



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 الإخوة منتوري قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة والحياة

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 Moléculaire et Cellulaire

Intitulé :

Etude épidémiologique, anatomopathologique et immunohistochimique du cancer du foie

Présenté et soutenu par : *Bargoug Hala*
Cherouat Sara
Charouana Halima

Le : 25/07/2018

Jury d'évaluation :

Président : MESSAOUDI Saber (MA A- UFM Constantine1).

Rapporteur : MECHATI Chahinez (MA A- UFM Constantine1).

Examineur : ARIBI Boutheyna (MC B - UFM Constantine1).

Année universitaire 2018- 2019

Remerciement

On remercie DIEU le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de **Mme MECHATI. C**, on la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Nous sommes conscientes de l'honneur que nous a **Mr MESSAOUDI. S** en étant président du jury, ainsi que **Mme ARIBI. B** d'avoir accepté d'examiner notre modeste travail.

Nos remerciements s'adresse également à tous les professeurs pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charge académiques et professionnelles.

Nos profonds remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidés et soutenus de près ou de loin.

Dédicace

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, mon père **CHEROUAT**

AMOR

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman que j'adore **LEBDJIRI NASSIRA**

Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence, à mon frère et ma sœur, je dédie ce travail dont le grand plaisir leur revient en premier lieu pour leurs conseils, aides, et encouragements

MERIEM YASSEMINE et MOUHAMED HACENE

Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagné durant mon chemin d'études supérieures, mes aimables amis, toi

khalida , Sabrina .

A mes binômes haloul Et halima

Cherouat Sara

Dédicace

Avec un grand amour et beaucoup de respect, je dédie ce travail à mes parents

Ma très chère mère **Fatima el Zohra**

Pour son grand cœur plein d'amour, qui n'a pas cessé de prier pour moi, leur affection a été ma plus grande joie qui me rappelle que je dois travailler et faire profit même des jours de tristesse. Que dieu la garde pour moi en bonne santé

Mon très cher père **Omar**

L'homme qui a tellement sacrifié pour moi. pour avoir toujours cru en moi et m'avoir permis de réaliser ces longues études pour exercer le métier que j'avais choisi. Je ne vous le dirai jamais assez : merci pour tout!

A mes frères et mes sœurs : **Loubna aicha .Sifou . Mohamed amine. Lynou** pour toutes les chamailleries et les bons moments passés ensemble, et ce n'est pas fini !

A mon grand-père Mohamed Que Dieu bénisse son âme et fait le reste du Paradis et A mes grand parents pour leur présence et leur gentillesse.

A mes oncles : *surtout* **Djamel ; Khaled ;koudou.**

A mes tante surtout **Saliha Fatiha Souad et samou**

A mes cousins et cousines :

A toute ma famille

A toutes mes amies : mes binômes haloul Et sara sarsoura ,Bouchra ,wafa,

Cherouana halima

Dédicace

Aux plus chères personnes du monde, à pour moi en bonne santé,

mes parents Bargoug taharet abd arrazek fatiha, à qui je dois mon éducation et ma réussite. De tout temps, leur affection a été ma plus grande joie qui me rappelle que je dois travailler et faire profit même des jours de tristesse. Je leur devrai de les aimer encore plus, quoi que rien ne puisse égaler leur amour, leur tendresse et leur encouragement. Que dieu les gardent.

A mes frères Imed Eddine, Mohamed Amine et ma sœur Maissa.

A mes chers(e) amis Halima, Sara, Zineb, hanine, Rania, randa ,hadjer, imen et ikram...En témoignage de merveilleuses et folles années passées ensemble

A ma grande mère et mon grand père

A mes oncles et mes tantes

A mes cousins et cousines

A toute ma famille

A tous ceux qui me sont chers, en témoignage de ma profonde affection

Bargoug hala

Liste des figures

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 01 : L'appareil digestif humain..... | 3 |
| Figure 02 : Système des vaisseaux et conduits intra hépatiques..... | 4 |
| Figure 03 : Segments hépatiques..... | 5 |
| Figure 04 : Les Canaux Biliaires..... | 6 |
| Figure 05 : Organisation lobulaire du foie..... | 7 |
| Figure 06 : Régulation de la néoglucogenèse..... | 8 |
| Figure 07 : Le cholangiocarcinome..... | 17 |
| Figure 08 : Les différentes étapes de l'hépatocarcinogénèse..... | 19 |
| Figure 09 : Inclusion..... | 29 |
| Figure 10 : Coloration des lames..... | 30 |
| Figure 11 : Préparation de la solution TBS (Tris Buffer Salin)..... | 31 |
| Figure 12 : Entourer échantillon avec du DakoPen..... | 32 |
| Figure 13 : Préparation de milieu humide..... | 32 |
| Figure 14 : Inhibiteur de peroxydase..... | 32 |
| Figure 15 : Protéine block..... | 33 |
| Figure 16 : Anticorps primaire..... | 33 |
| Figure 17 : Anticorps secondaire..... | 33 |
| Figure 18 : Additionner le polymère..... | 34 |
| Figure 19 : Préparation du DAB..... | 34 |
| Figure 20 : Montage..... | 35 |
| Figure 21 : Répartition des patients selon l'année..... | 36 |
| Figure 22 : Répartition des patients selon l'âge..... | 36 |
| Figure 23 : Répartition des patients selon le sexe..... | 37 |
| Figure 24 : Répartition des patients selon la'origine de provenance..... | 37 |
| Figure 25 : Répartition selon le type du cancer touché..... | 38 |
| Figure 26 : Répartition des patients selon les facteurs de risque..... | 39 |
| Figure 27 : Répartition des patients selon leur motif de consultation..... | 40 |
| Figure 28 : Répartition des patients selon la nature de prélèvement..... | 41 |
| Figure 29 : Répartition des patients selon le marquer AFP..... | 41 |
| Figure 30 : Répartition des patients selon le nombre de nodule..... | 42 |
| Figure 31 : Répartition des patients selon le nombre de nodule par segment..... | 43 |
| Figure 32 : Répartition des patients selon la classification BCLC..... | 43 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 33 : Répartition des patients selon le type de traitement..... | 44 |
| Figure 34 : Répartition des patients selon marqueurs utilisés en immunohistochimie..... | 45 |
| Figure 35 : Répartition des patients selon l'adénopathie..... | 45 |
| Figure 36 : Les métastases hépatiques..... | 46 |
| Figure 37 : Lecture des lames avec coloration HE (avec plusieurs grossissement)..... | 48 |
| Figure 38 : Les cellules tumorales expriment l'anticorps anti CK7..... | 49 |
| Figure 39 : Les cellules tumorales expriment faiblement (40%) l'anticorps anti CK19..... | 49 |
| Figure 40 : Les cellules tumorales n'expriment pas l'anticorps anti CK20..... | 49 |
| Figure 41 : Les cellules tumorales n'expriment pas l'anticorps anti TTF1..... | 50 |

Liste des tableaux

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 01 : Score de Child-Pugh | 20 |
| Tableau 02 : Classification d'Okud | 21 |
| Tableau 03 : Classification CLIP | 21 |
| Tableau 04 : classification BCLC | 22 |
| Tableau 05 : Algorithme de traitement selon le groupe BCLC | 22 |
| Tableau 06 : Classification TNM des carcinomes hépatocellulaire | 23 |
| Tableau 07 : Classification TNM des cholangiocarcinomes intra-hépatiques | 23 |

Abréviations

AFP: Alpha Foeto Protéine.

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer group.

CHC: Le Carcinome Hépatocellulaire.

CK 19 : Cyto Keratines 19.

CK 20 : Cyto Keratines 20.

CK 7 : Cyto Keratines 7.

CLIP: Cancer of the Liver Italian Program.

CM: Les Chylomicrons.

CRP: C - reactive protein.

DAB: DiAminoBenzidine.

Gln : Glutamine.

HDL: High Densitylipoprotein.

HMG : CoA réductase : l'hydroxy-méthyl-glutarl Coenzyme A réductase.

IHC : Immuno-histochimie.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

p53 : Protéine 53.

SNC : système nerveux central.

TBS : Tris Buffer Salin.

TDM : Tomodensitométrie.

TTF1 : Thyroid transcription factor-1.

VLDL : Very Low Density Lipoprotein.

Introduction

Introduction

Le cancer du foie représente le sixième cancer le plus fréquent à travers le monde. En Europe, on estime que 10 hommes sur 1000 et 2 femmes sur 1000 développent un cancer du foie à un moment donné de leur vie (Ferlay AL 2010).

Le carcinome hépatocellulaire est le principal cancer primitif du foie et son incidence est en constante augmentation. Il se développe à partir des hépatocytes, et représente 80 à 90% des tumeurs primaires du foie (Ferlay AL 2010).

Parmi les autres cancers primitifs du foie, on trouve principalement le cholangiocarcinome, développé à partir des cellules épithéliales biliaires, et qui est le deuxième type le plus fréquent des tumeurs malignes primitives du foie, il représente 3% de toutes les tumeurs digestives et 10 à 15 % des tumeurs hépatobiliaires. Les autres tumeurs malignes sont plus rares, tel que l'angiosarcome et l'hépatoblastome ; qui est une tumeur présente chez l'enfant (Lepage et al, 2011).

Le carcinome hépatocellulaire et le cholangiocarcinome sont de pronostic défavorable, en raison d'un diagnostic souvent tardif et de l'inefficacité des traitements pour les stades avancés de la maladie(Lepage et al, 2011).

La prise en charge chirurgicale de ces lésions consiste à appliquer de différentes techniques de destruction tissulaire percutanées telles que des techniques chimiques (alcooolisation) et physiques (radiofréquence). L'ablathermie par radiofréquence est une conversion d'énergie électrique en énergie thermique entraînant une nécrose tumorale(Lepage et al, 2011).

Pour la majorité des cas avancés du cancer du foie, les traitements curatifs ne sont pas possibles et le pronostic est sombre en raison d'une cirrhose sous-jacente et d'une réponse tumorale médiocre à la chimiothérapie standard (Lepage et al, 2011).

Malheureusement les signes cliniques du cancer du foie, la prise en charge et le retard au diagnostic qui fait que 80% des malades arrivent à un stade avancé de la maladie. L'absence d'infrastructures, de personnels de santé qualifiés et en assez grand nombre, le coût prohibitif des traitements en sont les principales explications(Martel et al, 2012).

Les chances de guérison augmentent quand la maladie est détectée suffisamment tôt, il y a donc beaucoup à faire en terme de dépistage précoce. On peut aussi éviter beaucoup de types de cancers en modifiant ses comportements, c'est là tout le défi des moyens de prévention. Il y a donc une véritable urgence à sensibiliser l'opinion et les pouvoirs publics sur cette réalité (Martel et al, 2012).

Nous avons réalisé une étude rétrospective, descriptive et analytique au niveau de l'hôpital militaire de Constantine (HMUC) sur 34 patients, tout sexe confondu, souffrant soit d'un carcinome hépatocellulaire ou d'un cholangiocarcinome.

L'objectif de cette étude est :

- Définir le cancer du foie et ses différents types malignes et citer ses symptômes;
- De rechercher et de connaître les différents facteurs de risques influençant la survenue de cette maladie ;
- De constituer un travail d'actualisation de l'épidémiologie du cancer du foie en Algérie, ainsi que de la sensibilisation à leurs impacts en termes de santé publique.

Partie bibliographique

Chapitre 1 : Anatomie et physiologie du foie

Chapitre 1 : Anatomie et physiologie du foie

Chapitre 2 : Le cancer du foie

1. Le cancer du foie

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le principal cancer primitif du foie et son incidence est en constante augmentation. Il se développe à partir des cellules majoritaires du foie : les hépatocytes, et représente 80 à 90% des tumeurs primaires du foie. Parmi les autres cancers primitifs du foie, on trouve principalement le cholangiocarcinome, développé à partir des cellules épithéliales biliaires, et qui est le deuxième type le plus fréquent de tumeur maligne primitive du foie (Ferlay et al, 2015).

2. Épidémiologie

Le cancer du foie est le 6ème cancer le plus fréquent et la 2ème cause de décès par cancer dans le monde (Ferlay et al, 2015).

En 2012, les estimations portaient à 782 000 le nombre de nouveaux cas et 745 000 le nombre de morts causés par le cancer du foie à l'échelon mondial (Stewart et al, 2014).

Les hommes représentent la population la plus touchée par le cancer du foie, puisqu'ils sont 2 à 4 fois plus atteints par la maladie que les femmes (Bosch et al, 2004).

A titre de comparaison, en 2012, 70.9% sont des nouveaux cas de cancer du foie et 69.9% des cas de décès dans le monde touchaient le sexe masculin (Torre et al, 2015).

Le cancer du foie est principalement rencontré dans les pays du Sud, et plus particulièrement dans trois régions:

- Asie de l'Est (Chine, Corée du Nord, Corée du Sud, Japon, Taïwan) ;
- Asie du Sud-Est (Birmanie, le Brunei, le Cambodge, l'Indonésie, le Laos, la Malaisie, les Philippines, Singapour, la Thaïlande, le Timor Oriental, et le Vietnam) ;
- Afrique subsaharienne.

Près de 50% des nouveaux cas déclarés de cancer du foie dans le monde se trouvent en Chine. Alors que l'Asie du Sud-Est arrive en seconde position en terme d'incidence avec 29.4% des cas de cancer du foie (22.2% pour les hommes et 7.2% pour les femmes) (Torre et al, 2015).

3. Les principaux facteurs de risque

A l'échelle mondiale, l'infection chronique par les virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C, représentent les facteurs de risques prédominants du carcinome hépatocellulaire,

alors que l'infection par les parasites de la famille des Opisthorchiidae (*Opisthorchis viverrini* et *Clonorchis sinensis*) est le facteur de risque majoritaire du cholangiocarcinome. Au total, près de 80% des cancers du foie dans le monde sont causés par l'un de ces quatre agents infectieux (Martel et al, 2012).

D'autres facteurs de risque sont aussi responsables de l'apparition du cancer du foie, tel que l'alcoolisme chronique, les aflatoxines, les composés N-nitrosés, l'obésité, le diabète, les pesticides, le thorotrast, la cigarette, les métaux lourds, les contraceptifs oraux, et certaines maladies hépatiques cirrhotiques, stéatohépatite non alcoolique, hépatite auto-immune, cholangite sclérosante primitive, lithiase hépatique, maladie de Wilson, etc (Hamed et al, 2013).

4. Les symptômes

- L'altération de l'état général : elle témoigne d'un stade évolué de l'affection cancéreuse. Elle se traduit par une asthénie, une anorexie et une perte de poids ;
- De la fatigue ;
- Des nausées ou des vomissements ;
- De la fièvre : c'est un symptôme fréquent présent dans 10% à 54% des cas. Elle est expliquée par la nécrose centrale survenant sur une tumeur de taille importante ;
- La douleur abdominale : elle constitue le symptôme le plus fréquent de consultation, cette douleur siège au niveau de l'hypochondre droit avec irradiation typique vers l'épaule ;
- L'hépatomégalie : elle est découverte le plus souvent à l'occasion d'une altération de l'état général, ou de douleur de l'hypochondre droit. l'hépatomégalie retrouvée est le plus souvent volumineuse, développée à partir d'un ou 2 lobes, de surface irrégulière ou nodulaire, de consistance dure pierreuse. elle est fréquemment sensible, et parfois douloureuse du fait de la nécrose et l'hémorragie, et peut être, parfois soufflante et elle est biologiquement marquée par une cholestase en règle anictérique au début ;
- La décompensation d'une cirrhose sous jacente : toute modification mal comprise d'une cirrhose doit faire envisager la possibilité d'une greffe hépatocarcinomateuse. Il peut s'agir de : l'ascite, ictère, l'hémorragie digestive ;
- Syndrome d'hypertension portale par compression ou thrombose de la veine porte. il peut être découvert à l'occasion d'une splénomégalie ou manifestations biologiques d'hypersplénisme portant sur une ou plusieurs lignées sanguines ou à l'occasion de complications dont l'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiens et l'ascite ;

- Les œdèmes des membres inférieurs : ils sont expliqués par l’envahissement ou la compression de la veine cave inférieure, ou une insuffisance hépatocellulaire ou une hypertension portale ;
- Syndrome paranéoplasique : il s’agit le plus souvent de modifications biologiques sans signes cliniques correspondants, observées dans 5% des cas. Les quatre syndromes dominant par leur fréquence sont respectivement: l’hypoglycémie, la polyglobulie, l’hypercalcémie et l’hypercholestérolémie (Benhamou et al, 2000).
- Tous ces symptômes peuvent être causés par d’autres maladies ou ne peuvent être observés qu’à un stade avancé du cancer du foie. Cependant, si l’on observe une association de plusieurs des symptômes listés ci-dessus, et notamment s’ils persistent, il faut envisager des examens supplémentaires (Fong et al, 2015).

5. Les types du cancer du foie

5.1. Le carcinome hépatocellulaire

5.1.1. Anatomie pathologique

Le carcinome hépatocellulaire représente 85% à 90% des tumeurs primitives du foie. Les données anatomopathologiques, notamment macroscopiques sont d’un apport fondamental à la compréhension de la maladie (Deugnier et al, 1990).

***Aspects macroscopiques**

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur maligne d’origine épithéliale, dont l’aspect macroscopique varie plus selon la taille.

Les petits CHC appelés « minute, small ou early », dont le diamètre maximale reste inférieur à 3cm, sont en règle générale homogènes, fermes et de couleur beige ou verdâtre. Leur pronostic est en général plus favorable.

Les tumeurs supérieures à 5cm sont de mauvais pronostic. Elles sont hétérogènes, parcourus de cloisons ou de foyers de fibrose, remanié par des lésions nécrotico-hémorragiques parfois calcifiées et s’accompagnent le plus souvent de franchissement capsulaire, d’embols vasculaires et de nodules satellites.

La vascularisation de la tumeur se fait à partir du réseau artériel hépatique. Le réseau veineux n’intervenant que pour la partie périphérique de la tumeur (Deugnier et al, 1990).

La classification établie tient compte de la présence ou non d’une capsule, la présence ou non d’une cirrhose et d’un envahissement vasculaire. Elle décrit 4 types :

- **le type infiltrant** : tumeur unique, à limites imprécises, non encapsulée, très souvent propagée au système veineux. Il est plus fréquent sur un foie non cirrhotique que sur un foie cirrhotique.

- **le type expansif** : une ou plusieurs tumeurs nodulaires, encapsulées, repoussant le parenchyme hépatique avoisinant sans l'envahir et sans emboles veineux. Il est décrit surtout sur un foie cirrhotique.
- **le type mixte** : type expansif avec infiltration au delà de la capsule contiguë ou à distance.
- **le type diffus** : multiples nodules de 0.5 à 1cm de diamètre sont répartis dans le foie cirrhotique et ne fusionnent pas. La tumeur, de diagnostic difficile en macroscopie, remplace les nodules de régénération (Deugnier et al, 1990).

***Aspects microscopiques**

La tumeur ressemble dans son architecture et sa cytologie à un tissu hépatique et réalise une prolifération hépatocytaire plus ou moins trabéculaire avec un stroma sinusoidal (Deugnier et al, 1990).

5.1.2. Les types du carcinome hépatocellulaire

L'architecture permet de décrire :

- **Un type trabéculaire ou sinusoidal** : où les cellules tumorales sont disposées en lames d'épaisseur variable, de 1 à 10 assises cellulaires, séparées par des sinusoides limitées par un endothélium aplati dépourvu d'éléments kupfferiens. Certaines sinusoides sont parfois très dilatées et les cellules tumorales se disposent autour en rosettes, donnant un faux aspect de glande.
- **Un type pseudo-glandulaire ou acineux ou adénoïde** : où il existe un grand nombre de structures granulaires, qui peuvent être représentées par les dilatations sinusoidales.
- **Un type compact** : la structure trabéculaire de base est difficile à mettre en évidence, les sinusoides étant comprimés et peu visibles.
- **Un type squirrheux** : le stroma est très développé, fibreux et dur. De telles lésions sont parfois difficiles à distinguer d'un cholangiocarcinome ou d'une métastase (Deugnier et al, 1990).

5.1.3. Les forme du CHC

Il y a trois formes qui méritent d'être individualisées :

5.1.2.1. Le CHC encapsulé

De 3 à 5cm de diamètre, de croissance lente, entouré d'une capsule, sans envahissement vasculaire, peu remanié et bien différencié (Deugnier et al, 1990).

5.1.2.2. Le carcinome fibrolamellaire

Il est très rare, touche les sujets jeunes, croît lentement, n'envahit pas les veines et survient sur un foie non cirrhotique. Il a un aspect macroscopique particulier marqué par une

tumeur compacte, blanchâtre, ferme, lobulée, bien limitée sans être encapsulée. Sur le plan histologique cette tumeur est très particulière, car les cellules tumorales se disposent en massifs ou en petites travées, avec parfois des formations pseudo-glandulaires, qui sont séparés par des lames épaisses de collagène hyalinisé qui peut renfermer des calcifications. On peut voir des canalicules biliaires et de la bile. Les cellules tumorales sont grandes, éosinophile, renferment des mitochondries; des corps pâles, de même que des corps de Mallory (Deugnier et al, 1990).

5.1.2.3. Le CHC pédiculé

C'est une entité exceptionnelle, tumeur de taille variable (3 à 25 cm), en règle facilement résecable car elle se développe à la face externe du foie. C'est le seul cas où l'on peut observer dans une même tumeur de la bile et du mucus (Deugnier et al, 1990).

5. 2. Le cholangiocarcinome

Les cholangiocarcinomes rassemblent un groupe hétérogène de tumeurs malignes provenant de l'arbre biliaire intra ou extra hépatique. Dans les pays occidentaux, il s'agit de la 2ème tumeur primitive du foie ; elle peut survenir aussi bien sur un foie sain que sur un socle d'hépatopathie chronique.

Les cholangiocarcinomes dérivent au niveau cellulaire, des cellules épithéliales biliaires qu'elles soient cylindriques, celles délimitant les gros canaux biliaires, ou cuboïdes, bordant les plus petits canaux ou ductules ou encore des cellules progénitrices du foie (Blechacz et al, 2011).

Par leur origine anatomique, on peut différencier les cholangiocarcinome intra hépatiques et les formes extra hépatiques, séparés anatomiquement au niveau des canaux biliaires secondaires (Figure 7) (Blechacz et al, 2011).

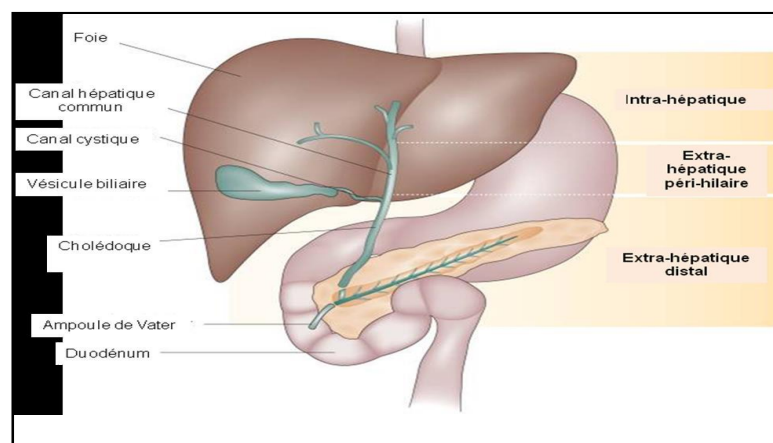


Figure 7: Le cholangiocarcinome (Blechacz et al, 2011).

Parmi les formes extra-hépatiques, on distingue les cholangiocarcinome péri-hilaires et les cholangiocarcinomes distaux en fonction du rapport au canal cystique.

Les trois formes anatomiques de cholangiocarcinome devraient être considérées comme trois entités distinctes, en raison de leur présentation clinique, biologique et de leur prise en charge spécifiques (Blechacz et al, 2011).

De façon assez réductrice, les cholangiocarcinomes des voies extra-hépatiques sont souvent responsables d'ictère et détectable à un stade résecable ; alors que les cholangiocarcinomes intra-hépatiques restent longtemps asymptomatiques et sont souvent découverts à un stade avancé, résistant aux thérapies disponibles (Blechacz et al, 2011).

Au sein même des tumeurs intrahépatiques, il existe plusieurs sous-types de cholangiocarcinomes :

- le « mass-forming », forme la plus courante des cholangiocarcinomes intra-hépatiques représentée par une masse intra-hépatique ;
- la forme infiltrante-périductale à développement principalement le long et dans le canal biliaire ;
- la forme intraductale dont la prolifération a lieu à travers la lumière du canal biliaire ;
- les formes mixtes mêlant 2 des sous-types suscités ou les formes indéfinies. (Blechacz et al, 2011).

5.3. L'hépatoblastome

Touchant des cellules embryonnaires du foie, l'hépatoblastome est une tumeur mixte composée de cellules épithéliales et mésenchymateuses. Elle atteint presque exclusivement les enfants de moins de 3ans, et peut être congénital ou familial. Il s'accompagne d'un taux d'alphafoetoprotéine élevé dans plus de 95 % des cas (Benhamou et al, 2000).

5. 4. L'angiosarcome ou hémangiosarcome

Touchant des cellules des vaisseaux hépatiques, l'angiosarcome affecte le plus souvent les hommes dans la cinquième ou sixième décennie, exposés à certains carcinogènes comme le thorotrast, avec un temps de latence entre l'exposition et l'apparition de l'angiosarcome de 20 à 35 ans. Son pronostic est sombre et le décès survient par insuffisance hépatocellulaire ou hémorragie intra-abdominale par rupture de la tumeur (Cholet et al, 2005).

6. Pathogénèse du cancer du foie

L'hépatocarcinogénèse est un processus multifactoriel et séquentiel qui fait intervenir différents mécanismes selon le type de facteur de risque. Ainsi, le virus de l'hépatite B induit

le développement du carcinome hépatocellulaire par l'intermédiaire de voies directes et indirectes, puisqu'il est capable d'intégrer le génome de la cellule hôte et donc d'agir sur la croissance et la signalisation des cellules. Par contre, le virus de l'hépatite C n'intègre pas le génome de la cellule hôte et agit donc principalement d'une manière indirecte, en induisant une inflammation chronique, ainsi qu'une prolifération et une mort cellulaire (But et al, 2008).

Certaines voies et processus en cause dans la pathogénèse du cancer du foie sont communs aux divers facteurs de risque (Hussain et al, 2007).

On peut citer notamment l'inactivation du gène p53, ainsi que l'inflammation chronique, le stress oxydatif et les cycles continus de nécrose et de régénération (Bartsch et al, 2006).

L'ensemble contribue à l'apparition de foyers d'hépatocytes dysplasiques, devenant ensuite des nodules identifiables à l'imagerie, qui peuvent eux-mêmes dégénérer en carcinome hépatocellulaire si les altérations génétiques sont suffisamment importantes pour entraîner la transformation et l'immortalisation de ces cellules hépatiques (Farazi, et al, 2006).

Dans le cas du cholangiocarcinome, moins de données sont disponibles sur la pathogénèse de la maladie. Cependant, des facteurs communs à la genèse du carcinome hépatocellulaire ont été mis en évidence, tel que l'importance de l'inflammation (Palmer et al, 2012).

La cholangiocarcinogenèse, induite par l'infection avec le parasite *Opisthorchis viverrini*, repose sur ce processus inflammatoire chronique dont on peut distinguer trois éléments importants : les dommages mécaniques causés par l'activité de succion du parasite, les molécules secrétées par le parasite et un processus immunopathologique spécifique (Figure 8) (Sripa B et al, 2007).

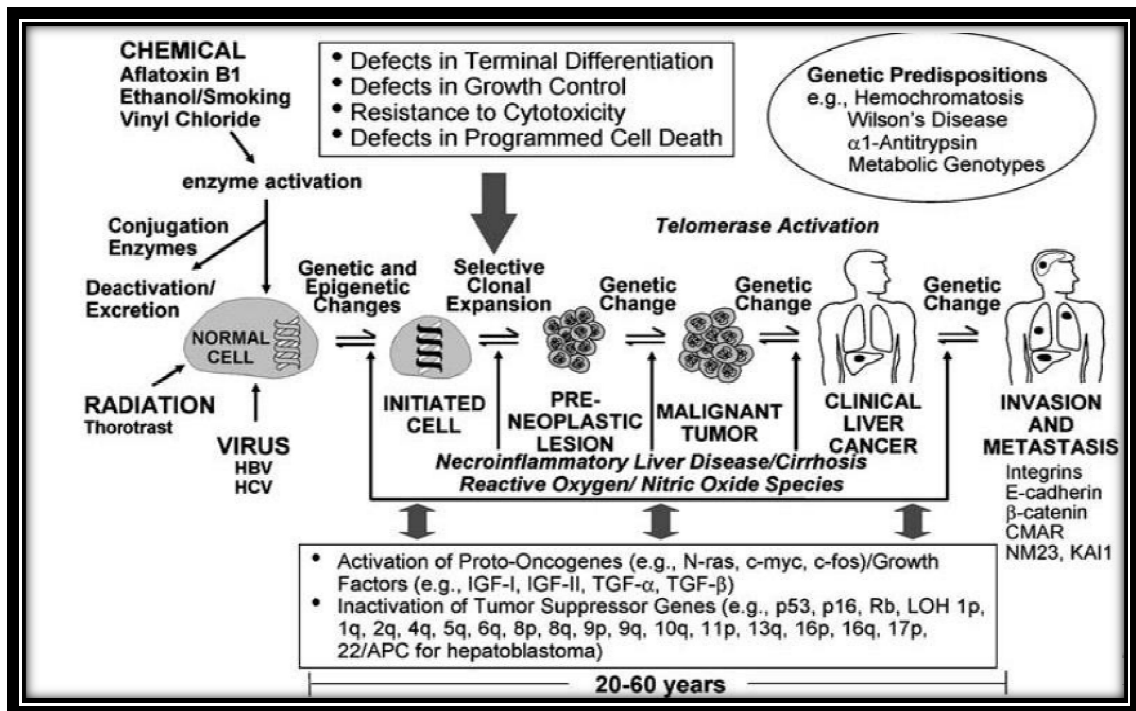


Figure 8: Les différentes étapes de l'hépatocarcinogénèse (Hussain et al, 2007).

7. La classification

Différentes classifications ont été proposées pour classer les cancers hépatiques.

7.1. Classification de score child-pugh

La classification de child-pugh est basée sur la présence ou non d'une encéphalopathie, sur l'existence d'une ascite, la bilirubinémie, le taux de prothrombine et l'albuminémie (tableau 1) (Pham et al, 2017).

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

| | 1 point | 2 point | 3point |
|-----------------------------------------|---------|--------------|--------------|
| 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)

7.2. La classification d'Okuda

La classification d'Okuda, établie en 1985 à partir de 850 cas de carcinome hépatocellulaire, a étudié la valeur pronostique des facteurs suivants : le volume tumoral, la présence d'ascite, la bilirubinémie et l'albuminémie. Ainsi ont défini 3 stades d'OKUDA

- Stade I : score 0 = médiane de survie à 11,5 mois ;
- Stade II : score 1 ou 2 = médiane de survie à 3 mois ;
- Stade III : score 3 ou 4 = médiane de survie à 0,9 mois.

La classification d'Okuda sera probablement abandonnée dans l'avenir car elle permet surtout de distinguer les patients avec un mauvais pronostic (stade Okuda III) (tableau 2) (El-Serag et al, 2008).

Tableau 2 : Classification d'Okuda (Dilou et al, 2004).

| Variable | 0 point | 1point |
|---------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Taille de la tumeur | < 50 % du volume du foie | \geq 50 % du volume du foie |
| Ascite | Absente | Présentes |
| Albuminémie | > 30 g/L | < 30g/L |
| Bilirubinémie | < 50 mmol/L | > 50 mmol/L |

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

7.3. Autres classifications

D'autres classifications plus récentes, élaborées à partir d'études multifactorielles permettent de mieux isoler les malades avec un bon pronostic et donc une meilleure prise en charge thérapeutique.

7. 3.1. Score de CLIP

Sa capacité discriminative a été démontrée par de nombreuses études prospectives et rétrospectives dans des populations italiennes, canadiennes et japonaises. Néanmoins, elle semble plus apte à distinguer les malades à un stade précoce où un traitement curatif est possible (tableau 3) (Dilou et al, 2004).

Tableau 3 : Classification CLIP (Dilou et al, 2004).

| Variable | 0 | 1 | 2 |
|----------------------|------------------------|----------------------------|----------------|
| Classe child-pugh | A | B | C |
| morphologie tumorale | Nodule unique et < 50% | Nodules multiples et < 50% | Massif ou ≥50% |
| AFP(g/L) | <400 | > 400 | |
| Thrombose portale | Non | Oui | |

7. 3.2. La classification de BCLC

La classification BCLC propose un algorithme de traitement (tableau 6) ce qui peut faciliter la décision diagnostique (Tableau 4 et 5) (Dilou et al, 2004).

Tableau 4 : Classification BCLC (Dilou et al, 2004).

| Stade | | Morphologie | Okuda | Fonction hepaticque |
|-------------------|---|--------------------|-------|-----------------------|
| A : stade précoce | | | | |
| A : 1 | 0 | Unique, < 5 cm | I | d'HTP et bilirubine N |
| A : 2 | 0 | Unique, < 5 cm | I | bilirubine N |
| A : 3 | 0 | Unique, < 5 cm | I | Hyperbilirubinémie |
| A : 4 | 0 | 0 3 tumeurs, <3 cm | I-II | Child-Pugh A-B |

| | | | | |
|-----------------------|-----|-----------------------------------|------|----------------|
| B:stade intermédiaire | 0 | Multinodulaire | I-II | Child-Pugh A-B |
| C : stade évolué | 1-2 | Invasion vasculaire Métastases | I-II | Child-Pugh A-B |
| D : stade terminal | 3-4 | Indifférente | III | Child-Pugh C |

Stade A et B : tous les critères doivent être remplis, Stade C et D : un seul critère suffit.

(HTP = hypertension portale).

Tableau 5 : Algorithme de traitement selon le groupe BCLC (Dilou et al, 2004).

| Stade | Intention première | Seconde option |
|-----------------------|--------------------|-------------------------------------------|
| Stade A precoce | Curatif | |
| A1 | | Réssection chirurgicale |
| A2 | | chirurgicale/transplantation ou percutané |
| A3 | | Transplantation/percutané |
| A4 | | Transplantation/percutané |
| Stade B intermédiaire | Palliatif | Chémoembolisation± percutané |
| Stade C avance | Palliatif | Chémoembolisation± percutané |
| Stade D terminal | Symptomatique | Soins de confort |

7.3. Classification TNM

Cette classification ne tient compte que de l'extension tumorale et non de la cirrhose, dont la gravité peut modifier radicalement le pronostic du malade (Tableau 6) (Philétace, 2017).

Tableau 6: Classification TNM des carcinomes hépatocellulaire (Philétace, 2017).

| T | N | M | STADE |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T1a : tumeur unique <2cm avec ou sans invasion vasculaire. T1b : tumeur unique >2cm sans invasion vasculaire. T2 : tumeur unique >2cm avec invasion vasculaire ou tumeur multiples <5cm. T3 : tumeur multiples >5cm | N0 : absence de métastases ganglionnaires régionales N1 : présence de métastases ganglionnaires | M0 : absence de métastase viscérale. M1 : présence de métastase viscérale | Stade 1 : 1A :T1aN0 M0 1B :T1bN0M0 STADE 2 : T2N0M0 STADE 3 : 3A :T3N0M0 |

| | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--|-------------------------------------------------------------------------|
| T4 : tumeurs avec invasion d'une branche veineuse principale (potale ou sus- hépatique) avec invasion direct d'un organe adjacent (incluant de diaphragme) autre que la vésicule biliaire , ou perforant le péritoine viscéral. | régionales | | 3B :T4N0M0 STADE4 : 4A :tout TN1M0 4B : tout TNM1 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--|-------------------------------------------------------------------------|

Tableau 7: Classification TNM des cholangiocarcinomes intrahépatiques (Philétace, 2017).

| T | N | M | STADE |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tis : carcinome in situ (tumeur intra-canalair)e T1a :tumeur unique ≤5cm sans invasion vasculaire. T1b : tumeur unique >5cm sans invasion vasculaire. T2 : tumeur unique avec invasion vasculaire intra hépatique , ou tumeur multiples avec ou sans invasion vasculaire . T3 : tumeur avec perforation du péritoine viscérale. T4 : tumeurs avec invasion des structures extra-hépatique . | N0 : absence de métastases ganglionnaires régionales N1 : présence de métastases ganglionnaires régionales | M0 : absence de métastase viscérale. M1 : présence de métastase viscérale | Stade 1 : 1A :T1aN0 M0 1B :T1bN0M0 SATDE 2 : T2N0M0 STADE 3 : 3A :T3N0M0 3B :T4N0M0 STADE4 : 4 : tout T, tout N M1 |

8. Dépistage

Les tests de dépistage les plus utilisés sont l'image échographique par la technique d'ultrasonographie (US) pour la recherche de nodules, et la mesure du taux sérique d'alpha-fœtoprotéine (AFP). Cette dernière méthode étant peu spécifique et peu sensible, une fréquence de surveillance tous les 6 mois par la technique des ultrasons est donc recommandée (Collier et Sherman, 2012).

9. diagnostic

9.1. Biopsie

A l'heure actuelle, on renonce souvent à faire une biopsie dans un premier temps, la qualité de l'image obtenue par scanner ou IRM étant généralement suffisante pour définir s'il s'agit d'une tumeur du foie ou de métastases (foyers cancéreux secondaires ayant leur origine dans un autre organe). La probabilité qu'elle permette également de juger du caractère bénin ou malin de la tumeur est élevée. En cas de doute, on pratiquera toutefois une biopsie (Bruix et al, 2016).

9.2. Examens de laboratoire

Une prise de sang est effectuée pour déterminer si le taux de marqueur tumoral est supérieur à la normale. Elle permet également de dire dans quelle mesure le bon fonctionnement du foie est limité par la cirrhose: un foie malade ne dégrade par exemple pas correctement la bilirubine ou produit une trop faible quantité de facteurs de coagulation (des éléments importants pour stopper les hémorragies) ou encore trop peu d'albumine. Cette protéine importante est sécrétée par l'organisme; lorsqu'elle n'est pas présente en quantité suffisante, l'apparition d'œdèmes (accumulation d'eau dans les tissus) est possible (Bruix et al, 2016).

9.3. Les techniques d'imagerie médicale

Les techniques d'imagerie médicale permettent de détecter la présence de nodules hépatiques et de déterminer leur taille. En fonction de ces résultats, d'autres méthodes de diagnostic sont à employer afin de confirmer ou non la présence d'un chc. Selon les auteurs, la taille de nodule à considérer varie de 1 à 2 cm.

la détection d'un nodule inférieur à 1 cm doit être suivi par la réalisation d'échographie à intervalle régulier, alors que la détection d'un nodule de taille supérieur à 1 cm nécessite la réalisation d'examens complémentaires afin de confirmer le chc((Bruix et al, 2016).

De même que dans le cas du carcinome hépatocellulaire, le diagnostic du cholangiocarcinome se base principalement sur les techniques d'imagerie (tomodensitométrie [CT scan], imagerie par résonance magnétique [IRM] ou cholangiographie par résonance magnétique [Bili-IRM]). Bien que n'ayant pas prouvé son efficacité, le dépistage peut se réaliser chez les patients atteints de cholangite sclérosante primitive en recherchant la présence de nodules par des examens d'imagerie et en dosant les marqueurs tumoraux (Khan et al, 2012).

Malheureusement, dans les pays en voie de développement, le dépistage est quasi-inexistant et le diagnostic se fait à des stades déjà avancés de la maladie (Eav et al, 2012)

10. Traitement

10.1. Traitement du carcinome hépatocellulaire

10.1.1 Traitements à visée curative

Les méthodes de traitement à visée curative comprennent :

- ❖ **La transplantation hépatique** : constitue la méthode de choix dans le traitement du

carcinome hépatocellulaire, car elle agit sur la tumeur et sa cause.

- ❖ **La résection hépatique** : consiste à enlever chirurgicalement la portion de foie cancéreuse. Elle constitue le traitement de référence des patients sans cirrhose et sans foyers métastatiques.
- ❖ **La destruction percutanée** : est une méthode alternative à la chirurgie. Elle consiste à introduire une aiguille dans la tumeur et à y appliquer un courant électrique interne (par radiofréquence) afin de permettre sa nécrose thermique. Elle a l'avantage de préserver le parenchyme non tumoral (Befeler et al, 2002), (Benassou, 2017).

10.1.2. Traitements à visée palliative

Les méthodes de traitement à visée palliative comprennent :

- la radiothérapie focalisée à dose élevée (conformation et stéréotaxie) ;
- la chimio-embolisation artérielle ;
- les traitements médicamenteux (traitements symptomatiques, thérapies ciblées).

Elles sont principalement indiquées pour les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire à un stade intermédiaire ou avancé (Benassou, 2017).

10.2. Traitement du cholangiocarcinome

Les patients atteints de cholangiocarcinome ont un pronostic défavorable, puisque le taux de survie de ces patients à cinq ans est d'environ 5 à 10%. De plus, les méthodes de traitements sont limitées et la chirurgie représente le seul traitement efficace de la maladie (Khan et al, 2012).

Parmi les thérapies curatives, la résection chirurgicale complète de la tumeur permet d'obtenir des taux de survie à 5 ans de 8 à 44%. L'autre méthode possible est une transplantation hépatique qui reste néanmoins une pratique controversée, et est réservée aux patients ayant un cholangiocarcinome à un stade précoce.

Les méthodes de traitements palliatifs comprennent la radiothérapie, la chimiothérapie, et la pose d'endoprothèse métallique (stent) afin d'effectuer un drainage biliaire (Anderson et al, 2004).

Partie pratique

1. Patients et méthode

1.1. Type et lieu de l'étude

Notre étude épidémiologique, rétrospective et analytique s'est déroulée dans les services d'oncologie et d'anatomopathologie au niveau du centre Hospitalier Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC) pour une période de 2 mois.

1.2. Population de l'étude

Notre étude concerne 34 patients atteints d'un cancer du foie sur une période de 4 ans (2015 à 2018).

2. Méthodologie du travail

2.1. Critères d'inclusion

Nous n'avons inclus dans notre travail que les cas de carcinome hépatocellulaire et cholangiocarcinome intrahépatique .

2.2. Critères d'exclusion

Nous avons donc exclu de notre travail, les autres types de tumeurs primitives du foie.

2.3. Recueil des données

Un recueil de données a été effectué en étudiant les dossiers médicaux des patients. Nous a permis de recueillir des données épidémiologiques, l'expression clinique, les moyens de diagnostiques, les étiologies, le traitement et le profil évolutif.

3. L'analyse statistique

L'analyse statistique s'est basée sur une analyse descriptive à 2 variables, quantitatives et qualitatives. Pour les variables qualitatives, nous avons utilisé des pourcentages ; et pour les variables quantitatives, on a utilisé l'Excel comme logiciel de référence.

4. Etude anatomopathologique

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

4.1. Les étapes de l'examen anatomopathologique

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

4.1.1. Fixation

Afin d'éviter l'autolyse, de précipiter les constituants cellulaires et de les durcir, après ablation le prélèvement est découpé en fines tranches d'épaisseur, est ensuite mis immédiatement dans le formol à 10%. La durée de la fixation dépend de la taille du prélèvement, soit 12 à 24 heures environ.

4.1.2. Enregistrement

Lorsqu'un prélèvement parvient au laboratoire, il est enregistré et il 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.

4.1.3. 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 et la localisation d'un cancer, et il permet de sélectionner les territoires à prélever pour l'étude microscopique : zones lésées, zones d'aspect macroscopique sain et limites d'exérèse.

4.1.4. 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, 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, c'est pourquoi 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 (Figure 9).



Figure 9: Inclusion.

4.1.5 Microtomie

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

4.1.6. Coloration des lames

La coloration la plus utilisée est l'hématéine/éosine/safran (HES). C'est une substance plutôt basique, qui colore les noyaux en violet. 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 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 en verre collée, ou par un film plastique

transparent. Elle est alors prête à être analysée au microscope par un médecin anatomopathologiste (Figure 10).



Figure 10 : Coloration des lames.

4.1.7. 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. Une bonne lecture des lames est indispensable pour un diagnostic précis du stade et de grade de la tumeur.

5. L'immunohistochimie

L'immunohistochimie (IHC), désigne la méthode de localisation des protéines situées dans les cellules d'un tissu. Cette méthode utilise les anticorps pour détecter les antigènes. L'immunohistochimie est généralement employée pour détecter et assurer le suivi des cancers grâce à la détection de tumeurs cancéreuses. Ainsi, de nombreux marqueurs spécifiques ont été découverts pour repérer différents cancers. L'application des anticorps peut se faire de deux manières distinctes : par méthode directe, c'est-à-dire en liant un anticorps conjugué à un marqueur à sa substance cible, ou par méthode indirecte, en incubant l'anticorps primaire dans la substance cible, puis en liant un anticorps secondaire marqué à l'anticorps primaire.

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

5.1. Réalisation des coupes pour 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-lame est placé dans l'étuve à 50 °C pendant 18h.

5.2. Protocole de l'immuno-histochimie

- Mettre le porte lame 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 10 min ;
- Mettre les lames dans la solution de démasquage et les porter au bain marie 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 min 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 (Figure 11).

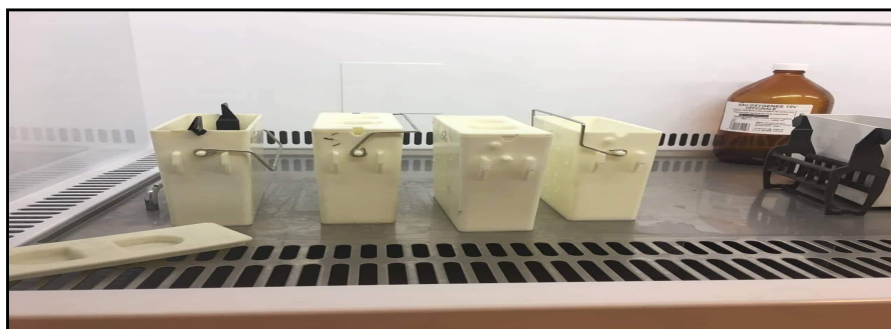


Figure 11: Préparation de la solution TBS (Tris Buffer Salin).

- Entourer chaque échantillon (coupe de tissu) avec du DakoPen (Figure 12).

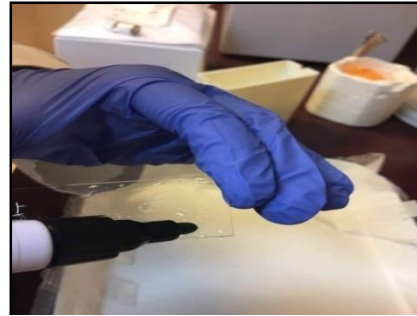
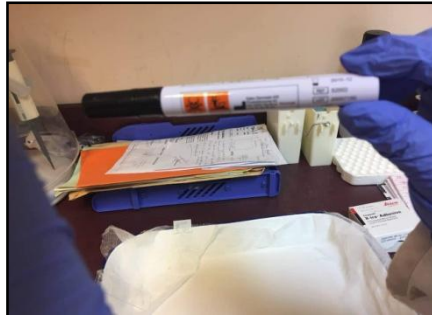


Figure 12: Entourer échantillon avec du DakoPen.

- Préparer un milieu humide pour les lames et les couvrir par un plateau afin de conférer une incubation dans le noir (Figure 13).



Figure 13 : Préparation de milieu humide

***Etape de peroxydation**

- Mettre deux gouttes de peroxydase
- Additionner un inhibiteur de peroxydase H₂O₂ et incuber pendant 10 minutes (Figure 14).



Figure 14: inhibiteur de peroxydase.

- Laver à l'eau distillée pendant 5 minutes ;
- Rincer dans la solution TBS pendant 5 minutes ;
- Additionner la protéine block pendant 5 minutes (Figure 15).

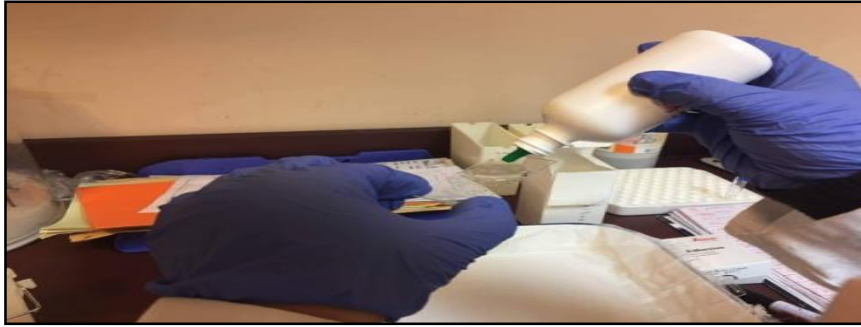


Figure 15 : protéine block

- Laver à l'eau distillée pendant 5min ;
- Rincer dans la solution TBS pendant 5minutes ;
- Additionner l'anticorps primaire (selon l'anticorps (CD20)) et incuber pendant 30minutes (Figure 16).



Figure 16: anticorps primaire.

- Mettre le porte lame dans le TBS pendant 5minutes ;
- Ajouter l'anticorps secondaire (2 gouttes) et incuber pendant 30 minutes (Figure 17).



Figure 17:anticorps secondaire.

- Rincer les lames avec l'eau distillée pendant 5 minutes ;
- Mettre le porte-lame dans le TBS pendant 5 minutes ;
- Additionner le polymère pendant 30 minutes (Figure 18).



Figure 18 : Ajouter le polymère.

- Rincer les lames avec l'eau distillée pendant 5 minutes ;
- Mettre le porte-lame dans le TBS pendant 5 minutes.

***Préparation du DAB (DiAminoBenzidine).**

- 1 ml du DAB dilué pour 50 µl du DAB concentré (Figure 19).

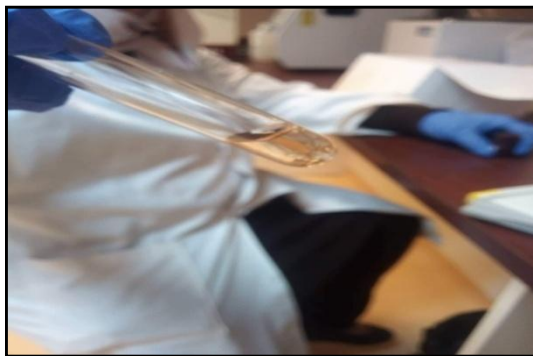


Figure 19: Préparation du DAB.

○ **Étape de révélation**

- Mettre 50µl du DAB et incubé pendant 30 minutes ;
- Mettre le porte-lame dans le TBS pendant 5 minutes (3 fois).

○ **Étape 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.

○ **Étape 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 (Figure 20).



Figure 20: montage

Résultats et discussion

1 Les données épidémiologiques

1.1. L'année

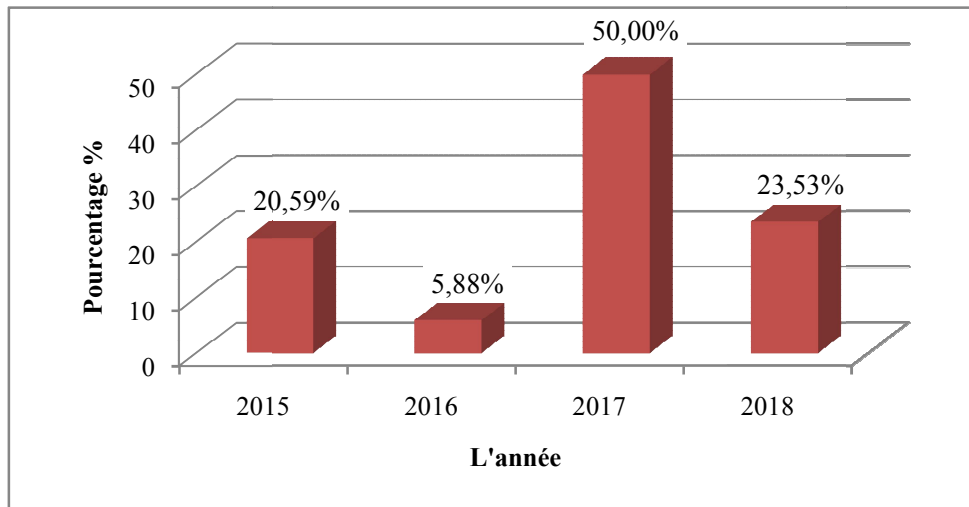


Figure 21: Répartition des patients selon l'année.

L'année 2017 comporte le taux de malades le plus élevé avec 50% des cas, suivi par l'année 2018 avec 23,53%.

1.2. L'âge

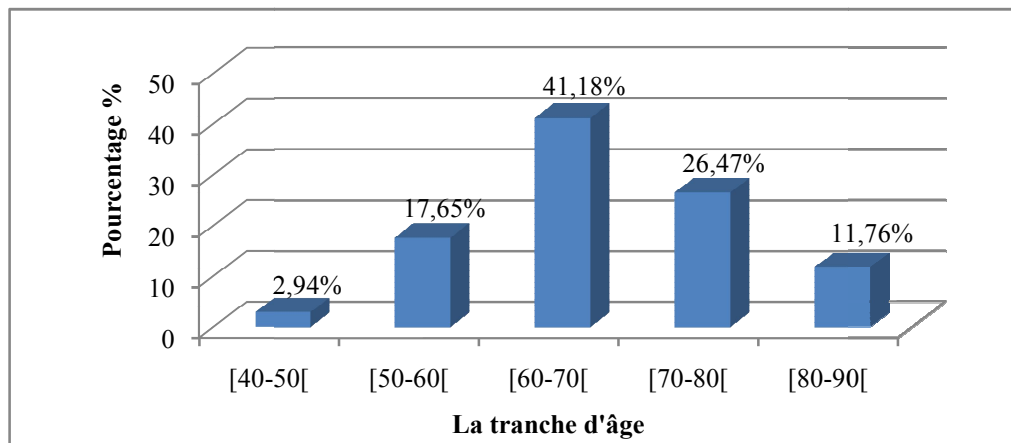


Figure 22 : Répartition des patients selon l'âge.

La tranche d'âge la plus touchée par un cancer du foie se situe entre 60 et 70 ans, soit un pic d'incidence de 41,18%. Ces résultats sont en accord avec l'étude de Hamizi (2018) et celle de Harir (2016) qui constatent que l'âge moyen varie entre 60 et 70ans pour le CHC ; ainsi avec l'étude d'Adèle (2015).

1.3. Le sexe

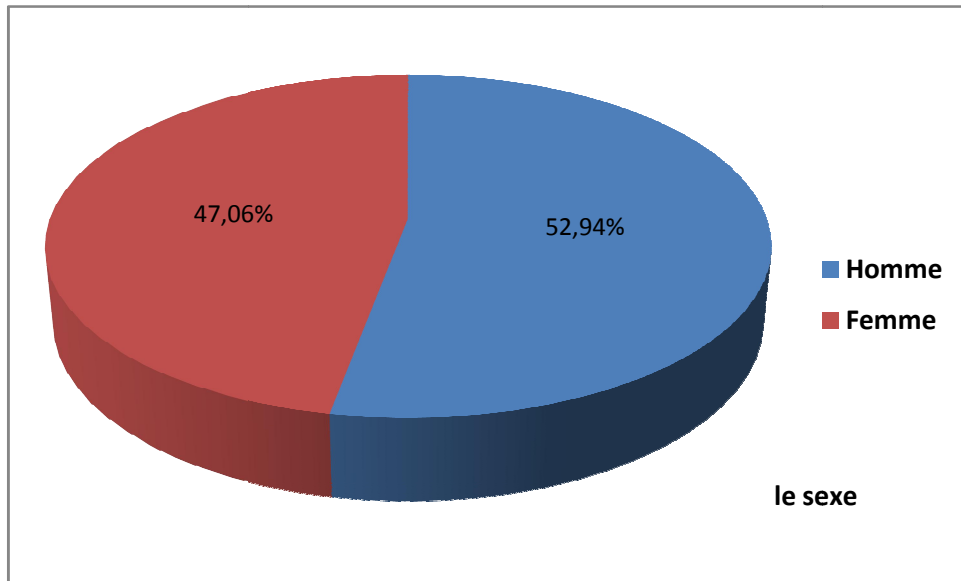


Figure 23: Répartition des patients selon le sexe.

D'après notre étude, on remarque que les hommes sont plus touchés que les femmes avec 52,94%, soit un sex-ratio de 1,12. Nos données vont en parallèle avec l'étude algérienne de Hamizi (2018) démontrant que 87,5% des patients sont des hommes, soit un sex-ratio de 1,17, ainsi que l'étude de Harir (2016) avec un taux de 57% soit un sex-ratio de 1,32. Ce cancer est un peu plus fréquent chez l'homme que chez la femme.

1.4. Origine

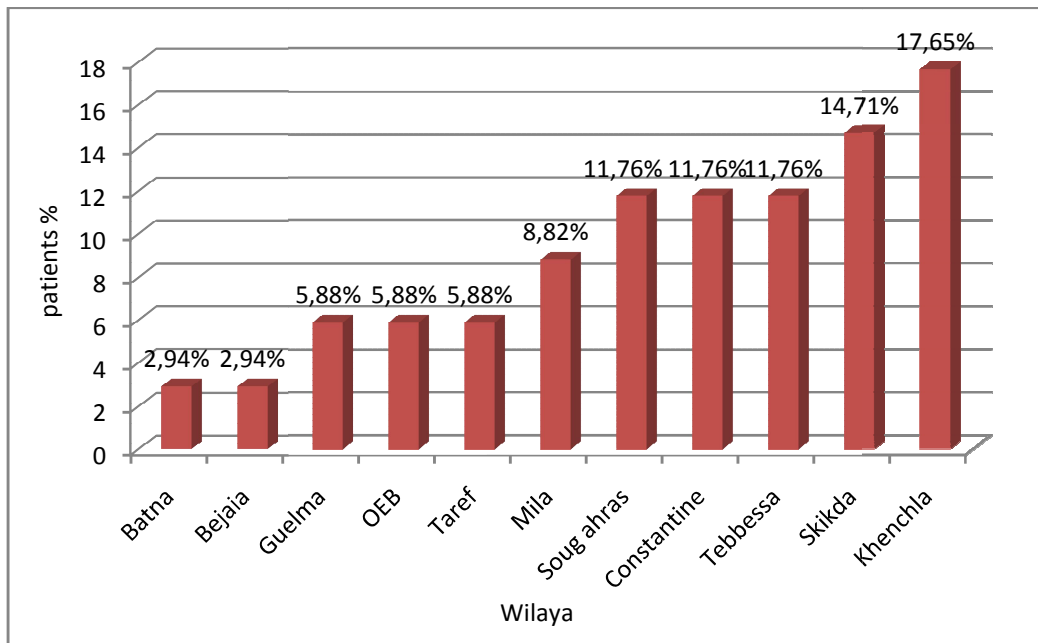


Figure 24: Répartition des patients selon la région de provenance.

La région de kenchla représente le taux le plus élevé par rapport aux autres régions, soit 17.65%, suivi par la wilaya de Skikda avec 14.71%. Selon l'étude de Hamizi (2018), la région de kenchla est connue comme un bassin endémique des hépatites virales de type B et C.

1.5. Le type du cancer

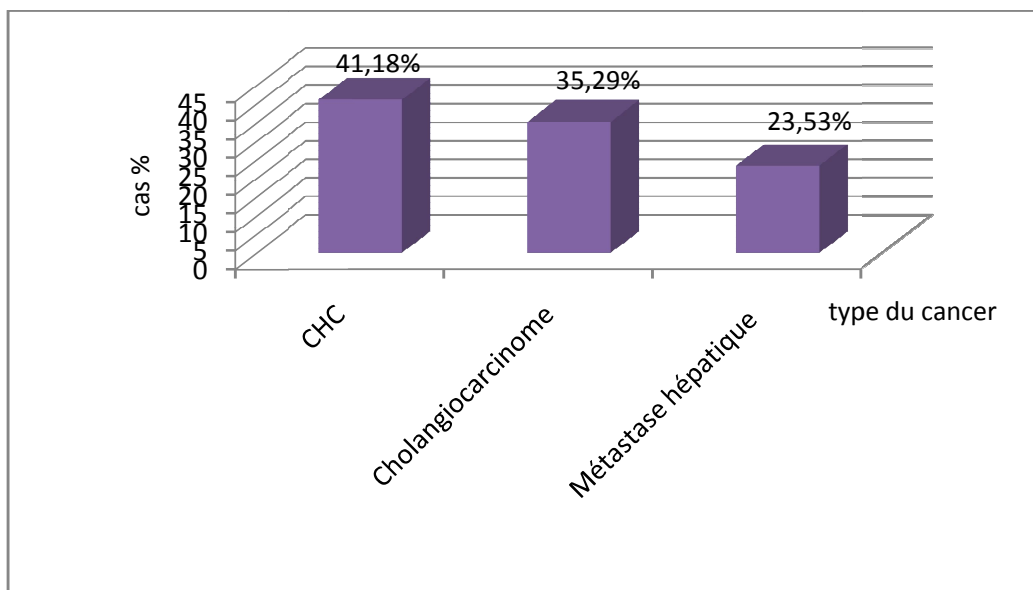


Figure 25 : Répartition selon le type de cancer.

On constate que 41.18% des patients sont touchés par le carcinome hépatocellulaire suivi par le cholangiocarcinome avec 35.29 %. Ces résultats sont en accord avec l'étude de Chasagne (2017) qui a trouvé les pourcentages de 92.4 % pour le CHC et 7.6% pour le Cholangiocarcinome.

Le carcinome hépatocellulaire est la principale tumeur maligne primitive du foie. C'est une complication majeure de la plupart des maladies chroniques du foie, qui survient le plus souvent au stade de cirrhose. Ces dernières années ont été marquées par une forte augmentation de l'incidence et de la mortalité de ce cancer dans les pays industrialisés, par une amélioration importante de la compréhension des mécanismes de la carcinogenèse hépatique et par une profonde modification de la prise en charge des patients, tant au plan diagnostique que thérapeutique.

1.6. Les facteurs de risque

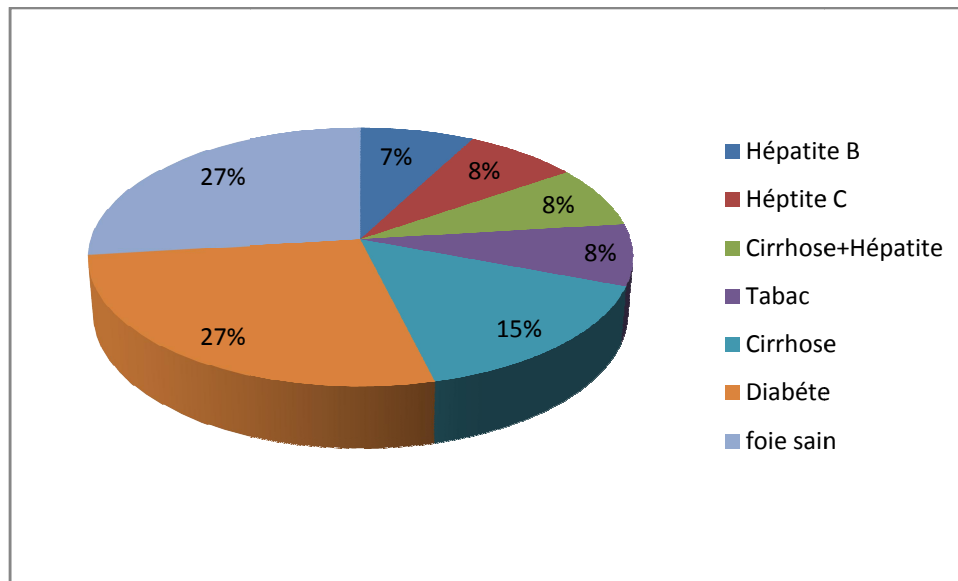


Figure 26: Répartition des patients selon les facteurs de risque.

Dans notre étude 27 % des patients sont diabétiques, 15% présentent une cirrhose et 27 % des cas n'ont aucun facteur de risque. Ces constatations ne sont pas en accord avec l'étude de Chasagne (2017) où 44,3% de la population étaient infectés par le virus de l'hépatite B et 43% par celui de l'hépatite C.

Plusieurs études ont démontrés que le diabète augmentait significativement le risque de développer un cancer. Pour les femmes, le risque est encore plus élevé.

En plus cette pathologie augmente plus le risque de leucémie et de cancers de l'estomac, de la bouche et des reins chez les femmes que chez les hommes. En revanche, les femmes diabétiques ont moins de risque que les hommes de développer un cancer du foie.

Le risque de développer un cancer est maintenant fermement établi, car le nombre de personnes atteintes de diabète a doublé à l'échelle mondiale au cours des 30 dernières années, mais nous avons encore beaucoup à apprendre sur cette maladie.

1.7. Le motif de consultation

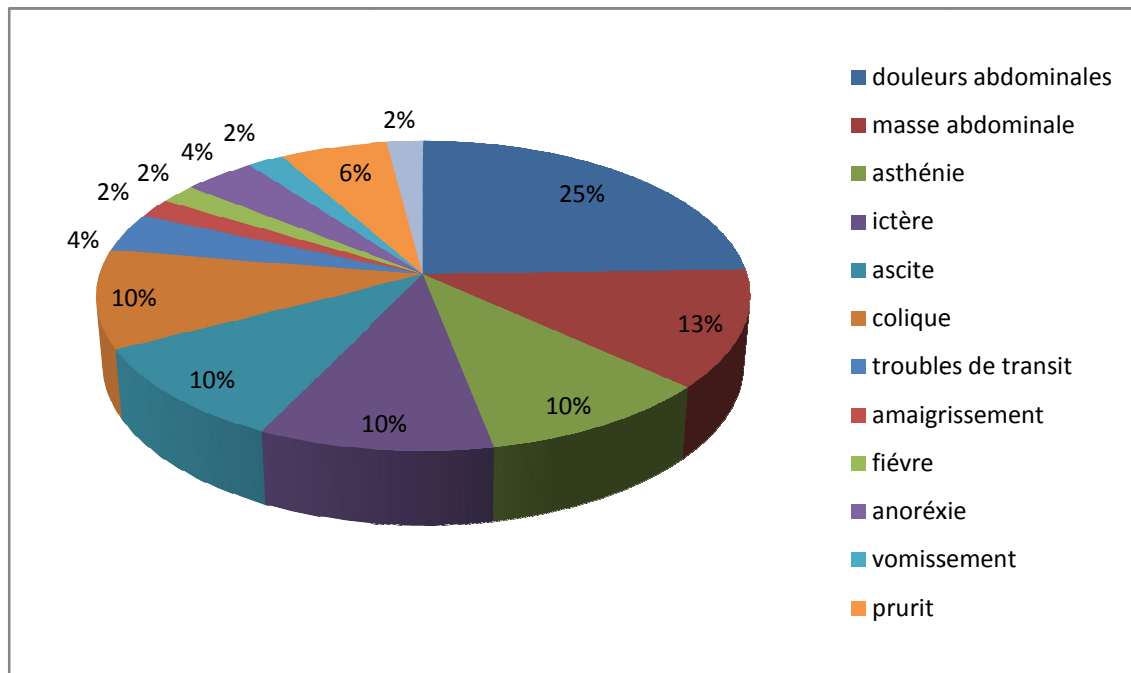


Figure 27: répartition des patients selon leur motif de consultation.

Les motifs de consultation sont variés ; les plus répandus sont les douleurs abdominales (25 %), masse abdominal (13%) et asthénie, ictère, ascite et colique (avec le même pourcentage (10 %)). Nos données sont comparables avec les études de Caumes (2007).

Les douleurs abdominales prédominaient sur l’hypochondre droit. Elles sont chroniques, mais parfois siègent au niveau épigastrique ou diffuse, pour les troubles de transit étaient à type de diarrhées liquidiennes ou constipation et la masse abdominale était ressentit surtout au niveau de l’hypochondre droit, parfois dans l’épigastre.

Il est possible que le cancer du foie ne cause aucun signe ni symptôme aux premiers stades de la maladie. A un stade plus avancé de la maladie, d’autres signes peuvent apparaître : accumulation de liquide faisant gonfler l’abdomen, intensification de la douleur, confusion, tremblements, jaunisse au niveau de la peau et des yeux. Seul un médecin, grâce à des examens, pourra déterminer si ces signes sont relatifs à un cancer, une autre défaillance hépatique ou toute autre maladie.

1.8. La nature de prélèvement

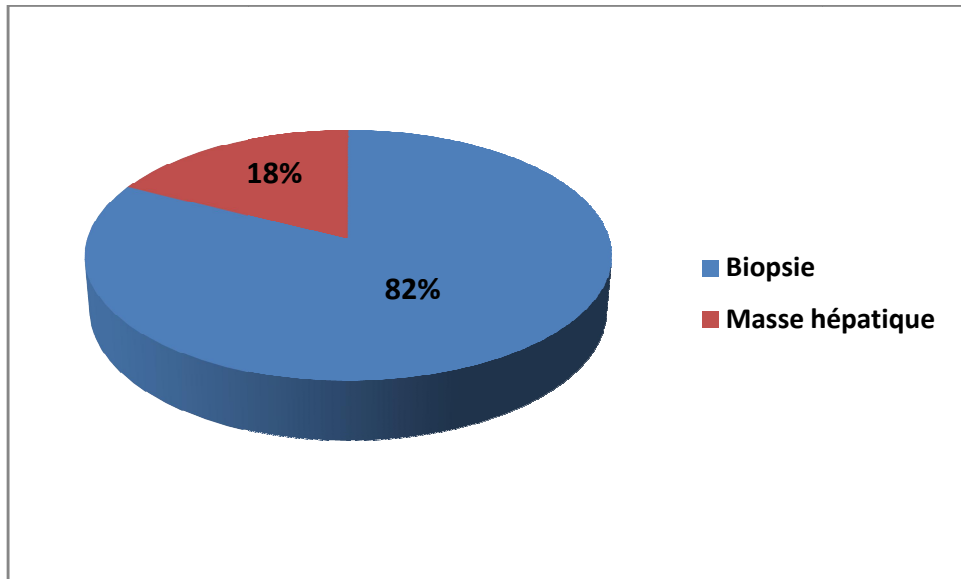


Figure 28 : Répartition des patients selon la nature de prélèvement.

La figure ci-dessus indique que la biopsie hépatique est le prélèvement le plus utilisé, ce qui est en accord avec l'étude d'Aoudad (2017) ; par contre les prélèvements de tissus biologiques comme la biopsie ne furent pas pratiqués selon Chasagne (2017), alors que cette technique constitue pourtant une méthode de référence du diagnostic. La biopsie est utile pour l'évaluation pronostique dans la mesure où le grade de différenciation tumorale est un facteur pronostique du CHC.

1.9. Le marqueur AFP

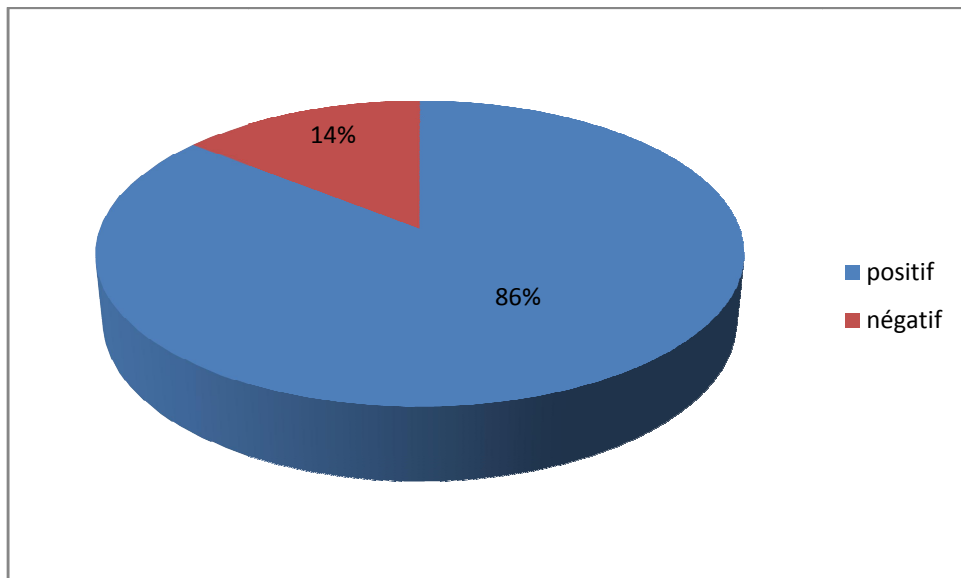


Figure 29: Répartition des patients selon le marqueur AFP.

Dans notre étude, 85,71% des patients avaient un taux d'AFP supérieur à la normale alors que 14,29% présentent AFP négatif, ce qui est en accord avec l'étude de Sehonou (2017), révélant que l'alpha foetoprotéine était significativement élevé avec 70%, et selon Hamizi (2018) tous les patients avaient des taux d'AFP supérieur à la normale.

Sachant que l'AFP est un marqueur de carcinome hépatocellulaire et des tumeurs embryonnaires est n'a de spécificité dans le diagnostic du CHC qu'à un taux très élevé.

1.10. Le type de nodule

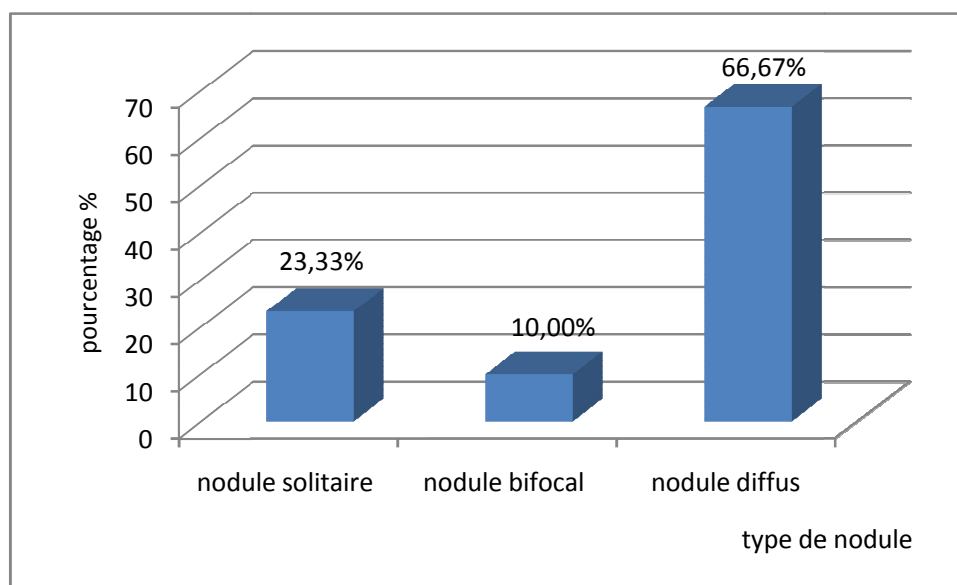


Figure 30: Répartition des patients selon le type de nodule.

Selon les dossiers consultés, 66,67% des patients ont un nodule diffus, 23,33% d'entre eux ont des nodules solitaires et seulement 10% ont des nodules bifocaux. Ces constatations ne sont pas compatibles à l'étude allemande de Kirchner (2010), à cause de ses résultats démontrant que 48% des patients ont un nodule solitaire et 36% d'entre eux ont des nodules diffus, alors que seulement 8% des patients ont des nodules bifocaux.

1.11. Les segments touchés

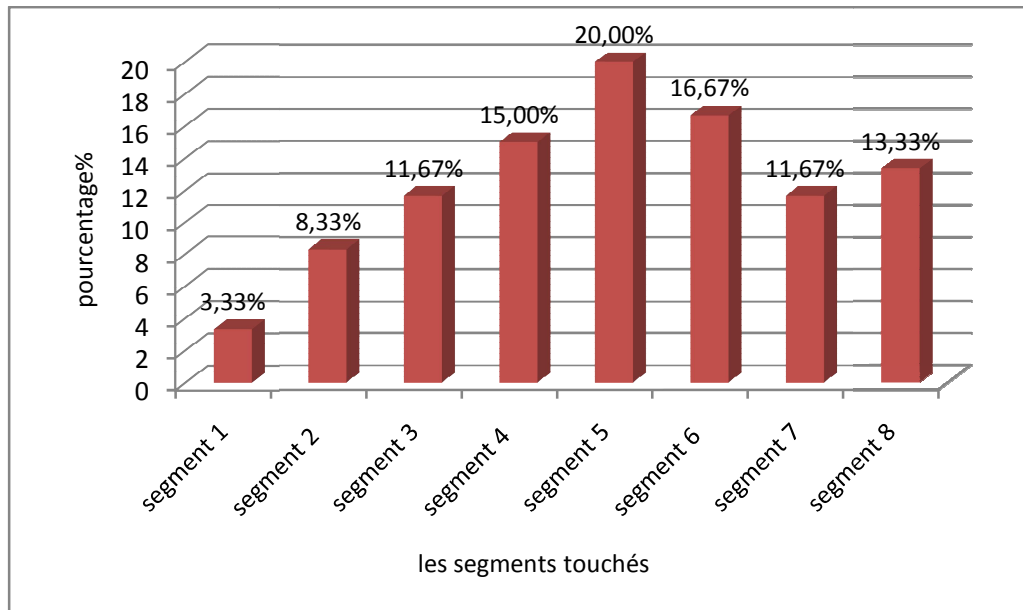


Figure 31: Répartition des patients selon les segments touchés.

Grace aux techniques d'imagerie effectuées des nodules des patients sont constatés au niveau de deux segments hépatique. Ces données convergent avec l'étude allemande de krichner (2010).

1.12. La classification BCLC

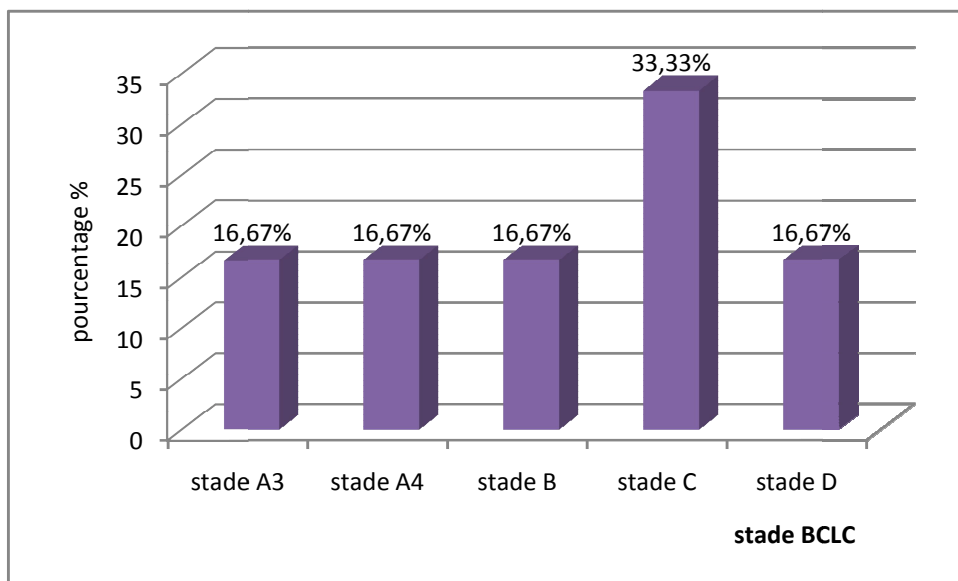


Figure 32 : Répartition des patients selon la classification BCLC.

Selon le stade BCLC, les stades précoces A3 et A4 étaient retrouvés dans 16,67% des cas pour chacun, ainsi que le stade intermédiaire (B). Le stade avancé (C) est majoritaire (33,33%). Nos résultats sont compatibles avec ceux de harriri (2016), dont on trouve que le stade précoce (A) était de 10,72% des cas (n=6/56), le stade intermédiaire (B) de 14,28% des cas (n=8/56), le stade avancé (C) dans 48,22% des cas (n=27/56) et le stade terminal (D) était de 26,78% (n=15/56).

1.13. Le type de traitement

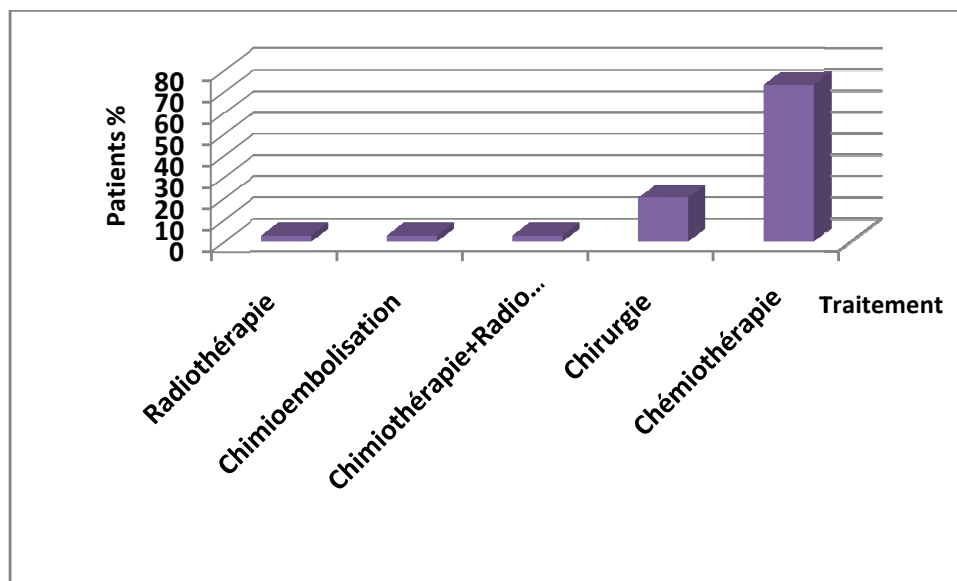


Figure 33: Répartition des patients selon le type de traitement.

A partir des dossiers médicaux des patients atteints d'un cancer du foie, 73,53 % des patients ont bénéficié d'une chimiothérapie et 20,59% d'une résection chirurgicale. Selon Robert (2015), la résection chirurgicale est le traitement le plus utilisé dans le cas du cholangiocarcinome chez 52,3% des patients et la chimiothérapie chez 7,9% seulement.

Le choix du traitement d'un cancer du foie est orienté selon les données recueillies au cours des examens de diagnostic et du bilan d'extension ; ainsi interviennent les caractéristiques et localisations du ou des nodules cancéreux, leur éventuelle extension à d'autres organes (présence de métastases), l'état du reste du foie (cirrhose, hypertension portale) et enfin l'état général du malade. Schématiquement, les traitements de référence sont les suivants :

- pour les cancers de stade A, la transplantation hépatique, la résection chirurgicale de la tumeur ou la destruction percutanée (radiofréquence) ;

- pour les cancers de stade B, la chimioembolisation ;
- pour les cancers de stade C, la chimiothérapie et les thérapies ciblées ;
- pour les cancers de stade D, le traitement palliatif.

1.14. Les marqueurs utilisés en immunohistochimie

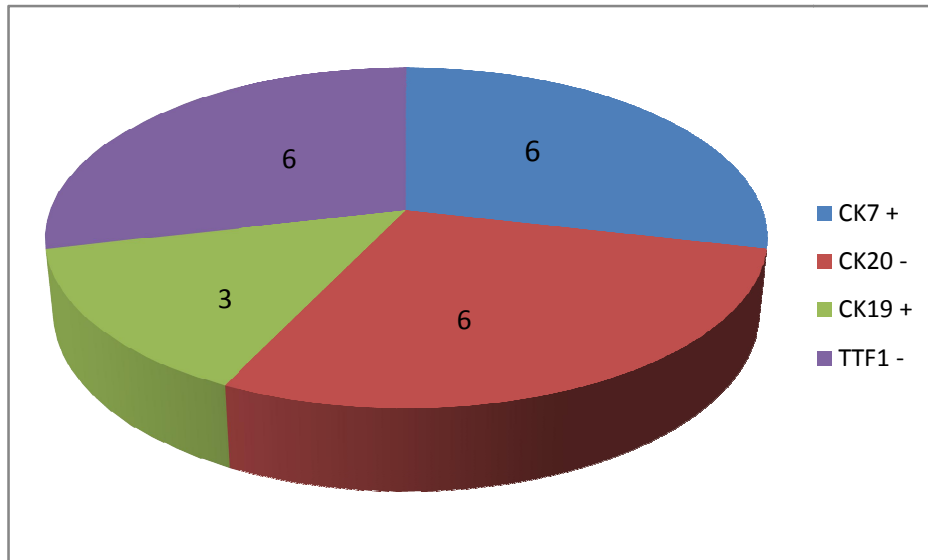


Figure 34: Répartition des patients selon marqueurs utilisés en immunohistochimie.

La figure ci-dessus indique que le CK7 est positif, le TTF1 et le CK 20 sont négatif chez les 6 patients, ainsi le CK19 est positif chez 3 patients pour le cas du cholangiocarcinome.

1.15. Les adénopathies

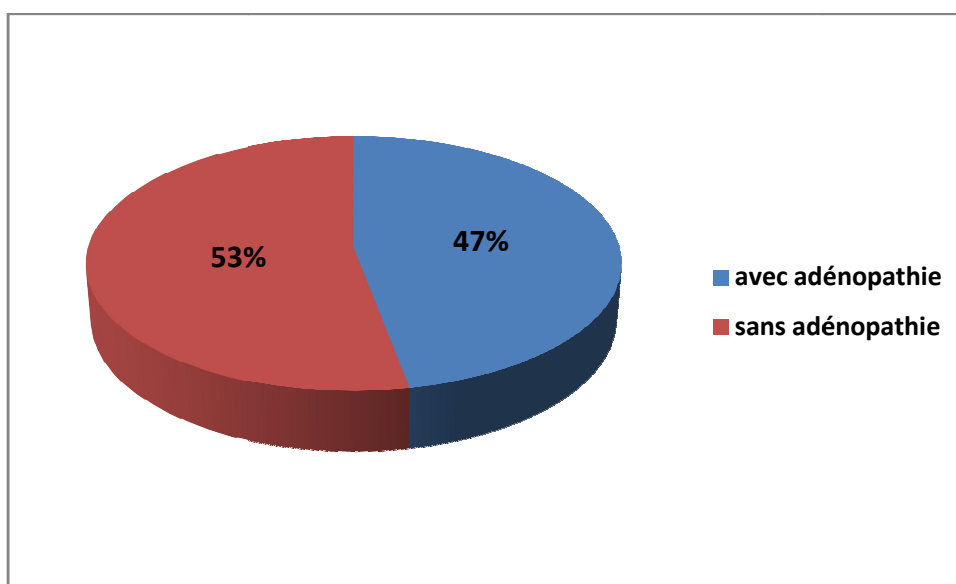


Figure 35: répartition des patients selon les adénopathies.

A partir des 34 dossiers médicaux des patients atteints du cancer du foie, 47 % des patients présentent des adénopathies ce qui en accord avec la littérature.

1.16. Les métastases

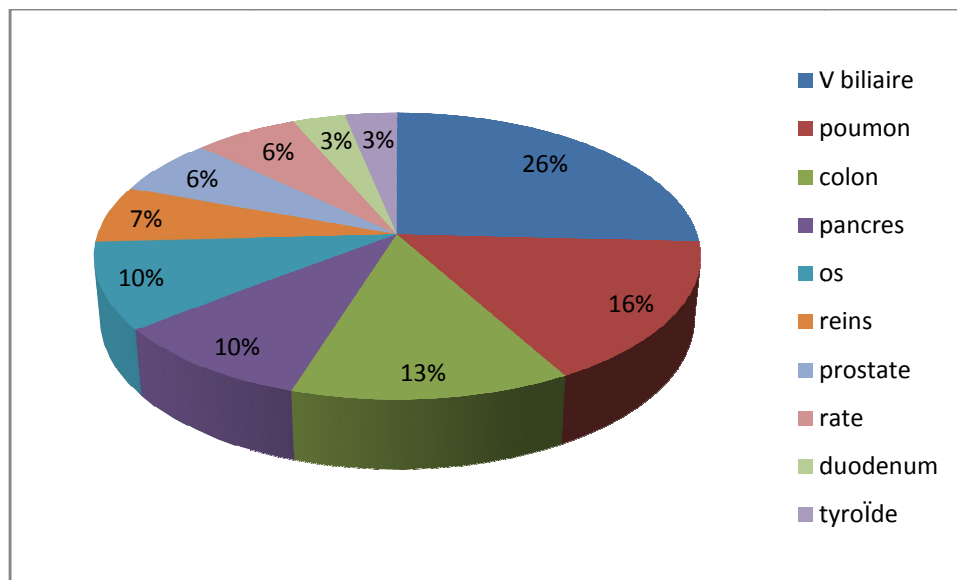


Figure 36: répartition des patients selon Les métastases.

Les métastases hépatiques peuvent envahir différentes localisations et provoquer d'autres cancers. On note en premier le cancer de la vésicule biliaire (26%), suivie par le cancer des poumons (16%) et du colon (13%).

2. Eude histologique

L'étude histologique chez un patient âgé de 24ans consultant pour une chilangite sclérosante primitive, ayant subi une hépatectomie gauche pour suspicion d'un cholangiocarcinome des voies biliaires intra-hépatique a été apprécié macroscopiquement. Une partie de la pièce opératoire est une pièce d'hépatectomie gauche mesurent 14*11*5.5 cm, à surface lisse, bien limitée par une capsule de Glisson régulière. Les tranches de sections réalisées après encrage montrent la présence d'un processus tumorale blanchâtre, multi nodulaire et mal limité de 1.5cm de grand axe, situé à 5cm de la tranche de section chirurgicale. Ce foyer tumoral est adjacent à une voie biliaire intra-hépatique à lumière distendue par un bourgeon tumorale blanchâtre et friable de 3.5*2.7*2.5 cm. Le parenchyme hépatique à distance d'aspect congestif.

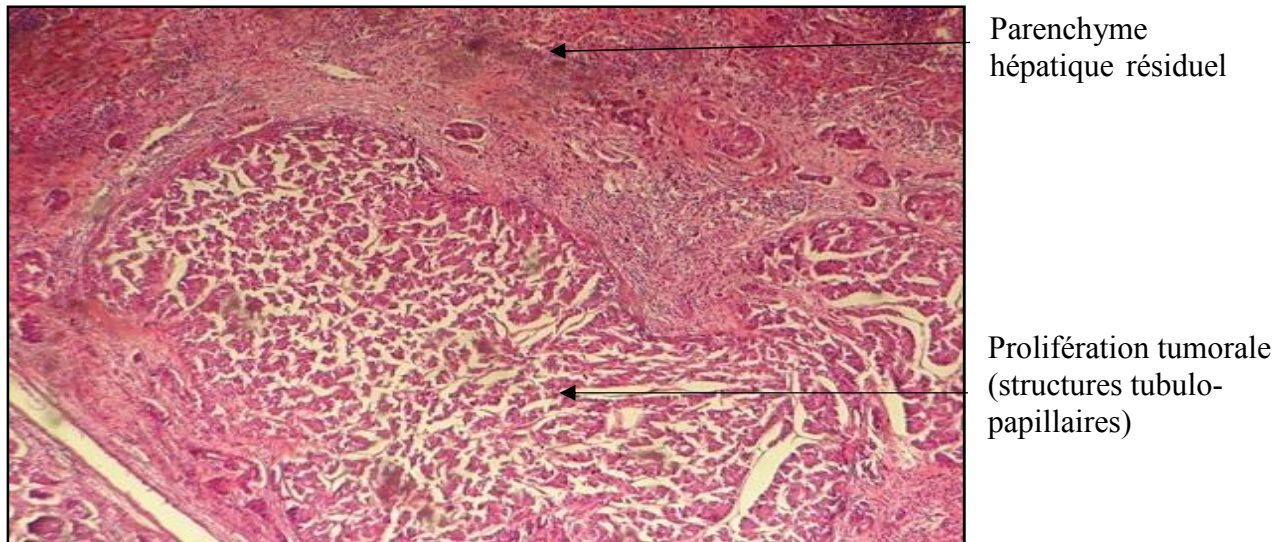
L'examen microscopique des multiples prélèvements effectués objective un canal biliaire intrahépatique distendu par une volumineuse prolifération

tumorale endoluminale partiellement nécrosé, faite de structure tubulo-papillaires de type pancréatico-biliaire envahissant toute l'épaisseur de la paroi biliaire et infiltrant le parenchyme hépatique sur une longueur de 15mm de grand axe , sous forme de nodules tumoraux de taille variable composée de structures glandulaires irrégulière, souvent adossées les une contre les autres, réalisant des masses cribniformes, ainsi que des structures cordonales et des amas de contours irréguliers. Les cellules tumorales sont cubo-cylindrique a cytoplasme éosinophile mal limité et aux noyaux ovalaires, volumineux, vésiculeux et fortement nucléolés, de contours irréguliers avec une anisocaryose marquée et une activité mitotique élevée.

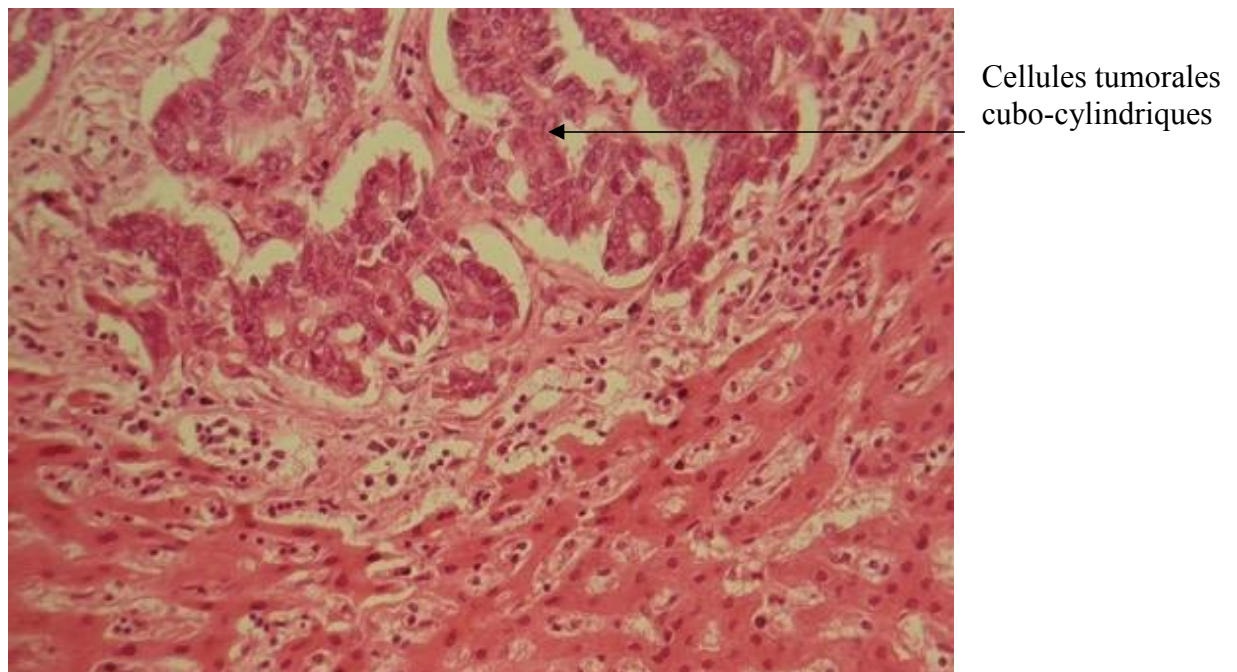
Le stroma tumoral est moyennement abondant fibreux desmoplasique ponctué d'éléments inflammatoires mononuclées. On note la présence de quelques emboles carcinomateux endo-lympatiques sans emboles vasculaires ni engrainements perinerveux. on note également de multiples canaux biliaires de moyen calibre adjacents au processus tumoral sus-dectif , distendus par une prolifération tumorale endoluminale d'architecture tubulo-papillaire composés de cellules tumorales cubo-cylindriques siège de type cyto-nucléaires de haut grade.

Le parenchyme hépatique a distance du foyer tumoral est d'architecture lobulaire ; fait d'espaces portes fibreux et élargie avec de nombreux sept portes, siègent d'un infiltrat inflammatoire mononuclée qui détruit de façon continue et diffuse la lame bordante et s'étendent en intra-lobulaires pour réaliser des ponts nécrotico – inflammatoires perto-portes. Cet infiltrat inflammatoire infiltre l'épithélium des canaux biliaires réalisant des lésions de cholangite et dont certains sont entourés par une fibrose concentrique .IL s'y associe une importante prolifération cholangiolaire au niveau des espaces portes.

Quelques amas nécrotico-inflammatoires et des micro-abcès a PNN sont présents au niveau des lobules hépatiques avec des dépôts de pigments biliaires en intra-hépatocytaire.



A : Cholangiocarcinome bien différencié (G 10X5).



B: Cholangiocarcinome bien différencié (G 10X20)

Figures 38 : Lecture des lames avec coloration HE (avec plusieurs grossissements).

Les Cellules tumorales sont cubo-cylindriques, cytoplasme éosinophile, noyaux ovalaires fortement nucléoles.

Interprétation immuno-histochimie

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

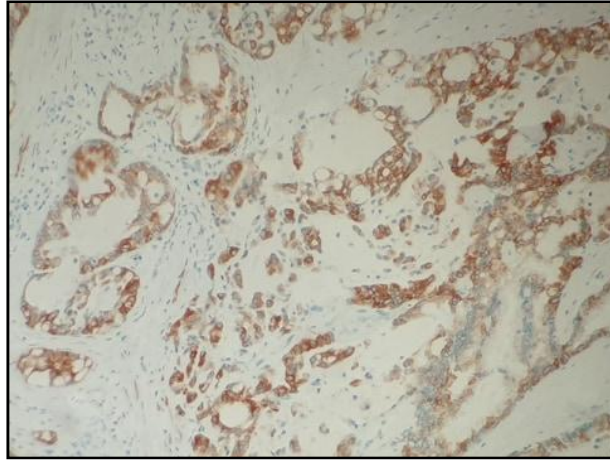


Figure 39 : Les cellules tumorales expriment l'anticorps anti CK7

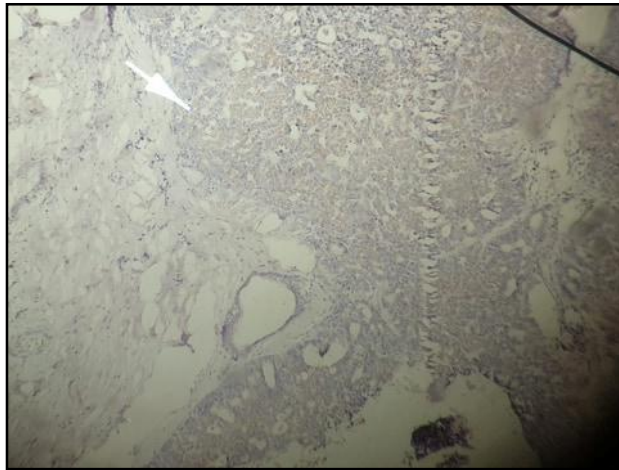


Figure 40: Les cellules tumorales expriment faiblement (40%) l'anticorps anti CK19

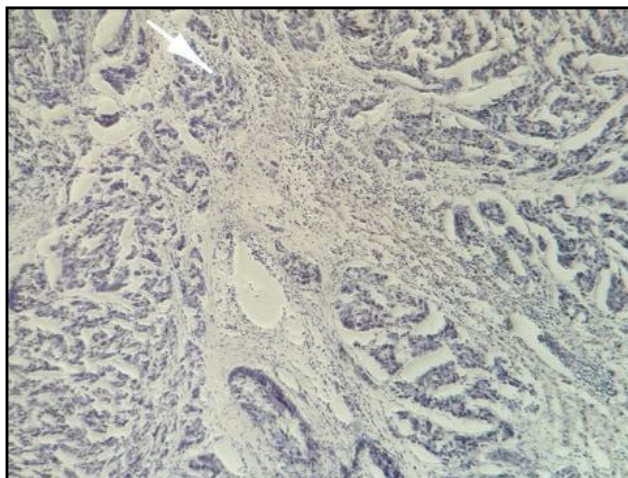


Figure 41: Les cellules tumorales n'expriment pas l'anticorps anti CK20

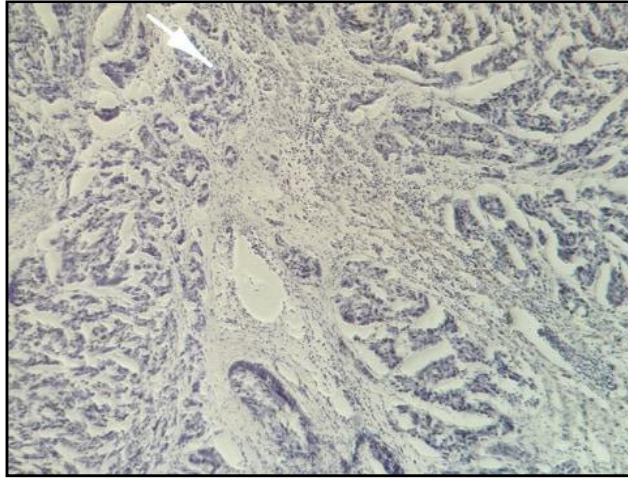


Figure 42: Les cellules tumorales n'expriment pas l'anticorps anti TTF1.

Dans le cas du cholangiocarcinome, les cellules tumorales expriment l'anticorps anti CK 7, légèrement (40%) l'anticorps anti CK 19 et généralement n'expriment pas l'anticorps CK20.

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

Conclusion

Le cancer du foie est le 6ème cancer le plus fréquent et la 2ème cause de décès par cancer dans le monde. C'est une tumeur de pronostic péjoratif pour laquelle l'efficacité du traitement, dépend beaucoup de la précocité du diagnostic.

Nos recherches épidémiologique et anatomopathologique sur le cancer du foie ont mis en évidence l'importance du virus de l'hépatite C comme facteur de risque prédominant de la maladie à l'hôpital militaire Constantine.

Par ailleurs, la méconnaissance des causes du cancer du foie et des modes de transmission des hépatites virales pourrait contribuer à l'augmentation du risque de contamination des patients.

Les traitements dans les formes limités sont représentés par la transplantation hépatique, la résection chirurgicale et les traitements percutanés, dans les formes évoluées, la chimioembolisation semble satisfaisante alors qu'aucune chimiothérapie ou traitement médical n'a fait la preuve de son efficacité.

Actuellement, d'autres traitements médicaux visant les anomalies moléculaires observées au cours du CHC «thérapie ciblée » ont été développés, mais malgré ces progrès le CHC reste encore de mauvais pronostic du fait d'un diagnostic à un stade avancé.

Le vrai traitement du cancer du foie est préventif, reposant sur la prévention de l'alcoolisme chronique, la vaccination contre l'hépatite virale B, ainsi que le dépistage des hépatites virales chroniques et leur traitement.

En perspectives, nous suggérons la mise en place des registres au niveau des hôpitaux comportant toutes les informations nécessaires afin d'avoir une étude épidémiologique complète, car durant notre étude nous avons constaté l'absence de quelques paramètre qui vont nous permettre de mieux comprendre les particularités de cette pathologie.

Références bibliographique

Références bibliographiques

- Abadjian G, 2015. Epathologie. Université St Joseph, Beyrouth, LIBAN.
- Anderson CD, Pinson CW, Berlin, J, Chari RS, 2004. Diagnosis and Treatment of Cholangiocarcinoma. *The Oncologist*, 9: 43-57.
- Aoudad M, 2017. Le carcinome hepatocellulaire : Expérience de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès université sidi mohammed ben abdellah faculte de medecine et de pharmacie fesuniversité.
- Baghriche I, 2004. Atlas d'anatomie humaine. Masson, 3 : 542.
- Befeler AS, Bisceglie AM, 2002. Hepatocellularcarcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology*, 122: 1609-1619.
- Benhamou Y, Erlinger S, 2000. Maladies du foie et des voies biliaires Flammarion, paris, 4.
- Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ, 2011. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat RevGastroenterolHepatol*, 8 (9): 512-522.
- Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R, 2004. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*, 127: 5-16.
- Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A, 2015. Global cancer statistics, 2012. *CA. Cancer J. Clin*, 65: 87–108.
- Bruix J, Reig, M., Sherman, M., 2016. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 150: 835-853.
- Casting D, et Smail A, 1999. Anatomie du foie et des voies biliaires. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Hépatologie* : 12.
- CaumesJL, NousbaumJB, BessaguetC, Faycal J, Robaszkiewicz M, Gouérou H. from June 2002 to May 2003. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Finistère Prospective study.
- Causey whittow academic presss turkie's avian physiology chapitre 5 fonctionel organisation, 5: 5671- 685.
- Chassagne F, 2017. Cancer du foie au Cambodge : état des lieux épidémiologiques, description des médecines traditionnelles utilisées et évaluation d'espèces médicinales

sélectionnées Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier

- Cholet F, Nousbaum JB, Lagarde N, Turlin B, 2005. Tumeurs hépatiques malignes primitives en dehors du carcinome hépatocellulaire, EMC-Hépto-Gastroentérologie, 2 : 19-27.
- Collier and Sherman 1998; Research and Treatment of Cancer. European Association for Study of Liver and European Organisation for 2012.
- Creness M 2012. Physiologie le foie et ses principales fonctions. : 5.
- Cullen JM, 2007. Liver, Biliary System and Exocrine Pancreas. In: Pathologic Basis of Veterinary Disease. St. Louis: Elsevier Mosby, 8: 393-462.
- Deugnier Y, Duvauferrier R, Guyader D, 1990. Carcinome hépatocellulaire : épidémiologie, physiopathologie, pathologie, expression et diagnostic Encycl. Med. Chir. (Paris, France), foie pancréas, 7:16.
- Dilou N, Patouillard B, Audigier JC, 2004. Les classifications de prédiction de survie du carcinome hépatocellulaire Gastroenterol Clin Biol, 28: 359-366.
- El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Rajender Reddy K, 2008. Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma Gastroenterology, 134: 1752-1763.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, and Parkin DM, 2010. Estimates of worldwide burden of cancer 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 127:2893-917.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al, 2015. Cancer incidence and mortality worldwide. Sources, methods and major patterns in Globocan 2012. *Int. J. Cancer*, 136: 359-386.
- Fong Y, Dupuy DE, Feng M, et al, 2015. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 10 (52) : 696-714.
- Germain T, Favelier S, Cercueil JP, Denys A, Krausé D, Guiu B, 2014. La segmentation hépatique : trucs et astuces pratiques. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, 368 : 1-14.
- Hamed MA, Ali SA, 2013. Non-viral factors contributing to hepatocellular carcinoma. *World J. Hepatol*, 5: 311-322.
- Hamizi K, Filali T, Tebbal S, Aouidane S, 2018. Carcinome hépatocellulaire : profil épidémiologique, aspects cliniques, diagnostiques et modalités thérapeutiques. Expérience du centre de radiothérapie de Batna Faculté de Médecine de Batna – Algérie et Centre Anticancéreux Batna – Algérie ; 5:74-77
- Harir N, Zeggai S, Tou A, Yekoru Dj, 2016. Carcinome hépatocellulaire dans l'Ouest Algérien : profil épidémiologiques et clinico-pathologiques. *Laboratoire de*

Microbiologie Moléculaire, Proteomics et Santé, Département de Biologie, Université Djillali Liabes-Sidi Bel Abbes Algérie, 6: 681-685

- Heaton N, Karani J, Pereira SP, Rosenberg WMC, et al, 2012. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut*, 61 : 1657–1669.
- Herdt TH, Sayegh AI, 2013. Secretions of the gastrointestinal tract. In: *Textbook of Veterinary Physiology*, 5 : 2 88-296.
- Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al, 2012. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *British Society of Gastroenterology: an update. Gut*, 61: 1657-1669.
- Kirchner G, KirovskiG, Hebestreit A, Schölmerich J, Schlitt H j et al, 2010. Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Germany. *Int J Clin Exp Med*,3(2):169-179.
- Langman J, Sadler TW, 1991. *Embryologie médicale*. Paris : Masson : 272-4.
- Lepage C, Cottet V, Chauvenet M, Phelip J-M, Bedenne L, Faivre J, et al, 2011. Trends in the incidence and management of biliary tract cancer: a French population-based study. *J Hepatol*, 54 (2) :306-310.
- Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M, 2012. Global burden of cancers attributable to infections in 2008. A review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*, 13: 607-615.
- Mony C, Duclos-Vallée JC, 2014. *Les Fonctions du Foie*. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse.
- Nousbaum JB, Lagarde N, Turlin B, 2005. Tumeurs hépatiques malignes primitives en dehors du carcinome hépatocellulaire, *EMC-Hépatogastroentérologie*, 2 : 19-27.
- Oriana C, Denis C, 2015. *Le Foie et les Voies Biliaires: Anatomie*. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse.
- Rivoire M, 2005. Diagnostiquer une tumeur de foie primitive et secondaire Polycopié nationale de cancerologie.
- Robert A, 2015. Facteurs pronostiques de survie dans les cholangiocarcinomes intrahepatiques. thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en médecine, 22.
- Rouvière H, 1978. *Anatomie humaine. Anatomie du foie*, Paris Masson : 452-458.
- Schraub S, Dufour S, Taisant P, Ra D, Bunda C, 2012. Oncology in Cambodia. *Oncology*, 82: 269-274.
- Sehonou j, dodo lrs, azon-kouanou a, agbodande k.a, zannou dm, hougbe f 2017.

Profil epidemiologique et diagnostique du carcinome hepatocellulaire dans le service de medecine interne du CNHU-HKM de cotonou : 47.

- Stewart, BW, Wild CP, 2014. World Cancer Report 2014. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France.

Résumés

Résumé

Le cancer du foie est le 6ème cancer le plus fréquent et le 2ème plus meurtrier dans le monde.

Cette étude rétrospective, épidémiologique et analytique concerne 34 patients (18 hommes et 16 femmes) de l'Est Algérien atteints d'un cancer du foie, qui s'est déroulée dans le service d'oncologie et d'anatomopathologie au niveau du centre Hospitalier Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC) pendant deux mois.

La tranche d'âge la plus touchée par le cancer du foie se situe entre 60 à 70 ans avec un sexe ratio de 1,12.

Au cours de cette étude, nous avons démontrés que la biopsie hépatique est le prélèvement le plus utilisé ainsi que l'AFP est généralement supérieure à la normale mais n'a de spécificité dans le diagnostic du CHC qu'à un taux très élevé. Dans le cas du cholangiocarcinome généralement l'anticorps anti CK7 est positif, le CK19 est légèrement positif (40%) et le CK 20 est négatif.

Selon le stade BCLC, le stade avancé (C) était retrouvé dans 33.33% des cas. Selon l'imagerie (échographie, IRM ou TDM), un aspect nodulaire est constaté dans la majorité des cas, car 66.67% des patients ont un nodule diffus et 23.33% d'entre eux ont des nodules solitaires et seulement 10% ont des nodules bifocaux

Pour le traitement, 73.53 % des patients atteints d'un cancer du foie ont bénéficié d'une chimiothérapie et 20.59% d'une résection chirurgicale.

Le pronostic vital dépend de l'état de la fonction hépatique. Plus celle-ci est élevée, plus les chances de survies sont hautes.

Le cancer du foie reste cependant une maladie très souvent mortelle. On estime ainsi que 13% des personnes atteintes d'un cancer du foie survivent plus de cinq ans après le diagnostic.

Mot clés : cancer du foie, CHC, cholangiocarcinome, BCLC.

Abstract

Liver cancer is the 6th most common cancer and 2nd deadliest in the world.

This retrospective, epidemiological and analytical study concerns 34 patients (18 men and 16 women) from eastern Algeria suffering from liver cancer which took place in the oncology and pathology departments at the Regional University Military Hospital Center. Constantine (HMRUC) for two months.

The age groupe most affected by liver cancer is between 60 and 70 years old with a sex ratio of 1,12.

In this study, we demonstrated that liver biopsy is the most commonly used sample, and that AFP is usually higher than normal but has specificity in the diagnosis of HCC only at a very high rate. In the case of Cholangiocarcinoma, the anti-CK7 antibody is generally positive, the CK19 is slightly positive (40%) and the CK 20 is negative.

BCLC stage , advanced stage (C) was found in 33.33% of cases.

On imaging (ultrasound, MRI or CT), a nodular appearance is found in the majority of cases, 66.67% of patients have a diffuse nodule and 23.33% of them have solitary nodules and only 10% have bifocal nodules

For treatment, 73.53% of patients with liver cancer received chemotherapy and 20.59% of surgical resection.

The prognosis of liver cancer depends on several factors: the location of the tumor, its characteristics and the stage of the disease. It is important to diagnose the disease as soon as possible. Indeed, the vital prognosis depends on the state of the liver function. The higher it is, the higher the chances of survival.

Liver cancer remains a very often fatal disease. It is estimated that 13% of people with liver cancer survive more than five years after diagnosis.

Keywords: liver cancer, CHC, cholangiocarcinoma, BCLC.

ملخص

يعد سرطان الكبد سادس أكثر أنواع السرطان شيوعاً وأكثرها فتكاً في العالم

تتعلق هذه الدراسة بأثر رجعي والوبائية والتحليلية بـ 34 مريضاً (18 رجلاً و 16 امرأة) من شرق الجزائر يعانون من سرطان الكبد والتي حدثت في أقسام الأورام وعلم الأمراض في المركز الإقليمي للمستشفى الجامعي العسكري. قسنطينة لمدة شهرين (HMRUC)

يكون عادةً أعلى من المعتاد ولكن AFP ي هذه الدراسة ، أوضحنا أن خزعة الكبد هي العينة الأكثر استخداماً ، وأن الـ فقط بمعدل مرتفع للغاية. في حالة سرطان الأوعية الصفراوية ، يكون HCC له خصوصية في تشخيص سرطان الكبد سالباً CK 20 إيجابياً بشكل طفيف (40%) ويكون CK19 موجباً بشكل عام ، ويكون CK7 الجسم المضاد لـ

في 33.33 % من الحالات (C) المرحلة المتقدمة BCLC وفقاً لمرحلة

في التصوير (الموجات فوق الصوتية أو التصوير بالرنين المغناطيسي أو التصوير المقطعي)، تم العثور على مظهر عقدي في غالبية الحالات، لدى 66.67% من المرضى عقيدات منتشرة و 23.33% منهم لديهم عقيدات فردية و 10% فقط لديهم عقيدات ثنائية البؤرة

للعلاج ، تلقى 73.53 % من المرضى الذين يعانون من سرطان الكبد العلاج الكيميائي و 20.59 % من الاستئصال الجراحي.

يعتمد تشخيص سرطان الكبد على عدة عوامل: موقع الورم وخصائصه ومرحلة المرض. من المهم تشخيص المرض في أسرع وقت ممكن. في الواقع، فإن التشخيص الحيوي يعتمد على حالة وظائف الكبد. كلما كان الأمر أعلى، كلما زادت فرص البقاء على قيد الحياة

يظل سرطان الكبد مرضاً مميتاً في كثير من الأحيان. تشير التقديرات إلى أن 13 % من المصابين بسرطان الكبد يعيشون أكثر من خمس سنوات بعد التشخيص

الكلمات المفتاحية: سرطان الكبد، CHC , سرطان الأوعية الصفراوية. BCLC.

Année universitaire : 2018/2019

Présenté par : Cherouat Sara
Bargoug Hala
Cherouana Halima

Etude épidémiologique, anatomopathologique et immunohistochimique
du cancer du foie

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en « Immunologie
moléculaire et cellulaire

Le cancer du foie est le 6ème cancer le plus fréquent et le 2ème plus meurtrier dans le monde.

Notre étude rétrospective, épidémiologique et analytique concerne 34 patients (18 hommes et 16 femmes) de l'Est Algérien atteints d'un cancer du foie, qui s'est déroulée dans le service d'oncologie et d'anatomopathologie au niveau du centre Hospitalier Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC) pendant deux mois.

La tranche d'âge la plus touchée par le cancer du foie se situe entre 60 à 70 ans avec un sexe ratio de 1,12.

Au cours de cette étude, nous avons démontrés que la biopsie hépatique est le prélèvement le plus utilisé ainsi que l'AFP est généralement supérieure à la normale mais n'a de spécificité dans le diagnostic du CHC qu'à un taux très élevé. Dans le cas du cholangiocarcinome généralement l'anticorps anti CK7 est positif, le CK19 est légèrement positif (40%) et le CK 20 est négatif.

Selon le stade BCLC, le stade avancé (C) était retrouvé dans 33.33% des cas. Selon l'imagerie (échographie, IRM ou TDM), un aspect nodulaire est constaté dans la majorité des cas, car 66.67% des patients ont un nodule diffus et 23.33% d'entre eux ont des nodules solitaires et seulement 10% ont des nodules bifocaux

Pour le traitement, 73.53 % des patients atteints d'un cancer du foie ont bénéficié d'une chimiothérapie et 20.59% d'une résection chirurgicale.

Le pronostic vital dépend de l'état de la fonction hépatique. Plus celle-ci est élevée, plus les chances de survies sont hautes.

Le cancer du foie reste cependant une maladie très souvent mortelle. On estime ainsi que 13% des personnes atteintes d'un cancer du foie survivent plus de cinq ans après le diagnostic.

Mot clés : cancer du foie, CHC, cholangiocarcinome, BCLC.

Laboratoire de recherche : laboratoire d'anatomopathologie et service de l'oncologie de l'Hôpital Militaire Régional de Constantine.

Jury d'évaluation :

Président : MESSAOUDI Saber (MAA - UFM Constantine1),

Rapporteur : MECHATI Chahinez (MAA - UFM Constantine1),

Examineur : ARIBI Boutheyna (MCB - UFM Constantine1).

Date de soutenance : 25/07/2019