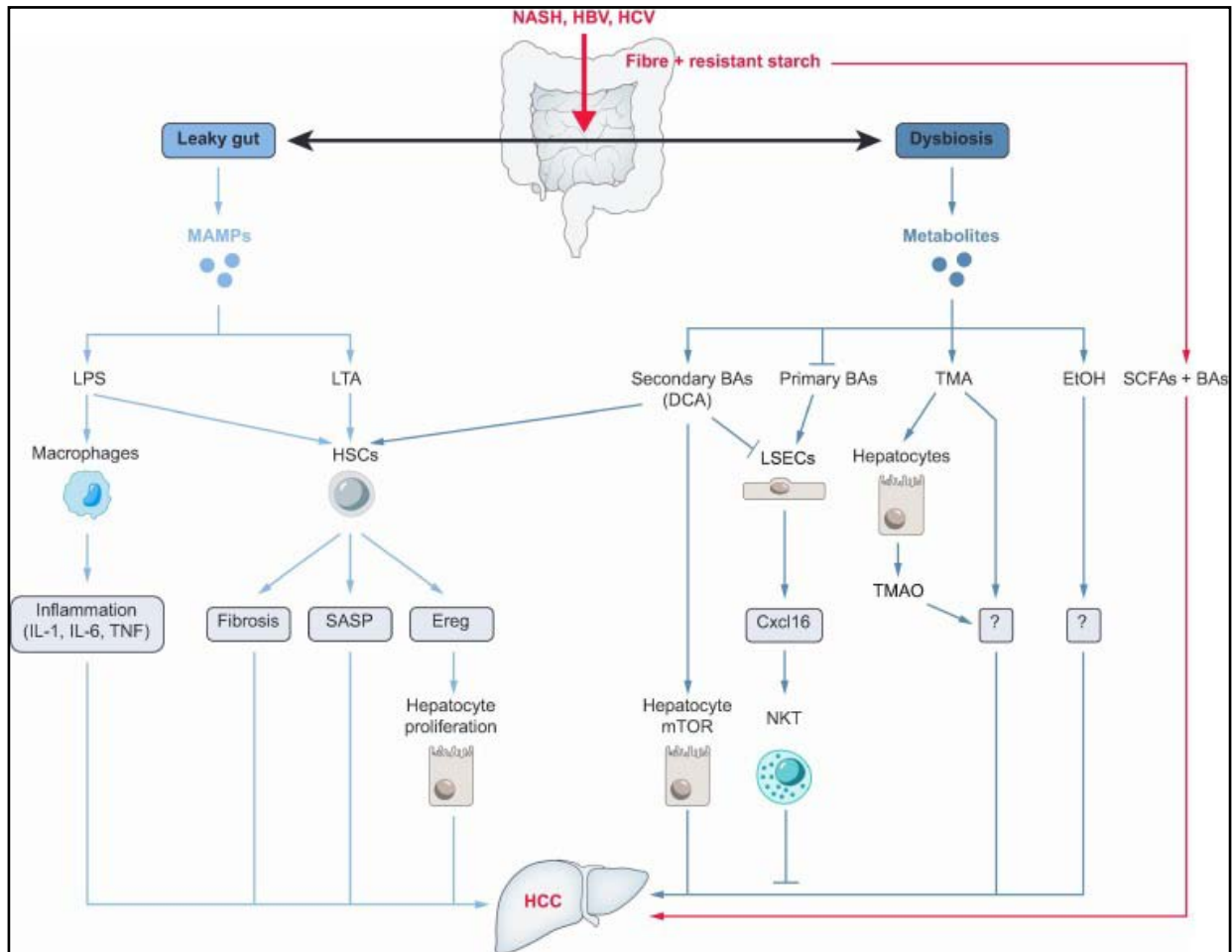
La cholangite sclérosante primitive est une maladie hépatique auto-immune responsable d'une destruction des canaux biliaires intra-hépatiques avec inflammation chronique du foie évoluant vers la fibrose et dans plus que la moitié des cas vers la cirrhose hépatique. Une méta-analyse récente a objectivé que l'incidence globale de CHC sur une CBP avec ou sans cirrhose était de 4.17 sur 1000 personne-année (95% IC 3.17-5.47) avec l'incidence la plus élevée en cas de cirrhose post-CBP de 15.7 par 1000 personne-année (95% IC 8.73-28.24) (58). Cette incidence est moindre que l'incidence de CHC sur cirrhose post hépatite virale B ou C mais supérieure à celle du CHC sur cirrhose secondaire à l'hépatite auto-immune (10.7 par 1000 personne-année) (58).

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie inflammatoire chronique du foie d'étiologie inconnue. C'est une maladie rare avec une prévalence de 11-25/100,000 personnes à prédominance féminine. Une revue récente regroupant 11 études a objectivé que la prévalence de la cirrhose liée à l'HAI varie de 12 à 83% selon les régions géographiques et que l'incidence de CHC liée à l'HAI est de 5.1 à 6%. Ce qui est diminué par rapport aux autres étiologies (59).

L'hémochromatose héréditaire (HH) est la forme la plus fréquente des hémochromatoses (90%). Elle est à transmission autosomique récessive, secondaire à des mutations du gène régulateur hémostatique du fer (HFE) et responsable d'une surcharge avec dépôt du fer dans les différents organes (cœur, foie ...) (43). L'incidence de cirrhose en cas de HH est de 10-25% et l'incidence de CHC en cas de HH est estimée à 8-10% (43).

*c. Le microbiote intestinale :*

Les études récentes sur le microbiote intestinale ont révélé ses rôles dans plusieurs processus clés tels le métabolisme, l'inflammation et l'immunité ainsi que son implication dans plusieurs pathologies immunitaires, inflammatoires, dégénératives et néoplasiques tels le CHC ; La dysbiose intestinale, qui accompagne les maladies inflammatoires chroniques et la cirrhose, a été prouvé responsable de l'évolution de la fibrose hépatique ainsi qu'un rôle promoteur de développement de CHC (60) (Figure 50) . Cependant, et à ce jour, les preuves sur ce rôle promoteur de CHC n'ont été démontré que dans des études fonctionnelles chez des souris et des études cliniques sont en cours afin de prouver l'implication des profils microbiens sur le risque de CHC chez l'Homme (60).



**Figure 50 : Les mécanismes par lesquels le microbiote contribue à l'hépatocarcinogénèse :**

La dysbiose et le syndrome du « leaky gut » entraînent une exposition hépatique accrue aux métabolites bactériens et aux MAMPs qui déclenchent plusieurs voies d'inflammation et favorisent la fibrose, ce qui peut favoriser le développement du CHC (60)

Abréviations (BAs, bile acids /DCA, deoxycholic acid/ Ereg, epiregulin/ EtOH, ethanol/ HSCs, hepatic stellate cells/ LPS, lipopolysaccharide/ LSECs, liver sinusoidal cells/ LTA, lipoteichoic acid/ MAMPs, microbiota-associated molecular patterns/ NASH, non-alcoholic steatohepatiti/ NKT, natural killer T cell/ SASP, senescence-associated secretory phenotype/ SCFAs, short-chain fatty acids/ TLR, toll-like receptor/ TMA, trimethylamine/ TMAO, trimethylamine N-oxide)

## **5. Les facteurs protecteurs :**

Plusieurs études ont objectivé un effet protecteur indépendant du café, des statines, du metformine ou d'aspirine contre le développement du CHC (61-64). Cependant seuls les études sur la consommation du café ont prouvé un effet positif sur l'incidence du CHC ainsi que sur la mortalité et le risque de complications en cas d'hépatopathies chroniques (61). Ainsi, l'Association européenne pour l'étude du foie (EASL) recommande actuellement la consommation du café chez les patients atteints d'une hépatopathie chronique afin de diminuer le risque de CHC et des complications sans proposer de dose précise (4).

## **6. Les autres antécédents : (Tableau XXIX)**

**Tableau XXIX : Comparaison des autres antécédents de nos patients avec les séries de la littérature.**

Série	Autres antécédents (%)
Notre série	<ul style="list-style-type: none"><li>• FDRTV (85)</li><li>• Plantes médicinales (6)</li><li>• Ictère (2)</li><li>• BPCO (1)</li><li>• Cardiopathie (2)</li><li>• Autres tumeurs (2)</li></ul>
Firwana et al.(19)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tuberculose (3.4)</li><li>• Ictère (7.2)</li><li>• Asthme (3.4)</li></ul>
Musunuri et al.(30)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cardiopathie ischémique (8.5)</li><li>• Hypothyroïdie (2.9)</li><li>• AVC (3.8)</li><li>• MRC (3.2)</li><li>• BPCO (3.5)</li></ul>
Goutté et al. (21)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cardiopathie (16.5)</li></ul>
De Lope et al.(25)	<ul style="list-style-type: none"><li>• VIH (1.9)</li><li>• Autres tumeurs (17.4)</li></ul>
Turcanu et al.(32)	<ul style="list-style-type: none"><li>• FDRTV (70.8)</li><li>• Autres tumeurs (12.2)</li></ul>
Hassan-Kadle et al.(36)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tuberculose (11.6)</li><li>• VIH (5.6)</li><li>• Malaria (11.6)</li></ul>
Elmoghazy et al.(39)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cardiopathie ischémique (4)</li></ul>

Abréviations : FDRTV : Facteurs de risque de transmission virale, BPCO : Bronchopneumonie chronique obstructive, AVC : Accident vasculaire cérébrale, MRC : Maladie rénale chronique, VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

## **II. Diagnostic positif :**

### **1. Circonstances du diagnostic :**

Seulement le tiers (36%) des CHC dans notre série ont été diagnostiqués lors d'une surveillance. Ce pourcentage est moins que celui de la série de Firwan et al. (Maroc-Rabat) qui est presque le double (61.3%) mais plus important que ceux des séries de Vaz et al. (Suisse), Musunuri et al. (L'Inde) et de Turcanu et al. (Moldavie) qui sont de 26%, 7% et 5.2% respectivement (19,30,32,65).

Cependant, dans la majorité des cas (41%) le diagnostic de CHC était révélateur de cirrhose sous-jacente non connue. Musunuri et al. rapportent une proportion similaire en Inde avec 46.6% des cas et Vaz et al. en Suisse rapportent également une proportion de 30% des cas (30,65). Ceci reflète l'évolution insidieuse et grave de la cirrhose et qui reste non suffisamment exploré par les études et souligne l'intérêt de détection précoce de cirrhose et de développement de protocoles de diagnostic et pourquoi pas même de dépistage surtout chez les patients à haut risque (intoxication éthylique chronique, diabète, obésité, patients provenant d'un pays endémique au VHB u VHC).

Dans l'étude de Vaz et al. réalisée en Suisse portant sur 3473 cas de CHC et visant à déterminer les caractéristiques et le pronostic des CHC sur cirrhoses non connues, les patients où le CHC a été révélateur de cirrhose sous-jacente (30%) ont eu un CHC à un stade plus avancé au moment du diagnostic par rapport aux patients diagnostiqués sous surveillance ; Ils ont eu des tumeurs de plus grand taille, des tumeurs multi-nodulaires, plus de métastases à distance et plus de thrombose portale. De plus, ils ont eu une survie globale (SG) diminuée par rapport aux patients diagnostiqués sous surveillance mais relativement similaire à la survie des patients connus cirrhotiques mais non surveillés (65).

Dans notre série, le principal motif de consultation était la douleur abdominale (34%). Ceci concorde avec les autres séries tels Firwan et al. (25%), Musunuri et al. (24.4%) et Shaker et al. (66.3%)(19,30,38). Les autres motifs dans notre série ont été la distension abdominale (14%) puis l'hémorragie digestive (2%) et l'ictère (1%). Ces motifs ont également été rapportés par la littérature avec des proportions différentes et avec en plus l'asthénie et l'amaigrissement (19,27-30,32,38).

Dans notre série, le CHC a été révélée par une décompensation ascitiques dans 9% ; hémorragique dans 5% et ascitique dans 4%. Ainsi, toute décompensation chez un cirrhotique doit motiver une exploration du foie afin de chercher un CHC sous-jacent.

## **2. Les signes cliniques :**

L'apparition de signes cliniques est souvent témoin d'un stade avancé du CHC, d'où l'intérêt majeur du dépistage précoce au stade infraclinique chez les patients à risque.

Dans notre série 71% de nos patients, quel que soit la circonstance de diagnostic, ont eu au moins un symptôme au moment du diagnostic.

Les symptômes principaux dans notre série étaient la douleur abdominale dans 68% des cas, l'AEG dans 58% et la distension abdominale dans 43%. Ceci concorde avec les données de la littérature ; dans la série de Firwan et al. les symptômes ont été dominés par la douleur abdominale dans 25% suivi par l'ictère (5.2%) et l'asthénie (2.7%). Dans la série de Musunuri et al. les symptômes prédominants ont été la douleur abdominale (24.4%), la distension abdominale (24%) et l'AEG : anorexie (20%), amaigrissement (17.9%), asthénie (10.9%)(19,30). Dans la série de Shaker et al. la douleur abdominale a été également prédominante dans 66% des cas suivi par l'AEG ; l'asthénie (62.4%) et l'amaigrissement (43.6%)(38).

## Le carcinome hépatocellulaire : profil épidémiologique, diagnostique et thérapeutique.

En plus de la sensibilité de l'hypochondre droit (68%), d'autres signes physiques ont été fréquents chez nos patients ; On a noté une hépatomégalie (HP) dans 51% des cas, une ascite dans 45%, des signes d'hypertension portale (HTP) sous forme de splénomégalie dans 35% et un circulation veineuse collatérale dans 27% et un ictère dans 25%. Ci-dessous on trouvera un tableau comparatif entre les signes cliniques de notre série et des autres études de la littérature (Tableau XXX)

**Tableau XXX : Comparaison entre les signes cliniques de notre série et ceux de la littérature.**

Série	Signes cliniques (%)									
	DL de l'HCDt	AEG	HPM	Ascite	SPM	CVC	OMI	Ictère	HD	Pas de signes
Notre série	68	58	51	45	37	27	15	25		29
Firwan et al. (19)	42.5	36	32.7	19.5	19.5	11.5	9.5	13	--	61.3
Pratic et al. (29)	75	50	55	39.4	20	--	--	14.5	--	--
Musunuri et al. (30)	24.4	20	--	57	--	--	--	22.4	6.4	16.8
Turcanu et al. (32)	98	87.6	--	86.6	--	--	--	--	27	--
Tachi et al. (27)	74.2	76	--	43	--	--	30.4	45	8	--
Diallo et al. (28)	92	48.5	74	33	13	16	42	63	--	--
Shaker et al. (38)	66	43.6	--	36	--	--	49	26	14	50

-- : Non mentionné / Abréviations : DL : douleur/ HCDt : hypochondre droit/ AEG : altération de l'état général/ HPM : hépatomégalie/ SPM : splénomégalie/ CVC : circulation vasculaire collatérale/ OMI : œdème des membres inférieurs/ HD : Hémorragie digestive.



### **3. Les signes biologiques :**

#### **3.1. Les marqueurs tumoraux :**

La biologie joue un rôle important dans le diagnostic de CHC ainsi que dans l'évaluation pronostique de la tumeur et dans le bilan d'opérabilité du patient. Il n'existe actuellement aucun marqueur spécifique du CHC cependant multiples études moléculaires sont en cours afin d'identifier de nouveaux biomarqueurs plus spécifiques qui seront utilisés pour le diagnostic, pour l'évaluation pronostique et même pour la thérapeutique.

##### **a. L'Alpha-foetoprotéine (AFP) :**

L'AFP est une glycoprotéine produite par le foie et dosable dans le sang et est considéré un marqueur tumoral parce qu'un taux élevé peut être liée à un CHC(66). L'usage de l'AFP dans le diagnostic de CHC est controversé puisque sa sensibilité est jugée insuffisante pour la détection précoce des CHC ; le taux d'AFP augmente également dans les hépatites actives, la cirrhose sans CHC, et certaines tumeurs embryonnaires(66,67). Malgré cela, l'AFP reste le marqueur le plus utilisé dans le contexte de CHC vu son accessibilité, son coût faible et sa facilité de dosage. Par contre, le seuil diagnostique de l'AFP est toujours controversé(67,68).

Selon une revue récente de Cochrane incluant 373 études visant à évaluer le rôle de l'AFP et de l'échographie abdominale dans le diagnostic précoce de CHC, un taux d'AFP>20ng/ml avaient une sensibilité de 60% (95% IC 58%–62%)\_ce qui signifie que presque 40% des CHCs ne seront pas détectés\_ avec une spécificité de 84% (95% IC 82%–86%), et un taux d'AFP>200ng/ml avait une sensibilité de 36% (95% IC 31%–41%) et une spécificité de 99% (95% IC 98%–99%) contre une sensibilité de 96% (95% IC 88%–98%) et une spécificité de 85% (95% IC 73%–93%) si combinaison d'AFP>20ng/ml avec l'échographie abdominale (68). Dans leur revue, Zhang et al. rapportent qu'un seuil d'AFP>400ng/ml avait la meilleure sensibilité et spécificité dans le diagnostic de CHC, seul ou en association avec l'échographie, et qu'un taux de 20ng/ml doit être considéré pour la surveillance du CHC (67).

**Le carcinome hépatocellulaire : profil épidémiologique, diagnostique et thérapeutique.**

Dans notre série, 41% de nos patients avaient un taux d'AFP > 400 ng/ml. Les séries de Musunuri et al. et de Al-Naamani et de Turcanu et al. rapportent des proportions similaires avec 49%, 43,8% et 45,8% respectivement (30,32,40). Ce pourcentage a été diminué dans les séries de Firwan et al., De Lope et al., Sweed et al., Wang et Li et Shaker et al. dont les pourcentages sont respectivement 17.5%, 16.4%, 17.3%, 26.3% et 30.6% (19,25,26,34,38). La série de Diallo et al. a noté un pourcentage plus élevé avec 68.6% (28).

L'AFP n'est pas toujours sécrétée en cas de CHC. Dans notre série 27% des patients ont eu un taux normal d'AFP. Ceci concorde également avec les résultats des autres séries (Tableau XXXI).

**Tableau XXXI : Comparaison des taux d'AFP entre notre série et la littérature**

Série	Alpha-foetoprotéine (ng/ml)			
	Moyenne (± ET) (Min-Max)	<10 (%)	10-400 (%)	>400 (%)
<b>Notre série</b>	5487,9 ± 15362 (0,4- 100,000)	27	32	41
Firwan et al. (19)	--	--	--	17.5
Musunuri et al. (30)	353.3 (0.8-395444)	27.4	24	49
De lope et al. (25)	11 (0,8-380250)	59,7	24	16,4
Shaker et al. (38)	4513.57 ± 43336.96 (0.5- 1394000)	32.9	36.4	30.6
Turcanu et al. (32)	---	23.3	30.8	45.8
Diallo et al. (28)	--	12.2	19.2	68.6
Wang et al. (34)	---	73.7		26.3
Sweed et al. (26)	29	--	87	17.3
AlNaamani et al. (40)	--	56		43.8
Ekinci et al. (35)	62 (1-223169)	--	--	--
Tachi et al. (27)	12866 (0.54 to 750000)	--	--	--
Elmoghazy et al. (39)	1584.9 ± 3707.6 (1- 17117)	--	--	--

ET : écart-type/ Max : maximum/ Min : minimum

*b. Les autres marqueurs tumoraux :*

On a noté dans notre série que d'autres marqueurs tumoraux ont été élevés tels l'ACE, le CA19.9 et le CA125 en absence d'une autre tumeur concomitante (après un bilan étiologique exhaustif) sauf dans un cas qui a été suivi pour une tumeur rectale. Cependant ces marqueurs n'ont pas prouvé une meilleure sensibilité que l'AFP, seuls ou en association avec l'AFP, ni dans le diagnostic ni la surveillance de CHC (69). L'étude d'Edoo et al. rapportent que la sensibilité de l'AFP seule (63.3%) est supérieure aux sensibilités des associations AFP et CA19-9 (7.3%), AFP et ACE (7.6%), et AFP CA19-9 et ACE (2.5%) malgré que leurs spécificités (94.4%, 97.6% et 100% respectivement) soient meilleures que celle de l'AFP seule (80.8%)(69).

D'autres biomarqueurs ont été étudiés ou sont en cours de recherche pour le diagnostic précoce du CHC comprennent l'alpha-fœtoprotéine (AFP), la prothrombine des-gamma-carboxy (DCP), l'AFP glycosylée (AFP-L3), l'alpha-fucosidase et le glypican-3. L'EASL a qualifié ses biomarqueurs de sous-optimaux en terme de coût/efficacité dans le diagnostic précoce de CHC cependant ne recommande pas leur usage dans la surveillance de CHC chez les patients à haut risque (4).

Récemment, il est devenu possible de détecter certaines tumeurs solides tels le CHC dans le sang d'une manière non invasive par la biopsie liquide(70). Les tumeurs libèrent du contenu dans la circulation sanguine, comme les cellules tumorales circulantes (CTC), les acides nucléiques circulants (ADN ou ARN), les vésicules extracellulaires et les protéines, qui peuvent être isolés des fluides biologiques de patients atteints de CHC(70,71). Ces biomarqueurs circulants donnent l'accès au profil génétique des tumeurs et pourraient être utilisés à des fins diagnostiques ou pronostiques et les recherches sont en cours pour valider le potentiel de ces biomarqueurs dans le diagnostic précoce des CHC (70,71).

**3.2. Les anomalies fonctionnelles hépatiques :**

Le bilan hépatique en cas de CHC est souvent normal si la tumeur est de petite taille et le parenchyme hépatique est sain. Par contre, si la tumeur est de grande taille ou multifocale ou survenant sur un foie cirrhotique ou en cas de complications, des anomalies habituelles et non spécifiques du CHC peuvent être observés tels une cytolysse, une cholestase ou une hyperbilirubinémie.

Dans notre série, 44% de nos patients avaient une cholestase avec cytolysse, 15% une cytolysse isolée et 19% une cholestase isolée. Dans la série de Firwan et al. 42.9% des patients avaient une cytolysse et 24.5% avaient une cholestase(19). Dans la série de Musunuri et al., la cytolysse a été observé dans 45.1% pour les aspartate amino-transférase (ASAT) et 12.7% pour les alanine amino-transférases (ALAT)(30) tandis que la cholestase avec élévation des phosphatases alcalines (PAL) a été observé dans 49.3% des cas(30). Tachi et al. rapportent également une cytolysse dans 76.2% au dépend des ASAT et dans 66.7% au dépend des ALAT et une hyperbilirubinémie dans 55,5%(27). Diallo et al. rapportent dans leur série une cytolysse hépatique dans 93%, et une cholestase dans 38.9%(28).

Concernant l'insuffisance hépatocellulaire, 58% de nos cas avaient une hypoalbuminémie (<30g/l) et 50% avaient un TP diminué (<50%). Nos pourcentages sont plus importants que dans la série de Firwan et al. (Maroc) où 37,8% des cas avaient une hypoalbuminémie (<35g/L) et 20% des cas avaient un TP diminué (<55%) ainsi que la série de Diallo et al. (Sénégal) qui rapporte une hypoalbuminémie (<28g/l) chez 47.4% des cas et un TP diminué (<50%) chez 18.6%(19,28). Tachi et al. (Ghana) rapportent des proportions plus importantes avec 70% des cas avec une hypoalbuminémie sans données sur le TP sur cette série(27).

#### **4. Les signes radiologiques :**

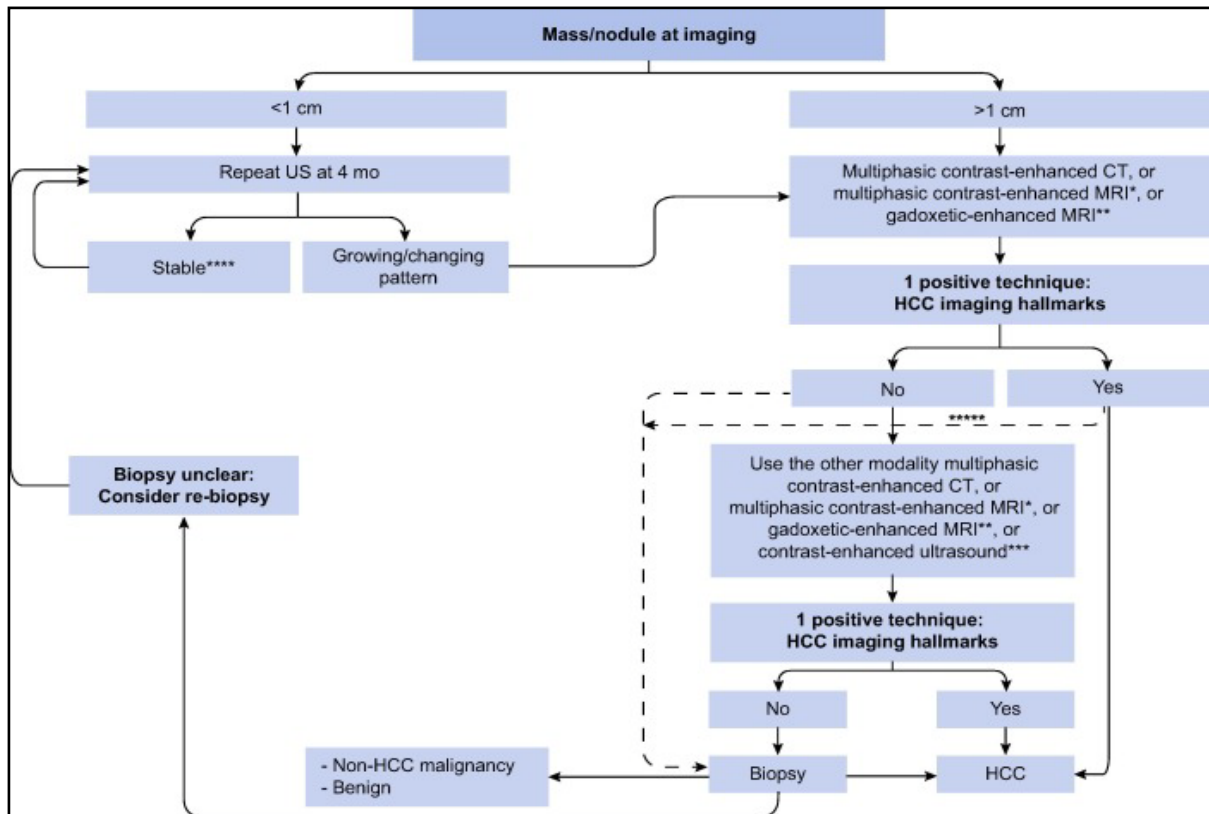
La radiologie joue un rôle incontournable dans le diagnostic non invasif de CHC. À la différence des autres tumeurs solides, le diagnostic du CHC peut être retenu et le traitement indiqué en se basant sur l'imagerie sans besoin de confirmation histologique. Ce diagnostic radiologique est souvent suffisant chez les patients cirrhotiques et le recours à la biopsie n'est indiqué que si l'aspect radiologique est atypique. Tandis que chez les patients non cirrhotiques, l'aspect radiologique n'est pas considéré suffisant pour le diagnostic de CHC et la biopsie est indispensable pour le confirmer(4,6).

Ainsi, plusieurs sociétés savantes ont proposé des algorithmes basés sur l'imagerie afin de standardiser la surveillance, le diagnostic, l'évaluation pronostique et la prise en charge thérapeutique du CHC. L'EASL dans ses recommandations de 2018 a adopté les critères de Barcelone (BCLC) pour retenir le diagnostic de CHC (4). Son algorithme commence par la découverte d'un nodule chez un patient cirrhotique. Si ce nodule est <1cm, un suivi par échographie est indiqué tous les 3-4 mois et si son aspect reste stable avec un recul d'un an, le retour à la surveillance habituelle est permis (tous les 6 mois). Si le nodule est d'emblée >1cm, ou s'il augmente de taille, une imagerie triphasique avec produit de contraste est indiquée en première intention (par TDM ou IRM) et si l'examen est non concluant, un deuxième examen est indiqué, anciennement limité à une TDM ou une IRM, actuellement inclue également l'échographie de contraste. Si les deux résultats sont non concluants, une biopsie est finalement indiquée (Figure 51)(4).

L'Association Américaine pour l'étude des maladies du foie (AASLD) a adopté le Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) lors de sa dernière actualisation en 2018. Son algorithme commence également par un nodule découvert lors d'une surveillance et dépend de sa taille (< ou >= 1cm) (Figure 52)(6). La conduite après dépend de la classification LI-RADS des nodules qui distingue 6 classes avec un risque croissant de malignité :

- LR-1 certainement bénin (0% de risque de CHC)
- LR-2 probablement bénin (13% de risque de CHC)

- LR-3 probabilité intermédiaire de malignité (38% de risque de CHC)
- LR-4 CHC probable (74% de risque de CHC)
- LR-5 CHC confirmé (94% de risque de CHC)
- LR-M Malin probable ou confirmé (93% de malignité non spécifique de CHC et 36% de risque de CHC)(72).



**Figure 51: L'algorithme de surveillance et de diagnostic de l'EASL chez les patients cirrhotiques(4)**

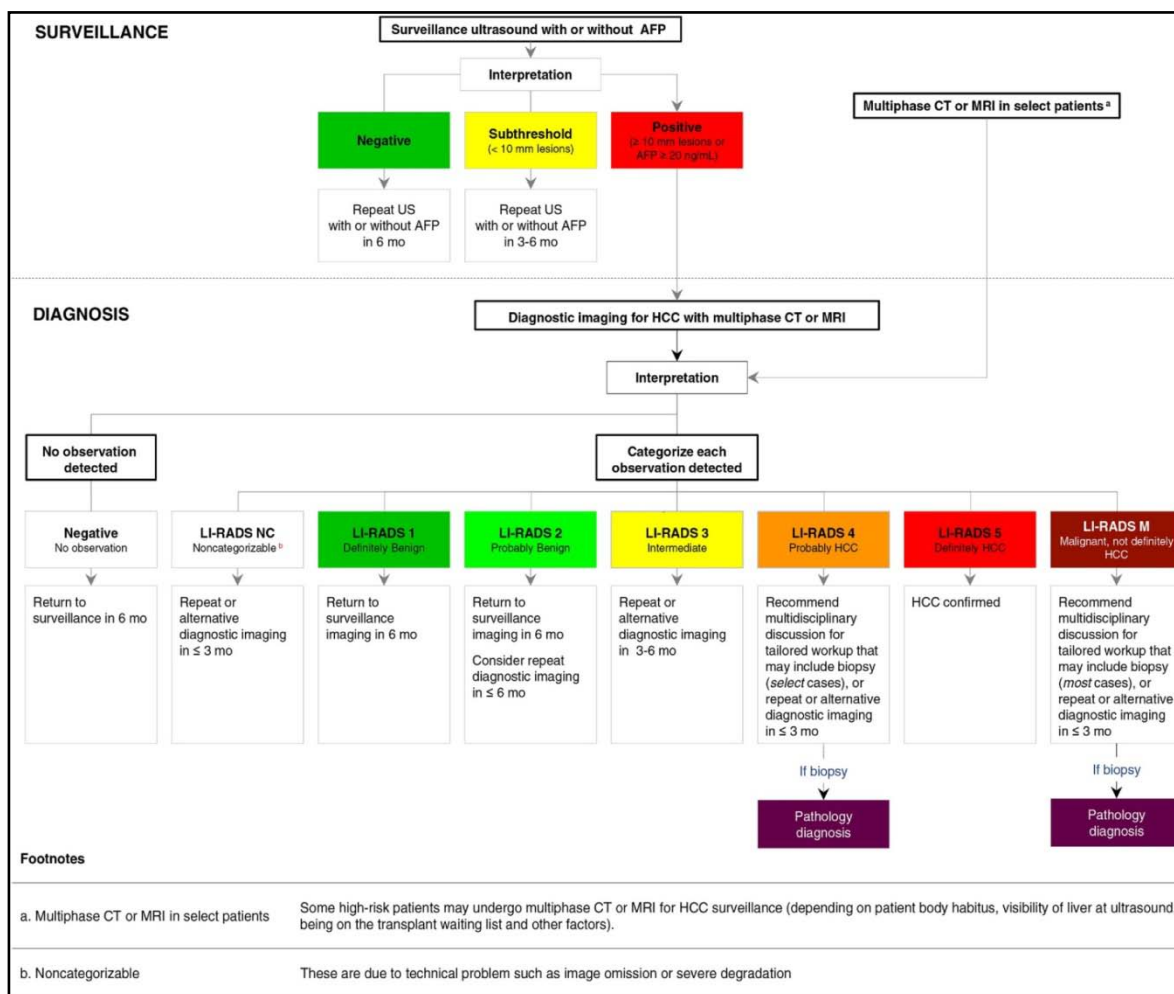
\*Utilisant des agents de contraste IRM extracellulaires ou du gadobenate dimeglumine.

\*\*En utilisant les critères diagnostiques suivants : rehaussement de la phase artérielle (APHE) et lavage au temps de la veine porte.

\*\*\*En utilisant les critères diagnostiques suivants : rehaussement de la phase artérielle (APHE) et lavage léger après 60 s.

\*\*\*\*La lésion <1cm stable pendant 12 mois (trois contrôles après quatre mois) peut être ramenée à une surveillance régulière de six mois.

\*\*\*\*\*Facultatif pour les programmes en centre.



**Figure 52 : L’algorithme de surveillance et de diagnostic de l’AASLD chez les patients cirrhotiques(6)**

Abréviations : AFP, alpha-fœtoprotéine/ US, échographie/ mo, mois/ CT, tomographie par ordinateur/ IRM, imagerie par résonance magnétique/ LI-RADS, Liver Imaging Reporting and Data System/ NC, non catégorisable/ M, malignité (pas nécessairement HCC)

† Celles-ci sont dues à un problème technique tel qu'une omission d'image ou une dégradation grave.

#### **4.1. L’échographie abdominale :**

L’échographie abdominale est considéré l’examen de choix de dépistage du CHC chez les patients cirrhotiques et à haut risque(73). Cela est due à sa disponibilité, son caractère non invasif, son coût relativement faible, sa capacité de détecter les complications infra-cliniques de

cirrhose (ascite ou thrombose portale) et sa sensibilité acceptable dans la détection du CHC varie entre 60–80% avec une spécificité de 90% qui reste supérieure à celle des marqueurs biologiques(68,74).

Cependant, sa performance peut être limitée, par exemple dans la détection des nodules <1cm, vu certains facteurs techniques ; tels son caractère opérateur dépendant, la qualité des échographes, autres (obésité, déformation de la paroi thoracique ou gaz intestinaux). Pour ces raisons, elle est considérée insuffisante pour le diagnostic non invasif du CHC et une meilleure caractérisation est recommandée par une imagerie multiphasique (TDM ou IRM).

L'aspect du CHC en échographie mode-B est généralement nodulaire, parfois infiltrant, et varie selon la taille de la tumeur. Il peut être hyperéchogène (12–38%) ou hypoéchogène (23–54%,) ou en mosaïque (17–38%). Pour les nodules <1cm, l'aspect est soit isoéchogène ou hypoéchogène(73).

Dans notre série, l'échographie abdominale a été réalisée chez 71% de nos patients. La majorité des nodules étaient uniques (41 patients, 58%) et isoéchogènes (34 cas, 48%). Une thrombose portale était détectée chez 16 patients (23% des cas) et l'ascite chez 31 patients (43% des cas).

L'échographie de contraste est un examen récent qui a offert la possibilité de coupler l'échographie conventionnelle à la possibilité d'étude de la cinétique vasculaire de la tumeur après injection d'un produit de contraste. L'aspect habituel est un hyper-rehaussement à la phase artérielle avec léger lavage commençant > 60 s après l'injection(73,75). Cependant, son usage dans le diagnostic de CHC était longtemps discutable vu le risque de diagnostic différentiel avec le cholangiocarcinome qui peut mimer la cinétique vasculaire du CHC. Une autre limitation de cet examen est l'impossibilité de l'étude de la totalité du foie vu la brièveté du rehaussement/lavage après l'injection donc l'exploration est souvent limitée à l'étude d'un nodule ou d'une masse à la fois(75). Pour ces raisons, l'EASL ne recommande cet examen qu'en deuxième intention après une TDM ou une IRM non concluante (Figure 51)(4).



**4.2. L'imagerie multiphasique (TDM ou IRM) :**

La TDM et l'IRM avec injection de produit de contraste sont les deux examens de référence du diagnostic du CHC. Selon presque tous les guidelines actuelles, la découverte d'un nodule de diamètre supérieur ou égale à 1cm sur une échographie de surveillance nécessite un complément par imagerie multiphasique (TDM ou IRM) avec études aux 3 temps vasculaire (Figures 51 et 52)(4,6).

L'IRM semble avoir une meilleure sensibilité que la TDM dans la détection et la caractérisation des nodules hépatiques (notamment dans la distinction des nodules de régénération des nodules dysplasiques et cancéreux) cependant ils ont la même spécificité de 85-100%. Cette différence de sensibilité varie selon la taille du CHC ; L'IRM est plus performante que la TDM dans le diagnostic des nodules de taille inférieure à 2cm (sensibilité de 62% de l'IRM contre 48% de la TDM) alors que leurs sensibilités sont comparables pour les lésions de taille supérieure ou égale à 2cm (95% de l'IRM et 92% de la TDM)(4,72,76-78). De plus plusieurs études prospectives ont rapporté que l'utilisation de produits de contraste hépatospécifiques en IRM, à savoir le Gadoxétate disodique et Gadobénate diméglumine, augmente davantage sa sensibilité de 5 à 10 %(78).

**a. Les aspects radiologiques de CHC :**

La forme nodulaire est la forme la plus fréquente du CHC ; avant l'injection du produit de contraste, le CHC est souvent un nodule iso ou hypo dense rarement hyperdense sur la TDM. En IRM, le CHC est souvent hypointense en T1 et hyperintense en T2 mais son intensité est variable selon sa taille et sa différenciation (Tableau XXIX)(79).

L'aspect le plus évocateur du CHC est un nodule hypervascularisé au temps artériel précoce (wash-in : hyperdense ou hyperintense) avec lavage (wash-out : hypodense ou hypointense) à la phase portale ou à la phase tardive par rapport au parenchyme non-tumoral(72) (Tableau XXXII). Un autre aspect évocateur de CHC est la présence d'une capsule ou d'une pseudo-capsule rehaussée en temps portal et surtout en temps tardif (présente dans 70% des CHC). Elle a une spécificité de 86-96% pour le CHC et permet de le distinguer des nodules dysplasiques et de régénération(72).

L'invasion vasculaire est aussi fréquente dans les CHC de grande taille ou de haut grade ; une thrombose portale est présente dans 44–62% des cas de CHC et peut être soit d'origine tumorale (thrombus tissulaire en continuité avec la tumeur) ou non tumorale(74).

Les autres critères auxiliaires spécifiques du CHC sont :

- “Capsule” non rehaussée
- Aspect de nodule dans un nodule
- Aspect en mosaïque
- Contenus hématiques au sein de la masse
- Charge graisseuse intra-lésionnelle, plus importante que dans le foie adjacent(74,80)

Cependant, comme observé dans notre série, il est estimé que dans 40% des cas, le CHC peut avoir des aspects atypiques en imagerie qui posent des problèmes de diagnostic différentiel avec d'autres tumeurs hépatique bénignes ou malignes et qui nécessitent souvent soit une deuxième modalité d'imagerie ou une confirmation histologique.

Ces aspects incluent mais ne sont pas limités au suivant :

- Des nodules hypervasculaires sans lavage (diagnostic différentiel avec l'hyperplasie nodulaire focale, l'hémangiome, l'adénome hépatique, des métastases hypervasculaires)
- Des nodules hypovasculaires (souvent des métastases, 10% des CHC)
- Les formes infiltrantes (hyporehaussement ou rehaussement nodulaire en temps artériel et rehaussement hétérogène sur phases de contraste retardées, et sur IRM, ils ont un aspect variable mais homogène avec hypointensité en T1 et hyper intensité en T2).
- Les nodules de petite taille(74).

Il est estimé que presque 20% des CHC occurrent sur un foie non cirrhotique. Ces tumeurs sont en général de plus grande taille par rapport aux CHC sur cirrhoses au moment du diagnostic dû probablement au manque de surveillance(74,75). L'aspect habituel est une masse

**Le carcinome hépatocellulaire : profil épidémiologique, diagnostique et thérapeutique.**

unique et volumineuse (>5cm) avec de la nécrose et de la graisse intratumorale donnant une architecture inhomogène reflétant la progression lente de la tumeur. La cinétique vasculaire classique du CHC est souvent respecté (wash-in/wash-out)(74,75). Malgré leur stade avancé au moment du diagnostic, les patients avec un CHC sur foie non cirrhotique ont une meilleure survie très probablement liée à la fonction hépatique préservée (au contraire du foie cirrhotique).

**Tableau XXXII: Tableau montrant l'aspect des différents nodules en comparaison avec le CHC sur TDM et IRM. (Modifié à partir de (79))**

Type de nodules	TDM spontané	IRM spontané (séquences)			TDM/IRM après injection	
		T1	T2	Diffusion	P. artérielle	P. Veineuse
Nodule de cirrhose	Iso	Iso parfois hyper	Iso parfois hypo	Iso parfois hypo	Iso	Iso parfois hypo
Nodule dysplasique de bas grade	Iso ou hyper parfois hypo	Hyper ou iso	Iso ou hypo, jamais hyper	Iso ou hypo, jamais hyper	Iso ou hypo	Iso ou hypo
Nodule dysplasique de haut grade	Iso ou hyper parfois hypo	Hyper ou iso	Iso ou hypo, jamais hyper	Iso ou hypo, jamais hyper	Iso ou hypo, rarement hyper	Iso ou hypo
CHC précoce	Iso parfois hypo	Hyper ou iso	Iso, hypo ou hyper	Iso ou hypo, parfois hyper	Iso ou hypo	Iso ou hypo
CHC avancé	Iso ou hypo, parfois hyper	Hyper ou iso ou hypo	Iso, hypo ou hyper	Iso, hypo ou hyper	Typiquement hyper	Typiquement hypo

Hyper = hyperdense ou hyperintense, hypo = hypodense ou hypointense, et iso = isodense ou iso-intense à la TDM et IRM, respectivement, P. : Phase.

**b. Les caractéristiques radiologiques des CHC dans notre série et comparaison avec la littérature :**

Dans notre série 87% des patients ont bénéficiés d'une TDM et 49% ont bénéficiés d'une IRM, dont 37% ont bénéficiés des deux examens. Dans la série pakistanaise de Mansoor et al., la TDM était également l'examen le plus demandé avec 82.7% alors que l'IRM n'est demandée que chez 6.5% des patients, également dans la série de Turcanu et al. (Moldavie), la TDM était demandé dans 46%, l'IRM dans 26% et les deux examens dans 28% des cas(31,32).

Chez nos patients, Le foie sous-jacent était cirrhotique dans 87% des cas.

La localisation la plus fréquente de CHC dans notre série était lobaire droite (80%). Cette localisation était également la plus fréquente dans la série de Musunuri et al. (51.2%), de Schütte et al. (43%) et de Shaker et al. (75%) (23,30,38).

La forme de CHC la plus fréquente dans notre série était un nodule unique (57%) suivi par la forme multinodulaire dans 29% des cas. Cela correspond aux données de De Iope et al., de Wang et al. et de Fenoglio et al. où 56%, 61.5% et 47.7% des CHC étaient monodulaires respectivement et 33%, 31.3% et 24.3% étaient multinodulaires, respectivement(25,33,34). Ces résultats diffèrent des données de Musunuri et al. et de Schütte et al. où la forme multinodulaire était la plus fréquente (55% et 60.3% respectivement) alors que la monodulaire ne représentait que 33% et 39.7% respectivement(23,30). Dans la série de Mansoor et al. les deux formes mono- et multinodulaire avaient des pourcentages similaires (50.4% et 49.6% respectivement)(31).

La majorité des nodules dans notre série avaient un diamètre supérieur à 5 cm (58%). Ceci correspond aux données de Musunuri et al., de Wang et al. et de Mansoor et al. où 60.5%, 53% et 41% avaient un diamètre supérieur à 5 cm(23,30,31). La moyenne de diamètre dans notre série est de 7 cm et s'approche des résultats de Musunuri et al. (7.5cm), de Schütte et al (7.5 cm) et de Diallo et al. (6.5 cm)(23,28,30). D'autres séries ont rapporté des résultats différents de 5 cm selon Farah et al. et 5.9 cm selon Turcanu et al (24,32).

Cela souligne que la majorité des CHC ont été diagnostiqués à un stade évolué et révèle le retard de diagnostic des patients avec CHC dans notre contexte, ainsi que dans d'autres pays, malgré la surveillance mise en place d'où la nécessité d'améliorer des protocoles de dépistage et de diagnostic précoce de CHC surtout chez les patients avec des facteurs de risque évidents.

La série de Yang a objectivé que le diamètre moyen des nodules était plus petit en Egypte (5cm) que dans les autres pays africains (8cm) ; cette différence est probablement liée au taux élevé de surveillance cirrhotique en Egypte et donc de diagnostic précoce par rapport aux autres pays de l'Afrique cependant l'absence de données sur le diamètre des nodules dans 62% des cas de ces pays limite les résultats de cette série.

Sur la TDM et en contraste spontanée, la majorité des nodules avaient un aspect hypodense ou isodense. Sur l'IRM et avant l'injection du gadolinium, les nodules étaient souvent en hyposignal T1 et en hypersignal T2 (29% de nos patients). Ceci correspond aux données de la littérature.

La cinétique vasculaire était typique dans 86% de nos cas tous moyens d'imagerie confondus.

La thrombose veineuse portale (TVP) était présente chez 24% de nos patients. Ceci correspond aux données de la série de Wang et al. avec 25% de TVP (34). Des pourcentages plus importants sont rapportés par la littérature avec 45.7% d'invasion vasculaire dans la série de Musunuri et al., 41% selon Diallo et al. et 30% selon Schütte et al.(23,28,30). Cependant la série de De lope et al. rapporte une proportion diminuée de 18% de TVP(25).

Les adénopathies (ADP) locorégionales étaient présentes dans 23% des cas, constituant ainsi le site le plus fréquent de métastases dans notre série. Ce pourcentage est plus élevé que la série de Schütte et al. où les ADP étaient présentes dans 10.3%(23).

Le tableau XXXIII compare les aspects radiologiques du CHC dans notre série avec la littérature.

**Tableau XXXIII : Comparaison des aspects radiologiques des CHC de nos patient avec les autres séries**

Série	Caractéristiques des nodules (%)															
	Siège			Nombre			Taille en cm				Cinétique vasculaire typique	TVP	Signes d'HTP			Métastases
	Dt.	Gch.	Bil.	1	2-3	>3	<2	2-5	>5	M			Ascite	HTP	SPM	
Notre série	80	12	8	57	14	29	14	28	58	7	86	24	31	17	27	36
Firwan et al.(19)	-	-	-	51	37	12	-	-	-		-	-	23	13	24	-
Musunuri et al. (30)	51	16	32	33	12	55	6	34	61	7.5	-	46	-	-	-	22
Mansoor et al. (31)	-	-	-	50	12	38	16	43	41	-	-	-	-	-	-	-
Schütte et al. (23)	43	18	37	40	-	60	-	-	-	7.6	22	30	-	-	-	24
De lope et al. (25)	-	-	-	56	11	33	15	31	10	-	-	18	-	-	-	8

**Le carcinome hépatocellulaire : profil épidémiologique, diagnostique et thérapeutique.**

Fenoglio et al. (33)	-	-	-	48	21	24	-	-	-	-	-	11	27	-	-	7
Wang et al. (34)	-	-	-	62	7	31	47		53	-	-	25	-	-	-	-
Ekinci et al. (35)	-	-	-	65	35		-	-	-	-	-	7	-	-	-	5
Diallo et al. (28)	-	-	-	44	9	26	-	-	-	6.5	-	41	45	-	-	13
Shaaban et al. (37)	-	-	-	33	61		-	-	-	-	-	-	-	-	-	38
El moghazy et al. (39)	-	-	-	46	54		-	-	-	5.1	-	30	-	-	-	26
Shaker et al. (38)	75	16	10	62	20	18	-	-	-	-	-	14	-	-	-	-
Al-Naamani et al. (40)	-	-	-	49	13	38	14	38	32	-	-	-	-	-	-	-

Abbréviations : Dt. : Droit, Gch. : Gauche, Bil. : Bilobaire, M : Médiane.

## **5. Les données histologiques :**

Malgré que les algorithmes diagnostiques actuels de CHC favorisent le diagnostic non invasif par l'imagerie, l'histologie reste le gold standard dans le diagnostic du CHC surtout quand l'imagerie ne permet pas de retenir le diagnostic (aspect radiologique atypique ou si le foie sous-jacent est non cirrhotique).

Dans notre série, l'histologie était nécessaire au diagnostic dans seulement 10% des cas.

La gradation histologique des CHC se fait le plus souvent selon les critères d'Edmondson-Steiner qui divise CHC en quatre grades basés sur les caractéristiques cytologiques, le grade 1 étant le mieux différencié (81). Une autre gradation est suggérée par l'OMS (2019) qui combine des caractéristiques architecturales et nucléaires et distingue trois grades histologiques (bien, moyennement et peu différencié) (82) (Figure 53). La majorité soit 5% des CHC de notre série étaient de grade 1 de l'OMS (bien différenciés) tandis que 3% étaient de grade 2 (moyennement différenciés) et non précisé dans 2% des cas. Ceci ne correspond pas aux données de la littérature ; dans les séries de Schütte et al., de Shaker et al et de Sweed et al. le grade 2 était le prédominant dans 50%, 45% et 70% des cas, respectivement(23,26,38).

Un CHC fibrolamellaire était diagnostiqué chez 2 patients mais les sous-types des autres tumeurs de notre série n'étaient pas précisés. Selon la littérature, les sous-types spécifiques représentent presque 35% des CHC et incluent, en plus du CHC fibrolamellaire, les stéato-hépatitiques, sarcomatoides, à cellules claires, macro trabéculaires-massifs, squirreux, chromophobes et riches en neutrophiles et lymphocytes (83) (Figure 54). Chaque sous-type est caractérisé par un profil clinicopathologique distinct dont l'intégration dans la décision thérapeutique permettra de proposer des thérapies spécifiques et personnalisées aux patients(83).



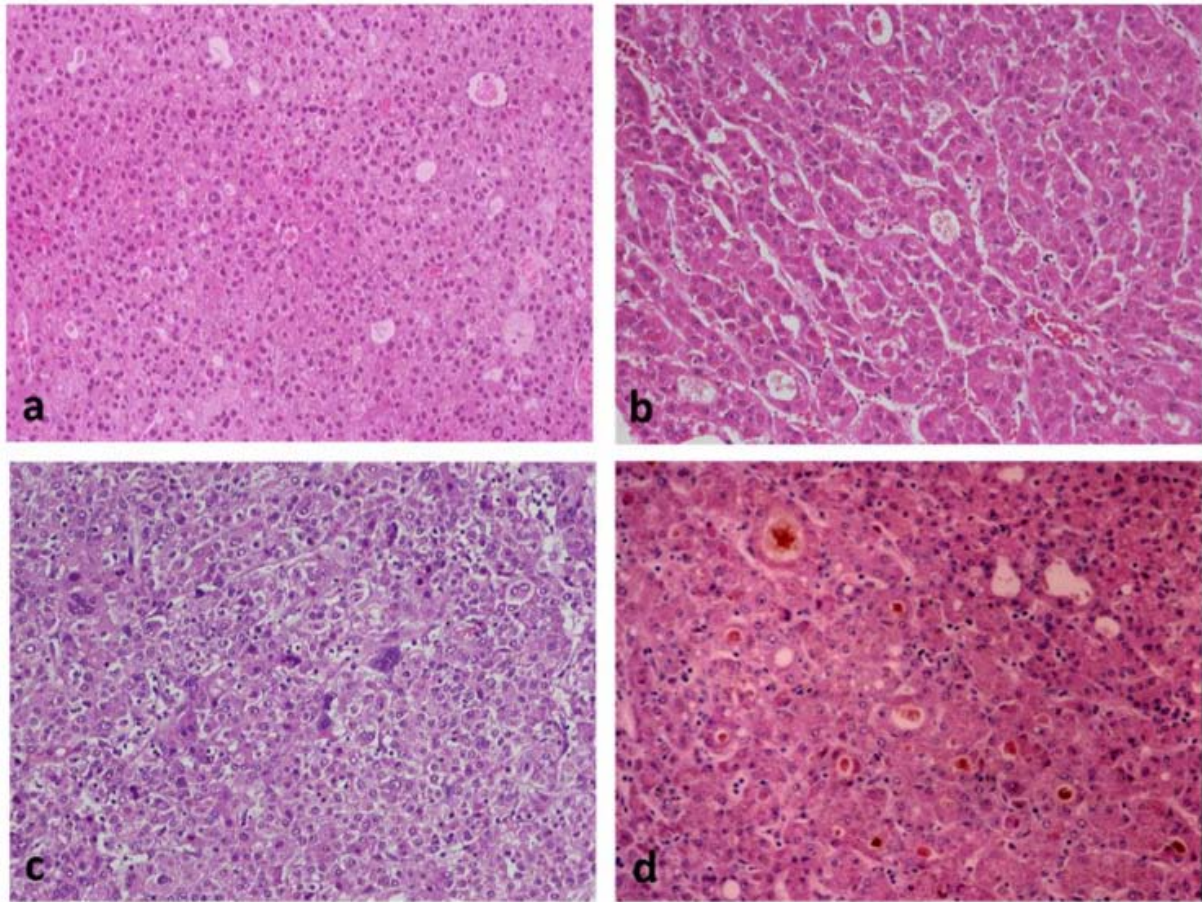
Un complément immunohistochimique (IHC) est souvent nécessaire surtout si l'aspect morphologique pose un problème de diagnostic différentiel, entre par exemple :

- Un CHC bien différencié et les lésions hépatiques bénignes (les nodules de régénération ou dysplasiques, adénome hépatique et hyperplasie nodulaire focale)
- Ou un CHC peu différencié et les néoplasies hépatiques primitives (principalement le cholangiocarcinome) ou les métastases.

Plusieurs marqueurs sont utilisés en IHC dont les plus importants : Heat shock protein 70 (HSP70), glypican 3 (GPC3), et glutamine synthétase (GS), arginase-1, HepPar-1, cytokeratin-7 (CK7), CK20, etc (83).

Aucun incident lors de la PBH n'a été enregistré dans notre série. Cependant, la PBH peut se compliquer par une dissémination tumorale sur le trajet de l'aiguille ou une hémorragie. Ces complications sont jugées rares (2.7% et 3-4% respectivement) et non graves (n'affectent pas le cours de la maladie ni la SG) et donc non suffisantes pour s'abstenir de la PBH si indiquée (4).

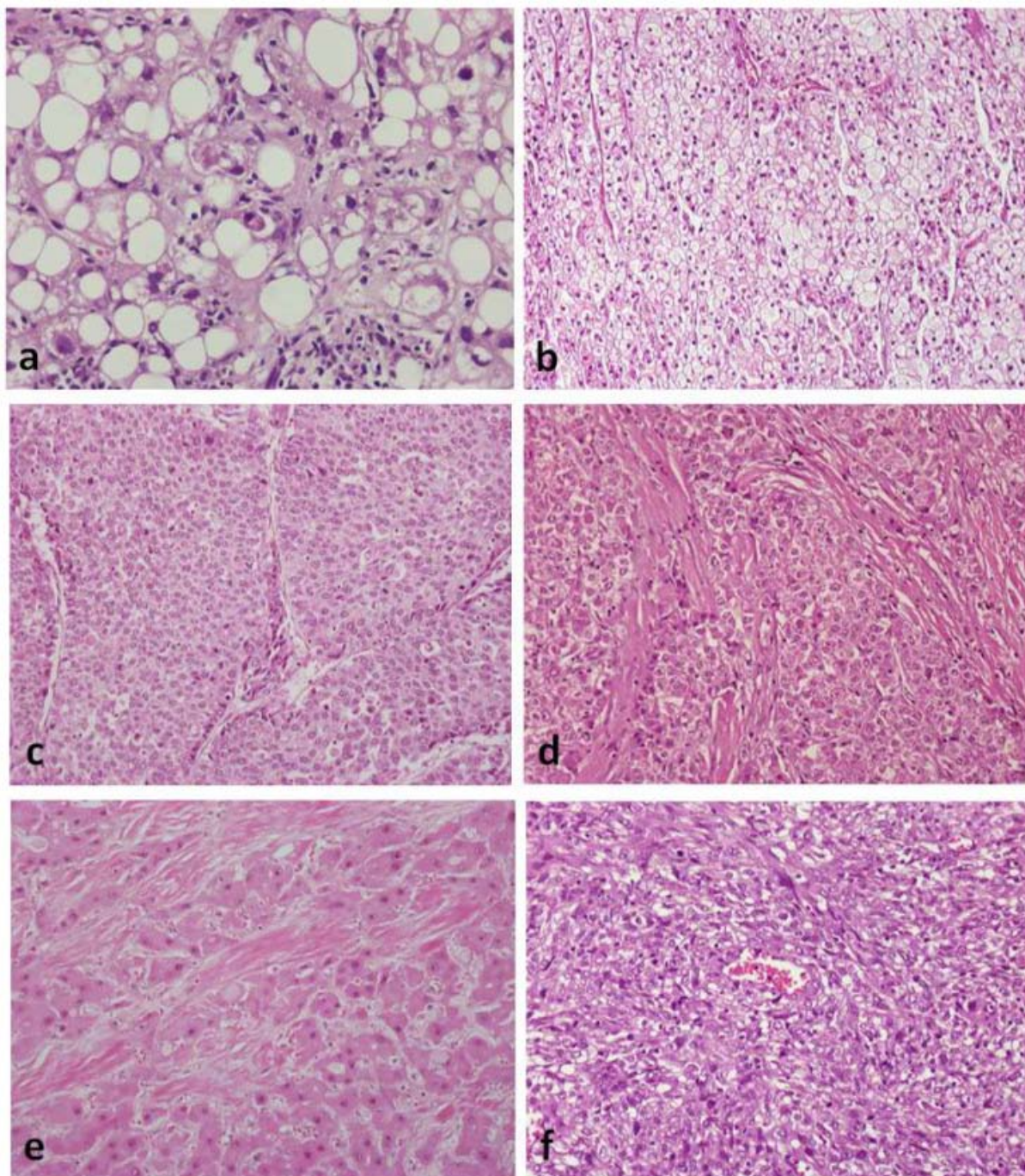
En plus de son rôle diagnostique, l'histologie trouve actuellement son intérêt dans la prise de décision thérapeutique et l'évaluation pronostique du CHC ; Plusieurs marqueurs de l'IHC sont utilisés actuellement dans la décision de thérapie ciblée et de l'immunothérapie. Par exemple, les biomarqueurs immunitaires tels les anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4 ont prouvé leur efficacité clinique et sont actuellement proposés en première et en deuxième intention en cas de CHC avancés (84). De plus, l'expression du CK19, EpCAM et CD133 a été liée à un comportement tumoral plus agressif avec un risque accru de récurrence, de résistance et de métastases(85,86).



**Figure 53 : Degrés de différenciation du CHC :**

- (a) CHC bien différencié : constitué de cellules ressemblant à des hépatocytes, disposées en trabécules et en structures pseudoglandulaires.
- (b) Par rapport à (a), ce CHC modérément différencié présente une augmentation de la concentration nucléaire-cytoplasmique ratio, des noyaux plus gros avec des nucléoles proéminents et une augmentation de la basophilie cytoplasmique.
- (c) Ce CHC mal différencié présente un pléomorphisme marqué des cellules tumorales, l'architecture est trabéculaire et compacte.
- (d) Production de bile par des cellules néoplasiques, les structures pseudoglandulaires sont caractéristiques du CHC (87).





**Figure 54 : Exemples de sous-types de CHC :**

a) stéato-hépatitique ; (b) à cellule claire ; (c) macrotrabéculaire ; (d) squirrheux ; (e) fibrolamellaire; (f) sarcomatoïde (87).

## **6. Les critères diagnostiques :**

Comme dans les recommandations de l'EASL et de l'AASLD, le diagnostic de CHC dans notre série a été non invasif et radiologique dans 92% des cas devant un aspect typique et cinétique vasculaire classique des CHC, et histologique dans seulement 8% des cas. Ceci correspond aux données de la littérature vu que la majorité des séries le diagnostic était confirmé par une imagerie multiphasique, exception faite pour l'étude de Schütte et al. où le diagnostic était histologique dans 77% et radiologique dans 23% des cas (23) (Tableau XXXIV).

La TDM était le principal moyen diagnostique dans notre série (48% des cas) suivi par l'IRM (43%). Cela correspond aux données des séries de Mansoor et al., de Turcanu et al. et de Al-Naamani et al. (31,32,40) (Tableau XXXIV)

Cependant, dans la série de Tachi et al. (Ghana) le diagnostic de CHC était confirmé seulement par échographie dans 71.1% des cas (27). Les auteurs expliquent ceci par le coût et la non disponibilité des autres techniques d'imagerie dans le pays de l'étude. La série de Diallo et al. (Sénégal) a aussi un taux élevé de cas diagnostiqués sur échographie seule (41.5%) malgré que le reste et la majorité des CHC de la série ont été confirmé par une imagerie multiphasique (57.7%)(28). Dans les autres séries on a pas précisé les pourcentages des TDM et/ou d'IRM isolées.

Ainsi la TDM reste le moyen radiologique le plus utilisé dans le diagnostic de CHC vu sa disponibilité et son coût relativement diminué par rapport à l'IRM. Cependant, dans certains pays de l'Afrique Sub-sahariennes le diagnostic peut être retenu sur une simple échographie à l'encontre des recommandations actuelles vu les ressources limitées de ces pays.

**Tableau XXXIV : Comparaison des moyens de confirmation diagnostique de notre série et les séries de la littérature**

Série	Moyens de diagnostic (%)			
	TDM	IRM	Échographie seule	Histologie
Notre série	48	43	1	8
Mansoor et al.(31)	83	6	-	11
Turcanu et al.(32)	33	54	-	13
Tachi et al.(27)	25.8	0	71.1	1.5
Al-Naamani et al. (40)	72.5	27.5	-	0
Farah et al. (24)	84		-	16
Schütte et al.(23)	23		-	77
De lope et al.(25)	80		-	20
Fenoglio et al.(33)	79		-	21
Ekinci et al.(35)	84		-	16
Diallo et al.(28)	57.7		41.5	0.9
Shaaban et al.(37)	73		-	14.3
Elmoghazy et al.(39)	85		-	15

### **III. L'évaluation pronostique :**

Une fois le diagnostic de CHC est confirmé, la stadification pronostique est une étape primordiale avant le traitement. Elle est liée :

- Au statut tumoral (taille, nombre, invasion vasculaire, présence d'adp ou de métastases à distance),
- A l'état du foie sous-jacent (bilirubine, hypertension portale (HTP), préservation de la fonction hépatique)
- Et à l'état général du patient (performance status OMS)

Il existe plusieurs classifications pronostiques du CHC (Okuda, Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), Chinese University Prognostic Index (CUPI) ...) mais le système Barcelona-Clínic Liver Cancer (BCLC) est celui qui a été adopté par l'EASL et l'AASLD comme la classification de référence vu qu'il incorpore les trois paramètres pronostiques nécessaires ainsi qu'il précise les indications thérapeutiques pour chaque stade tumoral.

Actuellement aucun biomarqueur spécifique n'a été validé pour l'évaluation pronostique du CHC. Cependant, un taux élevé d'AFP est lié à un pronostic réservé de CHC ; il est lié à une taille tumorale importante, à un stade avancé de CHC, au risque de métastases, au risque élevé de récurrence, et à une SG diminué. L'EASL recommande que des taux d'AFP >200 et/ou >400ng/ml soient considérés comme des facteurs de mauvais pronostic.

#### **1. Le performance status de l'OMS:**

L'indice de performance de l'OMS ou ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status) est un score qui informe sur le niveau d'état général d'une personne.

La majorité des patients dans notre série avaient une altération modérée de l'état général (AEG) ; PS de 2 (33%) suivi par PS de 1 (29%). Ceci correspond aux données de la littérature (Tableau XXXV).

**Tableau XXXV : Comparaison des PS initiaux de notre série avec les séries de la littérature.**

Série	ECOG-PS (%)					
	0	1	2	3	4	Non précisé
Notre série	23	29	33	10	5	--
Schütte et al.(23)	36.6	37.8		1.4		24.1
De lope et al.(25)	58	25	10	5	2	--
Diallo et al.(28)	6	20	26	34	14	--
Shaaban et al.(37)	32	38	14	6	3	6
Elmoghazy et al.(39)	39	20	15	8	3	--

## **2. La classification de Child-Pugh :**

Le score de Child-Pugh permet l'évaluation de la gravité de la cirrhose qui est un élément important dans l'évaluation pronostique du CHC. Ce score a été validé pour prédire la survie à un et deux ans et d'évaluer le risque hémorragique par rupture de varices œsophagiennes chez les patients cirrhotiques. Il comprend deux paramètres cliniques (présence de l'ascite ou d'encéphalopathie) et trois éléments biologiques (le taux de l'albumine, de la bilirubine et le temps de prothrombine).

Il répartit les patients cirrhotiques en 3 classes de gravité croissante :

- Classe A : score de 5-6 (survie à 1 an de 100%)
- Classe B : score de 7-9 (survie à 1 an de 80%)
- Classe C : score de 10-15 (survie à 1 an de 45%)(88)

Dans notre série, La majorité des patients soit 46% avaient un score Child B suivi par Child A dans 39%.

Ceci correspond aux données des séries de Musunuri et al. (B=45.5% et A=41%), de Shaaban et al. (B=44% et A=25%), de Elmoghazy et al. (B=46% et A=42%) et de Shaker et al.

**Le carcinome hépatocellulaire : profil épidémiologique, diagnostique et thérapeutique.**

(B=44% et A=40%)(30,37,39). Cependant dans d'autres séries, le Child A était le prédominant tel que la série de Mansoor et al. (A=80%), de Schütte et al. (A=57%), de De lope et al. (63%) et de Hassan-Kadle et al. (74%) (23,25,31,36) (Tableau XXXVI).

**Tableau XXXVI : Comparaison du score Child-Pugh de nos patients avec les séries de la littérature.**

Série	Child-Pugh (%)			
	A	B	C	Non précisé
Notre série	39	<b>46</b>	16	--
Firwana et al.(19)	<b>66</b>	27	7	--
Pratic et al.(29)	20	31	<b>38</b>	11
Musunuri et al.(30)	41	<b>45.5</b>	14	--
Mansoor et al.(31)	<b>84</b>	12	4	--
Schütte et al.(23)	<b>57</b>	31	8.8	3.2
De lope et al.(25)	<b>63</b>	29	7	--
Fenoglio et al.(33)	<b>62</b>	32.5	5.5	--
Wang et al.(34)	<b>57</b>	35	8	--
Ekinci et al.(35)	<b>45</b>	26	16.5	--
Hassan-Kadle et al. (36)	<b>74</b>	17	9	--
Diallo et al.(28)	16	<b>60</b>	24	--
Shaaban et al. (37)	25	<b>44</b>	20	11
Elmoghazy et al.(39)	42	<b>46</b>	12	--
Shaker et al.(38)	40	<b>44</b>	16	--
AL-Naamani et al. (40)	<b>80</b>	37	34	--



### **3. Le score d'Okuda :**

La classification d'Okuda est le premier système de stadification qui a permis d'étudier le lien entre la survie et le traitement chez les patients atteints de CHC ; Il évalue indirectement la fonction hépatique par le taux de bilirubine et d'albumine sériques ainsi que par la présence ou l'absence d'ascite et évalue le statut tumoral par la taille de la tumeur (<ou >50% de la taille du foie).

Il existe trois stades d'OKUDA :

- Stade I : score 0 (survie moyenne de 11,5 mois)
- Stade II : score 1 ou 2 (survie moyenne de 3 mois)
- Stade III : score 3 ou 4 (survie moyenne de 0,9 mois)(89)

Dans notre série 46% de nos patients ont été classés Okuda II. Musunuri et al. ont également trouvé le même score chez 63% de leurs patients tandis que dans la série de Pratic et al. 38% avaient un Okuda III (29,30).Les autres séries n'ont pas mentionnés le score Okuda de leurs patients (Tableau XXXVII).

**Tableau XXXVII: Comparaison du score d'Okuda de notre série avec les séries de la littérature.**

Série	Okuda (%)			
	I	II	III	Non précisé
Notre série	31	<b>46</b>	23	--
Pratic et al.(29)	18	33	<b>38</b>	11
Musunuri et al.(30)	18	<b>63</b>	19	--

#### **4. Le score de BCLC :**

Depuis sa création en 1999, le système BCLC est considéré le système de stadification de référence du CHC. Il évalue les caractéristiques tumorales (taille, nombre, invasion vasculaire, métastases), la fonction hépatique (hypertension portale, bilirubine, le score de Child-Pugh) et l'état général du patient (par le score de ECOG)(4). Son intérêt majeur est qu'en plus de proposer une stadification pronostique des CHC chez les patients cirrhotiques, il propose également un algorithme de traitement adapté à chaque stade. L'EASL et l'AASLD recommande l'usage de ce système en pratique courante. Ce système répartit les patients en 5 stades (4):

- BCLC 0 (CHC très précoce): définit par la présence d'un nodule unique < 2 cm sans envahissement vasculaire chez les patients en bon état général (ECOG=0) et fonction hépatique préservée (classe Child-Pugh A).
- BCLC A (CHC précoce) : définit par la présence d'un nodule unique > 2 cm ou trois nodules < 3 cm de diamètre, ECOG=0 et fonction hépatique préservée.
- BCLC B (CHC intermédiaire) : Multinodulaire ne répondant aux critères du BCLC A et fonction hépatique préservée et ECOG 0.
- BCLC C (CHC avancé) : Invasion vasculaire portale et/ou métastases et/ou fonction hépatique préservée et/ou ECOG 1-2
- BCLC D (CHC en phase terminale) : Insuffisance hépatique terminale et/ou ECOG 3-4 quel que soit le statut tumoral.

Un autre avantage de ce système est qu'il incorpore les paramètres pronostiques et thérapeutiques d'une manière dynamique permettant le raffinement de ses critères selon les avancées scientifiques. Cela dit, une dernière actualisation du BCLC en 2022 a apporté des modifications majeures des recommandations (90).

Parmi les limitations du système BCLC v2018 sont \_ou ont été\_ l'utilisation de certains paramètres subjectifs, en particulier l'ECOG, l'hétérogénéité du pronostic des patients au sein d'une catégorie donnée (surtout le stade intermédiaire B) et l'exclusion de certains traitements ayant prouvés cliniquement leur efficacité dans un stade donné (exemple de la radioembolisation transartérielle). La majorité de ces limitations ont été adressé dans la nouvelle version du BCLC 2022(90).

Dans notre série, la majorité des patients avaient un stade avancé ou terminal de CHC au moment du diagnostic (59% de stade C et D). Ceci est témoin que le diagnostic était tardif dans 59% des cas dans notre contexte et souligne l'intérêt de renforcer les protocoles de surveillance chez les patients connus cirrhotiques. Le fait que 41% des CHC de notre série ont été révélateurs de cirrhoses non connues doit attirer notre attention à l'obligation de développer des protocoles de dépistage chez les patients non connus cirrhotiques mais qui ont des facteurs de risque évidents de cirrhose/CHC tels l' HVB ou C (vu notre contexte endémique pour ces deux infections), de diabète type 2, d'obésité, de NASH, d'éthylisme chronique ou autres, et de proposer ces protocoles de dépistage chez ces patients sans même l'apparition de symptômes. D'autres études prospectives dans notre contexte sont nécessaires pour étudier l'étendu des cirrhoses révélées par cette complication grave qu'est le CHC afin de pouvoir établir des profils précis de ces patients et développer ainsi des protocoles ciblés à leur égard.

Nos résultats concordent avec les séries de Pratic et al. (71% aux stades C et D), de Musunuri et al. (63% aux stades C et D), de Schütte et al. (54% aux stades C et D) de Diallo et al. (94.5% aux stades C et D)(23,28-30).

D'autres séries ont eu des résultats différents ; le stade B intermédiaire était le stade le plus fréquent dans les séries de Mansoor et al. (52%), de Fenoglio et al. (43%) et de Wang et al. (40%)(31,33,34). Le stade précoce A était le plus fréquent dans le séries de Farah et al. (43%), de De Lope et al. (43%) et de Shaker et al. (48%) (24,38,38)(Tableau XXXVIII).

**Tableau XXXVIII : Comparaison des stades de BCLC de notre série avec les séries de la littérature.**

Série	BCLC (%)				
	A	B	C	D	Non précisé
Notre série	18	23	31	28	10
Pratic et al.(29)	13	11	21	50	5.4
Musunuri et al.(30)	10	25	49	14	--
Mansoor et al.(31)	34	52	10	4	--
Schütte et al.(23)	16	30	45	9	--
Farah et al.(24)	43	33	13	11	--
De lope et al.(91)	43	19	16	11	--
Fenoglio et al.(33)	35	43	10	5	--
Wang et al.(34)	21	40	31	8	--
Ekinci et al.(35)	28	19	21	29	--
Diallo et al.(28)	3.5	2	43	51.5	--
Shaker et al.(38)	48	25	11	16	--

## **5. Selon le bilan d'extension :**

Dans notre série, 36% des cas avaient des métastases à distance au moment du diagnostic. Dans leur série, Shaaban et al. rapportent un taux similaire de 37.8%(37). Les autres séries ont eu des pourcentages variables de 84% (Turcanu et al) à 4.8% (Ekinci et al) (Tableau XXXIX).

Les métastases ganglionnaires étaient les plus fréquentes dans notre série, suivi par les métastases pulmonaires puis osseuses et surrenaliennes. Ceci correspond aux résultats des séries de Pratic et al., de Schütte et al., de Shaaban et al. et Elmoghazy et al. où les sites métastatiques étaient, par ordre de fréquence, ganglionnaires, pulmonaires puis osseuses(23,29,37,39). Cependant, d'autres séries tels de Musunuri et al. et de Diallo et al.

## Le carcinome hépatocellulaire : profil épidémiologique, diagnostique et thérapeutique.

ont eu des résultats différents ; le site pulmonaire dans ces séries étaient le site métastatique le plus fréquent suivi par les métastases osseuses(28,30) (Tableau XXXIX).

L'étude de Wu et al., incluant plus que 8677 patients atteints de cancer primitif du foie dont 1775 était au stade métastatique, a évalué le profil métastatique selon le type histologique et a objectivé que les sites métastatiques prédominants du CHC sont par ordre de fréquence : pulmonaire, ganglionnaire, osseux(92). D'autres études ont objectivés les mêmes résultats.

Les patients avec CHC métastatique ont des survies moyennes diminués par rapport aux patients non métastatiques(39,92). Les études concernant les métastases extra-hépatiques du CHC sont rares, mais une taille tumorale >5cm, la localisation bilobaire, un stade avancé, et l'invasion vasculaire étaient liée à un risque accru de métastases en cas de CHC(39).

**Tableau XXXIX : Comparaison des taux et des sites de métastases du CHC entre notre série et les autres séries.**

Série	Métastases	Localisations (%)
<b>Notre série</b>	36%	23% des adénopathies 16% pulmonaires 2% surrénaliennes 2% osseuses 2% extension colique 1% extension à la paroi abdominale 1% carcinose péritonéale.
<b>Pratic et al.(29)</b>	--	19,7 % des adénopathies 6,5 % osseuses 25 % carcinose péritonéale
<b>Musunuri et al. (30)</b>	22%	13.8% pulmonaires 3.5% hépatiques 2.9% osseuses 1.5% péritonéales

**Le carcinome hépatocellulaire : profil épidémiologique, diagnostique et thérapeutique.**

		<p>1.5% surrenaliennes</p> <p>0.9% cérébrales</p> <p>0.6% spléniques</p> <p>0.3% pancréatiques/rénales</p>
<b>Schütte et al. (23)</b>	24%	<p>10.15% des adénopathies</p> <p>7.4% pulmonaires</p> <p>4.5% osseuses</p> <p>3% surrenaliennes</p> <p>1.54% péritonéale</p>
<b>Diallo et al. (28)</b>	12.1%	<p>8.7% pulmonaires</p> <p>1.7% osseuses et vertébrales</p> <p>1.7% carcinose péritonéale</p>
<b>Shaaban et al. (37)</b>	37.8%	<p>21.6% des adénopathies</p> <p>9.9% pulmonaires</p> <p>6.3% osseuses</p> <p>1.1% cutanées</p>
<b>Elmoghazy et al. (39)</b>	26%	<p>13.3% abdominales (ADP)</p> <p>7.2% thoraciques</p> <p>3.9% osseuses</p> <p>1.6% autres (nasopharynx ...)</p>
<b>Goutté et al. (21)</b>	9.4%	--
<b>De Lope et al. (25)</b>	8%	--
<b>Turcanu et al. (32)</b>	84%	--
<b>Fenoglio et al. (33)</b>	7.4%	--
<b>Yang et al.(13)</b>	Egypt 8% Others 18%	--
<b>Ekinci et al.(35)</b>	4.8%	--

## **IV. Prise en charge thérapeutique :**

### **1. Les moyens thérapeutiques :**

#### **1.1. A visée curative :**

Le traitement chirurgical reste le traitement de choix de CHC donnant les meilleurs résultats de tous les traitements disponibles (survie de 60–80% à cinq ans)(4).

##### **a. La transplantation hépatique (TH) :**

La transplantation hépatique est considéré le traitement idéal du CHC sur cirrhose vu qu'elle traite non seulement la tumeur mais aussi la maladie hépatique sous-jacente. Ses indications sont actuellement déterminées par les critères de Milan (un nodule unique <5cm ou deux-trois nodules <3cm sans invasion vasculaire ni métastases) (BCLC 0 et A) assurant une survie de 70% à cinq ans chez ces patients(93).

Cependant, ces indications ne cessent d'élargir grâce au « downstaging » tumoral par un autre traitement local qui permet de ramener des CHC, initialement jugés inéligibles pour une TH, aux critères de Milan (4,90). L'ablation par radiofréquence, l'alcoolisation percutanée, la chimioembolisation ou radioembolisation transartérielles peuvent être utilisées à cette fin.

De plus, d'autres critères ont été proposés (tel critères d'Up-to-seven, de Toronto, et de l'université de California San Francisco (UCSF)) permettant d'indiquer la TH au-delà des critères de Milan (4,8). Cependant, seulement les critères de l'UCSF (une tumeur de 6,5 cm, trois nodules au plus avec le plus grand 4,5 cm et le diamètre total de la tumeur 8 cm) ont été validés prospectivement et ont montré une survie à cinq ans similaire aux critères de Milan (64% de l'UCSF contre 70% de Milan) (8,94). La dernière version de BCLC v2022 a également inclus des « critères de transplantation étendue » élargissant les indications de TH à certains patients du stade intermédiaire (BCLC B) (90).

Cependant, en pratique ses indications restent limitées par ses fréquentes contre-indications (âge, état général, comorbidités, éthyliste actif, refus d'un traitement à vie) ainsi que par la pénurie de greffons.

D'une autre part et vu la pénurie des greffons, les patients avec CHC transplantables inscrits dans la liste d'attente de TH font face à de longues périodes d'attente et risquent la progression de leurs tumeurs hors des critères du Milan. Ainsi, si la période d'attente dépasse 3 mois, il est recommandé de proposer une résection, une ablation locale ou une chimioembolisation servant de « pont » à la transplantation(4,8).

***b. La résection hépatique (RH) :***

La résection hépatique est considéré le traitement de choix pour les CHC sur foie non cirrhotique où des résections majeures peuvent être réalisées sans risque de complications mortelles et avec des résultats acceptables(4).

Cependant, en cas de CHC sur cirrhose, la RH voit ses indications limitées aux nodules soit unique <5cm ou de nombre <=3 et de taille <=3cm, si tumeurs dans le même lobe, avec une fonction hépatique bien préservé sans HTP (BCLC 0 et A)(4,7,90). De plus, une évaluation préopératoire de la fonction hépatique et du volume du parenchyme résiduel est indispensable avant le geste vu le risque de l'insuffisance hépatique postopératoires et d'autres complications (90).

L'étendue de la RH est un sujet de controverse entre une résection anatomique (RA) ou une résection non anatomique (RNA). La RA consiste en l'ablation anatomique des segments hépatiques et est théoriquement plus efficace en terme de clairance tumorale et d'éradication des tumeurs satellites secondaires à la micro-invasion vasculaire locale (95,96). Mais en pratique, elle est rarement possible chez les patients cirrhotiques atteints de CHC chez qui la RNA est la procédure de choix car elle épargne le maximum du parenchyme réduisant ainsi le risque d'insuffisance hépatique postopératoire(8,95). Actuellement, il n'existe aucune



recommandation claire à ce sujet et d'autres essais contrôlés randomisés (ECR) sont nécessaires afin de proposer des indications précises pour chaque technique.

En comparaison avec la laparotomie, la laparoscopie permet une récupération postopératoire plus rapide ainsi qu'une réduction de la perte sanguine lors du geste et des décompensations hépatiques post opératoires (97,98). Ainsi, la RH laparoscopique est actuellement préférée en cas de CHC sur cirrhose(4,7).

La récurrence tumorale après résection est très fréquente et compliquent presque 70% des cas à cinq ans(4,8). Dans notre série, un des trois patients ayant bénéficiés d'une RH a eu une récurrence tumorale après seulement 6 mois du geste. Plusieurs essais ont étudié la possibilité de traitements adjuvants afin de réduire ce risque de récurrence ; L'ECR STORM incluant plus que 1000 participants a testé le Sorafénib contre un placebo comme traitement adjuvant après une RH ou une ablation mais n'a pas montré une amélioration de SG entre les 2 groupes (Médiane de survie de 33.3 mois avec Sorafenib contre 33.7 mois avec le placebo) (99). La chimiothérapie, la chimoembolisation, la radiothérapie interne et les rétinoïdes n'ont également démontré aucun bénéfice dans ce sens. Par contre, l'immunothérapie semble prometteuse à cet égard dans certaines études asiatiques mais son efficacité reste à confirmer par d'autres études plus larges.

Actuellement, aucun traitement adjuvant n'est recommandé après une RH (4,7).

Après résection, les patients doivent être surveiller avec une imagerie et l'AFP au moins tous les 3 à 6 mois, avec des intervalles plus courts pendant la première année (taux élevé de récurrence)(4).

*c. L'ablation locorégionale :*

L'ablation est très efficace pour les tumeurs jusqu'à 3 cm de diamètre, mais son efficacité diminue une fois que les tumeurs mesurent plus de 3 cm. Son principe repose sur l'obtention d'une destruction tumorale par l'application locale d'un agent soit physique modifiant la température locale de la tumeur (thermoablation par radiofréquence, micro-ondes, le laser ou la cryothérapie) soit chimique (surtout l'alcool ou l'acide acétique).

Ces procédures sont souvent recommandées en percutané cependant parfois l'ablation est assistée par laparoscopie (Figure 55).

*c.1. Radiofréquence et ablation par micro-ondes :*

La radiofréquence (RF) est la méthode d'ablation la plus couramment utilisée. C'est actuellement le traitement de première intention des CHC précoces non opérables (taille <3cm, nombre ne dépasse pas 3 nodules, fonction hépatique préservé)(4,8,90). Le principe de la RF se base sur la production d'une chaleur de friction grâce à un courant alternatif à haute fréquence conduit au sein de la tumeur par une aiguille introduite sous contrôle échographique. Cette chaleur induit la coagulation puis la nécrose tumorale et permet l'extension de la nécrose dans le tissu péri-tumoral formant un anneau de sécurité.

Plusieurs essais et méta-analyses ont comparé la RF à la résection chirurgicale comme traitement de première ligne pour les patients atteints d'un petit CHC solitaire ; Ces études n'ont pas rapporté de différence en terme de mortalité ou de SG entre les deux traitements pour les CHC précoces. Cependant, ils ont objectivé que le taux de récurrence est plus faible avec la RH qu'avec la RF tandis que la durée d'hospitalisation est plus courte et le risque de complications est plus faible avec la RF qu'avec la RH (100-105).

Plusieurs ECR et méta-analyses ont également confirmé la supériorité de la RF sur l'injection d'éthanol en terme de SG et de survie sans récurrence en cas de CHC précoces de 2-3 cm (BCLC 0 et A) (106,107).

Par contre les essais et les méta-analyses récents comparant l'efficacité de la RF et de l'ablation par micro-ondes ne rapportent pas de différences dans la SG entre les 2 techniques (108-111). Ils montrent que l'ablation par micro-ondes assure une ablation complète plus élevée et une progression tumorale locale plus faible que la RF dans le traitement CHC (108-111). Ceci est expliqué par la capacité des micro-ondes à générer des températures plus élevées dans une période plus courte assurant une nécrose tumorale plus étendue que dans la RF avec moins de soucis de dissipation de chaleur(112). Ainsi, l'ablation par micro-ondes peut être indiqué comme

la méthode d'ablation de choix chez les patients atteints de CHC précoce, cependant des essais prospectifs randomisés comparant la RF à l'ablation par micro-ondes sont nécessaires pour bien établir cette indication.

Une surveillance après ablation doit être assurée par TDM ou IRM tous les 3 mois pendant au moins un an puis tous les 6 mois par la suite vu le risque élevé de récurrence.

*c.2. L'injection percutanée de l'éthanol (IPE) ou de l'acide acétique (IAA) :*

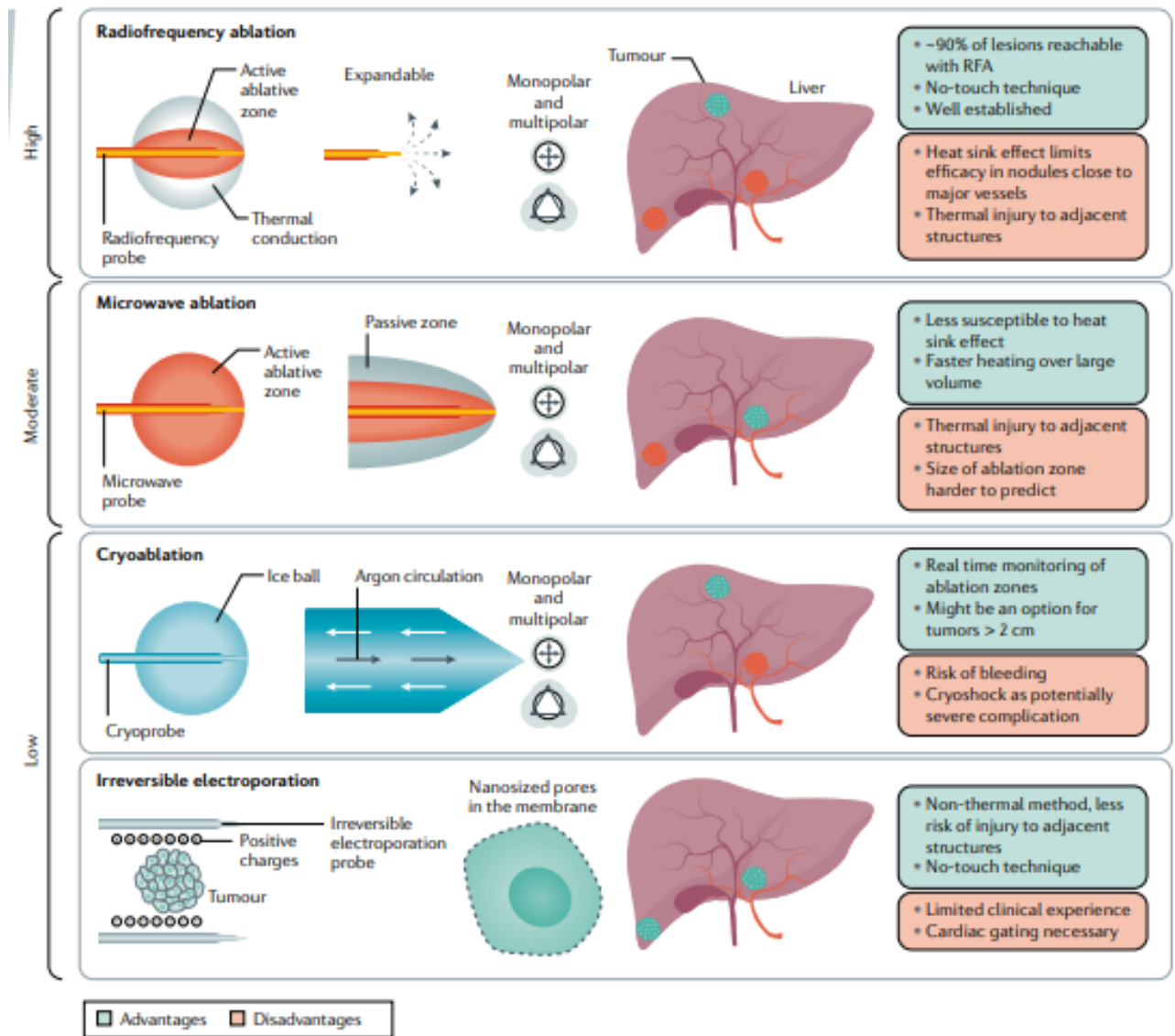
L'injection percutanée de l'éthanol (IPE) induit une mort cellulaire par déshydratation et activation intracellulaire des cascades de coagulation. Il entraîne une nécrose complète dans 90 % des tumeurs de 2 cm mais souffre d'un taux de récurrence local élevé (49%). Le contrôle local de la tumeur n'est pas aussi efficace qu'avec les autres modalités d'ablation. Ainsi, il n'est actuellement utilisé que pour l'ablation des tumeurs adjacentes aux gros vaisseaux ou aux voies biliaires pour éviter les blessures thermiques, et est encore utilisé dans les pays à ressources limitées car peu coûteux. L'injection percutanée de l'acide acétique est une autre technique d'ablation chimique mais elle n'a pas prouvé d'avantages substantiels par rapport à l'IPE(113).

*c.3. La radiothérapie corporelle stéréotaxique (SBRT) :*

La radiothérapie corporelle stéréotaxique est une modalité émergente de traitement locorégional (LRT) de CHC. Son principe repose sur l'administration d'un rayonnement à haute dose de manière très ciblée avec une chute rapide de dose en s'éloignant du centre de la zone de rayonnement (114). Ceci assure l'administration de doses ablatives à la tumeur tout en épargnant une grande partie du parenchyme hépatique adjacent.

De nombreux essais cliniques ont montré que la SBRT avait un taux élevé de contrôle local pour les CHC de petite taille (de 85 à 100% à un an) avec un taux faible de complications (115,116). D'autres études comparant la SBRT avec la RF ont montré que la RF avait un contrôle local nettement inférieur par rapport à la SBRT surtout pour les tumeurs de plus de 2 cm alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux traitements pour les tumeurs inférieures à 2 cm. On a rapporté également qu'il n'avait pas de différence dans le taux de complications graves entre les deux techniques (117,118).

Malgré les résultats prometteurs rapportés par les ECRs, la SBRT est souvent réservée comme alternative aux patients non éligibles pour les autres options locorégionales. Des ECRs prospectifs sont en cours pour établir le rôle de la SBRT dans la prise en charge du CHC.



**Figure 55 : Techniques ablatives locales percutanées pour le traitement du CHC : selon le niveau de preuve dans les recommandations de l'EASL(10).**

**1.2. A visée palliative :**

**a. La chimioembolisation transartérielle (TACE) :**

La chimioembolisation transartérielle est le traitement palliatif le plus fréquemment utilisé pour les CHC non résécables et était le traitement de première intention des CHC au stade intermédiaire (BCLC B) dans les algorithmes précédents(4,6). Le tissu tumoral dépend dans sa vascularisation sur une néo-vascularisation artérielle contrairement au reste parenchyme hépatique normal dont la vascularisation dépend du système porte. Ainsi, le principe de la TACE repose sur le repérage sélectif des artères nourricières de la tumeur et la perfusion intra-artérielle d'un agent cytotoxique (Doxorubicine, Cisplatine ou autres) chargés sur des particules ou émulsifiés dans du Lipiodol (un agent de contraste huileux retenu sélectivement dans les nodules de CHC) suivie d'une embolisation de ces vaisseaux sanguins entraînant un fort effet cytotoxique et ischémique ciblé sur la tumeur(119) (Figure 56).

La TACE est le traitement de choix du CHC du stade intermédiaire. Elle peut être également proposée comme traitement en cas de CHC précoce non résécable et non éligible à une ablation ou comme un traitement pont pour les patients en attente de TH (4,7,90).

Les effets indésirables les plus fréquents après TACE est le syndrome de post-embolisation, caractérisé par des douleurs abdominales, de la fièvre et un iléus réflexe, et une augmentation transitoire des transaminases.

En pratique, la TACE est limitée par ses fréquentes contrindications tels l'occlusion de la veine portale ou présence d'un shunt artério-veineux, une décompensation cirrhotique, l'âge >70/80 ans, ECOG-PS à 3 ou 4, anomalies de la coagulation, taux de bilirubine > 3 mg/dL, maladie tumorale avancée, lactate déshydrogénase > 425 UI/L, aspartate transaminase > 100 UI/L et tumeur >50% du volume du foie (120).

Il n'existe pas actuellement un consensus concernant les modalités de la TACE. Ainsi, le choix du produit de la chimiothérapie, de l'agent d'embolisation, de l'utilisation ou non du Lipiodol, du nombre des séances et de surveillance après le traitement dépend de la pratique locale.

La TACE avec billes à élution médicamenteuse (DEB) offre des avantages théoriques par rapport à la TACE conventionnelle (TACEc) avec une concentration tumorale plus élevée et soutenue et une absorption systémique plus faible de la chimiothérapie assurant ainsi une meilleure réponse tumorale et moins d'effets secondaires lié à la toxicité du produit. Cependant, des études non randomisées n'ont pas rapporté une amélioration de la SG de cette technique par rapport à la TACEc (22,121). D'autres études ont associé la TACE-DEB à une toxicité hépatobiliaire plus importante que la TACEc (122). En absence de recommandations précises, le choix entre ces deux techniques est laissé à la pratique locale.

Une alternative à la TACE est l'embolisation transartérielle douce (TAE), qui consiste à occlure les artères nourricières de la tumeur à l'aide de microbilles sans administration simultanée d'agents chimiothérapeutiques. La TAE a fourni des taux de réponse inférieurs à la TACE dans les ECR et une méta-analyse a montré qu'elle offre une survie sous-optimale par rapport à la TACE (123,124).

Une autre technique repose sur la chimiothérapie par perfusion artérielle hépatique est une procédure basée sur l'introduction d'un cathéter artériel permettant l'administration directe d'agents cytotoxiques dans le foie sans embolisation. Elle est fréquemment utilisée au Japon pour traiter les patients qui sont de mauvais candidats pour la TACE, mais il n'y a aucune preuve scientifique à l'appui de cette approche(4).

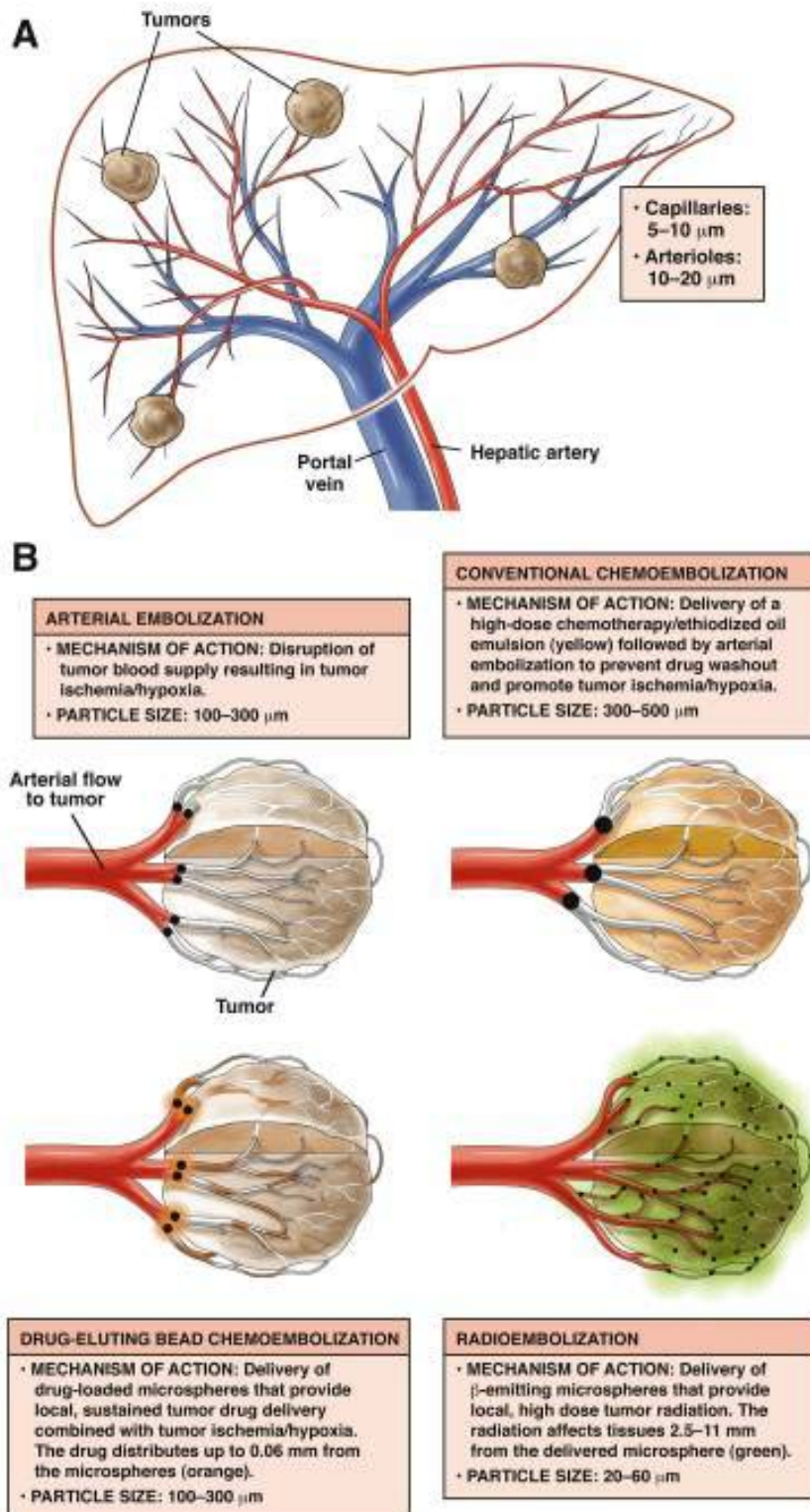
***b. La radioembolisation transartérielle (TARE) :***

La radioembolisation ou la radiothérapie interne sélective (SIRT) de la tumeur repose sur l'injection de microsphères radioactives chargées en isotope Yttrium 90 qui émet des rayons  $\beta$  dans la tumeur entraînant sa destruction (Figure 56).

Les ECR actuels n'ont pas montré de bénéfices de la TARE ni par rapport à la TACE dans le traitement des CHC intermédiaires (BCLC B) ni par rapport au Sorafénib dans le traitement des CHC avancés (BCLC D) mais ils ont rapporté un bon profil d'innocuité et de contrôle locale de la tumeur(4,10,125,126). Actuellement, ses indications sont limitées aux patients non candidats au

**Le carcinome hépatocellulaire : profil épidémiologique, diagnostique et thérapeutique.**

TACE (en cas de tumeur de grande taille, ou invasion vasculaire, ou progression après TACE)(4,6,8). Il peut également être indiqué comme traitement de transition chez les patients en liste d'attente de TH pour assurer le contrôle tumoral, ainsi que pour une lobectomie radiologique afin d'assurer une hypertrophie du reste du foie avant une TH(4,6,8). D'autres études sont nécessaires pour bien établir des indications précises de la radioembolisation dans l'algorithme de prise en charge des CHC.



**Figure 56 : Illustration de l'apport artériel du CHC (A) et des principes des traitements intra-artériels (TAE, TACE, DEB-TACE, TARE)(127)**



*c. Les traitements systémiques :*

*c.1. Traitement de première intention :*

➤ **L'association atézolizumab–bévacizumab :**

Pendant près d'une décennie, le traitement de première intention du CHC avancé (CHCa) était limité au Sorafénib, un inhibiteur de Tyrosine Kinase (ITK) anti-angiogénique assurant une SG médiane de 10,7 mois (128), ou au Lenvatinib, un autre ITK anti-angiogénique qui est estimé non inférieur au Sorafénib comme traitement de première ligne (129).

Les résultats de l'étude de phase III IMbrave comparant l'association de l'atézolizumab (immunothérapie anti-PD-L1) avec une dose de 1200 mg et du bévacizumab (anticorps monoclonal ciblant le VEGF) avec la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines au traitement par Sorafénib a conduit à la modification des recommandations du traitement de première intention pour tous les patients atteints de CHCa (130). L'association a assuré une meilleure survie globale 19.2 mois (IC à 95 % 17,0-23,7) contre 13.4 mois avec Sorafénib (IC à 95 % 11,4-16,9) ( $p < 0,001$ ), et une meilleure survie sans progression (6,9 contre 4,3 mois, HR 0,65,  $p=0.0001$ ) avec un risque comparable d'effets secondaires entre les deux traitements(130). Cependant, les hémorragies gastro-intestinales hautes surviennent plus fréquemment avec l'association qu'avec le sorafénib (7 % contre 4,5 %)(130). Ainsi, un bilan endoscopique est indispensable avant la mise en route du traitement et un traitement préventif de rupture des varices doit être instauré si nécessaire. A la lumière de ces résultats, cette combinaison est maintenant la référence pour le traitement de première ligne du CHCa.

Ces dernières recommandations n'ont été publiées qu'en 2022 ainsi dans notre étude le traitement de première ligne était le Sorafénib selon les recommandations du BCLC v2018.

➤ **L'association Tréméliumab–durvalumab :**

Le tréméliumab est un anticorps anti-CTLA4 et le durvalumab est un anticorps IgG1 humanisée contre le PD-L1. Cette association d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICIs) a été récemment approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) comme alternative

dans le traitement de première ligne de CHCa (131) grâce aux résultats de l'ECR HIMALYA(132). Cette étude a comparé l'association trémélimumab–durvalumab (300 mg de trémélimumab en dose unique en combinaison avec durvalumab 1500 mg suivi par durvalumab 1500 mg toutes les 4 semaines) avec le Sorafénib comme traitement de première intention chez des patients atteints de CHCa et a objectivé que cette combinaison a une moyenne de SG supérieure à celle du Sorafénib (16.4 mois contre 13.8 mois, respectivement, (HR de 0,78, IC à 95 % : 0,66–0,92, p = 0,0035) et une meilleure réponse objective (20.1% contre 5.1%) avec un profil de toxicité gérable (132).

➤ **Sorafénib :**

Le sorafénib est un ITK administré par voie orale et la première thérapie ciblée approuvée pour les patients atteints de CHCa. Elle cible principalement le récepteur VEGF, le récepteur PDGF et la RAF–kinase assurant le blocage de plusieurs voies de signalisation responsables de la réduction de la prolifération cellulaire et de l'angiogenèse tumorale(8).

Le sorafénib est approuvé par la FDA pour le traitement du CHC non résécable selon les résultats de l'étude de phase III SHARP (128). Dans cette étude, le Sorafénib a montré une prolongation significative de la SG médiane de 10,7 mois contre 7,9 mois dans le groupe placebo (HR : 0,69) (128). Des résultats similaires ont été rapportés par une autre étude de phase III dans la région Asie–Pacifique (ORIENTAL) avec une SG médiane de 6,5 mois pour le sorafénib contre 4,2 mois dans le groupe placebo (HR : 0,68) (133).

La dose quotidienne recommandée du Sorafénib est de 800 mg. La durée moyenne du traitement est estimée à 5 à 6 mois. La prévention et le traitement des effets secondaires (ES) peuvent améliorer la tolérance et prolonger la durée du traitement (8). Les ES du Sorafénib incluent : la diarrhée, les réactions cutanées main–pied, fatigue, hypertension et hyperammoniémie (4,8,128). Les atteintes vasculaires, coronariennes ou périphériques, sont considérées des contre–indications formelles(8).

➤ **Lenvatinib :**

Le Lenvatinib est le deuxième ITK qui a montré son non-infériorité au Sorafénib dans l'essai de phase III REFLECT(129). Dans cette étude, la SG du Lenvatinib était de 13.6 mois et de 12.3 mois pour le Sorafénib (HR 0.92). Le profil de toxicité était comparable entre les deux ; Hypertension (42 % contre 30 %), diarrhée (39 % contre 45 %) et réaction cutanée main-pied (27 % contre 52 %) pour Lenvatinib et Sorafénib, respectivement(129). Selon ces résultats, le Lenvatinib est également recommandé comme traitement de première ligne dans les CHCa(4,8,90).

*c.2. **Traitement de deuxième intention :***

Plusieurs essais cliniques de phase II et III ont testé, contre un placebo, des inhibiteurs de tyrosine kinase, des anticorps monoclonaux et des immunothérapies pour choisir un traitement de seconde ligne après intolérance ou échec du Sorafénib. Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant le traitement après atézolizumab-bévacizumab.

Le Régorafénib est le traitement de deuxième ligne de choix pour les CHCa ne répondant pas au Sorafénib chez les patients dont la fonction hépatique est préservée et en bon état général (ECOG 0-1)(134). Le Cabozantinib peut être envisagé pour les patients qui ont eu une maladie évolutive sous un ou deux traitements systémiques avec une fonction hépatique préservée et ECOG PS 0-1 (135). Le Ramucirumab peut être envisagé en traitement de deuxième ligne pour les patients avec AFP de base égale ou supérieur à 400 ng/ml avec une fonction hépatique préservée et un ECOG 0-1(136).

*c.3. **Les avancées thérapeutiques : l'immunothérapie :***

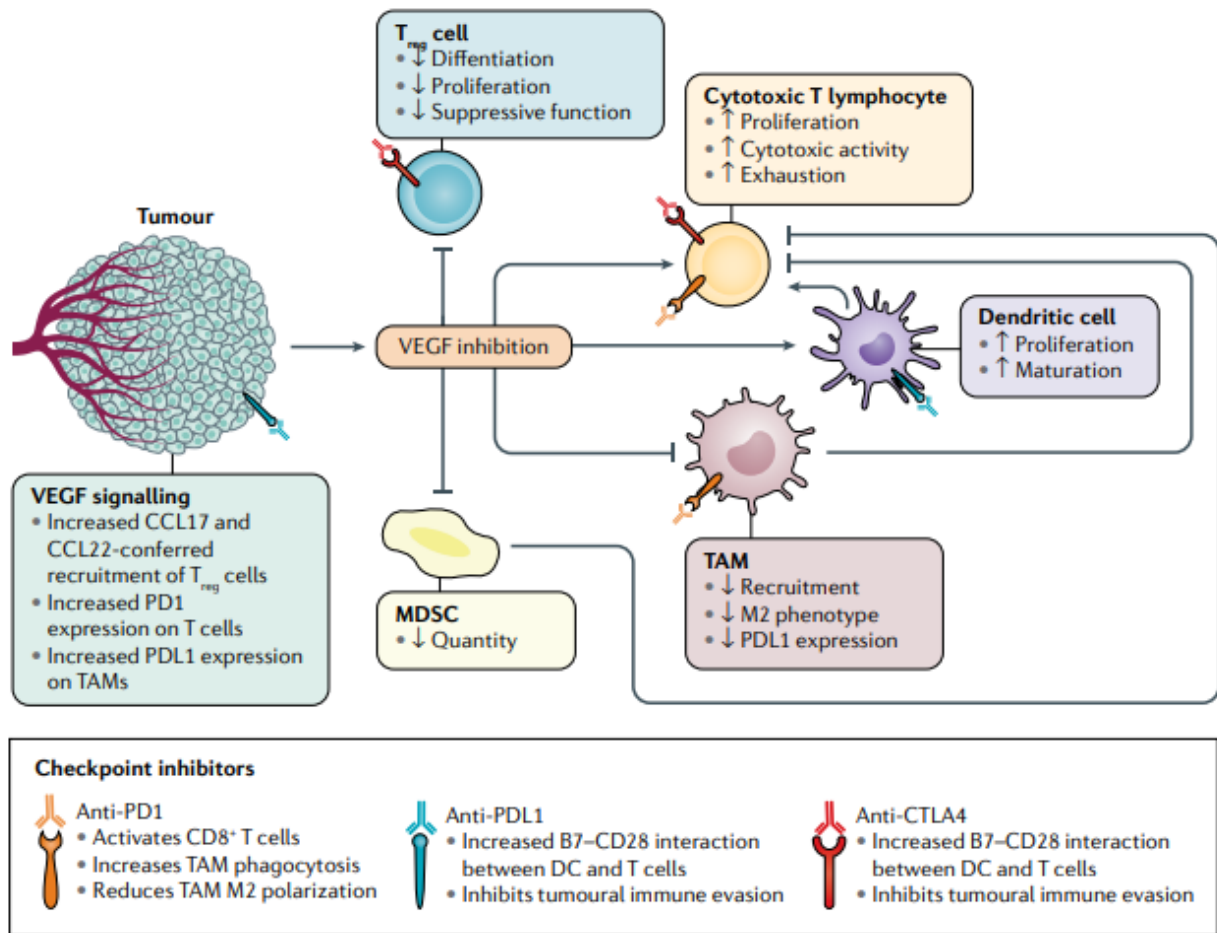
• **Principe :**

Le principe de l'immunothérapie se base sur la restauration de la réponse anti-tumorale normale du système immunitaire (les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires) ou par l'induction des réponses immunitaires nouvelles ou différentes (Thérapie cellulaire adoptive ou vaccins thérapeutiques). Les points de contrôle immunitaires (PCI) sont des récepteurs de surface

qui, avec leurs ligands, empêchent le système immunitaire d'attaquer les propres cellules du corps. Dans de nombreuses tumeurs malignes, il existe une régulation positive des protéines qui ciblent ces points de contrôle immunitaires, à savoir ceux de la mort programmée-1 (PD-1) et son ligand (PD-L1) et la protéine cytotoxique associée aux lymphocytes T-4 (CTLA-4) ainsi que d'autres. Cela permet aux cellules tumorales de s'échapper des attaques du système immunitaire (évasion immunitaire). Ainsi, les ICI bloquent les points de contrôle immunitaires inhibiteurs et déclenchent ainsi une défense du système immunitaire contre le tissu tumoral (Figure 57).

L'immunothérapie a révolutionné le traitement de plusieurs cancers donnant des résultats impressionnants et a montré une efficacité prometteuse pour le CHCa. La première association atézolizumab-bévacizumab a réussi à établir l'efficacité de l'immunothérapie dans le cadre de CHC et est recommandé comme traitement de première ligne des CHCa. D'autres ICI ont montré leur efficacité clinique sur la survie des patients tels l'association Durvalumab et Trémélimumab approuvée comme traitement de première intention, et Nivolumab et Pembrolizumab qui sont actuellement approuvés comme traitement de deuxième ligne en cas d'échec de traitement par Sorafénib.

D'un autre côté, ces ICI, en monothérapie ou en combinaison, sont également testés comme traitements adjuvants aux traitements curatifs (RH ou ablation thermique..) afin de diminuer la récurrence tumorale et comme néoadjuvants pouvant changer complètement la prise en charge des CHCa en les rendant accessibles à des traitements curatifs tels la RH ou l'ablation thermique ou même la TH.



**Figure 57 : Le principe de combinaison des inhibiteurs du VEGF avec les ICI (10).**

L'inhibition du VEGF, soit par anticorps monoclonaux ou ITK, assure-la :

1- la prolifération des cellules présentatrices d'antigènes, facilitant ainsi l'amorçage des cellules effectrices,

2-la signalisation inhibitrice de la thérapie antiangiogénique vers les lymphocytes T régulateurs (Treg), principaux producteurs de VEGF dans le microenvironnement tumoral, annule la signalisation inhibitrice des Treg vers les cellules T cytotoxiques, qui peuvent ensuite être activées par un ICI anti-PD1 ou anti-PD-L1.

DC : cellule dendritique ; MDSC : cellule suppressive dérivée de la myéloïde, TAM : macrophage associé à la tumeur.

- **Molécules :**

- **Nivolumab :**

Nivolumab est le premier anticorps monoclonal IgG4 entièrement humanisé contre PD-1, assurant le blocage compétitif de la signalisation du point de contrôle immunitaire PD-1. Dans l'essai de phase I/II Checkmate 040, le Nivolumab a assuré un taux de réponse objective de 15 à 20 % pour les patients atteints d'un CHC avec un bon profil de sécurité ce qui a motivé une approbation conditionnelle par la FDA en traitement de deuxième intention des CHCa (137).

Par la suite, l'étude de phase III Checkmate 459, comparant le Nivolumab au Sorafénib comme traitement de première ligne chez des patients atteints de CHC sans traitement systémique, a conclu que le Nivolumab n'était pas inférieur au Sorafénib en terme de SG moyenne (16,4 vs 14,7 mois ; HR = 0,85 ; P = 0,0752)(138). En plus, le Nivolumab a fourni une meilleure réponse objective (15%) par rapport au Sorafénib (7%) avec moins de toxicité : 22% d'effets secondaires de grade 3/4 avec Nivolumab contre 49% avec Sorafénib(138).

- **Pembrolizumab :**

Pembrolizumab est un autre anticorps monoclonal anti-PD-1 qui a été approuvé comme traitement de deuxième intention du CHCa selon le profil d'efficacité et de sécurité objectif dans l'étude non comparative Keynote-224 (139). Deux études randomisées de phase III ont été menés comparant Pembrolizumab à un placebo après échec du Sorafénib ; L'étude Keynote-240 a montré une amélioration statistique de la SG (13,9 mois pour Pembrolizumab contre 10,6 mois pour Sorafénib, P=0,0238) et de la survie sans progression (3,0 contre 2,8 mois, P=0,0022) mais ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs (140). Par contre, l'étude Keynote-394 menée en Asie a montré une amélioration statistiquement significative de la SG avec Pembrolizumab (13,6 contre 13,0 mois, P = 0,0180) et de la survie sans progression (2,6 mois contre 2,3 mois, P = 0,0032) pour les CHCa déjà traités par rapport au placebo(141).

L'incidence des ES liés au traitement était plus élevée dans le groupe Pembrolizumab par rapport placebo (66,9% contre 49,7%), ce qui concorde avec les résultats des autres essais Keynote-224 et Keynote-240, mais ces ES sont gérables (139-141).

Selon ces résultats, le Pembrolizumab est actuellement recommandé comme traitement de deuxième intention pour les patients atteints de CHCa ayant reçu du Sorafénib.

- **L'association Nivolumab et Ipilimumab :**

L'étude de phase I/II CheckMate 040 a évalué l'efficacité et l'innocuité de Nivolumab plus Ipilimumab (anticorps anti-CTLA-4) chez des patients atteints d'un CHCa ayant reçu du Sorafénib(142,143). Dans cette étude, le groupe recevant la dose la plus élevée d'ipilimumab (ipilimumab 3 mg/kg plus nivolumab 1 mg/kg, 4 doses administrées toutes les 3 semaines, puis nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines) avaient la meilleure SG de 22,8 mois et la meilleure réponse objective de 32% par rapport aux groupes recevant de moindres doses avec une meilleure durée de réponse qui a atteint 4 ans chez certains patients(142,143). Presque tous les patients dans ce groupe ont développé des ES (94 %) mais ces derniers étaient gérables par un traitement systémique à base de corticoïdes(142,143). Vu l'efficacité et la sécurité de l'association Nivolumab et Ipilimumab, elle a été approuvée par la FDA comme traitement de deuxième ligne dans le CHCa(142).

Elle est actuellement testée en première ligne contre le Sorafénib ou le Lenvatinib dans l'essai de phase III CheckMate 9DW toujours en cours.

- **Autres immunothérapies :**

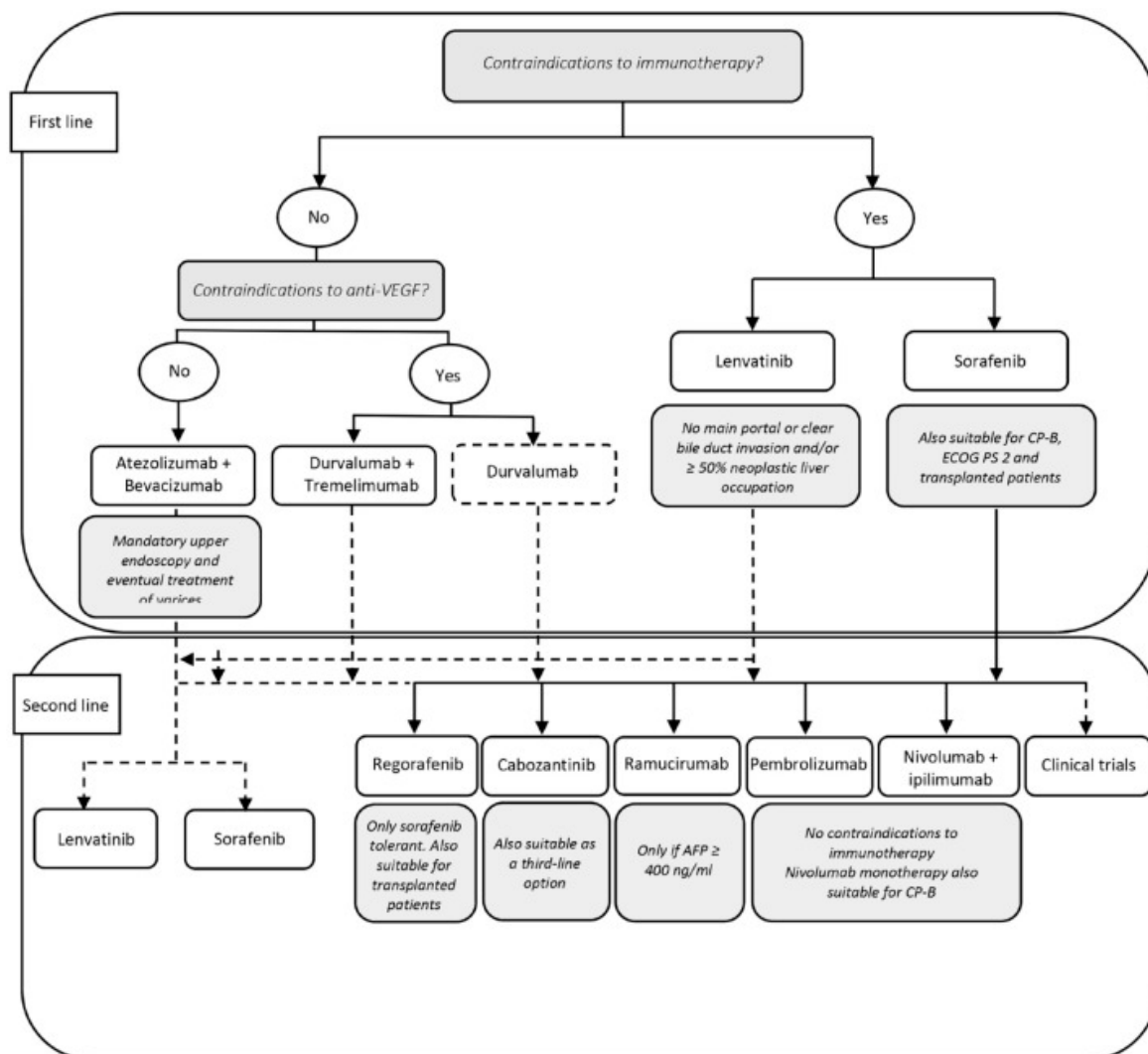
Les résultats positifs obtenus avec Nivolumab et Pembrolizumab sur la survie des patients atteints d'un CHCa a motivé la recherche des autres immunothérapies, en monothérapie ou en associations, telles que les autres ICIs (inhibiteurs de PD-1/PD-L1 et CTLA-4), les cytokines, la thérapie adoptive de transfert de lymphocytes T, et les vaccins contre le CHC.

La thérapie cellulaire adoptive est une forme d'immunothérapie personnalisée qui consiste en l'utilisation de lymphocytes T cytotoxiques autologues à des fins thérapeutiques. Son principe repose en l'isolement, l'expansion clonale in vitro, le conditionnement, la réadministration chez un patient d'une population lymphocytaire T ciblé contre des antigènes exprimés par les cellules tumorales. Cette thérapie est toujours au stade expérimentale et plusieurs essais sont en cours impliquant des cellules reconnaissant divers antigènes tumoraux dans le CHC, tels que l'AFP, l'antigène du VHB et la protéine du gène de l'antigène du mélanome(11).

Les vaccins thérapeutiques impliquent principalement des cellules dendritiques (CD), des peptides et des virus oncolytiques. Les études cliniques sur ces vaccins ont révélé une activité antitumorale marginale probablement lié au manque d'études comparatives et à grande échelle(11).



**c.4. Algorithme du traitement systémique en cas de CHCa :**



**Figure 58 : Algorithme actuelle de traitement des CHC avancés(9).**

**2. Les indications :**

La décision thérapeutique devant un CHC doit être prise dans des RCPs incluant des hépatologues, des radiologues, des anatomopathologistes, des oncologues, des radiothérapeutes, des chirurgiens généraux et/ou spécialisés en transplantation d'organes. Cette décision doit prendre en compte les caractéristiques du patient (l'âge, l'état général (ECOG), les comorbidités), l'évaluation pronostique de la tumeur et du foie sous-jacent (taille, nombre, invasion vasculaire, métastases), ainsi que l'expertise et les plateaux techniques locales.

## Le carcinome hépatocellulaire : profil épidémiologique, diagnostique et thérapeutique.

Actuellement, l'EASL et l'AASLD recommandent l'utilisation du système BCLC dans la décision thérapeutique du CHC chez les patients cirrhotiques(4,7).

Les indications dans notre étude ont été basés sur la classification BCLC v2018 (Figure 59). Les recommandations de ce système sont détaillées dans le Tableau XXXX.

La transplantation hépatique (TH) reste le traitement de choix chez les patients cirrhotiques atteints de CHC, car elle ne traite pas seulement le CHC mais aussi la cirrhose sous-jacente. Elle est indiquée pour les CHC ayant rempli les critères de Milan (un nodule unique <5cm ou deux-trois nodules <3cm sans invasion vasculaire) (BCLC 0-A)(4,90).

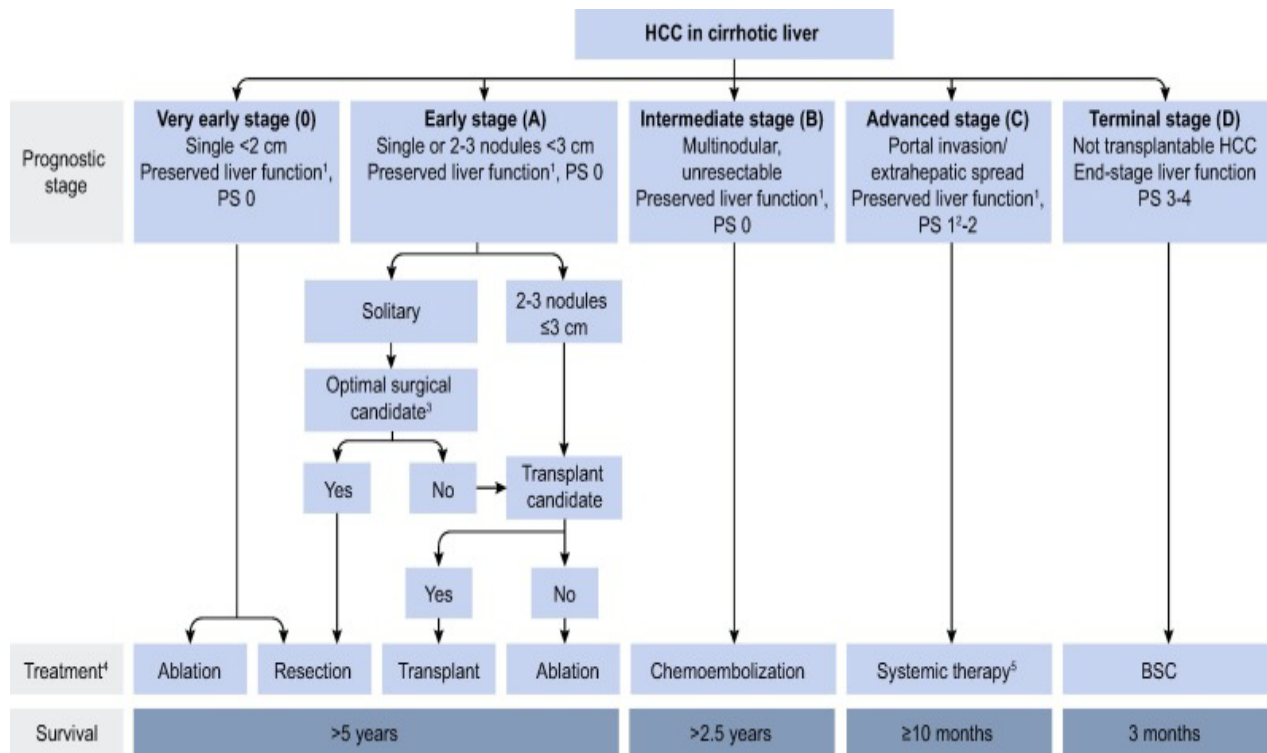
**Tableau XXXX : Les indications thérapeutiques selon le système BCLC v2018(4)**

Stade (BCLC)	Définition	Traitements proposés
<b>0</b> Très précoce	Nodule unique < 2 cm sans invasion vasculaire, et ECOG-0 et Child-Pugh A.	1-Résection tumorale 2-Transplantation 3-Ablation locale
<b>A</b> Précoce	Nodule unique > 2 cm ou trois nodules < 3 cm, et ECOG-0 et Child-Pugh A/B	<b>Nodule unique :</b> 1-Résection 2-Transplantation 3-Ablation locale <b>2-3 nodules :</b> 1-Transplantation 2-Ablation locale
<b>B</b> Intermédiaire	Multinodulaire ne répondant aux critères du BCLC A, ECOG 0, et Child-Pugh A/B.	1-Chimioembolisation 2-Autres
<b>C</b> Avancé	(1 seul critère suffit) Invasion vasculaire portale et/ou métastases et/ou ECOG 1-2 et Child-Pugh A/B	1-Sorafénib (à défaut Lenvatinib) 2-Regorafenib (à défaut Cabozatinib, ou Nivolumab)
<b>D</b> Terminal	(1 seul critère suffit) Insuffisance hépatique terminale (Child-Pugh C) et/ou ECOG 3-4 quel que soit le statut tumoral	1 -Transplantation hépatique 2-Soins palliatifs

Les limitations majeures de cette version de BCLC étaient l'hétérogénéité du stade B (regroupe des malades et des tumeurs de pronostics différents), ainsi qu'il n'incorpore pas certains traitements qui ont récemment prouvés leurs efficacités dans des ECRs et l'évaluation de la fonction hépatique seulement par le score de Child-Pugh qui repose sur des paramètres subjectives tels la présence d'ascite et de l'encéphalopathie et ne prend pas en considération les complications aiguës de cirrhose (tels l'hyponatrémie, l'infection péritonéale bactérienne spontanée, l'encéphalopathie hépatique, l'insuffisance rénale ou malnutrition) qui signent la phase terminale de la maladie et donc indiquent la TH ou à défaut reclasse le CHC à un stade D terminal.

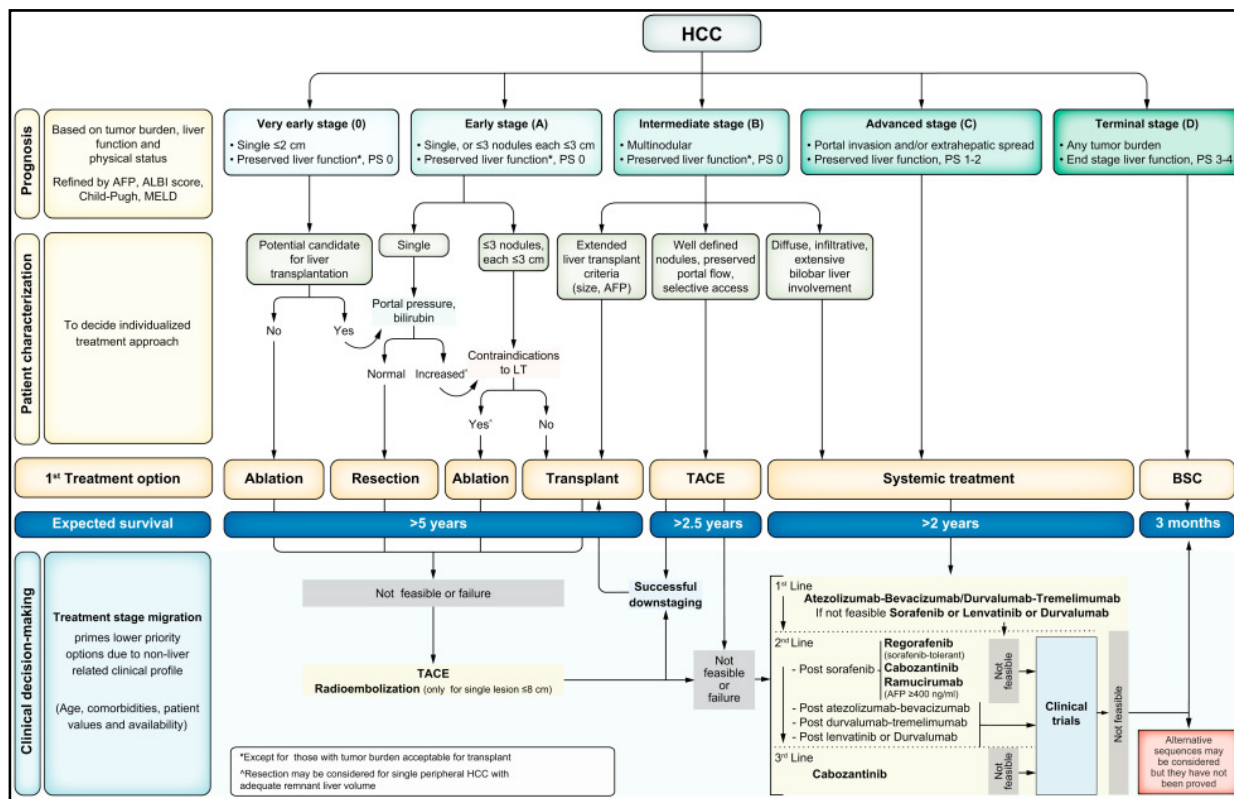
La plupart de ces limitations ont été corrigés par la dernière actualisation du BCLC v2022 ; Les nouvelles recommandations incluent (Figure 60)(90):

- L'introduction de la radioembolisation dans l'algorithme,
- L'extension des critères de transplantation en dehors des critères de Milan,
- La stratégie de « downstaging »,
- La recommandation de la laparoscopie pour la résection du CHC,
- L'introduction de l'association Atézolizumab/bévacizumab comme traitement de première intention dans le CHCa (au lieu de Sorafénib dans la version de 2018)
- La division du BCLC stade B en 3 sous-groupes :
  - Le premier regroupe les cas éligibles à la TH en cas de respect des critères de transplantation hépatique étendue et d'efficacité du downstaging par TACE ou TARE,
  - Le deuxième regroupe les cas candidats pour TACE, avec des nodules bien définis, un flux portal préservé et permettant un accès sélectif aux artères tumorales nourricières,
  - Le troisième comprend les cas avec CHC bilobaire diffus, infiltrant, qui sont inéligibles pour la TACE et donc un traitement systémique est recommandé.



**Figure 59 : Le système de stadification BCLC modifié et la stratégie thérapeutique(4)**

- 1“Preserved liver function” refers to Child–Pugh A without any ascites, considered conditions to obtain optimal outcomes. This prerequisite applies to all treatment options apart from transplantation, that is instead addressed primarily to patients with decompensated or end–stage liver function.
- 3Optimal surgical candidacy is based on a multiparametric evaluation including compensated Child–Pugh class A liver function with MELD score <10, to be matched with grade of portal hypertension, acceptable amount of remaining parenchyma and possibility to adopt a laparoscopic/minimally invasive approach. The combination of the previous factors should lead to an expected perioperative mortality <3% and morbidity <20% including a postsurgical severe liver failure incidence <5%.



**Figure 60 : La stratégie de stadification et de traitement selon BCLC v2022 (90);**

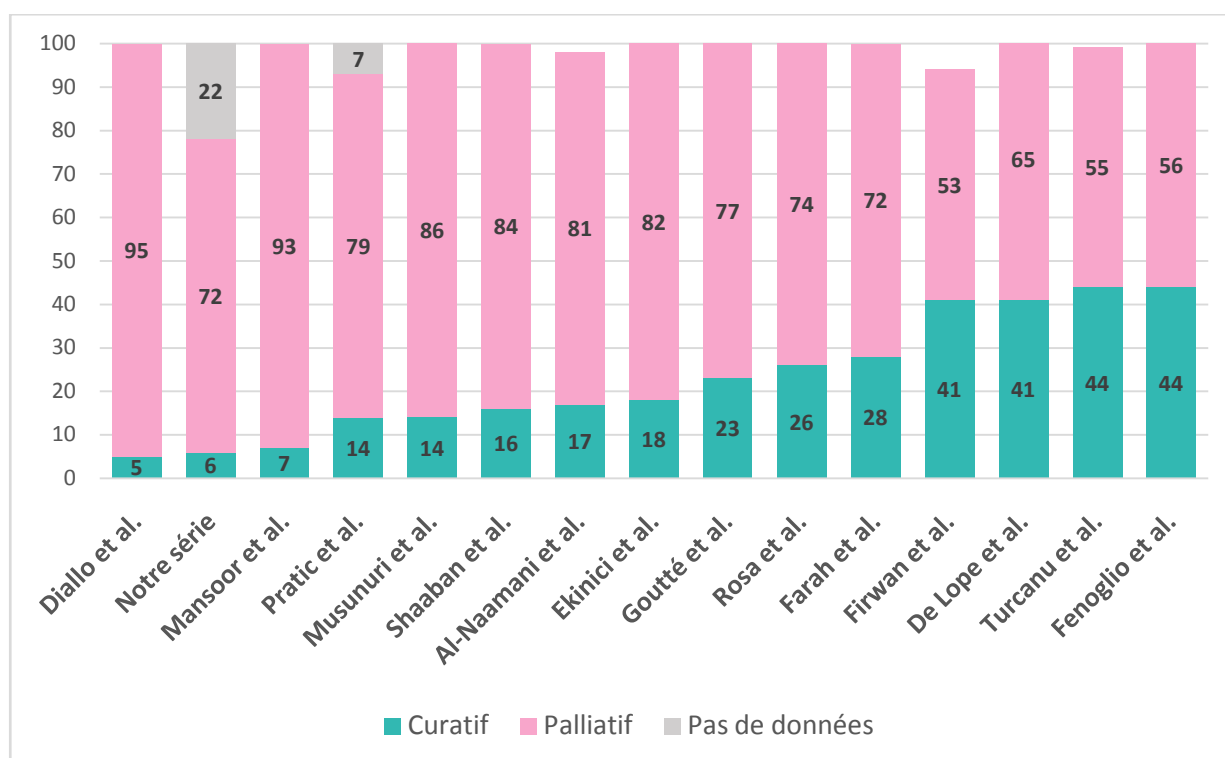
- Noter que la fonction hépatique doit être évalué au-delà des critères de Child-Pugh.
- Abbreviations: AFP, alpha-fetoprotein/ ALBI, albumin-bilirubin/ BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer/ BSC, best supportive care/ ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-performance status/ LT, liver transplantation/ MELD, model of end-stage liver disease/ TACE, transarterial chemoembolisation.

### **3. Comparaison des traitements dans notre série avec la littérature :**

#### **3.1. Le type du traitement :**

La majorité de nos cas soit 72% ont bénéficiés d'un traitement palliatif contre 6% seulement qui ont reçu un traitement curatif. Dans les autres séries, le traitement palliatif était également le plus fréquemment reçu avec des pourcentages variables de 53% jusqu'à 95% (Figure 61).

Ceci peut être expliqué par le diagnostic tardif des patients avec CHC qui se présentent souvent à des stades avancés (BCLC C et D) inaccessibles au traitement curatif. Dans certains pays comme le nôtre, ceci peut être également liée au manque de moyens rendant l'accès difficile à certains traitements thérapeutiques ; par exemple le manque de donneurs pour la transplantation hépatique, ou le de plateaux techniques de RFA et/ou d'alcoolisation percutanée, le statut économique faible des patients les empêchant souvent de bénéficier de ces traitements...



**Figure 61 : Comparaison des traitements reçus entre notre série et la littérature.**

### **3.2. Les moyens thérapeutiques :**

Quant au traitement curatif, dans notre série trois cas ont reçu une résection et les trois autres de la radiofréquence. Aucun de nos patients n'a bénéficié d'une transplantation hépatique.

Dans la littérature, le traitement curatif le plus indiqué était la résection chirurgicale suivi par la radiofréquence et la transplantation hépatique. Les autres techniques d'ablation

percutanée étaient rarement utilisées tels l'ablation par microondes et l'injection percutanée de l'alcool ou de l'acide acétique (Tableau XXXXI).

Le traitement palliatif dans notre série était le plus souvent symptomatique dans 38% des cas et sous forme de chimioembolisation dans 29% des cas. Et seulement 5% ont reçu un traitement par Sorafénib. Ceci correspond aux données de la majorité des séries sauf la série de Mansoor et al et de Fenoglio et al. où la chimioembolisation était le traitement le plus reçu et les séries de Musunuri et al, de Schütte et al. et de Turcanu et al. où le traitement systémique par Sorafénib était prédominant (Tableau XXXXI).

Plusieurs séries ont rapporté des associations thérapeutiques tels la résection chirurgicale avec du Sorafénib ou avec de la chimioembolisation en adjuvant ou en néo-adjuvant. Cependant, dans la littérature, Il n'existe pas de recommandations claires à ce propos.

Le tableau suivant compare les moyens thérapeutiques de notre série avec les autres séries de la littérature. (Tableau XXXXI)

**Tableau XXXI : Comparaison des traitements reçus dans notre série avec la littérature**

Série	Type de traitement curatif (%)				Type traitement palliatif (%)				
	TH	RH	RFA	Autres	Symptomatique	TACE	Systémique*	TARE	Autres
<b>Notre série</b>	-	3	3	-	38	29	5	-	-
<b>Firwan et al.(19)</b>	0.2	13	10	IPE(18) ) IAA (2.5)	34	-	-	-	-
<b>Pratic et al.(29)</b>	1.3	4	9.2	-	53	-	26	-	SBRT (1.3)
<b>Musunuri et al.(30)</b>	0.4	6	7	-	22	13	54	0.4	SBRT (1.1)
<b>Mansoor et al.(31)</b>	-	2.2	4.3	-	15	65	5	-	TACE+RFA/IPE/Sorafénib (8)
<b>Goutté et al.(21)</b>	4	11	8	-	65	12	8	-	-
<b>Rosa et al.(22)</b>	7	10	9	-	39	14	17	-	-
<b>Schütte et al.(23)</b>	1.1	13	1.2	IPE (3.7)	-	23	29	3.5	-
<b>Farah et al.(24)</b>	6	13	7	IPE (2)	27	27 /TARE	12	-	6
<b>De Lope et al.(25)</b>	10	11	14	IPE (2.5) MWA (2.2)	20	23	20	1.4	-



**Le carcinome hépatocellulaire : profil épidémiologique, diagnostique et thérapeutique.**

<b>Turcau et al.(32)</b>	3	42	-	-	17	-	38	-	-
<b>Fenoglio et al.(33)</b>	0.8	5.3	25	IPE (2)	24	35	5.5	1.6	-
<b>Ekinci et al.(35)</b>	10	5	2.2	IPE /IAA (0.9)	44	31.5	3	3.5	-
<b>Diallo et al.(28)</b>	-	2.6	0.9	IPE (1.7)	92	3	-	-	-
<b>Shaaban et al.(37)</b>	-	8.3	8	-	36	12.6	35	-	-
<b>Al-Naamani et al.(40)</b>	0.7	7.4	9.2	-	51	18	12	-	RH +TACE + Sorafénib (0.7) RH+RFA +TACE +Sorafénib (0.4) TH+ Sorafénib (0.7)

\*Sorafénib ou autre. Abréviations : TH : transplantation hépatique, RH : résection hépatique, RFA : Ablation par radiofréquence, IPE : injection percutané d'alcool, IAA : injection de l'acide acétique, MWA : ablation par micro-ondes, TACE : Chimioembolisation transartérielle, TARE : radioembolisation transartérielle, SBRT : radiothérapie stéréotaxique.



*MESSAGES CLÉS ET  
RECOMMANDATIONS*



La première observation à noter dans notre série est que l'étiologie virale (C et B) reste toujours prédominante dans notre contexte, très probablement liés à la prévalence élevée des FDRTV qui ont été présents chez 85% de notre série, dominées par les soins dentaires informels et les points de feu, ce qui reflète que ces pratiques traditionnelles sont présentes encore dans notre société et que la sensibilisation doit être renforcée à cet égard.

La deuxième observation et la plus importante est que presque la moitié des patients dans notre série (41%) avaient une cirrhose non diagnostiquée qui a été révélée par le CHC. Ce qui pose la question comment peuvent 41 patients échapper au diagnostic de cirrhose aussi longtemps pour développer un CHC, et souligne l'intérêt de dépistage de cirrhose chez les patients porteurs de facteurs de risque évident de cirrhose et du CHC tels un éthylysme chronique, une hépatite B ou C ou même tout personne dans un contexte à risque d'être infecté sans avoir une infection documentée, un diabète ou obésité chronique ou une stéatose même sans cirrhose ; D'autres études sont nécessaires pour préciser le profil épidémiologique, et étiologique de ces cirrhoses afin de définir les populations cibles d'une surveillance particulière dans notre contexte.

La troisième observation est qu'aucune donnée sur les aflatoxines n'a été disponible dans notre série, malgré que son rôle carcinogène a été bien confirmé et incriminé dans le CHC dans la majorité des pays africains et que plusieurs études ont suggéré que ce carcinogène hépatique peut avoir un rôle important dans le fardeau du CHC dans notre pays. Ainsi, des études à ce sujet sont nécessaires pour établir la prévalence des aflatoxines et leur implication dans le risque du CHC dans notre contexte.

La quatrième observation est que la majorité (58%) des patients avait une tumeur de diamètre supérieur à 5 cm et que 59% étaient à un stade avancé de la maladie (BCLC C et D) au moment du diagnostic. Ceci signe un retard diagnostique chez ces patients et souligne l'intérêt de renforcer les protocoles de surveillance et de dépistage du CHC chez les patients cirrhotiques et comme mentionnée ci-dessus même non cirrhotiques mais avec des facteurs de haut risque.

La cinquième observation est que le tiers de nos patients étaient diagnostiqués sous surveillance (36% du total, et 78.2% des cirrhotiques connus). Ceci reflète l'efficacité du protocole de surveillance des patients suivis dans notre service. Mais, le stade tardif du diagnostic, comme mentionné ci-dessus, fait appel à une optimisation de ce protocole.

La sixième observation est que 9% des CHC ont été diagnostiqués suite à une décompensation donc chaque décompensation cirrhotique doit mener une exploration du foie à la recherche d'un CHC ;

La septième observation est qu'aucun patient de notre série n'a pu bénéficier d'une transplantation hépatique malgré que l'indication soit posée vu la pénurie des organes. Ce qui souligne l'intérêt de la sensibilisation et de l'acharnement sur les programmes de transplantation hépatique dans notre pays.

La huitième observation est que le manque des moyens reste le plus grand obstacle à l'accès au diagnostic et au traitement dans notre contexte comme rapporté par les proches des patients après contact téléphonique. A cet égard, la généralisation de l'assurance maladie obligatoire peut améliorer l'accès aux soins et résoudre ce problème.



*CONCLUSION*



Bien que la majorité des facteurs de risque du CHC peuvent être prévenus ou traités, GLOBOCAN estime que le nombre de nouveaux cas de CHC par an devraient augmenter de 55% entre 2020 et 2040, avec presque 1,4 million de personnes diagnostiqués en 2040 et 1,3 million de décès par CHC en 2040 (56,4 % de plus qu'en 2020)(2).

Malgré ses nombreuses limitations, notre étude a accompli son objectif principal et nous a donné un aperçu de l'épidémiologie, des particularités cliniques et paracliniques, des étiologies ainsi que des moyens thérapeutiques du CHC dans notre contexte. Les étiologies du CHC dans notre étude ont été dominés par l'origine virale ce qui souligne qu'un renforcement des protocoles de vaccination anti-HVB, l'optimisation du traitement et du suivi des patients atteints de l'HVC et la sensibilisation de la population sur les FDRTV permettront de diminuer majoritairement l'incidence de CHC.

De plus, notre étude confirme que le CHC est de mauvais pronostic ; Plus que la moitié des CHC ont été diagnostiqués à un stade tardif ou survenant sur une cirrhose avancée, la majorité des patients n'étaient accessibles qu'un traitement palliatif et presque la moitié des patients ont été décédés à la fin de l'étude après une survie moyenne courte de 6.5 mois tout traitement confondu. Ceci souligne l'importance de la prévention, pas seulement dans la diminution de l'incidence, mais aussi dans le diagnostic précoce et la réduction de la progression tumorale du CHC. Ainsi, la prévention doit être :

- Primaire (la prévention des facteurs de risque du CHC) : par la vaccination obligatoire contre le VHB, la prévention de l'HVC par l'élimination du contact avec des objets tranchants souillés de sang et des rapports sexuels non protégés, sevrage éthylique, nutrition équilibrée et activité physique adapté, saignées en cas d'hémochromatose...
- Secondaire (la prévention de survenue du CHC): Traitement des hépatopathies chroniques et des étiologies de cirrhose avec un suivi rapproché pour un diagnostic précoce du CHC.
- Tertiaire (la prévention de la progression tumorale ou récidive) : Traitement adapté du CHC pour éviter la progression tumorale ou la récidive avec surveillance rapproché.

Au final, si notre étude nous a permis d'avoir un état des lieux local du CHC dans notre service, un registre régionale ou nationale du CHC nous permettra d'avoir un aperçu général sur cette pathologie dans notre région et/ou pays et nous aidera à établir des protocoles de dépistage, de diagnostic et de suivi ciblés et spécifiques à notre contexte ainsi que d'organiser nos plateaux techniques et ressources humains afin d'offrir une meilleure prise en charge à nos patients.



*ANNEXES*





## **Annexe I : Fiche d'exploration du carcinome hépatocellulaire**

### **I. Données démographiques :**

- Age : ...
- Sexe : .....

### **II. Circonstances diagnostiques :**

- CHC révélateur de cirrhose
- Surveillance d'un cirrhotique connu :
  - Nodule suspect sur échographie
  - Réascension de l'AFP
- Décompensation cirrhotique :
  - Oui  non
  - Type : hémorragique  œdémato-ascitique
- Symptomatique : Oui  non
- Altération de l'état général :
  - Asthénie
  - Anorexie
  - Amaigrissement
- Douleurs abdominale : -aigue  -chronique  -siège : ...
- Masse abdominale
- Hémorragie digestive
- Ictère

- Ascite
- Troubles de transit
- Fièvre
- Autres: .....

**III. Facteurs étiologiques:**

- Antécédents:
- **Connu cirrhotique** : oui  non 
  - Post-hépatitique B ou C
  - Ethylique
  - Autres : NASH  CBP  Wilson  auto-immune  Autre
- **Hépatopathies chroniques** : oui  non 
  - **Virales** : Hépatite B .... C ....
  - **Non virales** : NASH  CBP  Wilson  auto-immune  Autre
- Facteurs de risque d'hépatopathies chroniques : oui  non 
  - Ictère
  - Habitudes toxiques :
  - Alcoolisme  (.....1/jour)
  - Tabagisme  (.....paquets/année)
  - Plantes médicinales
  - FDR de transmission viral (SDI  PDF  Scarification  Tatouages  Drogues IV   
Transfusion  RSNP  Chirurgie
- Adénome hépatique

- Prise médicamenteuse :
  - Contraceptifs oraux
  - Androgènes
  - Hypoglycémifiants oraux
  - Isoniazide
  - Méthotrexate
  - Méthyle-L-dopa
- Diabète
- HTA
- Tuberculose
- Autres : ...

**IV. Examen clinique :**

- Etat général :
  - Conservé  altéré (amaigrissement+++)
  - IMC (Kg/m<sup>2</sup>) : .... Tour de taille (cm) : ....
- Ascite :
  - Abondance :
  - Aspect : Jaune citrin  /séro-hématique  /chyleux
- HPM :
  - Bord inférieur
  - Consistance
  - Surface

- Sensibilité
- Signes d'HTP :
  - SPM □
  - Circulation veineuse collatérale □
- Signes d'Insuffisance hépatocellulaire :
  - **Ictère** □
  - Angiome stellaire □
  - Erythrose palmaire □
  - Hippocratisme digital □
  - Astérixis □
  - Hypogonadisme □
- Ganglion de Troisier □
- Autres : ...

**V. Examens paracliniques:**

**A. Bilan biologique :**

**1. Anomalies fonctionnelles hépatiques :**

- Enzymes hépatiques :
  - PAL
  - Bilirubine conjugué
  - Bilirubine non conjugué
  - Transaminases : ALAT ASAT
  - GGT

- Syndrome inflammatoire :
  - VS
  - CRP
  - Gamma globulinémie
- Syndrome d'Insuffisance hépatocellulaire :
  - TP
  - Albuminémie
  - Facteur V

**2. Manifestations paranéoplasiques :**

- NFS (Hb/Ht/PLQ/Blancs/Lymphocytes)
- Glycémie
- Calcémie
- Cholestérolémie
- Ferritinémie

**3. Marqueur tumoraux :**

- Alfa-foeto-protéine
- Autres

**4. Bilan étiologique :**

- Sérologies virales :
- AC anti-HVC
- ARN HVC
- Ag Hbs

- Ac anti HBC
- Auto-immunité
- Ethylisme
- Métaboliques : Fer sérique, ferritine/cuprémie, céruloplasmine ....

**B. Bilan morphologique :**

**a. Echographie/ Echodoppler :**

- Foie :
  - Homogène
  - Dymorphique
- Nodule (s) :
  - Taille (du plus grand si multiple) :
  - Nombre : .....
  - Echostructure : .....
  - Echogénicité : .....
  - Thrombose portale : Oui  non
  - Extension biliaire : Oui  non
  - Extension régionale
  - Ascite/ SPM/HTP
  - Vascularisation intratumorale
  - Vascularisation périphérique
  - Extension vasculaire

**b. TDM abdominale spiralé :**

- Faite : oui  non
- Nodules :
- Localisation,
- Nombre,
- Taille,
- Densité,
- Cinétique vasculaire typique : Oui  non
- Atypique : .....
- Extension locorégionale : Oui  non  Type : ...

**c. IRM hépatique :**

- Faite : oui  non
- Indication : .....
- Nodules :
- Nombre,
- Taille,
- Signal T1/T2,
- Cinétique vasculaire typique : Oui  non
- Atypique : .....
- Extension locorégionale : Oui  non  Type :

**d. PBF:**

- Réalisée : oui  non

- Indication : .....
- Moyen : Echoguidée  Scannoguidée
- Type histologique : .....
- Différenciation : Grade I  Grade II  Grade III
- Complications : hémorragie  dissémination tumorale  non rentabilité

**e. Moyens du diagnostic positif :**

- Echographie
- TDM
- IRM
- PBH

**f. Bilan d'extension :**

- TDM thoracique 
  - Métastases :
    - Présentes  non
    - Pulmonaires  ganglionnaires
- TDM cérébrale 
  - Métastases cérébrales : présentes  non
- Scintigraphie osseuse 
  - Métastases osseuses : présentes  non

**C. Diagnostic étiologique :**

- CHC sur cirrhose : 
  - Post-hépatitique B  C



- Éthylique
- Métabolique : NASH  Hémochromatose  Wilson
- CHC sur hépatopathies non cirrhotiques 
  - Virales : Hépatite B  C
  - Non virales : NASH  Hémochromatose  Wilson  auto-immune  Autre
- CHC sur foie sain

**VI. Facteurs pronostiques :**

- Etat général (OMS)
- Classification de Child-Pugh
- Classification d'OKUDA
- Classification de BCLC
- Thrombose portale
- Métastases à distance

**VII. Traitement :**

❖ **A visée curative :**

- Transplantation hépatique : oui  non
- Résection hépatique oui  non 
  - Indication :
  - Type de résection :
  - Résultat anatomopathologique :
  - Limite de résection :
  - Complications :

- TTT adjuvant :
- Alcoolisation per cutanée oui  non 
  - Indication
  - Type d'Alcool
  - Dose totale
  - Nombre de séance
  - Complications
- Radiofréquence oui  non 
  - Indication
  - Nombre de séance
  - Complications
- Autre : .....
- ❖ **Palliative** :
  - Symptomatique : oui  non
  - Chimioembolisation oui  non 
    - Indication
    - Type de chimiothérapie
    - Avec Lipiodol : oui  non
    - Avec Radioembolisation : oui  non
    - Nombre de séance :
    - Complications : Oui  non  type :
  - Traitement systémique de 1<sup>ere</sup> ligne : oui  non

- Sorafénib : oui  non 
  - Indication
  - Dose
  - Durée
  - Effets indésirables nécessitant l'arrêt du traitement : oui  non
  - Lesquels : .....
  
- Bévacizumab + Atézolizumab : oui  non 
  - Indication
  - Dose
  - Durée
  - Effets indésirables nécessitant l'arrêt du traitement : oui  non
  - Lesquels : .....
  
- Lenvatinib : oui  non 
  - Indication
  - Dose
  - Durée
  - Effets indésirables nécessitant l'arrêt du traitement : oui  non
  - Lesquels : .....
  
- Traitement systémique de 2eme ligne : oui  non
  
- Cabozantinib : oui  non
  
- Ramucirumab : oui  non
  
- Regorafénib : oui  non

- Pembrolizumab : oui  non
- Radiothérapie conformationnelle : oui  non 
  - Indication
  - Effets indésirables oui  non
  - Lesquels : .....
- Autre:

**VIII. Evolution :**

- Durée de surveillance : .....
- Critères de surveillance :
- **Surveillance de la tumeur :**
  - Réponse thérapeutique : Bonne  non
  - Rythme :
  - Moyen :
  - Clinique :
  - Radiologique:
    - Echographie abdominale ; Rythme/Nombre de fois
    - IRM hépatique : Rythme /Nombre de fois
  - Biologique : Dosage de l'AFP : Rythme//Nombre de fois
- **Surveillance du foie non tumorale : CHILD PUGH / Complications**
- Durée de survie (mois) : .....

**Annexe II : Le performance status de l'OMS :**

Score	Définition
0	Entièrement actif, capable d'effectuer les mêmes activités pré-morbides sans restriction.
1	Restreint dans ses activités physiques, mais ambulatoires et capables d'effectuer des activités légères ou sédentaires, par ex. : travaux ménagers légers ou tâches administratives
2	Ambulatoire et capable de s'occuper de lui, mais incapable d'effectuer des activités. Debout > 50% de la journée
3	Capable de soins limités, alité ou au fauteuil > 50% de la journée
4	Complètement handicapé, ne pouvant s'occuper de lui. Totalement confiné au lit ou au fauteuil
5	Mort

## **Annexe II : La classification de Child-Pugh**

<b>Variables</b>	<b>Sévérité</b>	<b>Points</b>
Encéphalopathie	Absente	1
	Modérée I-II	2
	Sévère III-IV	3
Ascite	Absente	1
	Modérée	2
	Importante	3
Bilirubinémie (umol/l)	<34	1
	34-51	2
	>51	3
Albuminémie (g/l)	>35	1
	28-35	2
	<28	3
Taux de prothrombine (%)	>50	1
	40-50	2
	<40	3
<b>Score de Child-Pugh</b>		
<b>A</b>	<b>5 à 6</b>	
<b>B</b>	<b>7 à 9</b>	
<b>C</b>	<b>10 à 15</b>	

**Annexe III : La classification d'Okuda :**

<b>Critères</b>		<b>Points</b>
Envahissement tumoral du foie (%)	<50	0
	>50	1
Ascite	Absente	0
	Présente	1
Albumine (g/l)	>30	0
	<30	1
Bilirubine (mg/l)	<30	0
	>30	1
<b>Stade d'Okuda</b>		
<b>Stade I</b>	<b>0 points</b>	
<b>Stade II</b>	<b>1 à 2 points</b>	
<b>Stade III</b>	<b>&gt;2 points</b>	

**Annexe IV : La classification de BCLC :**

Stade	PS	Critères tumorales	Okuda	Fonction hépatique
<b>A : stade précoce</b>				
<b>A1</b>	0	Unique <5cm	I	Pas d'HTP et bilirubine N
<b>A2</b>	0	Unique <5cm	I	HTP, bilirubine N
<b>A3</b>	0	Unique <5cm	I	HTP, hyperbilirubinémie
<b>A4</b>	0	3 tumeurs, <3cm	I ou II	Child-Pugh A ou B
<b>B : stade intermédiaire</b>	0	Multinodulaire	I ou II	Child-Pugh A ou B
<b>C : stade évolué</b>	1 ou 2	Invasion vasculaire Métastases	I ou II	Child-Pugh A ou B
<b>D : stade terminal</b>	3 ou 4	Indifférent	III	Child-Pugh C
<b>Classification BCLC</b>				
<b>Stades A et B</b>	<b>Tous les critères doivent être remplis</b>			
<b>Stades C et D</b>	<b>un seul critère suffit</b>			

Abréviations (PS : Performans status, HTP : hypertension portale, N : normale)





*RESUMES*



## **Résumé**

**Introduction :** le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la tumeur hépatique primitive la plus fréquente. Vu son incidence et sa mortalité élevée, il constitue un problème de santé publique mondiale. Les études épidémiologiques sur le carcinome hépatocellulaire dans notre contexte marocain et maghrébin sont rares. Notre étude vise à déterminer les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, étiologiques et thérapeutiques de cette pathologie dans notre contexte.

**Matériels et méthodes :** Nous avons mené une étude rétrospective descriptive sur les patients atteints de CHC prise en charge par le service d'Hépto-gastro-entérologie de CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 7 ans étalée entre le 01/01/2015 et le 31/12/2021. Les caractéristiques épidémiologiques, les modalités diagnostiques et la prise en charge thérapeutique des CHC chez ces patients ont été décrits et analysés.

**Résultats :** Au total, 100 patients atteints de CHC ont été recensés et inclus dans notre étude. La moyenne d'âge était de  $63.3 \pm 12.63$  ans avec une prédominance masculine (sex-ratio 3/2). Les étiologies ont été dominées par la cirrhose (87% des cas) surtout d'origine virale C (35%) et B (27%) et d'origine inconnue dans 29% des cas. Le diagnostic du CHC a été révélateur de cirrhose dans 41% et diagnostiqué lors d'une surveillance de cirrhose dans 36% des cas. Le motif principal de consultation a été la douleur abdominale (34%) surtout de l'hypochondre droit. Les signes fonctionnels ont été dominés par la douleur abdominale (68%), l'altération de l'état général (58%) et la distension abdominale (43%). L'alpha-foeto-protéine a été élevée dans 73% des cas et supérieure à 400ng/ml dans 41% des cas. Le bilan hépatique a été perturbé chez 88% des cas dont 44% ont eu une cholestase avec cytolyse. Le diagnostic a été radiologique dans 92% et histologique dans 8% des cas. Les aspects radiologiques du CHC ont été dominés par la forme mononodulaire (58%), de localisation lobaire droite (80%), un diamètre supérieur à 5 cm (58%), une cinétique vasculaire typique (86%) avec thrombose portale dans 24% et des métastases dans 36% des cas surtout ganglionnaires. La majorité des cirrhoses dans notre série ont été classées

## **Le carcinome hépatocellulaire : profil épidémiologique, diagnostique et thérapeutique.**

au stade B (46%) suivi par stade A (39%) de Child–Pugh au moment du diagnostic et la majorité des patients ont eu un stade avancé de CHC avec 31% en BCLC C et 28% en BCLC D. 72% des patients ont bénéficié d'un traitement palliatif dont 38% n'ont eu qu'un traitement symptomatique, 29% ont reçu de la chimioembolisation et 5% du Sorafénib. Le traitement curatif a été indiqué chez 6% dont 3% ont bénéficié d'une radiofréquence et 3% d'une résection chirurgicale. À la fin de l'étude, 48% des patients ont été décédés avec une médiane de survie de 6.5 mois et des extrêmes allant d'une semaine à 6 ans.

**Conclusion :** Notre étude a accompli son objectif en décrivant l'état des lieux du CHC dans notre contexte et a confirmé que le CHC reste de mauvais pronostic vu que son diagnostic est souvent tardif rendant les choix thérapeutiques limités avec une médiane de survie très courte. Elle a aussi objectivé que l'étiologie virale reste la principale cause de CHC dans notre population. La prévention reste donc la meilleure approche thérapeutique contre le CHC et la nécessité d'un registre nationale ou au moins régionale du CHC dans notre pays s'impose pour développer des mesures préventives ciblés et adaptés à notre contexte et améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique de nos patients.

## **Abstract**

**Introduction:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver tumour. Given its incidence and high mortality, it is a global public health problem. Epidemiological studies on hepatocellular carcinoma in our Moroccan and North African contexts are rare. Our study aims to determine the epidemiological, clinical, paraclinical, etiological and therapeutic aspects of this pathology in our context.

**Materials and methods:** We conducted a descriptive retrospective study on patients with HCC treated by the Hepato-gastro-enterology department of the university hospital Mohammed VI in Marrakech over a period of 7 years spread between 01/01/2015 and 31/12/2021. The epidemiological characteristics, diagnostic methods and therapeutic management of HCC in these patients have been described and analyzed.

**Results:** A total of 100 patients with HCC were identified and included in our study. The average age was  $63.3 \pm 12.63$  years with a male predominance (sex-ratio 3/2). The predominant etiology was cirrhosis (87% of cases) especially due to hepatitis viral C (35%) and viral B (27%) and of unknown origin in 29% of cases. The diagnosis of HCC revealed cirrhosis in 41% and was diagnosed during cirrhosis surveillance in 36% of cases. The main reason for consultation was abdominal pain (34%), especially in the right hypochondrium. The functional signs were dominated by abdominal pain (68%), deterioration of general condition (58%) and abdominal distension (43%). Alfa-fetoprotein was elevated in 73% of cases and was above 400ng/ml in 41% of cases. The hepatic workup was disturbed in 88% of the cases, of which 44% had cholestasis with cytolysis. The diagnosis was mainly radiological in 92% and histological in 8% of cases. The radiological aspects of HCC were dominated by the mononodular form (58%), the right lobar location (80%), a diameter greater than 5 cm (58%), a typical vascular aspect (86%) with portal thrombosis in 24% and metastases in 36% of cases, especially in lymph nodes. The majority of the cirrhosis in our series were classified as Child-Pugh stage B (46%) followed by stage A (39%) at the time of diagnosis and the majority of patients had an advanced stage of HCC with 31% at

BCLC C and 28% at BCLC D. 72% of patients received palliative treatment, of which 38% received only symptomatic treatment, 29% received chemoembolization and 5% were treated by Sorafenib. Curative treatment was indicated in 6%, of whom 3% received radiofrequency and 3% a surgical resection. At the end of the study, 48% of patients had died with a median survival of 6.5 months and extremes ranging from one week to 6 years.

**Conclusion:** Our study achieved its main objective by providing a snapshot of HCC in our context and confirmed that HCC remains with poor prognosis since its diagnosis is often late, limiting the therapeutic choices with a very short median survival. It also noted that the viral etiology remains the main cause of HCC in our population. Prevention therefore remains the best therapeutic approach against HCC and the need for a national or at least a regional HCC registry in our country is essential in order to develop targeted preventive measures adapted to our context and to improve the diagnostic and therapeutic approaches for our patients.

## ملخص

**مقدمة:** سرطان الخلايا الكبدية هو أكثر أورام الكبد شيوعا. نظرا لارتفاع معدل الإصابة به ومعدل وفياته، انه يعتبر مشكلة للصحة العامة في العالم. الدراسات الوبائية حول هذا النوع من السرطان في سياقنا المغربي والمغاربي نادرة. لهذا، تهدف دراستنا إلى تحديد الجوانب الوبائية والسرييرية والشبه السرييرية والمسببات والعلاجات لهذا المرض في سياقنا.

**المواد والأساليب:** أجرينا دراسة وصفية بأثر رجعي على مرضى سرطان الكبد الذين عالجهم قسم أمراض الكبد والجهاز الهضمي للمستشفى الجامعي محمد السادس في مراكش على مدى سبع سنوات بين 01/01/2015 و 31/12/2021. تم وصف وتحليل الخصائص الوبائية وطرق التشخيص والعلاج لسرطان الخلايا الكبدية لهؤلاء المرضى.

**النتائج:** تم تحديد مجموعة من 100 مريض بسرطان الخلايا الكبدية في دراستنا. كان متوسط العمر 63.3±12.63 سنة والأغلبية كانوا ذكورا (نسبة الجنس 2\3). كان المسبب الرئيسي هو تليف الكبد في 87 % من الحالات والمسببات الأخرى الرئيسية فيروسية من نوع "س" (34 %) و"ب" (25 %) وغير معروفة في 19 % من الحالات. كان تشخيص سرطان الكبد كاشفا لتليف الكبد في 41 % من الحالات وتم تشخيصه خلال مراقبة التليف الكبد في 36% من الحالات. كان السبب الرئيسي للاستشارة هو ألم البطن (34 %)، خاصة في المراق الأيمن. العلامات الوظيفية الرئيسية كانت آلام البطن (68 %)، تدهور الحالة العامة (58 %) وانتفاخ البطن (43%). كان مستوى بروتين الألفا-فيتو مرتفعا في 73 % من الحالات وأكثر من 400 نانو غرام/مل في 41 % من الحالات. كانت الفحوصات الكبدية مضطربة في (88 % من الحالات، منها (44 %) حالة مصابة بالركود الصفراوي مع انحلال الخلايا. كان التشخيص بالأساس إشعاعيا في 92 % ونسجيا في 8 % من الحالات. كان الشكل الإشعاعي لسرطان الكبد في اغلب الحالات احادي العقيدات 58 %، في الفص الأيمن 80 %، القطر أكبر من 5 سم في 58% من الحالات، والحركية الوعائية النموذجية 86 % مع تجلط الدم البابي في 24 %،

والانبثاق في % 36 من الحالات، خاصة في الغدد اللمفاوية. تم تصنيف غالبية حالات تليف الكبد في دراستنا في المرحلة "ب" (%46) تليها المرحلة "أ" (%39) في وقت التشخيص وكان لدى غالبية المرضى مرحلة متقدمة من السرطان بنسبة 31% و 28% تلقى 72% من المرضى علاجاً ملطفاً، 38% منهم تلقوا علاجاً للأعراض فقط، و 29% تلقوا العلاج الكيميائي و 5% تلقوا علاجاً بسورا فينيب. تلقى 6% من المرضى علاجاً شافياً، تلقى 3% منهم علاجاً بترددات موجات الراديو و 3% استئصالاً جراحياً. في نهاية الدراسة، توفي 48% من المرضى بمتوسط بقاء يبلغ 6.5 شهراً وتتراوح أقصى درجاته من أسبوع إلى 6 سنوات.

**الخلاصة:** حققت دراستنا هدفها من خلال تقديم جرد لمميزات سرطان الخلايا الكبدية في

سياقنا وأكدت أنه لا يزال تشخيصاً سيئاً لأن تشخيصه غالباً ما يكون متأخراً، مما يجعل الخيارات العلاجية محدودة مع متوسط بقاء قصير جداً. كما ابرزت أن المسببات الفيروسية تظل السبب الرئيسي لهذا السرطان بين سكاننا. لذلك تظل الوقاية هي أفضل علاج ضد سرطان الكبد، والحاجة إلى وجود سجل وطني أو على الأقل جهوي لهذا السرطان في بلدنا أمر ضروري من أجل تطوير تدابير وقائية مناسبة لسياقنا ولتحسين وسائل التشخيص والعلاج لهؤلاء المرضى.



*BIBLIOGRAPHIE*





1. **Villanueva A.**  
Hepatocellular Carcinoma.  
*Longo DL, éditeur. N Engl J Med. 11 avr 2019;380(15):1450-62.*
2. **Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabasag CJ, Vignat J, et al.**  
Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040.  
*J Hepatol. déc 2022;77(6):1598-606.*
3. **Yapali S, Tozun N**  
Epidemiology and viral risk factors for hepatocellular carcinoma in the Eastern Mediterranean countries.  
*Hepatoma Res. 27 juin 2018;4(6):24.*
4. **Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al.**  
EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma.  
*J Hepatol. juill 2018;69(1):182-236.*
5. **Kim E, Viatour P.**  
Hepatocellular carcinoma: old friends and new tricks.  
*Exp Mol Med. déc 2020;52(12):1898-907.*
6. **Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al.**  
Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases.  
*Hepatol Baltim Md. août 2018;68(2):723-50.*
7. **Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al.**  
AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma.  
*Hepatology. janv 2018;67(1):358-80.*
8. **Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al.**  
Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.  
*Ann Oncol. oct 2018;29:iv238-55.*

9. **Cammarota A, Zanuso V, Manfredi GF, Murphy R, Pinato DJ, Rimassa L.**  
Immunotherapy in hepatocellular carcinoma: how will it reshape treatment sequencing?  
*Ther Adv Med Oncol.* 2023;15:17588359221148028.
10. **Llovet JM, De Baere T, Kulik L, Haber PK, Greten TF, Meyer T, et al.**  
Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma.  
*Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* mai 2021;18(5):293-313.
11. **Fan Y, Xue H, Zheng H.**  
Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Current Updates and Outlook.  
*J Hepatocell Carcinoma.* 2022;9:233-63.
12. **Park J, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen P, et al.**  
Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study.  
*Liver Int.* sept 2015;35(9):2155-66.
13. **Yang JD, Mohamed EA, Aziz AOA, Shousha HI, Hashem MB, Nabeel MM, et al.**  
Characteristics, management, and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in Africa: a multicountry observational study from the Africa Liver Cancer Consortium.  
*Lancet Gastroenterol Hepatol.* févr 2017;2(2):103-11.
14. **Mansir I.**  
Chimioembolisation des carcinomes hépatocellulaires: Expérience du service de radiologie du CHU Mohamed VI de Marrakech.  
*[Thèse de doctorat]. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech; 2022.*
15. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A.**  
Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.  
*CA Cancer J Clin.* nov 2018;68(6):394-424.
16. **Okeke E, Davwar PM, Roberts L, Sartorius K, Spearman W, Malu A, et al.**  
Epidemiology of Liver Cancer in Africa: Current and Future Trends.  
*Semin Liver Dis.* mai 2020;40(02):111-23.

17. **Cancer today** [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
18. **504-morocco-fact-sheets.pdf** [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/504-morocco-fact-sheets.pdf>
19. **Firwana M, Aomari A, Rahaoui A, Afifi R, Benelbarhdadi I, Ajana FZ, and Essaid AE.**  
Hepatocellular Carcinoma In Morocco.  
Clin Res Trials [Internet]. 2016 [cité 22 janv 2023];3(1). Disponible sur: <https://oatext.com/Hepatocellular-Carcinoma-In-Morocco.php>
20. **Bahri O, Ezzikouri S, Alaya-Bouafif NB, Iguer F, Feydi AEE, Mestiri H, et al.**  
First multicenter study for risk factors for hepatocellular carcinoma development in North Africa.  
*World J Hepatol.* 2011;3(1):24.
21. **Goutté N, Sogni P, Bendersky N, Barbare JC, Falissard B, Farges O.**  
Geographical variations in incidence, management and survival of hepatocellular carcinoma in a Western country.  
*J Hepatol. mars 2017;66(3):537-44.*
22. **Rosa I, Denis J, Renard P, Lesgourgues B, Dobrin AS, Becker C, et al.**  
585 A FRENCH MULTICENTRIC LONGITUDINAL DESCRIPTIVE STUDY OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA MANAGEMENT (THE CHANGH COHORT): PRELIMINARY RESULTS.  
*J Hepatol. avr 2010;52:S231-2.*
23. **Schütte K, Kipper M, Kahl S, Bornschein J, Götze T, Adolf D, et al.**  
Clinical Characteristics and Time Trends in Etiology of Hepatocellular Cancer in Germany.  
*Digestion.* 2013;87(3):147-59.
24. **Farah M, Anugwom C, Ferrer JD, Baca EL, Mattos AZ, Possebon JPP, et al.**  
Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in South America: A report from the South American liver research network.  
*Ann Hepatol. mars 2023;28(2):100876.*

25. **Rodríguez de Lope C, Reig M, Matilla A, Ferrer MT, Dueñas E, Mínguez B, et al.**  
Características clínicas del carcinoma hepatocelular en España. Comparación con el período 2008–2009 y análisis de las causas del diagnóstico fuera de cribado.  
*Estudio de 686 casos en 73 centros. Med Clínica. juill 2017;149(2):61-71.*
26. **Sweed D, Sweed E, Moaz I, Mosbeh A, Fayed Y, Elhamed SMA, et al.**  
The clinicopathological and prognostic factors of hepatocellular carcinoma: a 10-year tertiary center experience in Egypt.  
*World J Surg Oncol. 19 sept 2022;20(1):298.*
27. **Tachi K, Agyei-Nkansah A, Archampong T.**  
Hepatocellular carcinoma in Ghana: a retrospective analysis of a tertiary hospital data.  
Pan Afr Med J. 28 mai 2020 ;36. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/36/43/full/>
28. **Diallo I, Ndiaye B, Touré M, Sow A, Mbengue A, Diawara PS, et al.**  
Hepatocellular carcinoma in Senegal: epidemiological, clinical and etiological aspects about 229 cases at Hopital Principal de Dakar.  
Pan Afr Med J. 2021;38. Disponible sur: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/38/99/full>
29. **Pratic F, Ouarrach H, Samlani-Sebbane Z, Oubaha S, Krati K.**  
Le carcinome hépatocellulaire : profil épidémiologique, clinique et thérapeutique au CHU de Marrakech (à propos de 76 cas).  
*Hegel. 1 juill 2017;N° 3(3):195-200.*
30. **Musunuri B, Shetty S, Bhat G, Udupa K, Pai A.**  
Profile of patients with hepatocellular carcinoma: An experience from a tertiary care center in India.  
*Indian J Gastroenterol. avr 2022;41(2):127-34.*
31. **Mansoor H, Masood MA, Siddique K, Badar F, Yusuf MA.**  
Clinical features and survival of patients with hepatocellular carcinoma at a cancer treatment facility.  
*Biomed Res Ther. 29 nov 2019;6(11):3492-500.*

- 32. Turcanu A, Pitel E, Dumbrava VT, Tcaciuc E, Donscaia A, Peltec A, et al.**  
Profile of hepatocellular carcinoma in the Republic of Moldova: first-hand information on the presentation, distribution and etiologies.  
*Rom J Intern Med.* 1 mars 2019;57(1):37-46.
- 33. Fenoglio L, Serraino C, Castagna E, Cardellicchio A, Pomero F, Grosso M, et al.**  
Epidemiology, clinical-treatment patterns and outcome in 256 hepatocellular carcinoma cases.  
*World J Gastroenterol WJG.* 7 juin 2013;19(21):3207-16.
- 34. Wang C yan, Li S.**  
Clinical characteristics and prognosis of 2887 patients with hepatocellular carcinoma: A single center 14 years experience from China.  
*Medicine (Baltimore).* janv 2019;98(4):e14070.
- 35. Ekinci O, Baran B, Ormeci AC, Soyer OM, Gokturk S, Evirgen S, et al.**  
Current state and clinical outcome in Turkish patients with hepatocellular carcinoma.  
*World J Hepatol.* 7 janv 2018;10(1):51-61.
- 36. Hassan-Kadle MA, Osman MM, Keles E, Eker HH, Baydili KN, Ahmed HM, et al.**  
Clinical Characteristics of Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Single-Center 3-Year Experience from Somalia.  
*Uhlmann D, éditeur. Int J Hepatol.* 2 avr 2022;2022:1-7.
- 37. Shaaban A, Salamah R, Abo Elseud Y, Mohanty A, Albarrak J.**  
Presentation and Outcomes of Hepatocellular Carcinoma in the Arabian Peninsula: A Review of a Single Institution Experience in the Sorafenib Era.  
*J Gastrointest Cancer.* mars 2021;52(1):85-9.
- 38. Shaker MK, Abdella HM, Khalifa MO, Dorry AKE.**  
Epidemiological characteristics of hepatocellular carcinoma in Egypt: a retrospective analysis of 1313 cases.  
*Liver Int.* nov 2013;33(10):1601-6.

39. **Elmoghazy W, Ahmed K, Vijay A, Kamel Y, Elaffandi A, El-Ansari W, et al.**  
Hepatocellular carcinoma in a rapidly growing community: Epidemiology, clinico-pathology and predictors of extrahepatic metastasis.  
*Arab J Gastroenterol. mars 2019;20(1):38-43.*
40. **Al-Naamani K, Al-Hashami Z, Al-Siyabi O, Al-Moundri M, Al-Bahrani B, Al-Sinani S, et al.**  
Hepatocellular Carcinoma in Oman: An analysis of 284 cases.  
*Sultan Qaboos Univ Med J SQUMJ. 5 oct 2020;20(3):316.*
41. **Maucort-Boulch D, de Martel C, Franceschi S, Plummer M.**  
Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide: Liver cancer attributable to hepatitis viruses worldwide.  
*Int J Cancer. 15 juin 2018;142(12):2471-7.*
42. **Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al.**  
Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis.  
*J Hepatol. mai 2009;50(5):923-8.*
43. **Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D.**  
Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification.  
Advances in Cancer Research. Elsevier; 2021. p. 1 Disponible sur:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065230X20300671>
44. **Ringelhan M, O'Connor T, Protzer U, Heikenwalder M.**  
The direct and indirect roles of HBV in liver cancer: prospective markers for HCC screening and potential therapeutic targets: Direct and indirect roles of HBV in liver cancer.  
*J Pathol. janv 2015;235(2):355-67.*
45. **Badami E, Busà R, Douradinha B, Russelli G, Miceli V, Gallo A, et al.**  
Hepatocellular carcinoma, hepatitis C virus infection and miRNA involvement: Perspectives for new therapeutic approaches.  
*World J Gastroenterol. 14 juin 2022;28(22):2417-28.*

46. **Arzumanyan A, Reis HMGPV, Feitelson MA.**  
Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma.  
*Nat Rev Cancer. févr 2013;13(2):123-35.*
  
47. **Ganne-Carrié N, Nahon P.**  
Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease.  
*J Hepatol. févr 2019;70(2):284-93.*
  
48. **Petrick JL, Campbell PT, Koshiol J, Thistle JE, Andreotti G, Beane-Freeman LE, et al.**  
Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project.  
*Br J Cancer. 3 avr 2018;118(7):1005-12.*
  
49. **McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB.**  
Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma.  
*Hepatology. janv 2021;73(S1):4-13.*
  
50. **Antwi SO, Craver EC, Nartey YA, Sartorius K, Patel T.**  
Metabolic Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Prospective Study.  
*Cancers. 17 déc 2022;14(24):6234.*
  
51. **Marengo A, Rosso C, Bugianesi E.**  
Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis.  
*Annu Rev Med. 14 janv 2016;67(1):103-17.*
  
52. **Lai SW, Lin CL, Liao KF.**  
Association between diabetes mellitus and hepatocellular carcinoma.  
*Eur J Gastroenterol Hepatol. juill 2019;31(7):898-9.*
  
53. **Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1-132 - IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans [Internet] [cité 22 janv 2023].**  
*Disponible sur: <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>*

54. **Mekuria AN, Routledge MN, Gong YY, Sisay M.**  
Aflatoxins as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis.  
*BMC Pharmacol Toxicol.* déc 2020;21(1):39.
55. **Sherman KE, Thomas DL.**  
HIV and liver disease: a comprehensive update.  
*Top Antivir Med.* 2022;30(4):547-58.
56. **Wan Q, Anugwom C, Desalegn H, Debes JD.**  
Hepatocellular carcinoma in Hepatitis B and Human Immunodeficiency Virus coinfection in Africa: a focus on surveillance.  
*Hepatoma Res.* 2022;8:39.
57. **Global hepatitis report, 2017 [Internet] [cité 22 janv 2023].** Disponible sur:  
<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241565455>
58. **Natarajan Y, Tansel A, Patel P, Emologu K, Shukla R, Qureshi Z, et al.**  
Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis.  
*Dig Dis Sci.* juill 2021;66(7):2439-51.
59. **Valean S, Acalovschi M, Dumitrascu DL, Ciobanu L, Nagy G, Chira R.**  
Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis – a systematic review of the literature published between 1989–2016.  
Med Pharm Rep. 19 avr 2019; Disponible sur:  
<https://medpharmareports.com/index.php/mpr/article/view/1228>
60. **Schwabe RF, Greten TF.**  
Gut microbiome in HCC – Mechanisms, diagnosis and therapy.  
*J Hepatol.* févr 2020;72(2):230-8.
61. **Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C.**  
Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies.  
*Eur J Cancer Prev.* sept 2017;26(5):368-77.



- 62. Tan JL, Sidhu–Brar S, Woodman R, Chinnaratha MA.**  
Regular Aspirin Use Is Associated with a Reduced Risk of Hepatocellular Carcinoma (HCC) in Chronic Liver Disease: a Systematic Review and Meta–analysis.  
*J Gastrointest Cancer.* 18 juin 2022 ; Disponible sur:  
<https://link.springer.com/10.1007/s12029-022-00842-y>
- 63. Li X, Liu L, Hu Y.**  
Statin use and the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma: a meta–analysis.  
*Biosci Rep.* 30 avr 2020;40(4):BSR20200232.
- 64. Wang K, Zhang K, Zhang X, Chen D, Jiang S.**  
Recent Insights of Metformin on Hepatocellular Carcinoma (HCC).  
Mini Rev Med Chem. 23 juin 2022;
- 65. Vaz J, Strömberg U, Midlöv P, Eriksson B, Buchebner D, Hagström H.**  
Unrecognized liver cirrhosis is common and associated with worse survival in hepatocellular carcinoma: A nationwide cohort study of 3473 patients.  
*J Intern Med.* févr 2023;293(2):184-99.
- 66. Piñero F, Dirchwolf M, Pessôa MG.**  
Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis, Prognosis and Treatment Response Assessment.  
*Cells.* 1 juin 2020;9(6):1370.
- 67. Zhang J, Chen G, Zhang P, Zhang J, Li X, Gan D, et al.**  
The threshold of alpha–fetoprotein (AFP) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta–analysis.  
*Alpini GD, éditeur. PLOS ONE.* 13 févr 2020;15(2):e0228857.
- 68. Colli A, Nadarevic T, Miletic D, Giljaca V, Fraquelli M, Štimac D, et al.**  
Abdominal ultrasound and alpha–foetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease.  
*Cochrane Hepato–Biliary Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev.* 15 avr 2021;  
Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013346.pub2>

69. **Edoo MIA, Chutturghoon VK, Wusu–Ansah GK, Zhu H, Zhen TY, Xie HY, et al.**  
Serum Biomarkers AFP, CEA and CA19–9 Combined Detection for Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma.  
*Iran J Public Health. févr 2019;48(2):314-22.*
70. **Trevisan França de Lima L, Broszczak D, Zhang X, Bridle K, Crawford D, Punyadeera C.**  
The use of minimally invasive biomarkers for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma.  
*Biochim Biophys Acta BBA – Rev Cancer. déc 2020;1874(2):188451.*
71. **Wu X, Li J, Gassa A, Buchner D, Alakus H, Dong Q, et al.**  
Circulating tumor DNA as an emerging liquid biopsy biomarker for early diagnosis and therapeutic monitoring in hepatocellular carcinoma.  
*Int J Biol Sci. 2020;16(9):1551-62.*
72. **Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al.**  
Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients.  
*Radiology. déc 2018;289(3):816-30.*
73. **Tanaka H.**  
Current role of ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma.  
*J Med Ultrason. avr 2020;47(2):239-55.*
74. **Shah S, Shukla A, Paunipagar B.**  
Radiological Features of Hepatocellular Carcinoma.  
*J Clin Exp Hepatol. août 2014;4:563-6.*
75. **Chartampilas E, Rafailidis V, Georgopoulou V, Kalarakis G, Hatzidakis A, Prassopoulos P.**  
Current Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma.  
*Cancers. 18 août 2022;14(16):3997.*
76. **Wang G, Zhu S, Li X.**  
Comparison of values of CT and MRI imaging in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and analysis of prognostic factors.  
*Oncol Lett. 12 nov 2018; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2018.9690>*

- 77. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Heimbach JK, et al.**  
Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis.  
*Roberts et al. Hepatology. janv 2018;67(1):401-21.*
- 78. Li J, Wang J, Lei L, Yuan G, He S.**  
The diagnostic performance of gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced multi-detector computed tomography in detecting hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of eight prospective studies.  
*Eur Radiol. déc 2019;29(12):6519-28.*
- 79. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB.**  
CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects.  
*Radiology. sept 2014;272(3):635-54.*
- 80. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB.**  
CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features.  
*Radiology. oct 2014;273(1):30-50.*
- 81. Zhou L, Rui JA, Ye DX, Wang SB, Chen SG, Qu Q.**  
Edmondson-Steiner grading increases the predictive efficiency of TNM staging for long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma after curative resection.  
*World J Surg. août 2008;32(8):1748-56.*
- 82. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al.**  
The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system.  
*Histopathology. janv 2020;76(2):182-8.*
- 83. Karadag Soylu N.**  
Update on Hepatocellular Carcinoma: a Brief Review from Pathologist Standpoint.  
*J Gastrointest Cancer. déc 2020;51(4):1176-86.*

- 84. Sia D, Jiao Y, Martinez–Quetglas I, Kuchuk O, Villacorta–Martin C, Castro de Moura M, et al.**  
Identification of an Immune–specific Class of Hepatocellular Carcinoma, Based on Molecular Features.  
*Gastroenterology. sept 2017;153(3):812-26.*
- 85. Guo Z.**  
Cancer stem cell markers correlate with early recurrence and survival in hepatocellular carcinoma.  
*World J Gastroenterol. 2014;20(8):2098.*
- 86. Chan AWH, Tong JHM, Chan SL, Lai PBS, To KF.**  
Expression of stemness markers (CD133 and EpCAM) in prognostication of hepatocellular carcinoma.  
*Histopathology. juin 2014;64(7):935-50.*
- 87. Hytioglou P, Bioulac–Sage P, Theise ND, Sempoux C.**  
Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Practical Implications of Hepatocellular Neoplasms.  
*Cancers. 28 juill 2022;14(15):3670.*
- 88. Pugh RNH, Murray–Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R.**  
Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices.  
*Br J Surg. 7 déc 2005;60(8):646-9.*
- 89. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al.**  
Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment study of 850 patients.  
*Cancer. 15 août 1985;56(4):918-28.*
- 90. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer–Fàbrega J, Burrel M, Garcia–Criado Á, et al.**  
BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update.  
*J Hepatol. mars 2022;76(3):681-93.*

91. **Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al.**  
Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial.  
*The Lancet. mars 2018;391(10126):1163-73.*
92. **Wu W, He X, Andayani D, Yang L, Ye J, Li Y, et al.**  
Pattern of distant extrahepatic metastases in primary liver cancer: a SEER based study.  
*J Cancer. 2017;8(12):2312-8.*
93. **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. 14 mars 1996;334(11):693-700.*
94. **Yao F.**  
Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria.  
*Liver Transpl. sept 2002;8(9):765-74.*
95. **Kaibori M, Kon M, Kitawaki T, Kawaura T, Hasegawa K, Kokudo N, et al.**  
Comparison of anatomic and non-anatomic hepatic resection for hepatocellular carcinoma.  
*J Hepato-Biliary-Pancreat Sci. nov 2017;24(11):616-26.*
96. **Tan Y, Zhang W, Jiang L, Yang J, Yan L.**  
Efficacy and safety of anatomic resection versus nonanatomic resection in patients with hepatocellular carcinoma: A systemic review and meta-analysis.  
*Huo Ti, éditeur. PLOS ONE. 26 oct 2017;12(10):e0186930.*
97. **Deng Z cheng, Jiang W zhu, Tang X dong, Liu S hai, Qin L, Qian H xin.**  
Laparoscopic hepatectomy versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma in 157 patients: A case controlled study with propensity score matching at two Chinese centres.  
*Int J Surg. août 2018;56:203-7.*

98. **Sposito C, Battiston C, Facciorusso A, Mazzola M, Muscarà C, Scotti M, et al.**  
Propensity score analysis of outcomes following laparoscopic or open liver resection for hepatocellular carcinoma.  
*Br J Surg.* 12 mai 2016;103(7):871-80.
99. **Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, et al.**  
Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.  
*Lancet Oncol.* oct 2015;16(13):1344-54.
100. **Kim BH.**  
Surgical resection versus ablation for early hepatocellular carcinoma: The debate is still open.  
*Clin Mol Hepatol.* 1 avr 2022;28(2):174-6.
101. **Takayama T, Hasegawa K, Izumi N, Kudo M, Shimada M, Yamanaka N, et al.**  
Surgery versus Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Controlled Trial (SURF Trial).  
*Liver Cancer.* 2022;11(3):209-18.
102. **Si MB, Yan PJ, Hao XY, Du ZY, Tian HW, Yang J, et al.**  
Efficacy and safety of radiofrequency ablation versus minimally invasive liver surgery for small hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis.  
*Surg Endosc.* août 2019;33(8):2419-29.
103. **Lee J, Jin YJ, Shin SK, Kwon JH, Kim SG, Suh YJ, et al.**  
Surgery versus radiofrequency ablation in patients with Child-Pugh class-A/single small ( $\leq 3$  cm) hepatocellular carcinoma.  
*Clin Mol Hepatol.* 1 avr 2022;28(2):207-18.
104. **Jia Z, Zhang H, Li N.**  
Evaluation of clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for hepatocellular carcinoma conforming to the Milan criteria: A systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials.  
*J Gastroenterol Hepatol.* juill 2021;36(7):1769-77.

- 105. Uhlig J, Sellers CM, Stein SM, Kim HS.**  
Radiofrequency ablation versus surgical resection of hepatocellular carcinoma: contemporary treatment trends and outcomes from the United States National Cancer Database.  
*Eur Radiol. mai 2019;29(5):2679-89.*
- 106. Bouza C, López-Cuadrado T, Alcázar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM.**  
Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma.  
*BMC Gastroenterol. 11 mai 2009;9:31.*
- 107. Chang YJ, Chen LJ, Chang YJ, Chen PD.**  
Population-based matching comparison between radiofrequency ablation and percutaneous ethanol or acetic acid injection for hepatocellular carcinoma.  
*Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol. sept 2020;46(9):1703-10.*
- 108. Spiliotis AE, Gäbelein G, Holländer S, Scherber PR, Glanemann M, Patel B.**  
Microwave ablation compared with radiofrequency ablation for the treatment of liver cancer: a systematic review and meta-analysis.  
*Radiol Oncol. 25 juin 2021;55(3):247-58.*
- 109. Radosevic A, Quesada R, Serlavos C, Sánchez J, Zugazaga A, Sierra A, et al.**  
Microwave versus radiofrequency ablation for the treatment of liver malignancies: a randomized controlled phase 2 trial.  
*Sci Rep. 10 janv 2022;12(1):316.*
- 110. Dou Z, Lu F, Ren L, Song X, Li B, Li X.**  
Efficacy and safety of microwave ablation and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis.  
*Medicine (Baltimore). 29 juill 2022;101(30):e29321.*
- 111. Han J, Fan YC, Wang K.**  
Radiofrequency ablation versus microwave ablation for early stage hepatocellular carcinoma: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis.  
*Medicine (Baltimore). 23 oct 2020;99(43):e22703.*

112. **Hartley–Blossom Z, Alam M, Stone J, Iannuccilli J.**  
Microwave Ablation in the Liver: An Update.  
*Surg Technol Int. 28 nov 2020;37:72-8.*
113. **Weis S, Franke A, Berg T, Mössner J, Fleig WE, Schoppmeyer K.**  
Percutaneous ethanol injection or percutaneous acetic acid injection for early hepatocellular carcinoma.  
*Cochrane Database Syst Rev. 26 janv 2015;1(1):CD006745.*
114. **Shampain KL, Hackett CE, Towfighi S, Aslam A, Masch WR, Harris AC, et al.**  
SBRT for HCC: Overview of technique and treatment response assessment.  
*Abdom Radiol. août 2021;46(8):3615-24.*
115. **Nagata K, Sasaki R, Iwatsu S, Fukushima M, Haraguchi M, Yamamichi S, et al.**  
Long-term Outcomes and Prognostic Factors of Stereotactic Body Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma.  
*Anticancer Res. oct 2022;42(10):5001-7.*
116. **Soni PD, Palta M.**  
Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Current State and Future Opportunities.  
*Dig Dis Sci. avr 2019;64(4):1008-15.*
117. **Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, Pollom EL, Caoili EM, Lawrence TS, et al.**  
Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma.  
*J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 févr 2016;34(5):452-9.*
118. **Kim N, Cheng J, Jung I, Liang JD, Shih YL, Huang WY, et al.**  
Stereotactic body radiation therapy vs. radiofrequency ablation in Asian patients with hepatocellular carcinoma.  
*J Hepatol. juill 2020;73(1):121-9.*
119. **Chang Y, Jeong SW, Young Jang J, Jae Kim Y.**  
Recent Updates of Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma.  
*Int J Mol Sci. 31 oct 2020;21(21):8165.*



120. **Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, 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. mai 2011;37(3):212-20.*
121. **Han T, Yang X, Zhang Y, Li G, Liu L, Chen T, et al.**  
The clinical safety and efficacy of conventional transcatheter arterial chemoembolization and drug-eluting beads-transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis.  
*Biosci Trends. 13 nov 2019;13(5):374-81.*
122. **Monier A, Guiu B, Duran R, Aho S, Bize P, Deltenre P, et al.**  
Liver and biliary damages following transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: comparison between drug-eluting beads and lipiodol emulsion.  
*Eur Radiol. avr 2017;27(4):1431-9.*
123. **Roth GS, Benhamou M, Teyssier Y, Seigneurin A, Abousalihac M, Sengel C, et al.**  
Comparison of Trans-Arterial Chemoembolization and Bland Embolization for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Analysis.  
*Cancers. 15 févr 2021;13(4):812.*
124. **Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, et al.**  
Prospective Randomized Comparison of Chemoembolization with Doxorubicin-Eluting Beads and Bland Embolization with BeadBlock for Hepatocellular Carcinoma.  
*Cardiovasc Intervent Radiol. juin 2010;33(3):541-51.*
125. **Lemieux S, Buies A, F. Turgeon A, Hallet J, Daigle G, Côté F, et al.**  
Effect of Yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with non-surgical hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis.  
*Huang YH, éditeur. PLOS ONE. 4 mars 2021;16(3):e0247958.*
126. **Chow R, Simone CB, Jairam MP, Swaminath A, Boldt G, Lock M.**  
Radiofrequency ablation vs radiation therapy vs transarterial chemoembolization vs yttrium 90 for local treatment of liver cancer – a systematic review and network meta-analysis of survival data.  
*Acta Oncol Stockh Swed. avr 2022;61(4):484-94.*

127. **Salem R, Lewandowski RJ.**  
Chemoembolization and Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma.  
*Clin Gastroenterol Hepatol. juin 2013;11(6):604-11.*
128. **Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al.**  
Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma.  
*N Engl J Med. 24 juill 2008;359(4):378-90.*
129. **Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al.**  
Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial.  
*The Lancet. mars 2018;391(10126):1163-73.*
130. **Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al.**  
Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma.  
*N Engl J Med. 14 mai 2020;382(20):1894-905.*
131. **Research C for DE and.**  
FDA approves tremelimumab in combination with durvalumab for unresectable hepatocellular carcinoma.  
FDA. 25 oct 2022 ; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tremelimumab-combination-durvalumab-unresectable-hepatocellular-carcinoma>
132. **Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, Lau G, Kelley RK, Furuse J, et al.**  
Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA.  
*J Clin Oncol. 1 févr 2022;40(4\_suppl):379-379.*
133. **Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, 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. janv 2009;10(1):25-34.*

134. **Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al.**  
Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.  
*The Lancet. janv 2017;389(10064):56-66.*
135. **Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryou BY, et al.**  
Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma.  
*N Engl J Med. 5 juill 2018;379(1):54-63.*
136. **Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al.**  
Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.  
*Lancet Oncol. févr 2019;20(2):282-96.*
137. **El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al.**  
Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial.  
*The Lancet. juin 2017;389(10088):2492-502.*
138. **Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, et al.**  
CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC).  
*Ann Oncol. oct 2019;30:v874-5.*
139. **Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattani S, Ogasawara S, Palmer D, et al.**  
Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial.  
*Lancet Oncol. juill 2018;19(7):940-52.*
140. **Finn RS, Ryou BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al.**  
Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial.  
*J Clin Oncol. 20 janv 2020;38(3):193-202.*

- 141. Qin S, Chen Z, Fang W, Ren Z, Xu R, Ryou BY, et al.**  
Pembrolizumab plus best supportive care versus placebo plus best supportive care as second-line therapy in patients in Asia with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Phase 3 KEYNOTE-394 study.  
*J Clin Oncol.* 1 févr 2022;40(4\_suppl):383-383.
- 142. Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, et al.**  
Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial.  
*JAMA Oncol.* 12 nov 2020;6(11):e204564.
- 143. El-Khoueiry AB, Yau T, Kang YK, Kim TY, Santoro A, Sangro B, et al.**  
Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (Pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Long-term results from CheckMate 040.  
*J Clin Oncol.* 20 janv 2021;39(3\_suppl):269-269.



# قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب

والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقية مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



أطروحة رقم 082

سنة 2023

# سرطان الخلايا الكبدية: الخصائص الوبائية والتشخيصية والعلاجية

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2023/03/06

من طرف

الآنسة إيمان الفواكي

المزادة في 1 ماي 1997 بآسفي

طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

## الكلمات الأساسية:

سرطان الخلايا الكبدية - تليف الكبد - تشخيص - علاج  
انصمام كيميائي - علاج مناعي - المغرب

## اللجنة

الرئيسة

ل. الهسعدوني

السيدة

أستاذة في الطب الباطني

المشرفة

خ. كراتي

السيدة

أستاذة في طب أمراض الجهاز الهضمي

الحكم

ص. أوباها

السيدة

أستاذة في طب أمراض الجهاز الهضمي