



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية عاوم الطبيعة و الحياة

Département Biologie animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie-oncologie

Intitulé

La cirrhose et le carcinome hépato cellulaire Epidémiologie - Anatomopathologie - Immunohistochimie

Présenté et soutenu par : Hamouda Lamis

Le 06/07/2017

Nourreddine Ahmed Malik

Jury d'évaluation

Président du jury : ZERIZER Sakina

Professeur UFM Constantine

Rapporteur : TEBIBEL Soraya

Professeur UFM Constantine

Co-encadreur : MEDAH Abdelaziz

Maître Assistant HMRUC Constantine

Examineur : CHETTOUM Aziez

Maître Conférences A UFM Constantine

*Année universitaire
2016 - 2017*

Remerciements

En préambule, on tient à exprimer notre gratitude et nos ressentis les plus sincères à celle qui nous a fait honneur d'être notre encadrante tout au long de notre étude.

Madame le professeur TEBIBEL Soraya, votre modestie et simplicité malgré votre statut nous a extrêmement marqué, vous nous avez accordé votre temps et votre présence continuellement et à tout moment et cela malgré vos nombreuses occupations.

Vous ne nous avez pas seulement provider de vos connaissances en anatomo-physiologie mais également de votre subtilité littéraire.

Je remercie aussi Docteur RHAMNIA, chef du service de gastro-entérologie à l'hôpital militaire de Constantine pour son aide et son implication dans nos recherches.

Je tiens à remercier Docteur MADDAH maître-assistant au service de gastro-entérologie à l'hôpital militaire de Constantine pour sa précieuse aide et pour tout le temps qu'il nous a accordé.

Merci aux membres du jury , Professeur ZERIZER et Docteur CHETTOUM d'avoir examiné ce modeste travail et d'avoir siégé à cette soutenance.

DEDICACES

Je dédie se travail :

A ma maman et mon papa chéris

A mon encadrant que j'idolâtre

A mes sœurs et mes deux meilleures amies d'amour

A mon cher ami

Hamouda Lamis

Moi Nourreddine Ahmed Malik, je remercie le BON DIEU pour tout ce qui m'a donné dans ma vie.

Je tiens à dédier cet humble ouvrage à :

***Mon Père Kamel** qui a toujours été là pour moi et qui m'a encouragé et soutenue dans mes études et ma vie depuis mon enfance jusqu'à mes études supérieures et en étant un exemple pour moi. Comme je tiens à le remercier pour les efforts et les sacrifices qui ont fait de moi ce que je suis*

***Ma Très chère Mère Yasmine**, que Dieu te garde pour nous, je ne saurais trouver les mots pour te remercier assez de l'éducation que tu nous as donné et les principes que tu nous as inculqués et toute ta vie que tu as sacrifié pour notre famille. C'est grâce à toi que je suis arrivé à ce point aujourd'hui, pour cela je te dédie ce travail, je t'aime.*

***Ma sœur Asma** pour tous les moments qu'on a passé ensemble et les rigolades d'un certain humour. Je te souhaite de réussir dans ta vie et tes études et d'être meilleure que ton frère.*

***Ma famille Sadi** sans exception, toute mes tantes, mes oncles et mes cousins pour les bons souvenirs ainsi que ma grand mère Mma Allah yerahmek.*

***Ma famille Nourreddine** tout le monde et surtout mon cousin Amine mes cousines Nesrine et Dina.*

***Mes Amies** Nazim, Zinouch, Khaled, el Bob, Eymen, Mouh la stek, Hamza, Badori, Brahim, Boualem, el Harbi, Mejd, Sabry, Jacob, Melissa, Maissa et tout les autres que j'ai pas cité.*

***Mes Amis de la Biologie** Rafik, Anouar, Rezak, Karim, Hamza, Oussama, Taha, Abd elmoula, Soumeya, Lamiss, Oumnia, Wissem, Achraf SM, Badech.*

***Mes Professeurs** du cursus scolaire et du cursus Universitaire notamment Ibtissem, Habbachi Wafa, Mechatti, Saber, Ben malek, Mme Zidoune, El ouaaer.*

***Mon Binôme Lamiss** pour tout le cursus universitaire et qu'on a ponctué avec se travail.*

Toute ma promotion d'Immunologie.

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** Vue antérieure du foie
- Figure 2** Vue inférieure du foie et de la vésicule biliaire
- Figure 3** Vue postérieur du foie
- Figure 4** Système des vaisseaux et conduits intra hépatiques
- Figure 5** Segments hépatiques
- Figure 6** Hépatocarcinogénèse
- Figure 7** Recueil des échantillons
- Figure 8** Répartition des patients par année de recrutement
- Figure 9** Répartition des patients selon le sexe
- Figure 10** Répartition des patients par tranches d'âge.
- Figure 11** Répartition des patients selon l'âge et le sexe
- Figure 12** Répartition des patients selon les régions
- Figure 13** Répartition des patients selon les habitudes toxiques
- Figure 14** Modes de contaminations probables De L'hépatite virale C
- Figure 15** Répartition des patients selon les motifs de consultation
- Figure 16** Patients ayant un diabète
- Figure 17** Groupes sanguins des patients
- Figure 18** Répartition des patients selon la gravité de la cirrhose.
- Figure 19** Répartition des patients selon le nombre de nodules par segment.
- Figure 20** Répartition des patients selon le nombre de nodule par segment
- Figure 21** Répartition des patients selon le stade de différenciation du CHC
- Figure 22** Lecture des lames avec coloration HE
- Figure 23** Lecture immuno-histochimiques des lames

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Score de Child-Pugh

Tableau 2 Examens biologiques nécessaire à la consultation spécialisé en vue du diagnostic de cirrhose

Tableau 3 Bilan étiologique d'une cirrhose

Tableau 4 Score CLIP (Cancer of the Liver Italian Program)

Tableau 5 Classification d'Okuda

Tableau 6 Classification de Barcelone BCLC

Tableau 7 Classification TNM

Tableau 8 Paramètres du bilan hépatique

Tableau 9 Taux de l'alpha foetoprotéine

Liste des abréviations

AG	Antigène
AC	Anticorps
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ACE	Antigène Carcino- Embryonnaire
AFP	Alpha Foeto Protéine
ASAT	Asparate-Amino Transférase
ALAT	Alanine- Amino Transférase
Apo A1	Apo lipoprotéine A1
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer group
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
CHC	Carcinome Hépatocellulaire
CEF	Cellule Etoilé du Foie
CK 7	Cyto Keratines 7
GPH	Gradient de Pression Hépatique
GGT	Gama Glutanyl Transférase
HTP	Hyper Tension Portale
IHC	ImmunoHistoChimie
IMC	Infirmité Motrice Cérébrale
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LPS	LipoPolySacharide
MT	Marqueurs Tumoraux
MEC	Matrice Extra Cellulaire
NASH	Non Alcoolic Steato- Hepatits
NK	Natural Killer
NKT	Natural Killer T
NFKB	Nuclear Factor-Kappa B
PAL	Phosphatase Alcaline
PBH	Ponction Biopsie Hépatique

PRR	Pattern Recognition Receptor
PAMP	Pathogen Associated Molecular Pattern
PG	ProstaGlandines
p53	Protéine 53
TDM	Tomodensitométrie
TGO	Transaminase Glutamo Oxaloacétique
TGP	Transaminase Glutamo Pyroviqve
TP	Taux de Prothrombine
TNM	Tumeur Nodule Métastase
VG	Varices Gastriques
VO	Varices Œsophagiennes
VHC	Virus de l'Hépatite C
VHB	Virus de l'Hépatite B
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

TABLE DES MATIERES

Remerciement

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des tableaux, liste des figures

Introduction.....1

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1 : ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU FOIE

1 Anatomie du Foie.....	3
1.1 Structure.....	3
1.2 Vascularisation du foie.....	4
1.3 Segmentation hépatique.....	6
1.4 Histologie du foie.....	7
1.5 Physiologie du foie.....	8
1.6 Régénération hépatique.....	8

CHAPITRE 2 LA CIRRHOSE

2.1 Définition de la cirrhose.....	10
2.2 Evolution d'une cirrhose.....	10
2.3 Physiopathologie de la cirrhose.....	12
2.4 Examens biologiques et bilans sanguins.....	15
2.5 Etiologie des cirrhoses.....	18
2.6 Relation entre foie et immunité.....	20

CHAPITRE 3 CARCINOME HEPATOCELLULAIRE

3.1 Définition.....	22
3.2 Initiation et promotion.....	22
3.3 Etapes de progression et d'invasion tumorale.....	23
3.4 Carcinome hépatocellulaire ou hépato carcinome.....	26

PARTIE PRATIQUE

PATIENS ET METHODE

1 Type et Lieu de l'étude.....	32
2 Population d'étude.....	32
3 Etude anatomopathologique.....	32
4 Techniques d'immunohistochimie.....	35

RESULTATS ET DISCUSSION

1 Données épidémiologique.....	37
1-1 Répartition des patients selon l'année de recrutement.....	37
1-2 Répartition selon le sexe.....	37
1-3 Age des patients.....	38
1-4 Age moyen selon le sexe.....	38
1-5 Région de provenance.....	39
1-6 Conditions socio-économiques.....	40
1-7 Habitudes de vie.....	40
1-8 Sources probables de contaminations de l'hépatite virale C (VHC).....	41
1-9 Motifs de consultation.....	42
1-10 Antécédent : le diabète.....	43
1-11 Explorations biologiques standards.....	44
1-12 Evaluation de la cirrhose sous jacente.....	46
1-13 Nombre de nodule.....	46
1-14 Localisation des nodules.....	47
1-15 Stade de différenciation du CHC.....	47
2 Eude histologique.....	48
2-2 Interprétation immuno-histochimie.....	49
CONCLUSION.....	52
Références.....	53
Annexe.....	58
Résumé	

Introduction

La cirrhose, atteinte sévère du parenchyme hépatique, est caractérisée par une transformation de l'architecture normale du foie, associant du tissu cicatriciel ou fibrose au développement de nodules hépatocytaires de structure anormale. Ce qui implique une altération progressive de la fonction hépatique.

La cirrhose est la conséquence de toute maladie hépatique chronique du foie. C'est une maladie grave et irréversible qui peut rester stable ou bien évoluer. Les causes les plus fréquentes de cette pathologie sont les infections virales et l'alcoolisme (Voitot, 2006).

La progression de la cirrhose entraîne une insuffisance hépatique et une hypertension portale responsable des signes cliniques et de la perturbation des paramètres biologiques. Les principales complications cliniques sont l'ascite, les hémorragies digestives et, de plus en plus, le carcinome hépatocellulaire (Voitot, 2006).

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) ou hépatocarcinome est le cinquième cancer dans le monde et son incidence augmente constamment dans le monde occidental. L'étiologie principale du CHC est l'hépatite virale chronique avec une prédominance de l'infection par le virus de l'hépatite B (HBV) en Asie et en Afrique et l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) dans les pays occidentaux (Pham et al, 2017).

L'objectif de ce travail consiste en une étude épidémiologique, rétrospective, descriptive et analytique de la prévalence du carcinome hépatocellulaire due à une cirrhose post virale C (50 patients), en se basant sur des bilans biologiques sanguins standards et hépatiques, des résultats d'anatomopathologie ainsi que des dosages des marqueurs tumoraux.

PARTIE
Bibliographique

1 Anatomie et physiologie du foie

1-1 Structure

Le foie, faisant partie de l'appareil digestif, est la plus volumineuse glande de l'organisme. Chez l'adulte, sa masse est de l'ordre de 1.4kg et c'est l'un des organes les plus vascularisés (Marieb, 2010).

1-1-1 Face supérieure ou diaphragmatique

La face supérieure du foie répond au diaphragme auquel elle est fixée par des ligaments puissants : le ligament suspenseur. Sur cette face s'insère un repli du péritoine, le ligament falciforme, qui la divise en deux lobes droit et gauche (figure1) (Lacombe, 2005).

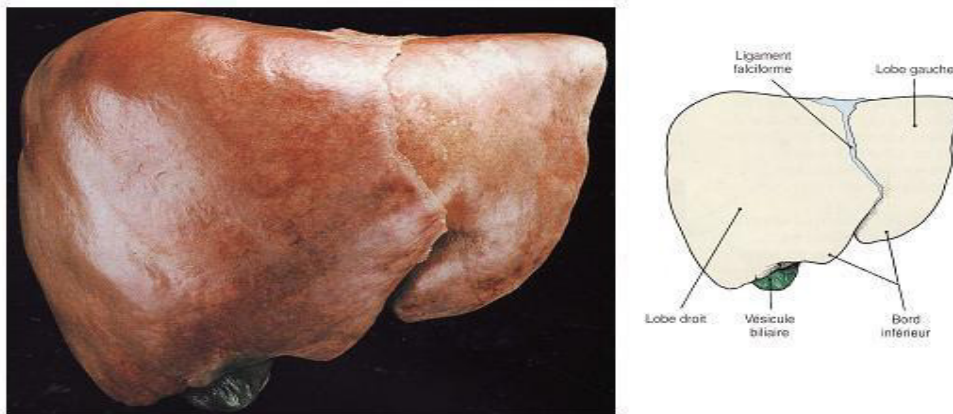


Figure 1. Vue antérieure du foie (Gosling et al, 2003).

1-1-2 Face inférieure ou viscérale

La face inférieure du foie est parcourue par trois sillons profonds :

- deux de ces sillons sont antéro-postérieurs : le sillon droit et le sillon gauche ;
- le troisième est transversal : le sillon transverse ou hile du foie. C'est par ce sillon que pénètrent dans le foie les vaisseaux de cette glande et qu'il sort du foie la voie biliaire principale, l'ensemble constitue le pédicule hépatique.

La présence de ces trois sillons divise le foie en quatre lobes :

- le lobe droit, le plus grand et visible sur toutes les faces du foie ;
- le lobe gauche, plus petit, séparé du droit par une profonde fissure ;
- le lobe caudé, le plus postérieur, le lobe carré ou lobe Spiegel situé sous le lobe gauche, sont

visibles lorsqu'on examine le foie de dessous (figure 2) (Marieb, 2010).

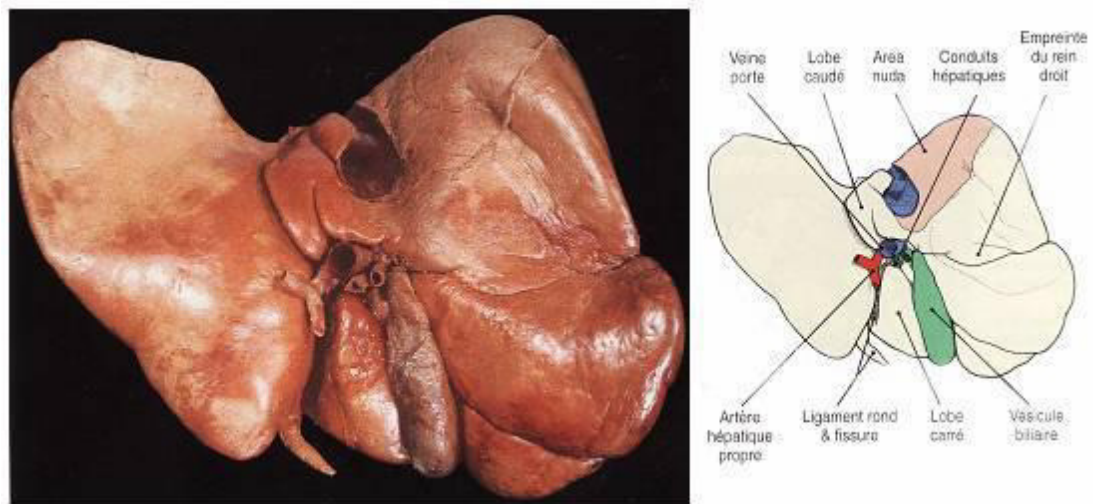


Figure 2. Vue inférieure du foie et de la vésicule biliaire (Gosling et al, 2003).

1-1-3 Face postérieure

La face postérieure est appliquée contre la paroi abdominale postérieure et entre en rapport à ce niveau avec la veine cave inférieure qui creuse un sillon large et profond dans la glande (Figure 3) (Lacombe 2005).

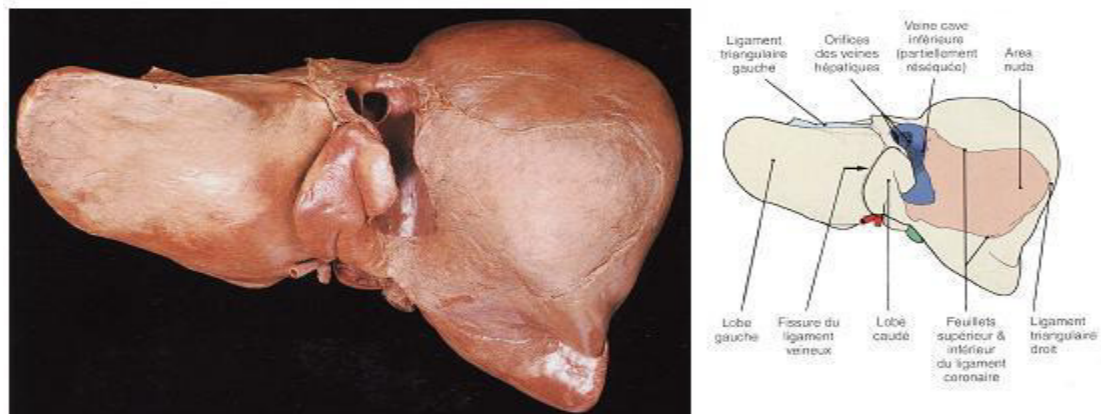


Figure 3. Vue postérieure du foie (Gosling et al, 2003).

1-2 Vascularisation du foie

Le foie possède une double vascularisation : il reçoit deux courants sanguins différents : celui de la veine porte et celui de l'artère hépatique. Tout le sang du foie est finalement drainé par les veines sus-hépatiques (Lacombe, 2005).

1-2-1 Veine porte et ses branches

La veine porte draine la totalité du sang veineux du tube digestif et se ramifie à l'intérieur du foie en un grand nombre de rameaux qui cheminent entre les lobules hépatiques dans les espaces de Kierman. De ces rameaux naissent des capillaires sinusoides qui vont aller à l'intérieur même des lobules hépatiques, entre les travées de cellules hépatiques, de la périphérie vers le centre du lobule où se trouve l'origine des veines du système sus-hépatique.

La veine porte et ses branches apportent au foie un sang riche en nutriments que les cellules hépatiques vont stocker et transformer. La circulation porte, qui amène au foie les matières premières de son activité, constitue donc la circulation fonctionnelle de cette glande(Lacombe, 2005).

1-2-2 Artère hépatique et ses branches

L'origine de l'artère hépatique est le tronc coélique, elle se ramifie à l'intérieur du foie en de très nombreux rameaux qui suivent le trajet des ramifications de la veine porte. Ils cheminent donc dans les espaces de Kierman, puis dans les lobules hépatiques, dans les travées de cellules hépatiques, de la périphérie vers le centre des lobules. Ils aboutissent également au système veineux sus-hépatique.

L'artère hépatique amène au foie du sang riche en oxygène, indispensable à la vie et à l'activité des cellules hépatiques. C'est la circulation nutritionnelle de la glande hépatique (Lacombe, 2005).

1-2-3 Système veineux sus-hépatique

Les veines sus-hépatiques recueillent la totalité du sang venu du foie ; leur origine est constituée par les veines centro-lobulaires. Le sang de chaque lobule est drainé par une veine centro-lobulaire qui, comme son nom l'indique, chemine au centre du lobule. La confluence des veines centro-lobulaires forme des veines de plus en plus volumineuse qui aboutissent aux veines sus-hépatiques. Celles-ci se jettent finalement dans la veine cave inférieure, près de sa terminaison dans l'oreillette droite (figure 4) (Lacombe, 2005).

La circulation lymphatique du foie est composée de vaisseaux lymphatiques superficiels et profonds qui se drainent dans les ganglions du pédicule hépatique et les ganglions rétro-xiphoidiens (Castaing et Veilhan, 2008).

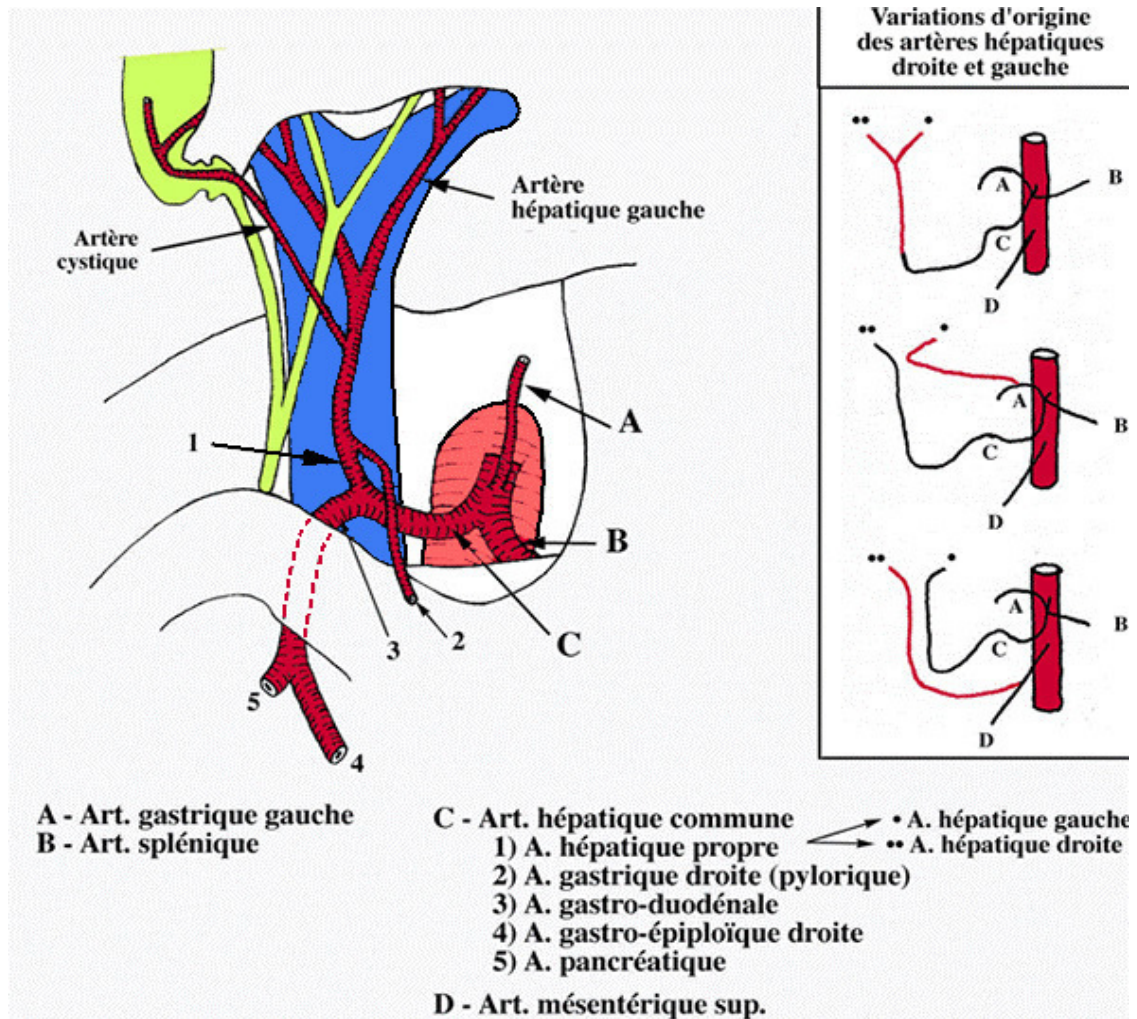


Figure 4. Système des vaisseaux et conduits intra hépatiques (Castaing et Veilhan, 2008)

1-3 Segmentation hépatique

Le foie est divisé en 8 segments dans le sens des aiguilles d'une montre en suivant les branches de division de la veine porte qui délimitent les secteurs du foie en huit segments numérotés de I à VIII :

- le segment I correspond au lobe de Spiegel et à la partie du foie en avant de la veine cave ;
- le segment II correspond au secteur postérieur gauche ;
- les segments III et IV correspondent au secteur antérieur gauche ;
- le segment V correspond à la partie inférieure et le segment VIII à la partie supérieure du segment antérieur droit ;
- le segment VI correspond à la partie inférieure et le segment VII à la partie supérieur du segment postérieur droit.

Le foie se divise en deux lobes séparés par le ligament falciforme ou ligament suspenseur:

- le lobe droit (deux tiers du volume du foie) comprend les segments IV à VIII ;
- le lobe gauche (un tiers du volume du foie) comprend les segments II et III.

Cette division anatomique est à différencier de la division chirurgicale. En chirurgie, on décompose le foie en deux hémi-foies :

- le foie gauche (segments II, III et IV) comprend le lobe gauche plus le segment IV ;
- le foie droit (segments V, VI, VII et VIII) comprend le lobe droit moins le segment IV (figure 5) (Germain et al, 2014).

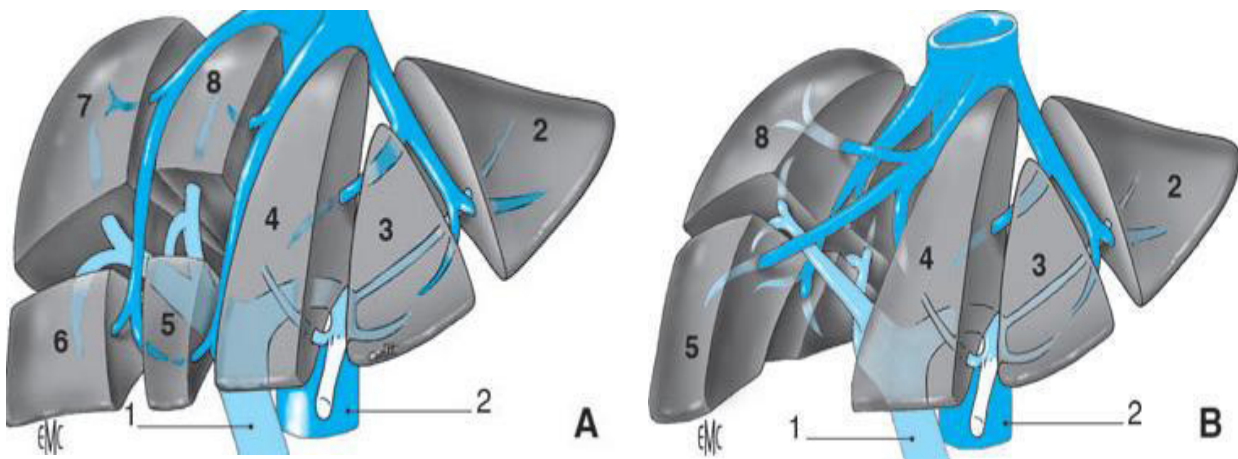


Figure 5. Segments hépatiques (Castaing et Veilhan, 2008).

1-4 Histologie du foie

Au plan microscopique, le foie est constitué d'une multitude d'unités fonctionnelles individuelles, classiquement appelées « lobules ». Chaque lobule est limité par quatre à six espaces portes (alimentés par la veine porte et l'artère hépatique) et possède en son centre une veinule hépatique terminale (la veine centro-lobulaire).

La plus grande partie du foie, soit 80% des cellules du foie sont des hépatocytes mais il existe d'autres types cellulaires :

- cellules des canaux biliaires ;
- cellules endothéliales ;
- cellules de Kuppfer (macrophages) ;
- cellules de Ito ou cellules étoilées ou stellaires (stockage de la vitamine A et des

lipides, et synthèse de la matrice extracellulaire autour de cellules endothéliales) ;

- cellules ovales ou cellules pluripotentes (fonction de régénération des hépatocytes et des cellules endothéliales) ;
- lymphocytes hépatocytaires(Heath et al, 2008).

Les cellules hépatiques sont groupées à l'intérieur du foie en formation spéciale, les lobules hépatiques.

En forme polyédrique, dont l'agencement est déterminé par la disposition des vaisseaux et des voies biliaires intra hépatiques. Les lobules hépatiques sont séparés les uns des autres par des travées de tissu conjonctif, auxquelles on donne le nom d'espace porte ou espace de Kierann, où cheminent des vaisseaux et des canaux biliaires intra hépatiques (Heath et al, 2008).

1-5 Physiologie du foie

Le foie est un organe métabolique complexe, responsable de la mise en réserve de la distribution des nutriments à l'état absorbable, la formation des sels biliaires et de la bile. Le foie remplit plusieurs fonctions vitales:

- fonction glycogénique, réglant la glycémie ;
- fonction de synthèse des protéines (sérum-albumine, fibrinogène, complexe prothrombinique) ;
- fonction de synthèse et de dégradation des lipides ;
- fonction de détoxification (transformation de substances variées, métabolites résiduels, substances chimiques, médicamenteuses ou non, par mise en œuvre de processus de conjugaison, avec l'acide glycuronique, par exemple) ;
- fonction uréogénétique (élimination sous forme d'urée de l'azote ammoniac produit par la dégradation des acides aminés). (Ader et al, 2006 ; Brooker, 2001 ; Manuelle, 2008 ; Baudin, 2017).

1-6 Régénération hépatique

Au repos, les cellules hépatiques ont une durée de vie de 300 à 500 jours, et les rares divisions des cellules voisines permettent de remplacer les hépatocytes qui disparaissent à raison d'une division pour 10000 cellules.

Le foie fait face à des agressions constantes par des agents toxiques et pathogènes, il peut initialiser un puissant processus de régénération(Court et al, 2002).

La plupart des pathologies du foie entraînent des lésions tissulaires, dont l'évolution et le pronostic seront conditionnés par son pouvoir régénérateur. Toutefois, si 75% de la masse du foie est réséquée chirurgicalement (hépatectomie), une restitution complète du poids du foie est observée en quatre semaines chez l'homme(Court et al, 2002).

Après hépatectomie, chaque hépatocyte peut se diviser une à deux fois (en moyenne 1,6 cycles de réplication) expliquant la récupération de la masse hépatique. Cette capacité de régénération est itérative car elle perdure après plusieurs résections successives(Court et al, 2002).

2La Cirrhose

2.1 Définition de la cirrhose

La cirrhose, atteinte sévère du parenchyme hépatique, est caractérisée par une transformation de l'architecture normale du foie, associant du tissu cicatriciel ou fibrose au développement de nodules hépatocytaires de structure anormale (Pham et al, 2017).

Ces anomalies architecturales sont associées à des zones inflammatoires, une obstruction de la circulation sanguine et biliaire et constituent les foyers de développement du carcinome hépatocellulaire.

La cirrhose peut évoluer silencieusement sur plusieurs années par des stades intermédiaires selon le degré d'inflammation (hépatite chronique) et de fibrose. Ces anomalies morphologiques tendent à évoluer vers une perte de parenchyme et s'accompagnent d'altérations des fonctions hépatiques essentielles, dont les stades ultimes sont l'insuffisance hépatocellulaire et le développement de tumeurs primitives, la plus fréquente étant le carcinome hépatocellulaire (CHC) (Pham et al, 2017).

2.2.1 Inflammation

L'inflammation peut être en rapport avec une agression tissulaire ou une réponse immune. Cette réaction intéresse les polynucléaires neutrophiles, les monocytes, les lymphocytes mais aussi le système du complément et les facteurs de coagulation. La réaction inflammatoire peut être localisée ou généralisée dans tout le système vasculaire. La réponse inflammatoire impliquant les globules blancs peut être appréhendée par l'analyse des concentrations sériques de l'élastase (enzyme secrété par les polynucléaires neutrophiles), ou des récepteurs exprimés à la surface des neutrophiles et des monocytes comme le CD11b(bêta2-integrin), ou le CD64ou par la mesure du calcium libre intracellulaire, ou des radicaux libres (Haddad et Louis-Sylvestre, 2001).

Les signaux de danger déclenchés par une altération tissulaire activent les cellules sentinelles dont les macrophages résidants, les fibroblastes et les mastocytes, qui vont libérer une vaste gamme de molécules pro-inflammatoires. Parmi ces molécules, on retrouve plusieurs agents vasodilatateurs principalement libérés par les mastocytes, en particulier les prostaglandines (PG). L'augmentation du débit sanguin local, l'établissement du gradient chimiotactique et l'activation de l'endothélium des vaisseaux sanguins favorisent la transmigration rapide des neutrophiles (diapédèse). Lorsqu'ils sont activés, les neutrophiles roulent, puis adhèrent et infiltrent rapidement le site lésé pour libérer ensuite un arsenal de molécules pro-

inflammatoires, parmi lesquelles des chimiokines, des radicaux libres et des protéinases. La libération de radicaux libres de l'oxygène et de l'azote, durant cette phase catabolique, peut entraîner l'apoptose des cellules propres au tissu lésé (Marsolais et Frenette, 2005).

2.2.2 Formation de la fibrose

La fibrose hépatique est due à l'accumulation excessive de composants matriciels dans le foie. Il existe un mécanisme de régulation entre la production de ces protéines naturelles (fibrogénèse) et leur dégradation (fibrolyse) assuré par les cellules étoilées du foie (CEF) (Sawadogo et Dib, 2007).

La matrice extracellulaire (MEC) est constituée d'un réseau moléculaire très organisé (des collagènes, de glycosaminoglycanes, de protéoglycanes) permettant l'intégrité fonctionnelle et structurale du parenchyme hépatique.

Dans le foie sain, la MEC occupe moins de 3 % qui est principalement localisée dans les espaces portes, autour des veines centrolobulaires et, en très faible quantité, dans les espaces périsinusoïdaux (Lemoine et al, 2013).

La fibrose résulte de modifications, surtout quantitatives, mais aussi qualitatives de la MEC. La distribution initiale des dépôts fibreux dépend de l'étiologie de la maladie.

A l'état normal, les CEF sont à l'état quiescent et assurent un rôle dans le stockage de la vitamine A, présente sous forme de gouttelettes lipidiques dans leur cytoplasme. Elles ont une morphologie caractéristique : elles possèdent de longs prolongements cytoplasmiques, en contact avec les cellules environnantes. Ce contact étroit avec les cellules endothéliales sinusoïdales, ainsi que leur sécrétion d'endothéline et de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), a conduit à considérer ces cellules comme les péricytes du foie, régulant notamment le débit sanguin et l'angiogenèse (Lemoine et al, 2013).

Lors des atteintes hépatiques chroniques comme les hépatites virales B et C, les CEF subissent des modifications morphologiques et phénotypiques. Ces cellules perdent leurs gouttelettes de vitamine A, acquièrent des propriétés prolifératives, contractiles et migratoires, synthétisent la MEC et libèrent des cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNF α), des profibrogéniques et des promitogéniques (Lemoine et al, 2013).

Une fois les cellules étoilées du foie stimulées, elles vont être responsables d'une hyperproduction des substances fibrosantes précédentes dépassant les capacités de dégradation. Le déséquilibre entre fibrogénèse et fibrolyse au profit de la fibrogénèse aboutit ainsi à la formation d'une fibrose extensive (Sawadogo et Dib, 2007).

2.2.3 Formation de la cirrhose

Pour compenser la destruction des hépatocytes, il se produit une régénération des hépatocytes restants, mais du fait de la fibrose, cette régénération des hépatocytes n'aboutit plus à la reconstitution de lobules normaux, mais à la formation d'amas d'hépatocytes ayant perdu leurs connexions vasculaires et biliaires normales; c'est à ces amas d'hépatocytes sont sous l'appellation « nodules de régénération » (Sawadogo et Dib, 2007)

2.3 Physiopathologie de la cirrhose

Lors d'une cirrhose, il en résulte un bouleversement architectural du foie :

a) d'une part une diminution de la masse fonctionnelle hépatique et de la qualité des échanges entre le système vasculaire et les espaces intercellulaires avec comme conséquence une insuffisance hépatocellulaire, qui associe à divers degrés:

- une diminution des fonctions de synthèse, d'où résultent une hypo prothrombinémie par la diminution de la synthèse des facteurs de coagulation par le foie, une baisse du facteur V de coagulation (proaccélérine) dont la synthèse est indépendante de la vitamine K1, une hypo albuminémie et hypocholestérolémie ;
- une diminution des fonctions d'épuration et des fonctions biliaires.

b) d'autre part, une hypertension portale par bloc intra hépatique en rapport avec la fibrose et les phénomènes vasomoteurs intra hépatiques dont les signes cliniques sont une circulation veineuse collatérale sous cutanée, une splénomégalie liée à la stase portale et lors d'une fibroscopie de varices au niveau du bas de l'œsophage sont constatés (Sawadogo et Dib, 2007).

2.3.1 Physiopathologie de l'hypertension portale et ses complications

2.3.1.1 Hypertension portale ou HTP

L'hypertension portale est définie par une augmentation de la pression dans la veine porte et chez les malades atteints de cirrhose par une élévation du gradient de pression supérieure à 4mmHg entre le système porte et le système cave. L'hypertension portale peut être modérée et asymptomatique ou sévère et responsable de nombreuses complications. Elle peut être associée ou non à une insuffisance hépatocellulaire (Lebrec et Moreau, 2009).

La présence d'une hypertension portale intra hépatique compliquant la cirrhose est définie par une mesure du gradient porto systémique supérieure à 5kPa. Au-delà de 10 kPa, on

par l'hypertension portale cliniquement significative, donc susceptible d'engendrer des complications telles que la présence de varices ou une décompensation œdémato-ascitique (Mouri et Thabut, 2016).

2.3.1.2 Varices œsogastriques

L'augmentation du gradient de pression hépatique ou GPH conduit à la formation de veines collatérales porto systémiques qui a lieu dans quatre territoires vasculaires à travers :

- l'estomac et l'œsophage vers la veine azygos, puis la veine cave inférieure à l'origine des varices œsogastriques,
- le rectum par la veine mésentérique inférieure,
- l'ombilic par la reperméabilisation de la veine ombilicale,
- l'estomac, puis la rate vers la veine cave inférieure (Sawadogo et Dib, 2007).

Les varices œsocardiales sont généralement alimentées par la veine gastrique gauche tandis que les varices gastriques fundiques, généralement alimentées par les vaisseaux courts gastriques et la veine gastrique postérieure, sont fréquemment associées à un volumineux shunt splénogastro rénal. Les varices œsophagiennes (VO) sont essentiellement drainées par la veine azygos. Le débit sanguin azygos est corrélé à la gravité de l'HTP (normal : 60 ml/min, cirrhose : environ 600 ml/min).

Les varices œsogastriques sont les collatérales les plus importantes cliniquement en raison du haut risque hémorragique. D'autres varices, dites ectopiques, peuvent également se développer sur l'ensemble du tractus digestif. Elles ont une prévalence faible de 1 à 3% (Oberti, 2004).

2.3.1.3 Varices œsophagiennes ou VO

Les vaisseaux de la paroi œsophagienne, très fins à l'état physiologique, mais qui, en cas d'HTP, vont s'hypertrophier ce qui est problématique au niveau du tiers inférieur de l'œsophage, qui est une zone assez fragile et particulièrement exposée aux reflux. Si les vaisseaux sont très dilatés, cela peut donc être une source d'hémorragies digestives (Durand, 2012).

Une augmentation du GPH au-delà de 10 mmHg est nécessaire au développement des VO. Plusieurs études ont suggéré que le risque hémorragique par rupture de varices est absent quand le gradient de pression hépatique est inférieur à 12 mmHg.

Les principaux facteurs prédictifs associés aux hémorragies variqueuses sont la taille des varices, la présence de signes rouges (marbrures, zébrures, vésicules) à leur surface (Pham et al, 2017).

Le score Child-Pugh tient compte des symptômes liés à la cirrhose et des résultats de certains

tests de laboratoire. Plus les symptômes sont graves et plus les anomalies de laboratoire sont importantes, plus le score Child-Pugh est élevé. Ce score est déterminé par une équation ou une calculatrice qui a une valeur prédictive relativement importante (Hosein et al , 2016).

Le score Child-Pugh tient compte des facteurs suivants :

- problèmes cérébraux liés au virus de l'hépatite C (encéphalopathie) ;
- présence ou absence d'une accumulation de liquide dans l'abdomen (ascite) ;
- analyses de tests de laboratoire évaluant les concentrations de bilirubine et d'albumine ;
- taux de prothrombine TP (Hosein et al, 2016).

Tableau 1 Score de Child-Pugh(Pham et al, 2017)

Calcul du score de Child Pugh

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade)	Absente	Grade 1 et 2	Grade 3 et 4
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Bilirubine totale ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35 à 50	>50
Albumine (g/l)	>35	28 à 35	< 28
Taux de prothrombine(%)	>50	40 à 50	< 40

La gravité est croissante avec la valeur du score :

- entre 5 et 6 points (classe A) ;
- entre 7 et 9 points (classe B) ;
- entre 10 et 15 points (classe C) (Pham et al, 2017).

2.3.1.4 Varices gastriques ou VG

Les varices gastriques sont des dilatations veineuses sous muqueuses. Leur diagnostic n'est pas toujours facile, puisque, à l'endoscopie, elles ne sont visibles que si elles sont saillies ou donnent une coloration bleutée. Le diagnostic est confirmé ou infirmé par échographie.

2.3.1.5 Ascite et syndrome hépatorenale

L'ascite, accumulation de liquide dans la cavité péritonéale, est à la fois liée à l'hypertension portale et à l'insuffisance hépatique.

L'hypertension portale correspond à une expansion du système vasculaire splanchnique au dépend de la vascularisation systémique. L'organisme réagit donc comme s'il était en hypo

volémie et met donc en place les systèmes de rétention hydro-sodée afin de corriger cette hypovolémie fonctionnelle (Durand, 2012).

L'apparition d'une ascite est la complication la plus fréquente au cours de la cirrhose. En effet, environ 60 % des patients suivis pour une cirrhose compensée développeront une ascite dans les 10 ans.

La physiopathologie repose principalement sur la rétention rénale de sodium induite par l'activation du système rénine-angiotensine, conduisant à une expansion volémique du secteur extracellulaire. Les facteurs de mauvais pronostic associés à l'apparition d'une ascite sont l'hyponatrémie, l'hypotension artérielle, l'élévation de la créatinémie et une diminution de la natriurèse (Mouri et Thabut, 2016).

2.4 Examens biologiques et bilans sanguins

2.4.1 Signes biologiques

La cirrhose correspond au stade ultime des maladies chroniques du foie, dont l'origine peut être virale (infection par les virus de l'hépatite A, B, C, ou, moins connus par les virus des hépatites D, E, F ou G), alcoolique, médicamenteuse, génétique ou métabolique. La maladie est insidieuse et reste longtemps asymptomatique (Pham et al, 2017).

La vitesse d'évolution de la maladie et la survenue de complications sont imprévisibles. La cirrhose est souvent diagnostiquée au stade des complications telles que le CHC ou les hémorragies digestives.

Le diagnostic de la cirrhose repose sur des signes cliniques évocateurs tels qu'un foie dur, des angiomes stellaires, une splénomégalie, la présence d'une ascite ou d'un ictère, auxquels s'ajoutent des anomalies visibles en imagerie (foie à contour bosselé, dysmorphie du foie, signes d'hypertension portale) ainsi que des anomalies biologiques (thrombopénie, anomalies de l'hémostase dont la diminution du taux de prothrombine) (Pham et al, 2017).

En l'absence de certitude diagnostique, la biopsie hépatique reste l'examen essentiel pour poser le diagnostic de cirrhose et évaluer la sévérité de la fibrose et de l'inflammation.

Cependant, cet examen peut entraîner des complications dont la plus sévère est une hémorragie. C'est pourquoi, depuis quelques années, le dépistage est préférentiellement basé sur l'utilisation de tests non invasifs de fibrose. Ces tests comportent une mesure de l'élasticité du foie par ultrasons ainsi que des tests biochimiques qui permettent l'analyse de plusieurs marqueurs sanguins dont les résultats sont organisés sous la forme de scores. La

plupart de ces tests non invasifs sont indiqués pour l'évaluation de la fibrose au cours de l'infection chronique par le VHC, l'infection par le VHB, la maladie alcoolique ou la NASH (Non Alcoholic Steato- Hepatitis) (Tableau 2) (Pham et al, 2017).

2.4.2 Marqueurs sanguins

Divers examens biologiques sont proposés comme marqueurs non invasifs de fibrose permettant une alternative à la ponction biopsie du foie.

2.4.2.1 Marqueurs usuels du bilan

Les marqueurs les plus utilisés sont l'aspartate aminotransférase ou ASAT et l'alanine aminotransférase ou ALAT, le taux de prothrombine (TP) et les plaquettes. Diverses études ont rapporté qu'un ratio ASAT/ALAT > 1 a une valeur prédictive positive pour le diagnostic de cirrhose virale. (Voitot, 2006)

Le taux de prothrombine (TP) à lui seul est un marqueur de cirrhose ou de fibrose sévère.

Chez des patients atteints de maladie chronique d'origine alcoolique ou virale C, il a été montré que le TP est un des meilleurs facteurs prédictifs de cirrhose avec une performance diagnostique élevée (86 %).

Les plaquettes sont un signe biologique performant, une baisse isolée de plaquettes a une excellente valeur prédictive de cirrhose ainsi qu'un chiffre inférieur à $< 140\,000/\text{mm}^3$ (Voitot, 2006).

2.4.2.2 Autres dosages

L'alpha-2- macroglobuline ($\alpha 2M$), Apo lipoprotéine A1 (ApoA1), haptoglobine, sont des paramètres permettant de suivre le développement de la fibrose (Imbert-Bismut et al, 2001).

Le fibrotest combine trois variables ($\alpha 2M$, haptoglobine, ApoA1, bilirubine totale, δGT), l'étude initial avait pour but principal de différencier les fibroses minimales (F0, F1) des fibroses significatives (F2 à F4) et montrait que pour un indice supérieur à 0.6 la probabilité d'une fibrose significative est d'au moins 90% (Voitot, 2006).

2.5 Etiologie des cirrhoses

2.5.1 Facteur de risques et étiologie des cirrhoses

Les étiologies des différentes cirrhoses sont :

- cirrhoses alcooliques (alcool, isoniazide),
- cirrhoses virales (VHB, VHC, schistosomiase),
- cirrhoses métabolique (hémochromatose, maladie de Wilson, déficit en alpha 1 antitrypsine),

- cirrhoses auto-immunes (hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primitive),
- cirrhoses biliaires (atrésie, sténose, calcul, cholangite sclérosante),
- cirrhoses vasculaires (syndrome de Budd-Chiari) (Voitot, 2006).

2.5.2 Bilan étiologique

Du fait de l'association fréquente de plusieurs étiologies de cirrhoses et de comorbidités, le diagnostic étiologique est réalisé grâce à une combinaison de données cliniques, biologiques et morphologiques (tableau 3).

A ce stade la réalisation d'une PBH peut être nécessaire au bilan étiologique, notamment lorsque son résultat peut influencer la conduite thérapeutique (Voitot, 2006).

2.6 Relation entre foie et immunité

L'activation de l'immunité innée est un facteur clé dans le déclenchement de l'inflammation, les cellules de Kupffer (macrophages résidents du foie) constituant la première ligne de défense au niveau hépatique. Cette inflammation va engendrer l'activation de la voie de signalisation intracellulaire NFκB.

La voie NFκB, via une cascade de phosphorylations et déphosphorylations protéiques, va orchestrer la synthèse de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires impliquées dans le recrutement et l'activation de cellules inflammatoires par le foie (Cassard-Doulicie et Perlemuter, 2011).

L'activation de cette voie NFκB permet donc de corrélérer un phénotype à un profil pro-inflammatoire. La tolérance immunitaire permet d'éviter le déclenchement d'une réponse immune anarchique à des motifs du soi ou à la flore commensale dont fait partie le microbiote intestinal. Cette balance immunitaire, lorsqu'elle est perturbée, va engendrer des pathologies spécifiques. Lorsque la tolérance est augmentée, apparaît une persistance des pathogènes, avec tous les dégâts cellulaires qu'ils peuvent engendrer ou le développement de tumeurs, parce que les cellules du soi modifiées ne seront plus éliminées. Inversement, lorsque la tolérance est diminuée, se manifeste le développement de maladies auto-immunes ou des mécanismes d'inflammation chronique, dus à une réactivité immunitaire anormalement élevée.

Le foie est en effet un organe riche en cellules de l'immunité innée dont le rôle va être d'éviter le déclenchement de toute réaction immunitaire malgré la présence de taux d'antigènes que

n'importe quel autre organe ne tolérerait pas, ce qui fait du foie un organe naturellement tolérigène. Environ 50 % des cellules non hépatocytaires sont des cellules de l'immunité .

Il existe une proportion de cellules impliquées dans l'immunité innée telle que les macrophages et les cellules NK élevée. Les cellules NK représentent jusqu'à 30 % du pool lymphocytaire et 20 % des cellules non hépatocytaires sont des macrophages ou cellules de Kupffer, ce qui fait du foie l'organe le plus riche en macrophages. Les macrophages matures, et donc résidents d'un tissu, acquièrent des fonctions et des récepteurs spécifiques au cours de leur différenciation. Les cellules de Kupffer phagocytent les cellules parenchymateuses du foie en cours d'apoptose et exercent une fonction de clairance des composants bactériens. (Cassard-Doucier et Perlemuter, 2011).

Des récepteurs de l'immunité innée nommés *pattern-recognition receptor* (PRR) reconnaissent les pathogènes à travers des motifs moléculaires très conservés, appelés *pathogen-associated molecular pattern* (PAMP). Ces derniers sont par exemple le LPS des bactéries à Gram négatif ou le peptidoglycane des bactéries à Gram positif, le mannose, l'ARN viral double brin, les motifs hypométhylés CpG des acides désoxyribonucléiques (ADN) bactériens, les β glycanes des parois fongiques. Les PRR sont soit sécrétés, soit à la membrane plasmique, soit dans les vésicules d'endocytose (Ballot et al, 2012).

La réponse adaptative dans le foie se fait :

- par la réponse T, le rapport hépatique CD4⁺/CD8⁺ est l'inverse du rapport sanguin. Les lymphocytes T-CD8⁺ semblent préférentiellement retenus dans le foie, au contraire des cellules T-CD4,
- le nombre restreint de lymphocytes B dans le foie rend difficile leur isolement et l'étude de leur clonalité. La distribution des lymphocytes B avec IgM, IgD et IgG de membrane est celle rencontrée dans les ganglions lymphatiques (Ballot et al, 2012).

3 Cancérogénèse et Carcinome hépatocellulaire

3.1 Définition

La cancérogénèse est un processus progressif conduisant à la transformation d'une cellule normale en cellules malignes et comporte plusieurs étapes. Lors de l'étape d'initiation, la cellule normale va accumuler des altérations génétiques qui vont aboutir à l'acquisition par la cellule de caractéristiques anormales (Mongaret et Sautou, 2016).

Classiquement on considère que la cancérogénèse s'effectue en trois étapes : l'initiation, la promotion et la progression.

3.2 Initiation et promotion

La phase d'initiation et de promotion sont asymptomatiques. Les phases de prolifération puis d'invasion tumorale sont des étapes clés de la maladie. En effet au début de la phase de prolifération, les premiers symptômes cliniques vont apparaître. À partir de 10⁹ cellules, la tumeur commence à être décelable cliniquement (Mongaret et Sautou, 2016).

Une tumeur cancéreuse correspond à une prolifération anormale de certaines cellules qui se divisent de manière incontrôlée et vont échapper à toute régulation. La survenue et la progression de la tumeur maligne résultent d'une accumulation d'événements génétiques complexes altérant le fonctionnement de certains gènes contrôlant la prolifération et la division de la cellule normale (Mongaret et Sautou, 2016).

Les gènes considérés comme impliqués dans le processus tumoral sont de trois types : les oncogènes, les anti-oncogènes et les gènes de maintien de l'intégrité (les care takers).

Les oncogènes ou proto-oncogènes vont, par activation ou par surexpression, stimuler la division ou rendre la cellule immortelle (c-MYC pour l'hépatocarcinogénèse par exemple).

Les anti-oncogènes tels que la p53 vont inhiber l'apoptose cellulaire, par mutation ou par inactivation. Les gènes de maintien de l'intégrité de la cellule codent pour un complexe multifonctionnel chargé de surveiller l'intégrité du génome (Maillard, 2011 ; (Mongaret et Sautou, 2016).

Une inactivation ou une mutation de ces gènes peut engendrer une susceptibilité accrue aux cancers par instabilité génétique. Toutefois, tout gène intervenant dans le contrôle de la

division cellulaire peut, si son fonctionnement ou sa structure est modifié, être à l'origine d'une croissance cellulaire anormale.

Ces modifications génétiques peuvent être induites par des facteurs exogènes qui sont génotoxiques. Ces produits carcinogènes peuvent agir comme des agents initiateurs ou des agents promoteurs. Les agents initiateurs vont induire une lésion définitive sur l'ADN tels des composés chimiques (hydrocarbures polycycliques aromatiques, nicotine, agents alkylants), des virus (hépatite B ou C), du rayonnement UV et des radiations ionisantes. Les agents promoteurs vont, quant à eux, favoriser l'expression d'une lésion génétique sans interagir directement avec l'ADN (Mongaret et Sautou, 2016).

Il existe six propriétés déterminantes permettant à la cellule d'acquérir un phénotype malin :

- indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération: la cellule normale nécessite un signal pour sortir de la phase de quiescence. De nombreux oncogènes sont capables de mimer ces signaux de croissance, c'est le cas des oncoprotéines (MYC) qui vont induire la prolifération des cellules ;
- insensibilité aux signaux antiprolifératifs : en effet, la cellule ignore les signaux internes ou externes de régulation de la prolifération cellulaire ;
- capacité d'invasion et de dissémination cellulaire: la cellule cancéreuse va acquérir des capacités de migration vers d'autres organes *via* le système vasculaire ou lymphatique ;
- capacité d'induire l'angiogenèse : la cellule tumorale va induire la mise en place d'un système vasculaire lui permettant de disposer de nutriments et d'interagir avec le réseau vasculaire;
- potentiel illimité de réplication : la cellule normale est programmée pour un certain nombre de divisions (entre 60 à 80) régulées par les télomères qui lors de leur disparition au niveau du chromosome signent l'arrêt de prolifération (Mongaret et Sautou, 2016). Cependant, la cellule cancéreuse maintient la présence ses télomères grâce à une surexpression des télomérases;
- résistance à l'apoptose : les cellules perdent la programmation de mort cellulaire, notamment par mutation du gène p53 qui est altéré dans plus de la moitié des tumeurs humaines y compris le CHC (Tubiana, 2008;Merle et Trepo, 2009 ; Mongaret et Sautou, 2016).

3.3 Étapes de progression et d'invasion tumorale

La progression est principalement représentée par une prolifération des cellules sélectionnées et différenciées précédemment. En parallèle, grâce à l'ensemble des caractéristiques acquises décrites ci-avant, les cellules cancéreuses possèdent aussi la capacité de disséminer (Mongaret et Sautou, 2016).

En outre, le microenvironnement tumoral constitué d'un ensemble de cellules distinctes, produisant des facteurs de croissance, des cytokines qui facilitent le recrutement des cellules endothéliales nécessaires à la néovascularisation tumorale, d'où un phénotype malin (Mongaret et Sautou, 2016).

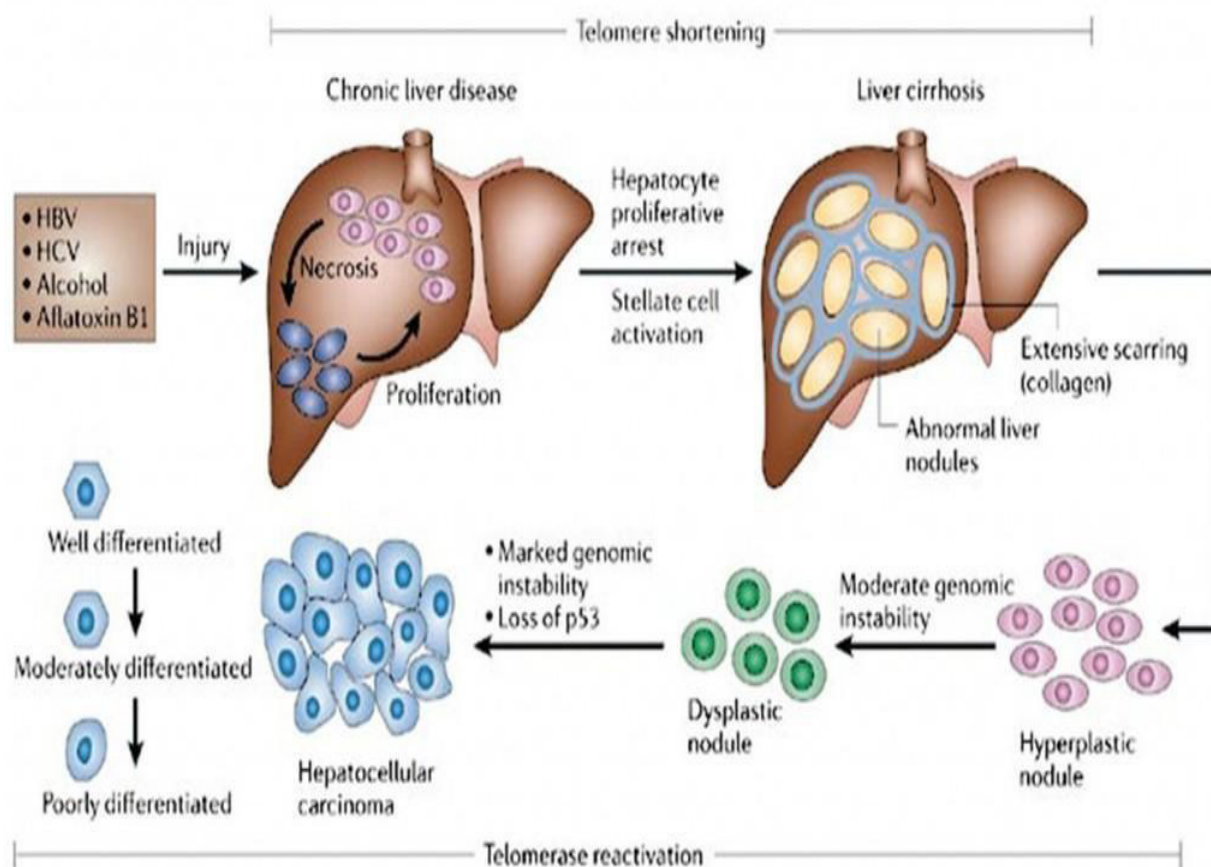


Figure 6. Hépatocarcinogénèse (Merle et Trepo, 2009).

3.3.1 Cascade métastatique

La malignité de haut grade, résultat d'un processus complexe et se manifeste au dernier stade avec l'invasion métastatique.

Le phénomène de métastase est la dissémination des cellules à partir d'une tumeur primaire vers des organes à distance. C'est un phénomène complexe au cours duquel les cellules cancéreuses vont acquérir de nouvelles capacités. Par voie sanguine ou lymphatique, les

cellules cancéreuses quittant le foyer initial doivent franchir des étapes successives : chacune représente un obstacle que seul un petit nombre de cellules cancéreuses, ayant réussi à s'adapter à plusieurs environnements, réussiront à franchir (Mendelsohn et al, 2015).

3.3.2 Angiogenèse

La néoangiogenèse est le processus de formation de néo-vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants.

L'angiogenèse tumorale est un phénomène critique qui accompagne la croissance et la dissémination tumorale. Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, VEGF (*vascular endothelial growth factor*) est une protéine déterminante de l'angiogenèse physiologique et néoplasique. La famille VEGF regroupe plusieurs facteurs localisés au niveau des cellules endothéliales et ont une activité tyrosine kinase.

L'activation des récepteurs induit une cascade de réactions intracellulaires. Différentes tyrosines kinases sont impliquées dans cette signalisation cellulaire. Ces enzymes permettent par un processus de phosphorylation et active de nombreuses protéines impliquées dans la transduction du signal. L'inhibition de la voie du VEGF constitue une cible anti-tumorale (Bretagne et al, 2016).

3.3.3 Hépatocarcinogenèse

L'hépatocarcinogenèse ou carcinogénèse hépatique comporte plusieurs étapes dont l'inflammation chronique et la fibrose extensive qui constituent des étapes majeures dans la transformation hépatique. La cirrhose et l'hépatite chronique sont considérées comme des états précancéreux.

Plusieurs facteurs, incriminés dans cette carcinogénèse, peuvent être de nature virale (HVB, HVC) ou non virale (aflatoxineB1, maladies héréditaires du foie comme l'hémochromatose) (Maillard, 2011 ; Khalaf et al, 2017).

Les études sur les mécanismes de carcinogénèse hépatique ont constaté que ces agents peuvent favoriser le développement de CHC par les altérations génétiques provoquant ainsi de diverses conséquences :

- altération des voies de carcinogénèse (perte de la fonction de protéine suppresseur de tumeur p53 dans plus d'un quart de tumeurs, répression de la voie de rétinoblastomeRB1) ;

- activation de la voie de signalisation comme Wnt par mutation de β -caténine ou inactivation de l'axine ;
- activation de l'enzyme de l'immortalisation cellulaire (télomerase) ;
- fréquentes délétions chromosomiques (Merle, 2005).

Les modifications au niveau de la méthylation de l'ADN, appelées anomalies épigénétiques ont été impliquées dans le développement de CHC chez l'homme, dont l'hyperméthylation du promoteur responsable d'une répression du gène suppresseur de tumeurs p16.

Ces anomalies épigénétiques sont influencées par des facteurs environnementaux (apport en folates et méthionine) et génétiques (polymorphisme) (Peyrin-Brouletti et al, 2006 ; Herceg et Paliwal, 2011).

3.4 Carcinome hépato-cellulaire ou hépatocarcinome

Le carcinome hépato-cellulaire (CHC), tumeur du foie la plus fréquente, est une tumeur épithéliale développée à partir d'hépatocytes. Le principal facteur de risque du CHC est la présence d'une hépatopathie chronique et particulièrement d'une cirrhose, maladie pré-néoplasique, souvent non diagnostiquée à temps (Monge et al, 2006).

3.4.1 Facteurs étiologiques du CHC

Le CHC n'est pas attribuable à une cause unique, mais à plus de chance de se déclencher lorsque certains facteurs de risque sont présents. Il peut toucher des sujets n'ayant aucun facteur de risque, et en épargner d'autres qui en ont plusieurs.

Les étiologies associées à l'apparition d'un CHC sont généralement :

- la cirrhose

Les études épidémiologiques ont prouvé que le CHC survient dans la plupart des cas sur un foie cirrhotique qui est un véritable état précancéreux, compliquant surtout une hépatite virale B ou C (Christa, 2006).

- l'hépatite virale B ou VHB

L'infection chronique au virus de l'hépatite B est un facteur de risque du carcinome hépato-cellulaire surtout dans les régions de forte endémie (Ntagirabiri et al, 2015).

- **l'hépatite virale C ou VHC**

L'hépatite C, maladie du foie causée par un virus, peut entraîner à la fois une infection hépatique aiguë et chronique, dont la gravité est variable, pouvant aller d'une forme bénigne qui dure quelques semaines à une maladie grave qui s'installe à vie (But et al, 2008).

- **l'éthylisme chronique**

Les études confirment qu'une consommation importante d'alcool (~50 -70g/jour) pour des périodes prolongées augmente le risque de survenue de CHC via des mécanismes directs de toxicité sur le génome des hépatocytes, mais surtout et bien plus largement par la cirrhose hépatique éthylique (Hashem et El-Serag, 2007).

- **l'exposition à l'aflatoxine B1**

L'aflatoxine B1, mycotoxine produite par *Aspergillus parasiticus* ou *Aspergillus flavus*, contamine communément le maïs, le soja et les arachides ; elle représente la cause principale du CHC où l'ingestion d'aliments contaminés par les aflatoxines est fréquente. Les taux d'incidence du CHC ont tendance à être élevés, probablement en raison d'une mutation caractéristique du gène suppresseur de tumeur p53 qui a été trouvée dans 30 à 60% des CHC dans les pays tropicaux à climat chaud et humide, en Chine du Sud et en Afrique subsaharienne. (Hashem et El-Serag, 2007).

- **la stéatose hépatique non alcoolique**

La stéatose hépatique non alcoolique (aussi appelée stéato-hépatite métabolique ou NASH, « Non Alcoholic Steato Hepatitis ») représente une maladie hépatique sous-jacente de plus en plus fréquente chez les patients atteints de CHC. La stéato-hépatite métabolique, survient chez environ 1/3 des patients, évolue à travers différents degrés de fibrose vers une cirrhose et favorise l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire (Desbois-Mouthon, 2011).

- **le diabète sucré**

Des études sur le diabète sucré et le CHC ont montré un risque considérablement élevé ces deux là. L'incidence du CHC est significativement plus élevée chez les patients diabétiques par rapport aux personnes non diabétiques. (Rosmorduc et Fartoux, 2014)

La cause la plus probable est liée à l'hyperinsulinémie présente chez les diabétiques de type 2 qui a un rôle stimulant de la mitogènes et de la carcinogénèse des hépatocytes. D'une autre manière agissant sur la mutation du gène p 53 (facteur d'apoptose) qui est plus fréquemment retrouvée chez les patients diabétiques avec CHC par rapport à ceux non diabétiques(Li et al, 2017).

- **l'obésité**

Les taux d'incidence du cancer du foie ont considérablement augmenté dans les pays développés, parallèlement aux tendances croissantes de l'obésité et du diabète sucré de type II. Des études suggèrent que l'IMC (indice de masse corporelle) élevé, le diabète élevé et le diabète sucré de type II sont associés à des risques plus élevés de cancer du foie et que l'association peut différer selon le statut de l'infection à l'hépatite virale (Campbell et al 2016)

- **le tabac**

De nombreux travaux ont montré que le tabac est un cofacteur dans le développement du CHC, et non pas un facteur de risque indépendant(Hollebecque et al, 2011)

Autres facteurs de risque du CHC

Les autres facteurs de risque de survenue d'un CHC comprennent toutes les autres conditions acquises ou héréditaires favorisant le développement d'une cirrhose hépatique, incluant l'hémochromatose, les hépatites auto-immunes, les cirrhoses biliaires primitives, les cholangites sclérosantes primitives, le déficit en alpha-1-antitrypsine et la maladie de Wilson(Khalaf et al, 2017).

3.4.2 Classification du CHC

Plusieurs scores et classifications à visée pronostique sont utilisés et adaptés seulement pour les patients cirrhotiques : score CLIP, score OKUDA, classification BCLC et classification TNM, pour une évaluation pronostique et une décision thérapeutique (annexe).

Score CLIP (Cancer of the Liver Italian Program)

Ce score inclut le score de Child-Pugh, la morphologie tumorale, le dosage de l'AFP et l'existence d'une thrombose porte, permet d'avoir une valeur pronostique (annexe)

- **Score Okuda**

Ce score est basé sur l'évaluation de la taille tumorale, albuminémie, ascite et le taux de la bilirubine. En général, les patients atteints d'un CHC classé Okuda III ont un très mauvais pronostic. (annexe)

Classification BCLC (Barcelona ClinicLiver Cancer group)

Cette évalue la performance statuts, la morphologie tumorale, le score Okuda et la fonction hépatique.(annexe)

-classification TNM

Cette classification ne tient compte que de l'extension tumorale et mais non de la cirrhose, dont la gravité peut modifier radicalement le pronostic du malade, cette classification n'est pas adaptée au CHC.(annexe)

3.4.3 Diagnostic

Le diagnostic peut se faire à l'aide de plusieurs techniques les bilans biologiques standards les marqueurs sériques, les techniques d'imagerie et l'histologie.

3.4.3.1 Signes cliniques

Lecarcinome hépato-cellulaire, généralement asymptomatique, peut ainsi se compliquer en une cirrhose, qui se manifeste par ;

- une aggravation d'une hypertension portale avec hémorragie digestive révélatrice ;
- une apparition ou une majoration d'une ascite (qui devient irréductible ou hémorragique) ;
- une apparition ou majoration d'une insuffisance hépatocellulaire (ictère,encéphalopathie).

Des douleurs peuvent se manifester liées à l'extension ou à la nécrose de la masse tumorale.Souvent le CHC est une découverte d'échographie sur terrain à risque (surveillance de cirrhose)(Daly-Schweitzer et Cabarrot, 2003).

3.4.3.2 Bilans biologiques

3.4.3.2.1 Bilan standard et tests hépatiques

L'hémogramme peut révéler une pancytopénie en rapport avec l'hypersplénisme liée à la cirrhose ou une polyglobulie en rapport avec syndrome paranéoplasique.

Le bilan hépatique : un taux élevé des phosphatases alcalines (PAL) et des ASAT ou TGO, une élévation de la différence entre ASAT et ALAT ou TGP et un taux élevé de gamma glutamyl transférases qui s'accroissent avec la taille de la tumeur (Baudin, 2017).

3.4.3.2.2 Marqueurs tumoraux (MT)

Les MT sont des substances protéiques endogènes dont la sécrétion peut être augmentée lors d'un processus pathologique et notamment lors de l'activation de certains gènes au cours de l'oncogenèse (Phelip et al, 2013).

3.4.3.2.2.1 L' α -foetoprotéine

L' α -foetoprotéine (AFP) est le marqueur sérique le plus utilisé pour la surveillance du CHC, bien que tous les CHC ne libèrent pas de l'AFP dans la circulation sanguine. Sa valeur diagnostique est plus sujette à controverse. Dans le passé, une concentration significative d'AFP dans le sérum d'un patient ayant une cirrhose et une masse suspecte dans le foie de plus de 2 cm était suffisante pour diagnostiquer le CHC. Des études récentes publient que la sensibilité de cette analyse varie de 39 à 65 %, et sa spécificité de 76 à 94 % pour la détection du CHC dans différentes cohortes de patients.

Un inconvénient majeur de l'AFP comme outil de surveillance est que les taux sériques sont influencés par l'activité de la maladie hépatique sous-jacente et par conséquent augmentés chez les patients présentant des taux élevés d'alanine-aminotransférase (ALAT), même en l'absence de CHC.

Des concentrations d'AFP élevées et supérieures à 400 ng/mL ont été retenues comme diagnostiques pour le CHC chez les patients atteints de cirrhose. (Pham et al, 2017)

3.4.3.2.2.2 L'antigène carcino-embryonnaire

L'Antigène carcino-embryonnaire (ACE) est une glycoprotéine qui est produite normalement avant la naissance. Après la naissance, elle n'est plus synthétisée par l'organisme. Toutefois, il existe un taux résiduel d'ACE chez l'adulte. La valeur seuil de la normalité est comprise entre 3 et 5 ng/ml. Elle est discrètement élevée (entre 5 et 100 ng/ml) dans 50 à 70% des CHC mais n'atteint jamais les chiffres rencontrés au cours des cancers digestifs (Phelip et al, 2013).

3.4.3.2.2.3 L'antigène du cancer 19-9

L'antigène du cancer 19-9 (CA 19-9), protéine se trouvant sur la surface de certaines cellules, est un marqueur qui oriente vers des tumeurs digestives et plus spécifiquement vers une origine bilio-pancréatique mais peut être augmenté en cas de CHC (Phelip et al, 2013).

3.4.3.3 Imagerie

3.4.3.3.1 Echographie abdominale et IRM

Cet examen, accessible, rapide, non invasif et d'un coût peu élevé est facilement accepté par les patients et permet des mesures répétées avec une sensibilité de 65% et la spécificité >90%. Le dépistage semestriel par échographie du CHC a été décrit pour être coût-efficace: il a été associé à une augmentation du taux de patients qui accèdent à un traitement curatif (+30 %) et à une meilleure survie (+10 %). Mais cette technique n'est pas performante dans la détection des lésions hépatiques de petite taille <1cm.

C'est pourquoi, une imagerie plus performante est recommandée à partir d'un scanner multi-détecteurs à 4 phases ou d'une IRM renforcée par contraste dynamique (Pham et al, 2017 ; Costentin, 2017).

3.4.3.3.2 Tomodensitométrie

Un tomodensitomètre (TDM) multi phases est nécessaire pour une recherche optimale de carcinome hépatocellulaire car toutes les formes de CHC sont visibles en tomodensitométrie (Monzawa et Ichikawa, 2007).

3.4.3.3.3 Ponction biopsie hépatique ou PBH

La PBH, examen essentiel au diagnostic de la plupart des maladies du foie, permet l'appréciation de l'ensemble des lésions anatomiques du foie lui conférant à la fois un rôle dans le diagnostic de la maladie hépatique et une valeur pronostique en évaluant sa sévérité. Le diagnostic de CHC est confirmé dans 60% à 80% des cas (Cazals-Hatem et Bedossa, 2005).

1 Patients et méthode

1 -1 Type et lieu de l'étude

Cette étude rétrospective, épidémiologique et analytique s'est déroulée dans les services de gastroentérologie, d'oncologie et d'anatomopathologie au niveau de l'hôpital militaire de Constantine(HMRUC) et au services de gastro-entérologie et d'oncologie du CHU Ben Badis de Constantine sur une période de 6 ans(2011 à 2017).

1-2 Population d'étude

L'effectif de cette étude concerne 50 patients (35 hommes et 15 femmes) de l'Est Algérien atteints d'un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose hépatique post virale C et dont l'âge varie entre 46 et 85ans.

La compilation des données sur dossiers nous a permis d'établir les critères d'inclusion et d'exclusion :

- critères d'inclusion

Sujets porteurs d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) sur cirrhose hépatique post virale C confirmé par l'étude histologique ;

- critères d'exclusion

Patients avec un diagnostic de CHC et de cirrhose incertaine (non confirmée).

3 Etude anatomo-pathologique

L'anatomo-pathologie consiste à analyser au microscope des cellules ou des tissus prélevés sur un organe lésé provoqué par des maladies. C'est cet examen qui permet d'établir de façon définitive le diagnostic d'un cancer. On parle de preuve histologique.

Le diagnostic et l'évaluation du CHC se confirme majoritairement par un examen anatomo-pathologique. Il reste l'examen de référence pour apprécier le degré et la distribution des lésions hépatique causées par le cancer.

Etapas de l'examen anatomo-pathologique

1- Macroscopie

L'échantillon peut être soit un fragment d'au moins 25 mm de la tumeur obtenu par PBH (le plus souvent transpariétale) soit une résection d'une pièce opératoire est préalablement fixés.

Cet examen va indiquer un pronostic de l'atteinte hépatique, la présence de nodule, le volume, la consistance, la couleur et aussi la distance de la tumeur des limites de l'exérèse.



Figure 7. Recueil des échantillons

2-Différentes étapes des techniques de préparation des coupes

Les différentes des techniques de préparation des coupes après prélèvement se déroulent par les étapes suivantes : fixation, déshydratation, inclusion, microtonisation, coloration, montage, microscopie (acquisitions et analyses d'images).

Les prélèvements des échantillons analysés au laboratoire sont obtenus, soit par biopsie, soit par résection d'une pièce opératoire ou d'organes

2-1 Fixation

Afin d'éviter l'autolyse, de précipiter les constituants cellulaires et les durcir, après ablation le prélèvement (pièce opératoire ou biopsie) est découpé en fines tranches d'épaisseur, est ensuite mis immédiatement dans un liquide fixateur leformol à 10%. La durée de la fixation dépend de la taille du prélèvement, soit 12 à 24heuresenviron.

2-2 Enregistrement

Lorsqu'un prélèvement parvient au laboratoire, il est enregistré et reçoit un numéro d'identification unique. Celui-ci sera retranscrit sur les blocs et les lames, qui seront examinées au microscope après le traitement technique du prélèvement.

2-3 Étude macroscopique

L'examen macroscopique, partie essentielle de l'étude, où la pièce opératoire sera examinée, mesurée, pesée, palpée puis disséquée.

L'examen macroscopique donne des indications pour le pronostic de la maladie (notamment la taille etla localisation d'un cancer) et il permet de sélectionner les territoires à prélever pour l'étudemicroscopique : zones lésées, zones d'aspect macroscopique sain et limites d'exérèse.

2-4 Inclusion

L'inclusion a pour but de réaliser des coupes histologiques fines et régulières. Le milieu d'inclusion le plus utilisé est la paraffine. Comme cette dernière est hydrophobe, le prélèvement doit d'abord subir une déshydratation, par immersion dans des bains d'alcool (éthanol, solvant miscible à la paraffine) de degré croissant (70°, 80°, 90°, 95°, 99° et enfin 100°), puis il est immergé dans des bains de toluène. Au fur et à mesure de leur infiltration par le solvant, les tissus du prélèvement ont tendance à s'éclaircir : cette étape est appelée « éclaircissement ou clarification ». Ils sont ensuite infiltrés par la paraffine fondue par chauffage (circulation) avant d'être coulé dans un moule contenant de la paraffine fondue (inclusion). Après refroidissement, on obtient un bloc de paraffine dur, à l'intérieur duquel la pièce prélevée est incluse.

2-5 Microtomie

Les coupes du bloc de paraffine sont faites avec un microtome permettant de réaliser des tranches de section (coupes) de 2 à 5 µm d'épaisseur. Les coupes sont recueillies sur des lames de verre.

2-6 Coloration des lames

La coloration la plus utilisée est l'hématéine/éosine/safran (HES). L'hématéine est une substance plutôt basique, qui colore les noyaux en violet donc colore les acides nucléiques. L'éosine est une substance plutôt acide, qui colore les cytoplasmes (en rose) donc colore les protéines. Enfin, le safran colore les fibres de collagène en jaune.

Cependant, pour que l'on puisse utiliser une coloration, la paraffine doit être éliminée. On procède donc au déparaffinage, qui consiste à passer les lames dans des bains de toluène ou de xylène afin de dissoudre la paraffine. Une réhydratation des lames dans des bains d'alcool de degré décroissant (de 100%-90%-80%-70%) est réalisée.

Afin d'éviter toute sorte d'erreur entre les patients, l'étiquetage des lames est obligatoire. La coupe colorée est protégée par une lamelle de verre collée, ou par un film plastique transparent. Elle est alors prête à être analysée au microscope par un médecin anatomopathologiste.

2-7 Microscopie

Le microscope photonique permet la lecture des lames, leur visualisation et l'enregistrement de l'image observée. Au début on utilise un faible grossissement pour la capture d'une bonne image de la tumeur, puis on passe au fort grossissement pour mieux analyser les détails de la

tumeur (cellulaire et nucléaire). Une bonne lecture des lames est indispensable pour un diagnostic précis du stade et de grade de la tumeur.

4 Technique de l'immunohistochimie

Cette étape se réalise après l'examen d'anatomopathologie. Son but est de diagnostiquer et de déterminer la thérapeutique adéquate.

3.1. Réalisation des coupes pour la technique de l'immunohistochimie :

- des nouvelles coupes sont réalisées à partir des blocs précédents,
- le microtome est réglé pour obtenir des échantillons d'une épaisseur de 1.5- 2µm,
- les coupes sont repêchées à partir d'un bain marie par des lames spéciales : les lames silanisées,
- le porte-lames est placé dans l'étuve à 50 °C pendant 18h ; puis sorti de l'étuve.

3.2. Protocole de l'immuno-histochimie :

- mettre le porte lames dans le xylène pendant 15minutes (pour un déparaffinage des coupes) ;
- plonger les lames dans l'éthanol pendant 15minutes (pour la fixation) ;

*Préparation de la solution de démasquage :

900 ml d'eau distillée + 100 ml de la solution à pH 6

900 ml d'eau distillée + 100 ml de la solution à pH 9

- mettre la solution de démasquage dans le bain marie à 93°C ;
- en même temps, laver les lames à l'eau distillée pendant 10minutes ;
- mettre les lames dans la solution de démasquage et les porter au bain pendant 40 minutes ; (cette solution permet de révéler les antigènes masqués par des molécules antagonistes).
- sortir les lames du bain marie et laisser refroidir pendant 10 minutes sur la paillasse ;
- laver les lames à l'eau distillée pendant 5 minutes ;

*Préparation de la solution TBS (Tris Buffer Salin) :

900 ml d'eau distillée + 100 ml de TBS

- plonger les lames dans la solution TBS1 pendant 5min ;
- plonger les lames dans une seconde solution TBS2 pendant 5min
- entourer chaque échantillon (coupe de tissu) avec du DakoPen. Le cerclage des coupes austyloDakoPena pour but de limiter la diffusion des réactifs ;
- préparer un milieu humide pour les lames et les couvrir par un plateau afin de conférer uneincubation dans le noir ;

• Etape de peroxydation :

- ajouter un inhibiteur de peroxydase H_2O_2 et incuber dans le noir pendant 30 minutes ;
- laver à l'eau distillée pendant 5 minutes ;
- rincer dans la solution TBS pendant 5 minutes ;
- ajouter l'anticorps primaire (2 gouttes) et incuber dans le noir pendant 30 minutes ;
- mettre la porte lame dans le TBS pendant 5 minutes ;
- ajouter l'anticorps secondaire (2 gouttes) et incuber dans le noir pendant 30 minutes ;
- rincer les lames avec l'eau distillée pendant 2 minutes ;
- mettre le porte-lame dans le TBS pendant 5 minutes ;

*Préparation du DAB :

- 1 ml du DAB dilué pour 25 μ l du DAB concentré.
- Étape de révélation :
 - mettre 55 μ l du DAB et incuber dans le noir pendant 10 minutes ;
 - rincer à l'eau distillée;
- Etape de contre coloration :
 - réaliser une contre coloration à l'hématoxyline pendant 5 minutes
 - rincer les lames à l'eau distillée pendant 2 minutes pour obtenir des lames prêtes à la lecture au microscope.
- Etape de montage :
 - un liquide de montage est utilisé pour le montage entre lame et lamelle.
 - la lecture des lames se fait au microscope optique, qui est lié à un ordinateur permettant d'observer et d'interpréter la coupe histologique.

**RESULTATS
ET
DISCUSSION**

1-Données épidémiologiques

1-1 La répartition des patients selon l'année de recrutement

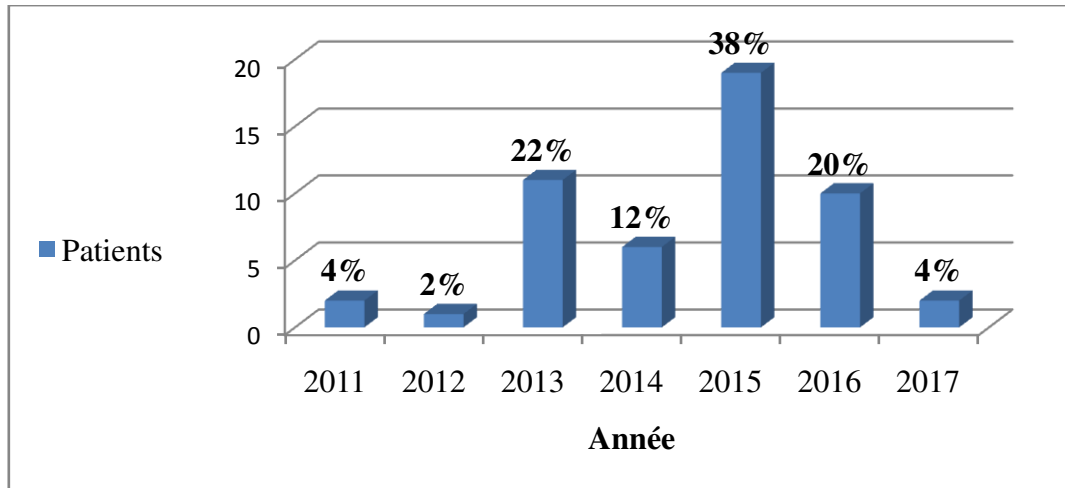


Figure 8. Répartition des patients par année de recrutement

L'année de recrutement présentant le taux le plus élevé est l'année de 2015 avec un nombre de 19 patients, soit 38% des cas.

1-2 La répartition selon le sexe

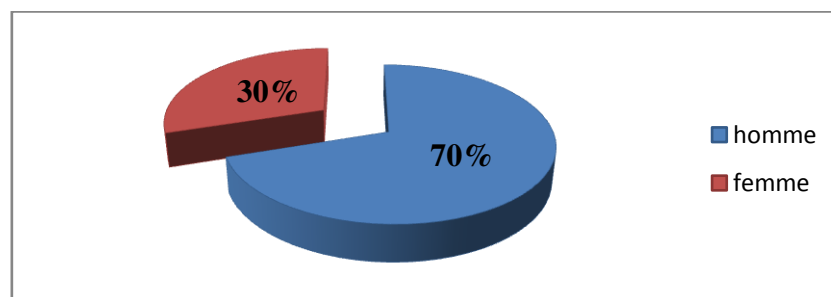


Figure 9. Répartition des patients selon le sexe

Cette étude montre une prédominance masculine avec un taux de 70% soit un sex-ratio de 2,33 (figure 9). Nos données vont en parallèle avec l'étude espagnole de Pascual et al (2016) notant sex-ratio de 2,40, l'étude yéménite de Salem et al (2012) un sex-ratio de 3,05 et l'étude Brésilienne de António-Gomes et al (2013) publiant un sex-ratio de 3.41.

1-3 L'âge des patients

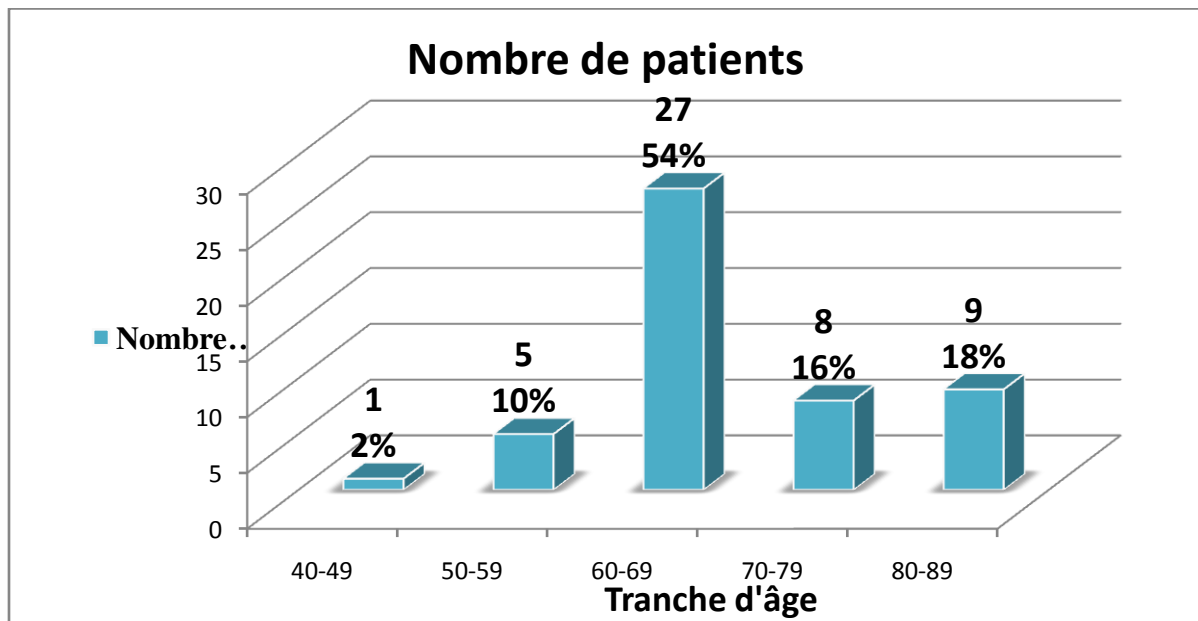


Figure 10. Répartition des patients par tranches d'âge.

La figure ci-dessus indique que l'âge moyen de survenue du CHC dans cette série se situe à dans la tranche d'âge 60-69 ans, soit un pic d'incidence de 54%, pour les deux sexes de population. Ces résultats sont en accord avec l'étude d'Antônio-Gomes et al (2013) et celle de Khalaf et al, (2017) qui constatent que l'âge moyen varie entre 60 et 70ans.

1-4 L'âge moyen selon le sexe

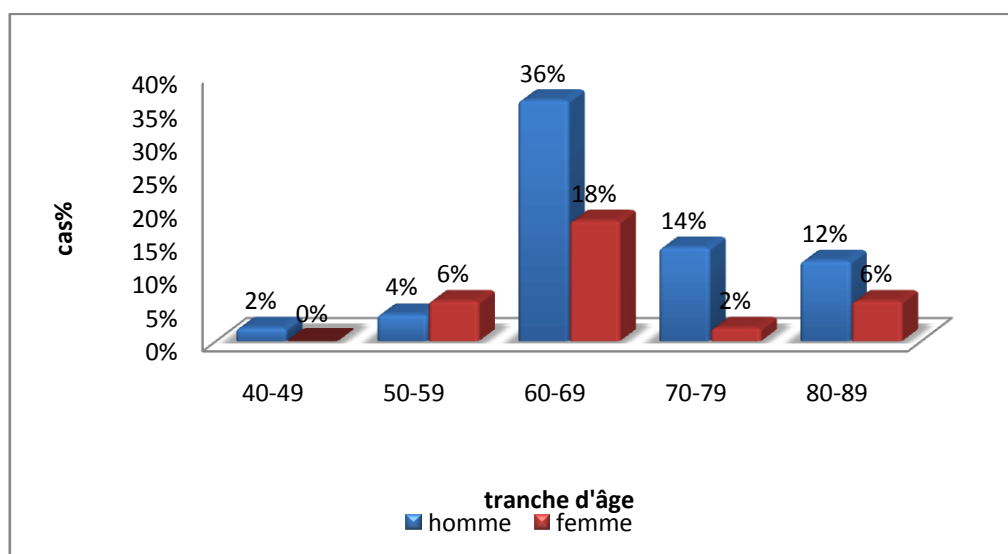


Figure 11. Répartition des patients selon l'âge et le sexe.

La figure ci-dessus indique que l'âge moyen selon le sexe ne change pas et est toujours entre 60-69ans pour les femmes ou pour les hommes ce qui est aussi en accord avec les études mentionnées précédemment.

1-5 La région de provenance

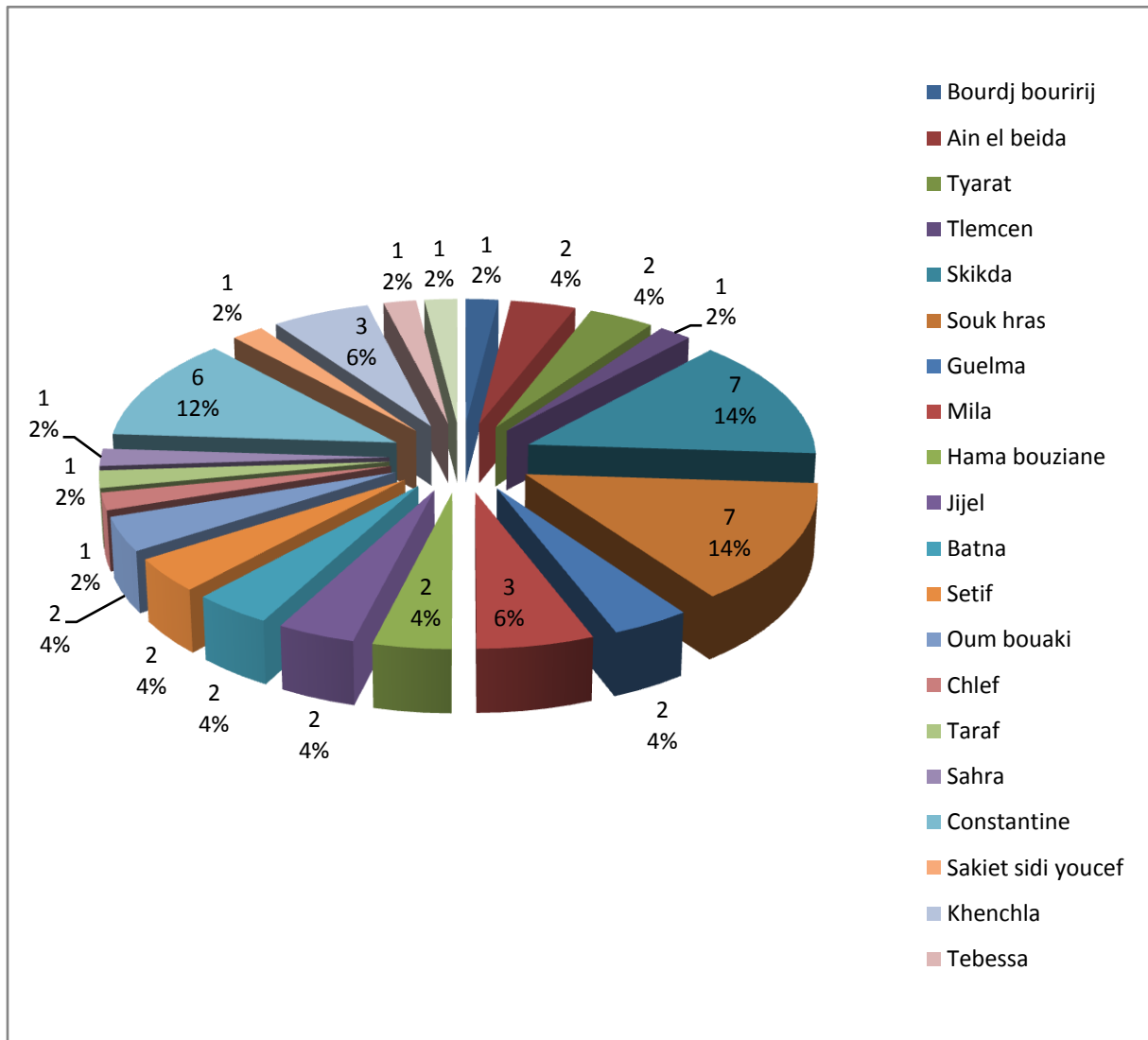


Figure 12. Répartition des patients selon les régions.

A partir des dossiers médicaux des patients atteints d'un CHC, les chiffres enregistrés indiquent que la région de Skikda et de Souk Ahras ont le taux le plus élevé par rapport aux autres régions, soit 14%, suivi par la wilaya de Constantine 12%, la région de Mila et Khenchla avec 6%, et enfin autres régions avec 4 et 2% (figure 12).

Ces constatations suggèrent que les patients venant de Souk Ahras sont connus pour les scarifications et les tatouages, ils se font échanger les lames et les aiguilles probablement contaminées par des hépatites notamment le VHC.

1-6 Les conditions socio-économiques

Dans cette étude, 97% des patients ont un niveau socio-économique bas à moyen. Ces constatations sont notées par Diarra et al (2006), le CHC aurait une fréquence élevée dans les couches sociales à faible revenu et à bas niveau intellectuel s'expliquant par une mauvaise hygiène de vie et l'exposition à l'hépatite C.

1-7 Les habitudes de vie

Le tabagisme a été retrouvé chez 17 patients (34 %) et l'éthylisme chez 1 patient (2 %).

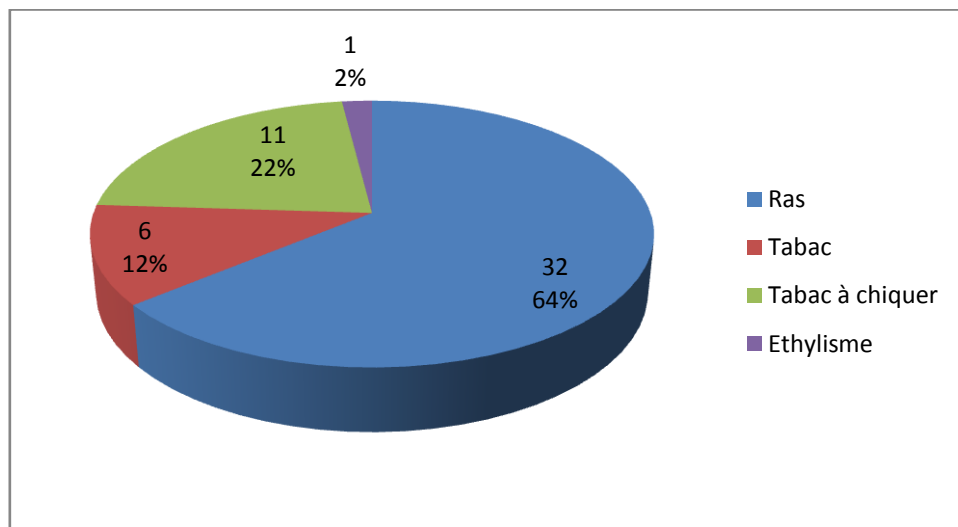


Figure 13. Répartition des patients selon les habitudes toxiques

Cette étude montre que 64% des patients ne sont ni tabagiques ni alcooliques alors que 22% chiquent du tabac, 12% fument et 2% seulement prennent de l'alcool. (Figure 13)

D'après ces données, la majorité des patients présentaient une cirrhose post VHC qui s'est compliquée en CHC et pourrait être due aux habitudes toxiques comme le tabac et/ou l'éthylisme.

D'après l'étude Purohit et al, (2012) la consommation du tabac sur une longue durée et en

quantité est associé au développement du CHC ; plus de 40 composants actifs du tabac passent par le foie et nombreux d'entre eux sont carcinogènes.

Par ailleurs, l'éthylisme est un facteur de risque majeur du développement d'un CHC du fait que la consommation d'alcool excessive sur une longue durée induit une cirrhose dans 20% des cas et dans 10% des cas induit un CHC (Purohit et al, 2012).

Selon Yip-Schneider et al (2011) les rats ayant consommé de l'alcool sur une longue durée (18mois) ont développé une néoplasie hépatique, en convertissant les pro-oncogènes en oncogènes, par une mutation de la p53 et l'activation des MAP Kinase.

De ce fait, le tabac et l'éthylisme ont un effet encore plus synergique en présence d'une hépatopathie virale C dans l'induction d'un CHC.

1-8 Sources probables de contaminations de l'hépatite virale C (VHC)

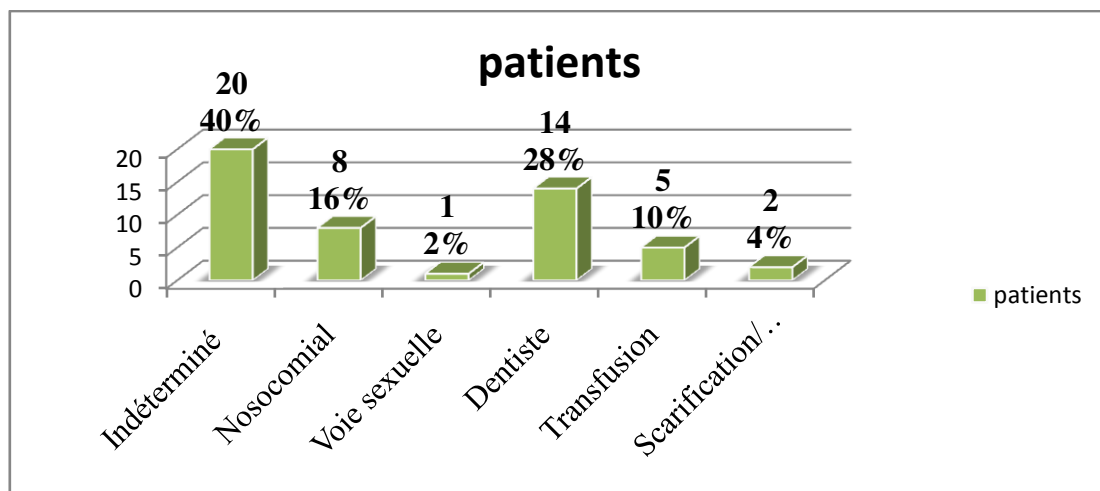


Figure 14. Modes de contaminations probables De L'hépatite virale C.

L'étiologie de l'hépatite C reste obscure, nos données indiquent que la moitié de notre échantillon suggère la transmission de la pathologie, venant des cabinets dentaires avec 28% des cas, des infections nosocomiales 16%, transfusions sanguines 10%, scarifications/tatouages 4% et par voie sexuelle 2% des cas.

1-9 Motifs de consultation

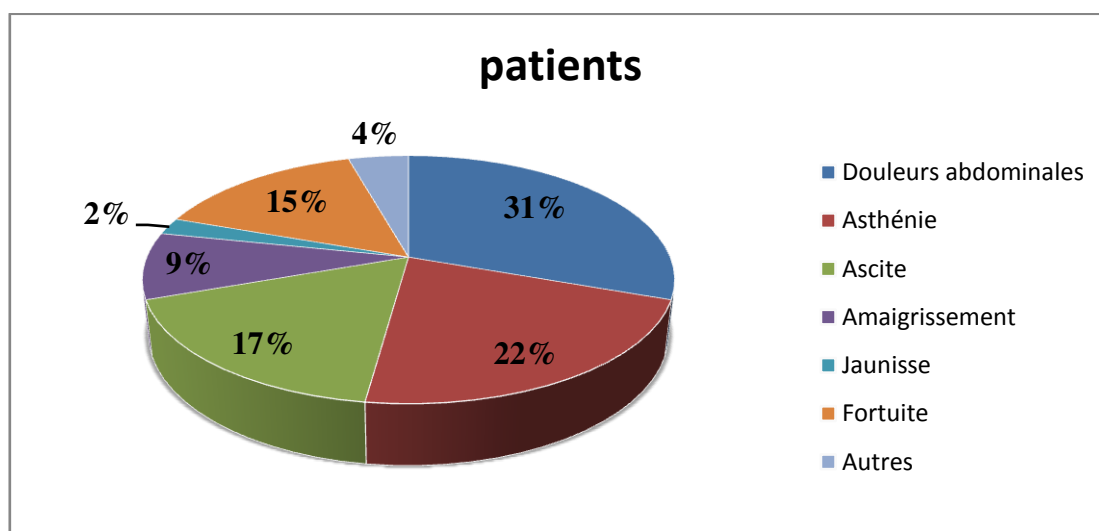


Figure 15. Répartition des patients selon les motifs de consultation.

L'hépatite chronique est souvent diagnostiquée de nombreuses années après l'infection, lorsqu'elle a évolué d'une hépatite de faible degré vers une cirrhose ou un cancer du foie.

D'après la figure 15, les motifs de consultation les plus fréquents sont les douleurs abdominales, l'asthénie, l'ascite et l'amaigrissement respectivement 31%, 22%, 17%, 9% et 15% des patients ont été diagnostiqués de façon fortuite. Nos données sont comparables aux deux études de Caumes et al (2007) ; António Gomes et al,(2013) .

1-10 Antécédent : le diabète

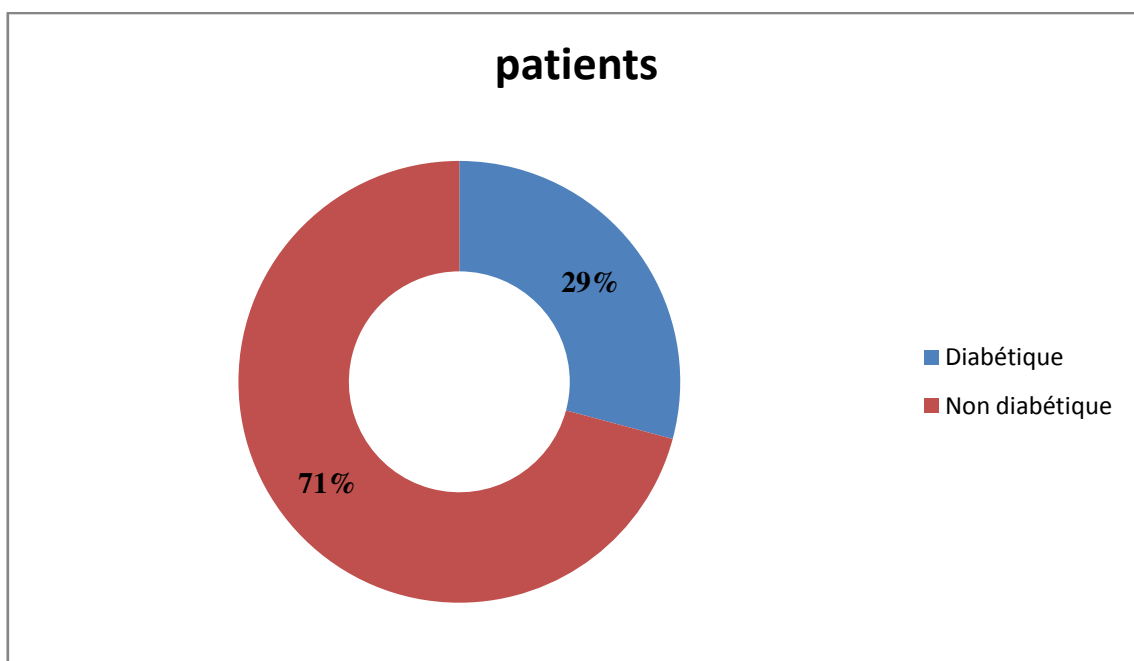


Figure 16. Patients ayant un diabète.

Dans cette étude 29% des patients sont diabétiques depuis une dizaine d'années ces constatation concorde avec l'étude Hassan et al (2002).

Selon Li et al (2017), il existe un lien entre le CHC et le diabète de type 2. Ce dernier semble être lié à l'hyperinsulinémie satellite de l'insulino-résistance ainsi qu'à certains facteurs de croissance (IGF1 en particulier) et à l'état pro-inflammatoire présent chez les diabétiques. Le CHC est augmenté d'un facteur deux à trois en cas de diabète et plus encore associé à une hépatopathie virale C. Ce phénomène peut s'expliquer par une concentration d'insuline plus élevée au niveau hépatique en raison de la circulation portale et, également, par un risque accru de stéatose hépatique non alcoolique chez les diabétiques qui peut conduire à la stéato-hépatite, à la cirrhose puis au CHC (Chikhi, 2016).

1-11 Explorations biologiques standards

1-11-1 Groupage Sanguin

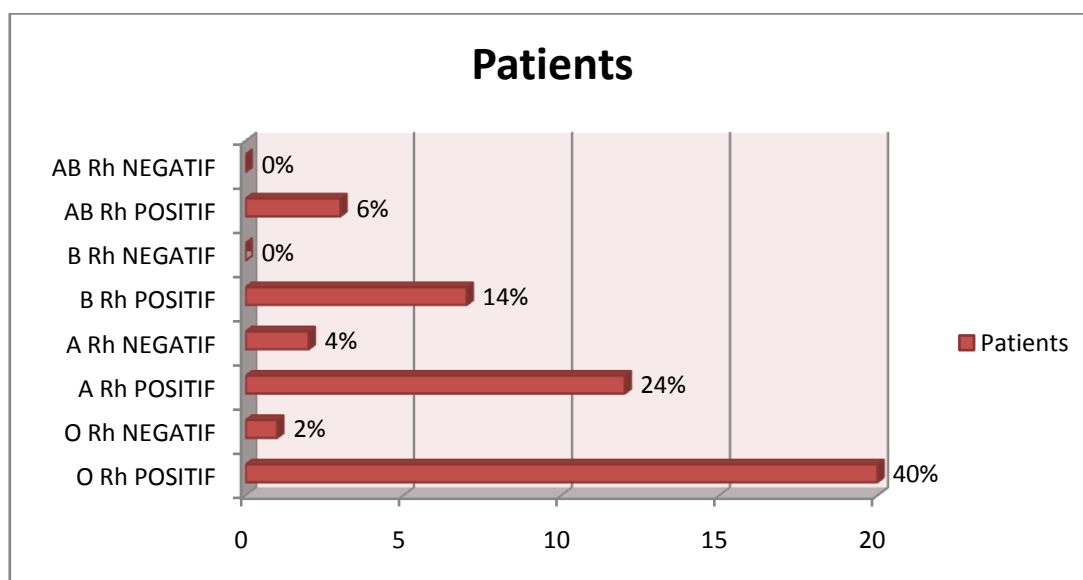


Figure 17. Groupe sanguin des patients.

Le paramètre groupe sanguin enregistré 45 patients, indique que les groupes sanguins O⁺ et A⁺ sont dominants, soit 40 et 24% des cas.

1-11-2 Bilans hépatiques

Tableau 8. Paramètres du bilan hépatique

Paramètres	Nombre	Pourcentage %	Taux moyen	Extrêmes
ASAT > 40 UI/L	39	78	81.5	4-398
ALAT > 40 UI/L	29	58	69.4	4.5-605
GGT N <18	41	82	180	10-1538
PAL > 170	18	36	205	42-2049
Bilirubinémie T	20	40	35	0.9-173

>30 mg /dl				
Albuminémie (g/l)	34	68	24	2.9-51
<28				
TP(%) < 50%	13	26	68	12-100

L'analyse de l'exploration fonctionnelle hépatique montre :

- une cytolysé hépatique (ASAT/ALAT) minime à modérée (2 fois la normale) chez 39 malades (78%) dont plus de la moitié a un taux supérieur à 2 fois la normale,
- le taux des GGT est élevé dans 82% des cas avec des extrêmes allant de 1 à 85 fois la normale en rapport avec la taille de la tumeur,
- les phosphatases alcalines (PAL) sont élevées dans 18 cas (36%) avec des extrêmes allant de 1 à 12 fois la normale,
- une hyperbilirubinémie (sup à 30 mg/dl) est constatée dans 40% avec une moyenne à 35 mg/dl.
- une insuffisance hépatocellulaire est notée chez 26% des patients avec un taux de prothrombine inférieur à 50% dans 26% avec une moyenne de 68, et des extrêmes de 12 et 100% et un taux d'albumine inférieur à 28g/l retrouvé dans 68% des cas.

Nos résultats sont en accord avec l'étude de Kirchner et al (2010) à l'exception du taux d'albumine bas chez quelques de patients.

1-11-3 Marqueurs tumoraux

1-11-3-1 Alpha fœto-protéines

Tableau 9. Taux de l'alpha fœto-protéines

Nombre de patients	%	Valeurs
23	46	<20
6	12	200-400
2	4	200-400
19	38	>400

Le dosage du taux sérique de l'alpha fœto-protéine chez les patients effectué chez 23 patients soit 46 % est dans la fourchette physiologique (<20ng/ml), et chez 19 sujets soit 38%, il est

supérieur à 400ng/ml. Nos résultats concordent avec l'étude marocaine de Ait Taleb (2008). Selon Costentin (2017), les performances du taux d'AFP dans le diagnostic du CHC sont plutôt faibles du fait qu'il reflète des faux positifs et des faux négatifs, ce qui l'a marginalisé au dépend des performances radiologiques. Par conséquent, une valeur d'AFP au-dessus de 400 ng/ml reste caractéristique du CHC chez les patients cirrhotiques.

1-12 Evaluation de la cirrhose sous jacente

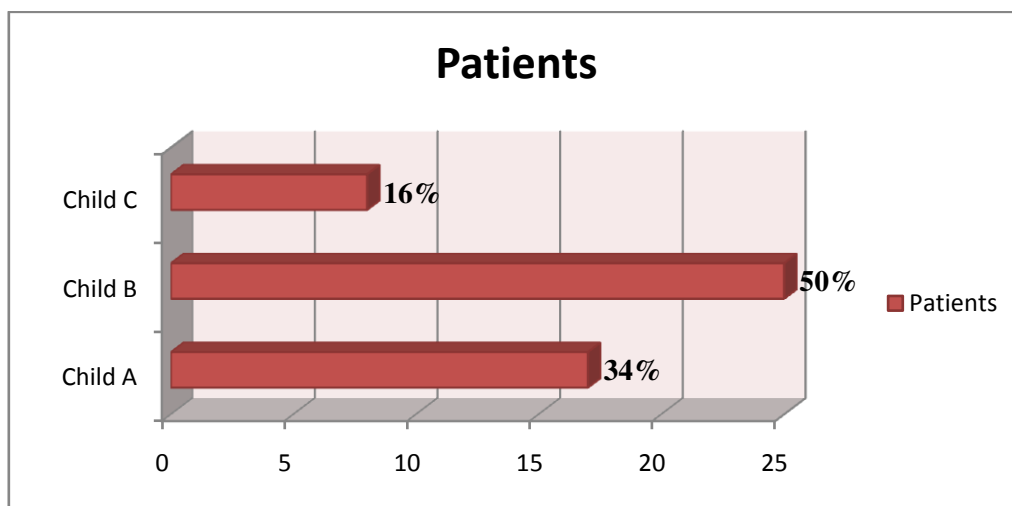


Figure 18. Répartition des patients selon la gravité de la cirrhose.

Evaluation de la gravité de la cirrhose de nos patients basé sur le score de Child-Pugh. Elle a été utilisée chez tous nos patients cirrhotiques (N=50). Ces derniers sont classés dans 50% des cas en Child-Pugh B au moment du diagnostic, alors que le taux des patients classés Child A est de (34%), et un taux de 16% pour les patients classés Child C. Les chiffres (Figure 18) concordent avec l'étude allemande (Kirchner et al, 2010).

1-13 Nombre de nodules

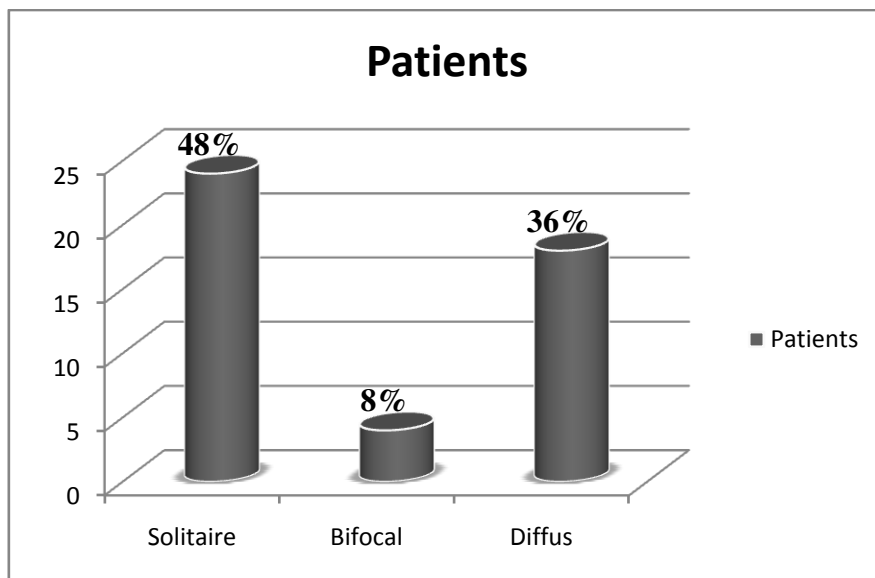


Figure 19. Répartition des patients selon le nombre de nodules

Sur les 46 dossiers consultés, les données présentées dans la figure 19 montrent que 48% des patients ont un nodule solitaire et 36% d'entre eux ont des nodules diffus et seulement 8% ont des nodules bifocaux. Ces constatations sont compatibles à l'étude allemande de (Kirchner et al, 2010).

1-14 Localisation des nodules

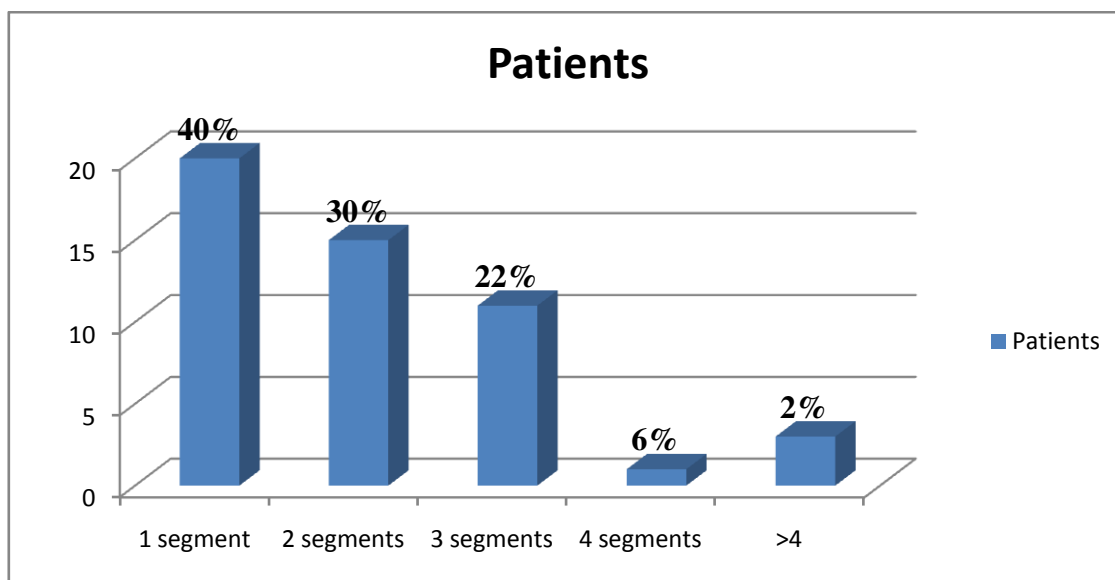


Figure 20. Répartition des patients selon le nombre de nodule par segment

Grace aux techniques d'imagerie effectuées 70% des nodules des patients sont constatés au niveau de deux segments hépatique. Ces données convergentes (Figure 20) avec l'étude allemande de (Kirchner et al, 2010).

1.15 Stade de différenciation du CHC

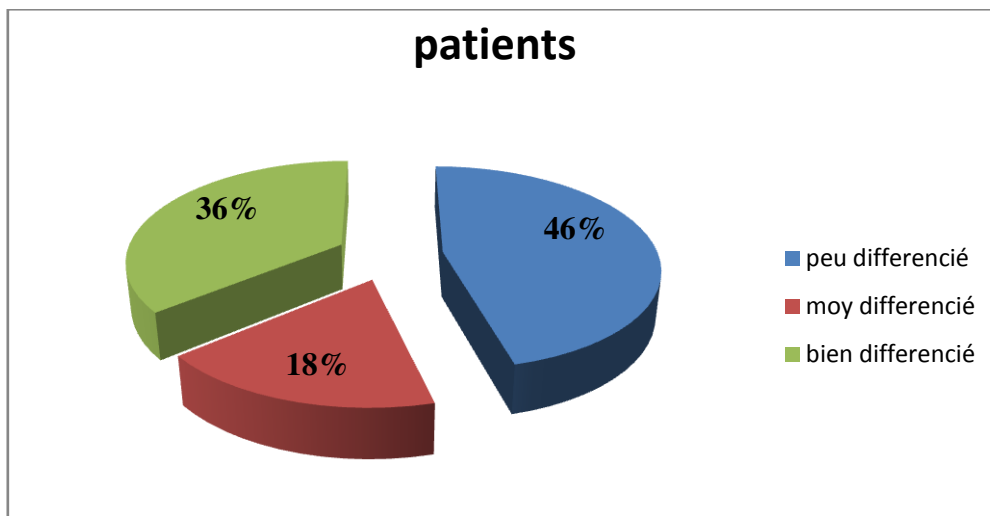


Figure 21. Répartition des patients selon le stade de différenciation du CHC.

D'après la figure 21, les résultats montrent que 23 de nos patients soit (46%) ont un CHC peu différencié, alors que 18 des patients soit (36%) ont un CHC bien différencié alors que seulement 9 des patients soit (18%) ont un CHC moyennement différencié. Ce qui concorde avec les résultats trouvés dans l'étude de CHIKHI YAZID de 2013.

Une corrélation existante entre le taux d'alpha foeto protéine et le stade de différenciation du CHC, le taux d'AFP est souvent élevé dans les CHC peu différenciés alors qu'il l'est très peu en ce qui concerne les CHC bien différenciés.

2 Etude histologique

Au cours de cette étude histologique, une comparaison entre un échantillon de foie sain et un échantillon de foie tumoral sont traités et comparés de la même manière pour étudier les différences structurales.

Chez un patient âgé de 64 ans, ayant subi une hépatectomie partielle, a été apprécié macroscopiquement une partie de la pièce opératoire est bien rougeâtre donc saine du foie alors qu'une partie est de couleur beige voire verdâtre (non vascularisée) et d'aspect assez ferme supposée être la tumeur.

L'observation microscopique, de la partie saine, figure 22a, illustre une structure du foie, constituée de lames ou travées de cellules épithéliales, les hépatocytes étroitement serrés les uns contre les autres et de coloration rose avec la technique HE.

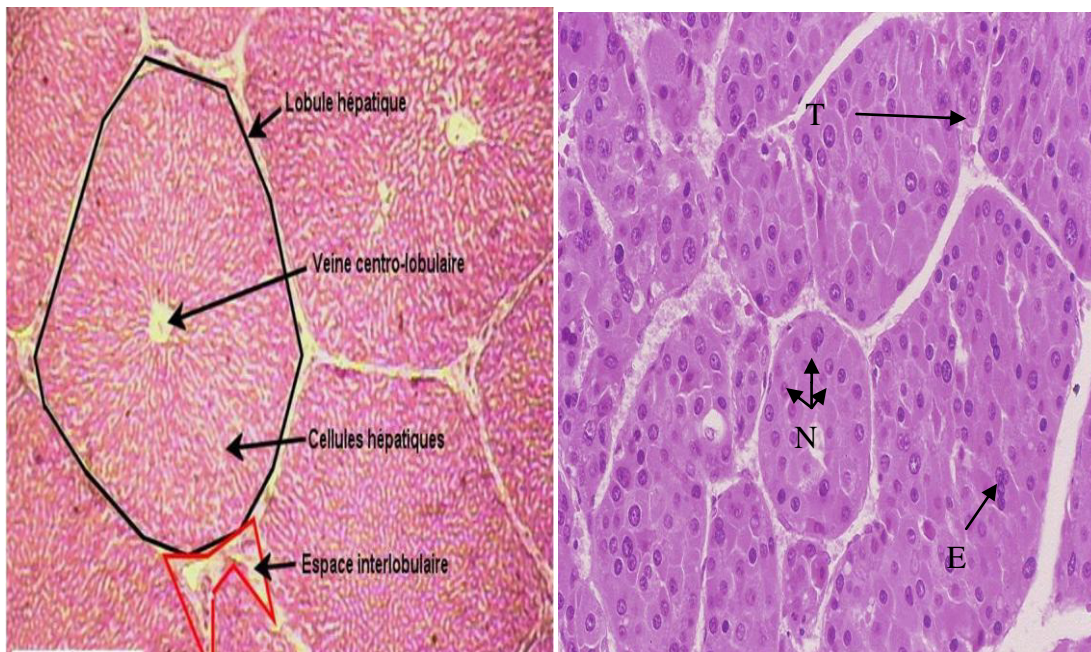
La figure 22b montre un parenchyme hépatique siège d'une prolifération carcinomateuse.

infiltrant d'architecture trabéculaire rappelant plus au moins les hépatocytes normales, les travées sont d'épaisseur inégal séparées par des sinusoides bordés par des cellules endothéliales.

Les cellules tumorales sont polygonales à cytoplasme abondant éosinophile parfois granuleux, les noyaux sont arrondis, irréguliers souvent vésiculeux possèdent un ou deux nucléoles proéminent et d'activités mitotique modérée.

Le stroma tumoral est fibro-congestif peu abondant ponctuée de quelques éléments inflammatoires mononucléés.

L'aspect histologique répond donc à un carcinome hépatocellulaire bien différencié.



A. Aspect histologique sain du foie. (G 10) B. Carcinome hépatocellulaire bien différencié. (G40)

T-Cellules tumorale

N-noyaux arrondis

E-éosinophile

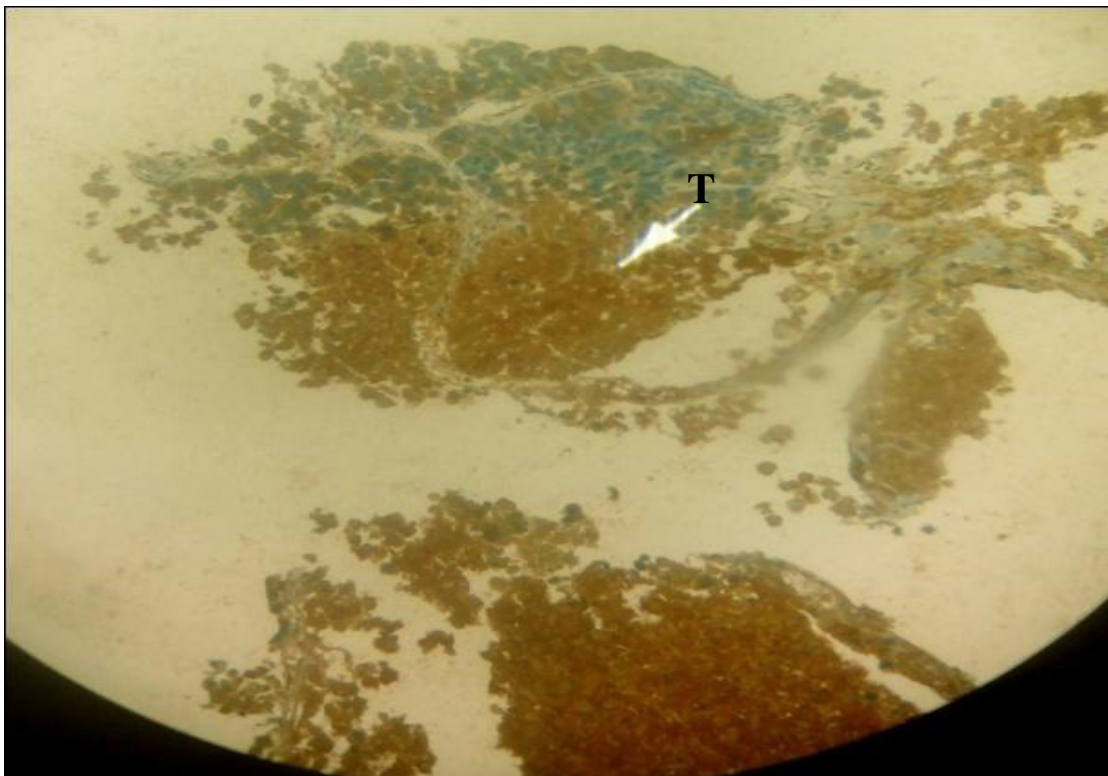
Figure 22. Lecture des lames avec coloration HE

2-2 Interprétation immuno-histochimie

Pour un diagnostic précis, un marquage immunohistochimique est utilisé pour détecter les cellules tumorales et cela par des marqueurs spécifiques.

Les plus utilisés sont les cyto-kératines (CK7) lesquels et est positive dans la figure 23 D ce qui permet de désigner en premier lieu un carcinome.

Le CK 7 (figure 23C) .



C. Marquage immunohistochimique CK7 d'un CHC (G 40)

T-marquage des cellules tumorales

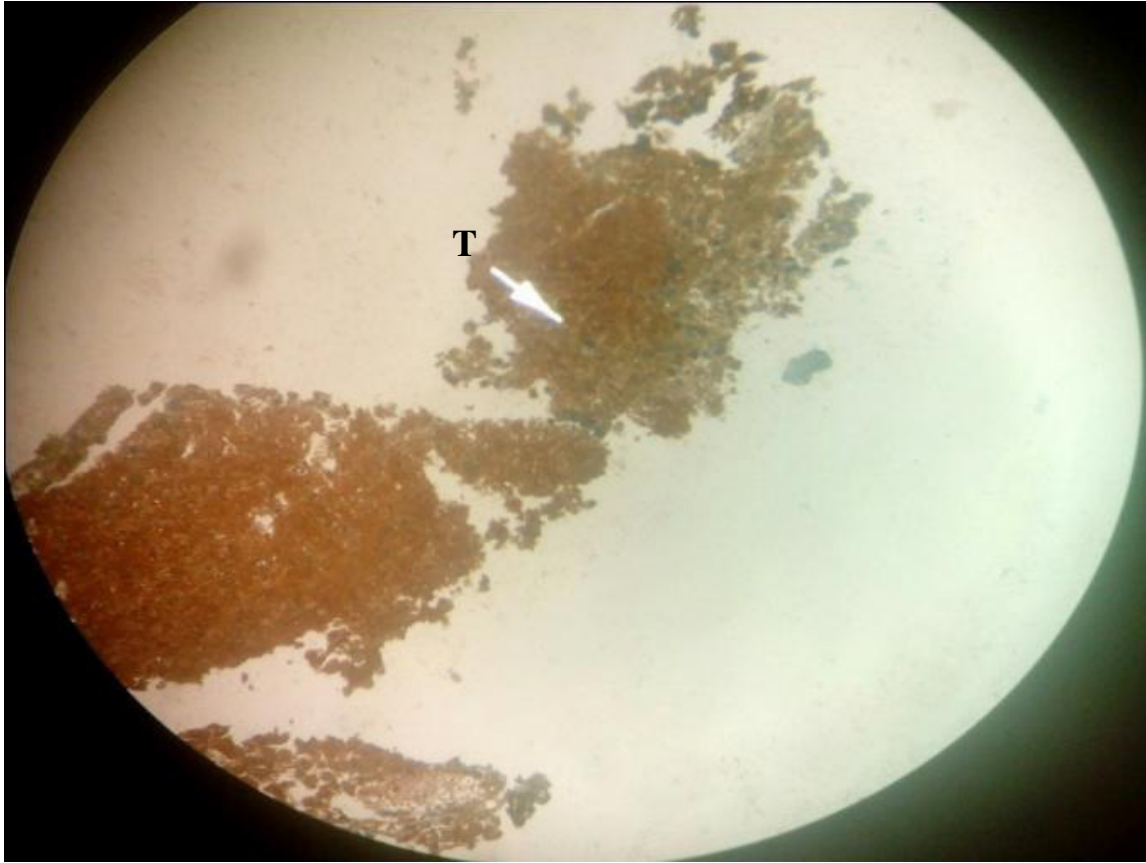
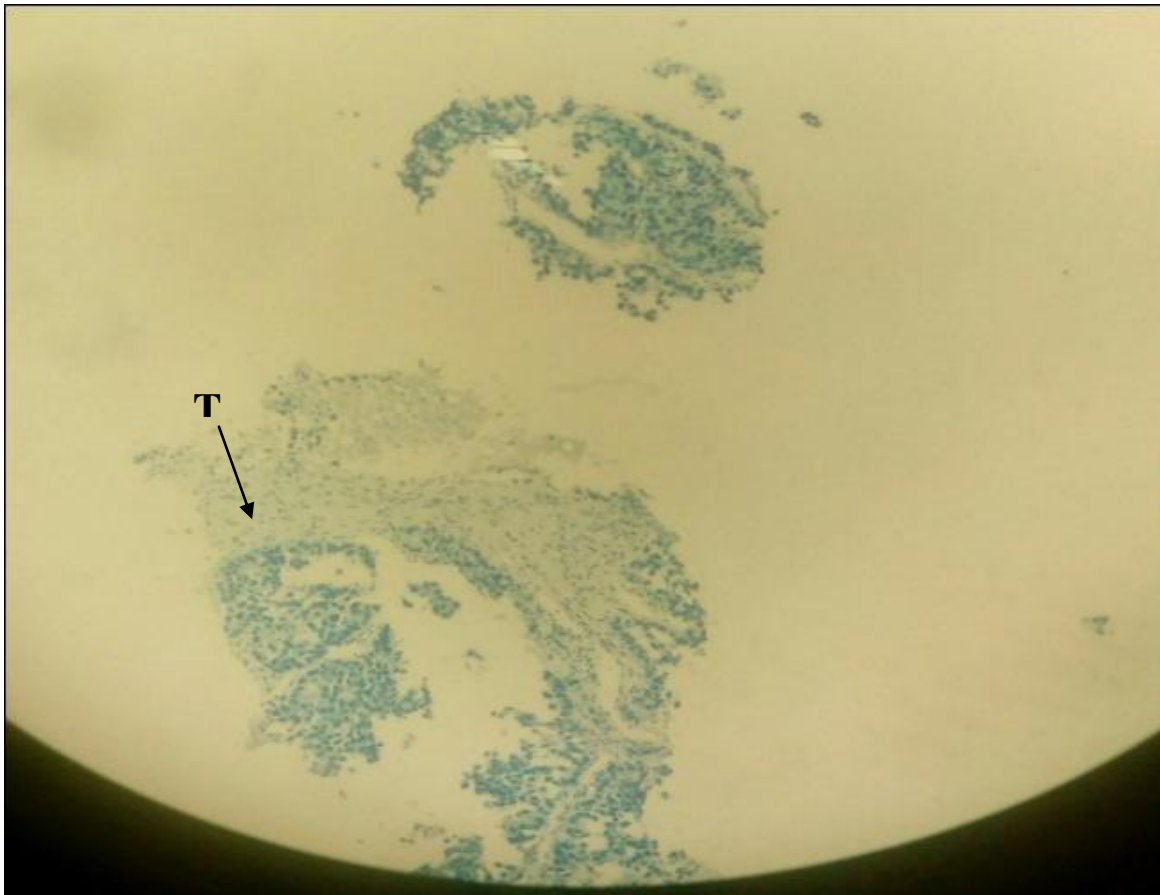


Figure D. Marquage à l'alpha fœto protéine (G40)

T- Marquage intense des cellules tumorales par l'anti-alpha fœto protéine



E. marquage au TTF1

T- pas de marquage au marron de la tumeur (négatif)

Figure 23. Lecture immuno-histochimiques des lames

La figure 23D montre un marquage très intense par l'alpha foeto protéines sécrétée par les cellules tumorales.

Le TTF1 (figure 23E) est négatif , absence pas de coloration et permet d'écarter le doute des métastases provenant d'ailleurs d'autres régions (poumon, thyroïde...)

CONCLUSION

Cette étude rétrospective et analytique a permis de mieux comprendre la relation entre la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. En effet, les données étudiées confirment que la cirrhose d'étiologie virale post C est la cause la plus fréquente dans l'apparition d'un CHC au cours de cette analyse.

Dans cette série regroupant 50 patients (35 homme et 15 femmes), le CHC touche plus les hommes avec un taux de 70% contre 30% chez les femmes avec un sex-ratio 2.33

Les résultats montrent que la tranche moyenne d'âge la plus représentative se situe entre 60 et 70 ans sexes confondus.

La majorité des patients présente des bilans hépatiques avec des valeurs au dessus de la fourchette physiologique d'où une altération hépatique suggérée.

Le diagnostic du CHC ne peut être significatif que si la concentration de l'alpha foeto protéines est au minimum de 300-400 ng/ml. Dans cette étude, les données montrent que 21 sujets, soit 51 % ont un taux d'alpha foeto-protéine supérieur à 200ng /ml, de ce fait ces sujets sont suspectés être entrain de développer un CHC .

Le bio-marqueur immunohistochimique utilisé dans cet étude est la cyto-kératine 7 (CK7) a permis de détecter et de confirmer le CHC.

D'après les résultats obtenus, certaines perspectives sont à entrevoir :

- élargir les échantillons d'études afin d'obtenir des résultats cohérents qui seront comparés avec les autres travaux de recherche,
- une meilleur prise en charge des patients atteints de cirrhose afin d'éviter toute complications notamment le carcinome hépatocellulaire,
- mener une campagne de sensibilisation au sein des populations à risques comme les infections virales et l'alcoolisme.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Ader JL, Carré F, Dinh-Xuan AT, Duclos M, Kubis N et al. La physiologie digestive. Physiologie. Ed Masson 2006 ; 2 : 25-39.

Ait Taleb N. Le Carcinome Hépatocellulaire approche épidémiologique et prise en charge. Thèse de Doctorat n 6. Faculté de médecine Marrakech 2009.p 153

Baudin B. Exploration biochimique du foie en 2017. Foie et pathologies. Revue francophone des laboratoires 2017 ; 490 : 25-33.

Ballot E, Beleoken E, Mustafa M Z, Johanet C, Duclos-Vallée J C. Relation entre foie et immunité. EMC- Hépatologie 2012; 3: 1-14

Bretagne M, Boudou-Rouquette P, Huillard O, Thomas-Schoemann A, Chahwakilian A et al. Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant l'angiogenèse et sujets âgés : tolérance, évaluation pré-thérapeutique et gestion des effets indésirables. Bulletin du cancer 2016 ; 103 (3) :259-272

Brooker C. Foie et voies biliaires. Le corps humain ; étude, structure et fonction ; le rôle infirmier dans la pratique clinique. Ed de Boeck 2001 ; 24 : 327-342.

But DYK, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. World journal of gastroenterology 2008; 14(11): 1652-1656.

Caldwell SH, Crespo DM, Scott Kang H, Al-osaimi Abdullah MS. Obesity and Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology 2004; 127: 97-103.

Castaing D, Veilhan L A. Anatomie du foie et des voies biliaires. Hépatologie 2008 ; 7 : 001-10.

Chikhi Y. Carcinome hépatocellulaire caractéristiques anatomo-pathologique et évolutives. Thèse de docteur en médecine. Université d'Alger, faculté de médecine 2015. p 237

Cassard-Doulicier A M, Perlemuter G. Inflammation hépatique liée à l'obésité (NASH). Cahiers de nutrition et de diététique 2011 ; 46 : 240-246

Cazals-Hatem D, Bedossa P. Role of the pathologist in diagnosing hepatic diseases. Hépatogastroentérologie 2005 ; 2 : 284-296.

Christa L. Nouveautés sur la régénération hépatique et implications. Cliniques 2006; 30(5): 700-700.

Contentin C. Le dépistage du carcinome hépatocellulaire. Hépatogastroentérologie 2017; 46 : 381-385.

Caumes JL, Noursbaum JB, Bessaguet C, Faycal J, Robaszekiewicz M, Gouérou H. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Finistère Prospective study from June 2002 to May 2003. Gastroenterol Clin Biol 2007; 31: 259-264

Court FG, Wemyss-Holden SA, Demmission A. The mystery of liver regeneration, *Surg*2002 ; 09 : 1089-1095.

Daly-shveitzer N, Cabarrot E. Tumeurs digestifs. *Cancérologie clinique*. Ed masson 2003 ; 10 : 134-161.

Durand , Boumediene A ,Vialla T. Cours 25: Insuffisance hépatique et Hypertension portale . *Roneo* 2012 ; 11 : 1-9

Desbois-Mouthon C. De la stéatohépatite non alcoolique au carcinome hépatocellulaire : mécanismes physiopathologiques. *Cancer et maladies métaboliques* 2011 ; 5(1) : 38-44.

Duseja A. Staging of Hepatocellular Carcinoma.*Journal of Clinical and Experimental Hépatology* 2014 ; 3 : 1-6.

Germain T,Favelier S, Cercueil J-P, Denys A, Krausé D, Guiu B.La segmentation hépatique : trucs et astuces pratiques. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* 2014 ; 368 : 1-14.

Gosling JA, Harris PF, Whitmore I, Willan PLT.Le système digestif. *Anatomie humaine : atlas en couleurs*. Ed De boeck2003 ; 15 : 356-377.

Hashem B. El-Serag HB, Rudolph LK. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132(7): 2557-76.

Heath JW, Stevens A, Young B. Foie, *Atlas d'histologie fonctionnelle de Weather*. Ed De Boeck2008 ;12 : 427-442.

Hosein S, Pustil R, Boutilier A. Medicament Anti-VHC.*Traitement Actualité* 2016; 4: 1- 16

Haddad B, Louis-Sylvestre C, Paniel B-J. Inflammation maternelle et pré-éclampsie. *J GynecolObstetBiolReprod* 2001 ; 30(1) : 17-20

Herceg Z. Paliwal A. Epigenetic mechanisms in hepatocellular carcinoma: how environmental factors influence the epigenome.*Mutat. Res* 2011 ; 727(3): 55-61.

Hassan M M, Hwang LY, Hatten C J,Swaim M,D Li,Abbruzzese J.Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma: Synergism of Alcohol With Viral Hepatitis and Diabetes Mellitus.*Hépatology* 2002 ; 36(5): 1206-1213.

Hollebecque A, Cattan S, Romano O, Sergent G, Mourad A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Aliment.Pharmacol.Ther* 2011; 34:1193–1201.

Khalaf N, Ying j, Mittal S, Temple S, Kanwal F et al. Natural History of Untreated Hepatocellular Carcinoma in a US Cohort and the Role of Cancer Surveillance.*Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2017 ; 15 (2) : 273–281

Kirchner G, Kirovski G, Hebestreit A, Schölmerich J, Schlitt H j et al. Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Germany. *Int J Clin Exp Med* 2010;3(2):169-179

Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study, *lancet* 2001; 357 : 1069- 1075.

Lacombe M. Le système digestif. Précis d'anatomie et de physiologies humaines. Ed Lamarre 2005 ; 11 : 102-110.

Lemoine S, Thabut D, Conti F, Housset C, Cadoret A. Mécanisme de la fibrogénèse hépatique .*Le Courrier de la Transplantation* 2013 ; 1 : 12- 15

Li X, Xu H, Gao Y, Pan M, Wang L, Gao P. Diabetes mellitus increases the risk of hepatocellular carcinoma in treatment-naïve chronic hepatitis C patients in China. *Medecine* 2017 ; 96(13):1-5.

Lebrec D, Moreau R. Hypertension portale : avenacés et perspectives. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2009 ; 33 : 799-810

Marsolais D, Frenette J. Inflammation et réparation tendueuse. *M/S : médecine science* 2005 ; 21(2) : 181-186

Mouri S, Thabut D. Suivre un patient cirrhotique en 2016 : Quelles complications chercher ? Comment les dépister et quels sont les grands principes de prise en charge ? *Hépto-Gastro et Oncologie digestive* 2016 ; 23(8) : 710-720

Maillard E. Epidemiology, natural history and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Cancer/Radiothérapie* 2011 ; 15 : 3-5.

Manuelle C. Gastro-entérologie. Les 5 fonctions vitales du corps humain Anatomopathologie. Ed Lamarre 2008 ; 13 : 243-272.

Marieb E, Hoehn K. Le système digestif. Anatomie et physiologie humaines. Ed Pearson Education Inc 2010 ; 22: 985-1042.

Mendelsohn J, Gray J, Howley P, Israel M, Thompson C. The molecular basis of cancer. Saunders. Elsevier Inc 2015 ; 4 : 858-863.

Merle P. Epidemiologie, histoire naturel et pathogenese du carcinome hépatocellulaire. *Cancer/Radiothérapie* 2005; 9(6-7): 452-457.

Merle P, Trepo C. Mécanismes moléculaires sous-jacents carcinome hépatocellulaire. *Les virus* 2009 ; 1 (3) : 852-872.

Mongaret C, Sautou V. Cancérogénèse et maladie cancéreuse. *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie* 2016 ; 4 : 25-29.

Monge M, Bergeron C, Lacroix I, Olichon D, Schlageter M H. Cancer du foie. *Cancérologie et biologie : marqueurs tumoraux organe par organe* 2006 ; 14 : 248-26.

Monzawa S, Ichikawa T, Nakajima H, Kitanaka Y, Omata K et al. Dynamic CT for detecting small hepatocellular carcinoma: usefulness of delayed phase imaging. *AJR Am. J. Roentgenol* 2007; 188: 147-153.

Ntagirabiri R, Munezero B, Kaze H, Ndirahisha E, Manirakiza S. Incidence du carcinome hépatocellulaire lors de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B. *Pan African Medical Journal* 2015 ; 20 :167-171.

Oberti F. Prevention and treatment of bleeding from gastric or ectopic varices or congestive gastropathy. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28. No. 2: B53-72.

Pham P, Suybeng V, Takka M, Bosselut N, Sobesky R, Hamelin J, et al. Cirrhose et carcinome hépatocellulaire : diagnostic et suivi biologique. *Revue Francophone des Laboratoires* 2017 ; 490 : 64-71

Peyrin-biroulet L, Barraud H, Darfeuille F, Lefebvre M, Bigard MA et al. Anomalies épigénétiques et carcinogenèse hépatique. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 1354-1359.

Phelip JM, Clavel L, Rinaldi L. Les marqueurs sanguins tumoraux en cancérologie digestive. *Hépto-Gastro et Oncologie digestive* 2013 ; 20(8) : 641-648.

Purohit V, Rapaka R, Kwon OS, Song BJ. Roles of alcohol and tobacco exposure in the development of hepatocellular carcinoma. *Life Sci* 2013 ; 92(1): 1-16

Pascual S, Herrera I, Irurzun J. New advances in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2016; 8(9): 421-438.

Rosmorduc O, Fartoux L. Metabolic syndrome, non alcoholic hepatic steatopathy and hepatocellular carcinoma: so dangerous liaisons... *Bull. Acad. Natle Méd* 2014 ; 198(9) : 1653-1664.

Scotté F, Colonna P, Andrieu J-M. Tumeurs digestifs. *Cancérologie*. Ed ellipses 2002 ; 6 : 94-120.

Salem A K, Abdulrab A, Alfakih Y, Aown A. Hepatocellular carcinoma in Yemeni patients: a single centre experience over an 8-year period. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2012 ; 18(7) : 693-699 .

Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Jürgen R. Le foie. *Atlas d'anatomie Prométhée: cou et organe interne*. Paris :Maloine 2007 ; 3 220-370.

Sawadogo A, Dib N, Calès P. Pathophysiology of cirrhosis and its complications. *Réanimation* 2007; 16: 557-562.

Tubiana M. Généralités sur la cancérologie. *C.R biologies* 2008 ; 331(2) : 114-125.

Voitot H. Biologie et cirrhose. *Revue Francophone des Laboratoires* 2006 ; 387 : 65-71

Yip-Schneider MT, Doyle CJ, McKillop IH, Wentz SC, Brandon-Warner E, Matos JM, Sandrasegaran K et al. Alcohol induces liver neoplasia in a novel alcoholpreferringrat model. *Alcohol ClinExp Res* 2011 ; 35(12) : 2216-222

ANNEXE

Questionnaire

I. IDENTITE

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe :

II. MOTIF DE CONSULTATION

Asthénie

Amaigrissement

Douleurs abdominale (aigue ou chronique ; siege)

Hémorragie digestive

Ictère

Masse abdominale

Ascite

Trouble de transit

Fièvre

Autres:.....

III. FACTEUR ETIOLOGIQUES

Antécédents: Connu cirrhotique

Hépatite virale : B ou C

Transfusion

Ictère

Habitudes toxiques : - alcoolisme (.....1/jour)

- Tabagisme (.....paquets/année)

Adénome hépatique

Prise médicamenteuse :

- Contraceptifs oraux

- Androgènes

- Hypoglycémiant oraux

Diabète, TBK

Autres :

VI. Signe physique :

-AEG : amaigrissement++++

-Ascite

-HPM

-Ictère

-Signes d'htp : SPM

Circulation collatérale

-Signes d'Insuffisance hépatocellulaire.....

-Fièvre prolongée

-Autres :.....

V. Examens para cliniques :

A) Bilan biologique :

a) Anomalies fonctionnelles hépatiques :

• Enzyme hépatique :

- PAL

- Bilirubine conjugué

- Bilirubine non conjugué

- Transaminases :

ALAT

ASAT

- GGT

• Syndrome d'Insuffisance hépatocellulaire :

- TP

- albuminémie

b) Manifestations paranéoplasiques :

- NFS

- Glycémie

- Calcémie

c) Marqueur tumoraux :

- Alfa foeto protéine

- Autres

B) Bilan morphologique :

- Nodule (s) :taille

Tableau 2 : Examens biologiques nécessaire à la consultation spécialisé en vue du diagnostic de cirrhose (Pham et al, 2017)

Testes biologiques sanguins.	Variations recherché et seuils.
NFS- plaquettes	Thrombopénie, Leuco- neutropénie, Macrocytose
Bilirubine totale, activité des Asparate-amino transférase (ASAT), Alanine- amino transférase (ALAT), Glutanyl transférase (γ GT) et Phosphatase alcaline (PAL).	Augmentation
Electrophorèse des protéines.	Bloc B- δ Hypo albuminémie
Taux de prothrombine (TP).	Diminution
Glucose	Augmentation
Triglycérides	Triglycerides < 1,50 g/l
Cholestérol	HDL- cholestérol > 0,40 g/l LDL- cholestérol < 1,60 g/l
Féritine	>300 μ g/l chez l'homme >200 μ g/l chez la femme
Coefficient de saturation de la transferrine	Augmentation > 45%
Antigène HBs	Positivité.
Antigène anti-HBs	Positivité.
Antigène anti-HB	Positivité.
Anticorps anti- VHC	Positivité.

Tableau 3. Bilan étiologique d'une cirrhose (Voitot, 2006).

Causes	Examens biologiques
Alcool	VGM (Macrocytes), ASAT/ALAT > 1 , δ GT
Infection viral C	Anticorps HCV , ARN HCV
Infection viral B+ /-D	Antigène HBS, Anticorps HBS , Anti Delta si anti HBS+
Syndrome métabolique	Cholestérolémie, triglycéridémie, glycémie à jeun
Hémochromatose	Coefficient de saturation de la transferrine, ferritinémie Recherche d'anomalies génétique du gène HFE à type d'homozygotie C282Y voire hétérozygotie composite C282Y/ H63D
Hépatite auto-immune	Anticorps anti-muscle lisse, anti-réticulum endoplasmique (LKM-1), antinucléaires
Cirrhose biliaire primitive	Anticorps antimitochondries de type M2 Augmentation des PAL et des IGM
Cholangite sclérosante primitive	Anticorps antineutrophiles cytoplasmique périnucléaires (P-ANCA) Augmentation des PAL
Maladie de Wilson	Augmentation de la cuprurie des heures Diminution de la céruléoplasmine et de la cuprémie Augmentation du cuivre intra-hépatique > 250 μ g/g de foie sec

Tableau 4. Score CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) (Duseja, 2014)

Points	1	2	3
Child-Pugh	A	B	C
Morphologie CHC	Solitaire $\leq 50\%$ masse hépatique	Multiloculaire $\leq 50\%$ masse hépatique	Infiltrant ou >50% masse hépatique
AFP ng/ml	< 400	≥ 400	
Thrombose porte	-	+	

Tableau 5 .Classification d'Okuda(Duseja, 2014)

Poids	0	1
Taille de la tumeur	<50%	>50%
Ascite	-	+
Albumine	> 30	≤ 30
Bilirubine	<50	≥ 50

Tableau 6: Classification de Barcelone BCLC (Duseja, 2014)

Stade	PST	Tumeur	Okuda	Fonction hépatique
A. Précoce				
A1	0	Solitaire	1	HTP -, Bili Nle
A2	0	Solitaire	1	HTP+,Bili,Nle
A3	0	Solitaire	1	HTP+,Hyperbilirubinémie
A4	0	3 tumeurs <3 cm	1-2	Child-Pugh A-B
B.Intermédiaire	0	Grosse tumeur multiloculaire	1-2	Child-Pugh A-B
C.Avancé	1-2	Invasion vasculaire Métastase à distance	1-2	Child-Pugh A-B
D.Teminal	3-4	Toutes	3	Child-Pugh C

Tableau 7:Classification TNM (Scotté et al, 2002)

Tumeur primaire
Tx Tumeur primaire non évaluable T1 Tumeur solitaire sans invasion vasculaire T2 Tumeur solitaire avec invasion vasculaire Tumeurs multifocales, toutes <5 cm. sans invasion vasculaire T3 Tumeurs multifocales >5 cm Invasion vasculaire de la veine porte, de ses branches principales ou des veines sus-hépatiques T4 Invasion d'organe adjacent ou rupture péritonéale
Métastases lymphatiques
Nx Métastases lymphatiques non évaluables NO Absence de métastases lymphatiques NI Présence de métastases lymphatiques
Métastases hématogènes
Mx Métastases hématogènes non évaluables MO Absence de métastases hématogènes MI Présence de métastases hématogènes

Résumé

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la plus fréquente des tumeurs malignes primitives du foie et survient le plus souvent chez un patient atteint de cirrhose.

Cette étude, rétrospective et analytique, concerne 50 patients (35 hommes et 15 femmes) atteints de carcinomes hépatocellulaires post cirrhose C, colligés au service d'hépatogastroentérologie de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine (HMRUC) et aux services gastroentérologie et oncologie du CHU Ibn Badis de Constantine.

L'âge moyen de l'échantillon est de 68.5 ans avec un sexe ratio H/F de 2.33.

Les résultats de la biologie hépatique indiquent que les amino-transférases sont 2 fois plus élevées par rapport à la normale chez 78% des cas avec des taux de GGT, de PAL et de bilirubine totale élevés dans 82%, 36% et 40% des cas respectivement.

Une hypoalbuminémie a été constatée chez 34 sujets soit 68% et un taux de prothrombine (TP) bas dans 13 des cas soit 26%.

En ce qui concerne la cirrhose sous jacente, la moitié des patients sont classés Child pugh B.

A l'imagerie (échographie, IRM ou TDM), un aspect nodulaire est constaté dans tous les cas, 24 des patients (soit 48%) manifestent un nodule solitaire alors que 13 des sujets (soit 36%) ont des nodules diffus et 20 patients (soit 40%) présentent des nodules localisés sur un seul segment.

Le carcinome hépatocellulaire est une affection grave, son pronostic reste un des plus mauvais car il est le plus souvent dépisté trop tardivement; il est découvert généralement à l'occasion des examens de diagnostic ou de surveillance d'une maladie hépatique chronique.

ملخص

يعتبر سرطان الكبد من أكثر الأورام الخبيثة شيوعا والذي غالبا ما يصيب المرضى الذين يعانون من التليف الكبدي، شملت هذه الدراسة الرجعية التحليلية 50 مريضا (35 منهم من الذكور و 15 من الإناث). كلهم مصابون بسرطان ما بعد التليف الكبدي، تم جمع هؤلاء المرضى على مستوى مصلحتي طب المعدة والأمعاء للمستشفى العسكري الجهوي الجامعي قسنطينة، ومصلحة طب المعدة والأمعاء والأورام بالمستشفى الجامعي ابن باديس قسنطينة. متوسط عمر العينات كان في حدود 68.5 سنة مع . %نسبية جنس ذ/أ ب 2.33

بينت نتائج الدراسة البيولوجية الكبدية، ارتفاع في مستوى الأمينوثرانسفيراز ضعفين مقارنة بالقيم الطبيعية من الحالات المدروسة مع ارتفاع في قيم كل من المؤشرات البيولوجية التالية بقيمها على %لدى 78 . %، %40 ، %36 ب BRBT,PAL,GGT82التوالي

وكذا انخفاض في نسبة %لوحظ انخفاض معنوي في نسبة ألبومين الدم لدى 34 مريض بما يعادل 68 فيما يخص التليف الكبدي المرافق نصف المرضى ثم تصنيفهم % لدى 13 مريضا مما يعادل TP86 عن طريق التصوير الطبي (إيكوغرافي، والتصوير بالرنين المغناطيسي و childpugh B حسب أظهرت %). حيث تم الكشف عن وجود أشكال عقدية لدى كل الحالات 24 مريض بمعدل TDM48 أظهرت عقد منتشرة ، و 20 مريض بمعدل %عقد معزولة وانفرادية في حين 13 مريض بمعدل 36 أظهرت تموقع عدة عقد على مستوى قطعة واحدة. %40

يعتبر سرطان الكبد حالة مرضية خطيرة لكون تشخيص المرضى مازال شيء مما يجعل الكشف عنه يكون متأخر. ويكشف هذا المرض عموما أثناء مناسبات الكشف والمتابعة للمرض الكبدي المزمن.

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common malignant tumor of the liver and occurs commonly in patients with cirrhosis.

This retrospective and analytical study concerns 50 patients (35 males and 15 females) with hepatocellular carcinomas post-cirrhosis C, collected at the Hospital (HMRUC) at the Gastroenterology service and at the University Hospital of Constantine Ibn Badis , Gastroenterology and Oncology services.

The average age of the sample is 68.5 years with a sex ratio of 2.33.

The results of this study are shown in Table 2. The results of this study are shown in Table 2.

Hypoalbuminemia was observed in 34 subjects, in 68% and a low prothrombin (TP) in 13 of the cells, in 26%

Concerning underlying cirrhosis, Child pugh B.

In the case of imaging (ultrasound, MRI or CT), a nodular appearance was observed in all cases, 24 of the patients (48%) had diffuse nodules and 20 Patients (40%) have nodules located on a single segment.

Hepatocellular carcinoma is a serious condition, its prognosis remains one of the worst because it is most often detected too late; It is generally discovered orally examinations of chronic liver diseases.

LE CARCINOME HÉPATO CELLULAIRE
EPIDÉMIOLOGIE - ANATOMOPATHOLOGIE - IMMUNOHISTOCHEMIE

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie et oncologie

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la plus fréquente des tumeurs malignes primitives du foie et survient le plus souvent chez un patient atteint de cirrhose.

Cette étude, rétrospective et analytique, concerne 50 patients (35 hommes et 15 femmes) atteints de carcinomes hépatocellulaires post cirrhose C, colligés au service d'hépatogastroentérologie de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine (HMRUC) et aux services gastroentérologie et oncologie du CHU Ibn Badis de Constantine.

L'âge moyen de l'échantillon est de 68.5 ans avec un sexe ratio H/F de 2.33.

Les résultats de la biologie hépatique indiquent que les amino-transférases sont 2 fois plus élevées par rapport à la normale chez 78% des cas avec des taux de GGT, de PAL et de bilirubine totale élevés dans 82%, 36% et 40% des cas respectivement.

Une hypoalbuminémie a été constatée chez 34 sujets soit 68% et un taux de prothrombine (TP) bas dans 13 des cas soit 26%

En ce qui concerne la cirrhose sous jacente, la moitié des patients sont classés Child pugh B.

A l'imagerie (échographie, IRM ou TDM), un aspect nodulaire est constaté dans tous les cas, 24 des patients (soit 48%) manifestent un nodule solitaire alors que 13 des sujets (soit 36%) ont des nodules diffus et 20 patients (soit 40%) présentent des nodules localisés sur un seul segment.

Le carcinome hépatocellulaire est une affection grave, son pronostic reste un des plus mauvais car il est le plus souvent dépisté trop tardivement; il est découvert généralement à l'occasion des examens de diagnostic ou de surveillance d'une maladie hépatique chronique.

Mots clés : Carcinome hépatocellulaire, cirrhose, épidémiologie, immunohistochimie

Laboratoire de recherche :

Jury d'évaluation :

Président du jury : ZERIZER Sakina

Professeur UFM Constantine

Rapporteur : TEBIBEL Soraya

Professeur UFM Constantine

Co-encadreur : MEDAH Abdelaziz

Maître Assistant HMRUC Constantine

Examineur : CHETTOUM Aziez

Maître Conférences A UFM Constantine