

Bc.05/2008

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université de Jijel- Faculté des Sciences  
Département de Biologie Cellulaire et  
Moléculaire



## Mémoire



De fin d'études en vue de l'obtention du diplôme d'études supérieures  
en biologie (DES)

**Option: BIOCHIMIE**

# CARCINOMES HEPATOCELLULAIRES ET METASTASES HEPATIQUES

**Devant le jury:**  
**Encadreur: Melle Wided KEBSA**  
**Examineur: Dr Hocine RECHRECHE**

**présenté par:**  
**MEBARKI Zina**  
**SAADAT Tasaadit**  
**KHALED Karima**

**Promotion juin 2008**

# Remerciements

Tout d'abord nous remercions Dieu le tout puissant qui nous a donné du courage pour réaliser ce travail, et la bonne volonté pour réussir dans notre vie éducationnelle et privée.

Nous remercions les plus sincères à notre promiseuse M<sup>lle</sup> Wisad K.E.B.S.A qui a suivie notre travail, pour ses précieux conseils et son aide.

Nos remerciements et notre respect vont à notre examinateur Dr Hocine R.E.T.H.R.E.T.H.E qui a sacrifié de son temps pour examiner et critiquer le contenu de ce mémoire.

Nous remercions aussi l'ensemble des enseignants du département de biologie qui ont suivie notre promotion pendant ces années.

Nous tenons à exprimée nos plus vif remerciements à nos parents , nos frères et nos sœurs, nous adressons nos remerciement les plus chaleureux pour leur soutiens et leurs aides.

Sans oublier d'exprimer nos sincère remerciement pour M<sup>lle</sup> Houda qui nous a tapée ce mémoire et M<sup>lle</sup> Nassiha qui nous a donnée l'aide dont nous avons besoins à l'école du paramédical de Tijel et à nos camarades de promotion pour les bons moments et souvenirs incoubliable que nous avons vécu ensemble.

Karima & Tassâdit & Lina

## LISTE D'ABREVIATION

**AFP:** Alfa foetoprotéine.  
**ACE:** Antigène carcinome embryonnaire  
**LDH:** Lactico déshydrogénase.  
**NSE:** Enlase neurone spécifique  
**PSA:** Antigène Prostatique Spécifique  
**TDM:** Tomodensitométrie  
**IRM:** Imagerie par Résonance Magnétique  
**CHC:** Carcinome hépatocellulaire  
**TNM:** T: tumeur primitive, N: node : ganglion, M: métastases  
**HDL:** Height density lipoprotein  
**DCP:** Decarboxy prothrombine  
**B [a] P:** Benzo[a]pyrènes  
**AFB1:** Aflatoxine B1  
**AFB2:** Aflatoxine B2  
**PC:** Poids corporel  
**LDH:** Lactate . deshydrogenase  
**GPT:** Glutamate Pyruvate transaminase.  
**GOT:** Glutamate oxaloacétate transaminase  
**AND:** Acide desoxy ribo Nucleique  
**GGT:** Gamma – glutamyl- transpeptidase  
**AFU:** Alpha- L- fucosidase  
**AAT:** Alpha- 1- antitrypsine  
**ACmc:** anticorps monoclonaux  
**GPC3:** Protéine glypican-3  
**TH0:** transplantation hépatique orthotopique  
**5FU:** 5- Fluore-uracile  
**VHB:** Hépatite virale B.  
**VHC:** Hépatite virale C  
**HAP:** Hydrocarbure aromatique polycyclique.  
**CYP 450:** Cytochrome P 450  
**AFOL:** Aflatoxicol  
**GST:** Glutathion S Transferase  
**CMA:** Concentration maximal acceptable  
**ARNm:** Acide Ribo Nucleique Messenger  
**MDR1:** Multi Drug Resistance 1 gene  
**AGT:** ADN alkyl transferase  
**HSV-TK:** Virus d'herpes simplex de type 1

## TABLE DES MATIÈRES

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I: Généralités sur la pathologie tumoral et du foie.....</b>	<b>3</b>
I.1. Historique.....	3
I.2. Définition .....	3
I.3. Biologie du cancer.....	3
I.4. La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux.....	4
I.4.1. La cellule cancéreuse.....	4
I.4.2. Le tissu cancéreux.....	4
I.5. Evolution du cancer.....	5
I.5.1. La phase d'initiation.....	6
I.5.2. La phase de promotion.....	6
I.5.3. La phase de progression.....	6
I.5.4. La phase des métastases.....	6
I.6. Classification des tumeurs.....	7
I.6.1. Classification selon l'évolution biologique.....	7
I.6.2. Classification selon l'anatomie pathologique.....	8
I.6.3. Classification selon leur degré de différenciation d'une tumeur.....	8
I.7. Les marqueurs biologiques du cancer.....	8
I.7.1. Principaux marqueurs.....	8
I.7.2. Importance des marqueurs tumoraux.....	9
I.8. diagnostic du cancer.....	10
I.8.1. bilan d'extension.....	10
I.9. Traitement cancérologique.....	11
I.9.1. La chirurgie .....	11
I.9.2. La radiothérapie.....	12
I.9.3. La chimiothérapie.....	12
I.9.4. L'hormonothérapie.....	12
I.9.5. l'immunothérapie.....	14
I.10. foie et pathologie tumoral .....	13
I.10.1. Anatomie et physiologie du foie.....	13
A. Structure et histologie.....	14
I.10.2. Classification des tumeurs hépatiques.....	18
A. Tumeurs bénignes du foie.....	18
B. Tumeurs malignes du foie.....	19
<b>Chapitre II. Carcinome hépatocellulaire.....</b>	<b>21</b>
II.1. Epidémiologie .....	21
II.2. Incidence.....	21
II.3. Les symptômes .....	22
II.4. Les facteurs de risque.....	22
II.4.1. La Cirrhose.....	22
II.4.2. Les Hépatites virales.....	22
II.4.3. Le tabac.....	23
II.5. L'anatomie pathologique .....	23
II.5.1. Sur le plan macroscopique .....	23

# **INTRODUCTION**

Le cancer constitue une menace considérable, ressentie intensément par tous les êtres humains. Il représente la deuxième cause de décès dans les pays occidentaux après les maladies cardio-vasculaire et prend une importance croissante dans la pathologie des pays en voie de développement. Ceci s'explique essentiellement par l'augmentation de diverses modifications apportées à leur environnement traditionnel.

Du point de vue biologique, les cancers sont des amas de cellules provenant tous d'une cellule fondatrice aberrante qui est bien qu'entourés de tissus normal n'est plus intégrer dans l'environnement de ces cellules. On pense généralement que les cancers sont des maladies génétiques des cellules somatique appariassent a la suite d'une séries de mutation qui créent des oncogènes et inactivent des gène suppresseur de"s tumeurs. Le cancer est ainsi une maladie sauvage qui détruit le tissu où elle est née, jette à distance des métastases qui à leur tour, détruisent les tissus lointains, altère les fonctions les plus diverses conduisant à un désordres général.

Plusieurs types de cancers peuvent atteindre différents endroit de notre corps, parmi lesquelles citons le carcinome hépatocellulaire CHC, qui est le plus fréquent des cancers primitif du foie dont il représente plus de 90% des cas (notamment chez les sujets originaire d'Afrique australe ou du sud est Asiatique) il survient le plus souvent sur un foie lésé par l'alcool et les virus de l'hépatite B ou C, en Europe centrale et du nord le virus C et l'alcool sont les principales causes.

Le carcinome hépatocellulaire représente 5% de tous les cancers dans le monde (500000 morts par an). La survie spontanée et de l'ordre de 1 à 6 mois après la découverte de la tumeur. Le CHC est une tumeur rapidement mortelle au stade symptomatique survient avec une incidence élevée dans les populations, il produit des métastases et devenir invasif par la migration de cellules tumorales plus ou moins rapide dans d'autres organes plus souvent dans les poumons et elles peuvent loger dans les nœuds, lymphatiques, les glandes surrénales, les Os, les Reins, le pancréas, l'estomac...etc.

Du fait que sa fréquence plus en plus augmenté de son diagnostic souvent retard, de l'absence d'un dépistage précoce systématisés et de son pronostic encore effroyable chez nos sujet atteints, le cancer du foie représente un véritable problème médico-sociale dans notre pays. Il atteint des chiffres alarment.

Pour toutes ces raisons, notre objectif à travers ce mémoire est d'étudier la problématique suivante: CHC et métastase hépatiques pour avoir une meilleure connaissance des groupes à risque de CHC qui devrait permettre un dépistage moins tardif et donc un traitement plus efficace en attendant que la lutte contre l'alcoolisme est les compagnes de vaccination anti-virale ainsi le diagnostic et traitement précoce des surcharges fassent infléchir la courbe d'incidence actuellement ascendante.

Sachant que la prévention reste le meilleur moyen de diminution de l'incidence de ce cancer, elle doit être primaire visant à élargir la vaccination et la lute contre l'alcoolisme et l'éviction des donneurs du sang infecté par VHC. La prévention doit également être secondaire ayant pour but de dépister précocement le CHC à un stade curable grâce a la mise en évidence de suspectes précancéreux ainsi que la surveillance régulière des patients a risque d'hépatocarcinome a un stade curable.

**CHAPITRE I**  
**GENERALITES SUR LA PATHOLOGIE**  
**TUMORALE ET LE FOIE**

## Chapitre I: Généralités sur la pathologie tumorale et le foie

### I.1. Historique

Le cancer n'est pas une maladie nouvelle car il existe depuis que la vie existe aussi bien chez les plantes que chez les animaux. Tous les animaux de l'insecte à l'homme, si beaucoup de personnes pensent qu'il est un mal récent dont les causes sont liées à la vie moderne, ils se trompent, du fait environ 1000 000 ans avant l'ère chrétienne : on a trouvé des tumeurs osseuses sur les squelettes d'animaux préhistoriques. Aussi le papyrus Ebers (1500 ans avant J.C) montre que le cancer a été connu des Egyptiens à cette époque; des cancers de nasopharynx diagnostiqués sur des momies égyptiennes datant de plus de 2000 ans avant J.C se sont avérés identiques aux cancers de nasopharynx observés actuellement en Afrique (Cabanne et al., 1980).

Au 4<sup>ème</sup> siècle avant J.C, Hippocrate célèbre médecin généraliste de Banlieue donne la 1<sup>ère</sup> définition de ce mal sous le nom de « *carcinos* » (d'où dérive carcinome, carcinologie, carcinogénèse...) qui signifie « crabe » ; les latins le traduiront en cancer. Il avait comparé à un crabe et à ses pinces la tumeur cancéreuse et ses ramifications s'agrippant au tissu atteint, bien que son origine ait été longtemps méconnue. Si le cancer est la maladie du siècle (XX<sup>e</sup> au XXI<sup>e</sup>), c'est parce que sa fréquence augmente et que l'espérance de vie augmente. Aujourd'hui, en France les cancers représentent la 1<sup>ère</sup> cause des décès chez l'homme et la 2<sup>ème</sup> chez la femme, après les affections cardio-vasculaires: Un homme sur trois et une femme sur cinq meurent d'un cancer, soit 140000 morts par an (Cabanne et al., 1980; Maussard., 2005).

### I.2. Définition du cancer

Le corps humain est une harmonie des milliards de milliards de cellules et pour maintenir cet ensemble, la prolifération des cellules est régulée par des programmes génétiquement définies de chaque type cellulaire. Le propre du cancer est de briser cette harmonie biologique et donc une prolifération cellulaire anarchique. Ces cellules dérivées tous d'un même clone et acquises les caractéristiques de se diviser indéfiniment et de former des métastases qui s'accumulent dans le corps pour donner une masse cellulaire appelée tumeur, cette dernière peut être mortelle parce qu'elle entrave les fonctions normales des tissus et des organes du corps (Scotté., 2002., Jean Michel et al., 2007).

### I.3. Biologie du cancer

La transformation néoplasique résulte d'une perturbation de l'homéostasie tissulaire qui est un équilibre fragile entre prolifération qui génère des nouvelles cellules et la différenciation qui conduit la cellule vers la spécialisation irréversible, et leur élimination soit par la sénescence soit par mort cellulaire programmée "apoptose". La rupture de cet équilibre peut être due soit d'une inhibition de l'apoptose ou de la sénescence soit à une accélération de la prolifération cellulaire. Elle conduit à la prolifération incontrôlée des gènes qui contrôlent ces grands processus de la vie de la cellule. Comme nous verrons, les altérations de certains gènes sont la cause de la transformation maligne des cellules ainsi le cancer est une maladie d'ADN. Cette affirmation ne veut pas dire que le lien de cette maladie à l'environnement est faible, au contraire, la plupart des cancers naissent des interactions avec l'environnement (Harris B., 1990., Elrod S., Filder IJ., 2002; William., 2003).

## I.4. La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux

### I.4.1. La cellule cancéreuse

Les cellules cancéreuses sont morphologiquement différentes des cellules normales du tissu d'origine, elles gardent cependant un certain degré de différenciation liés à son tissu d'origine. Ces caractéristiques permettent dans une certaine mesure le diagnostic du cancer ainsi l'identification du tissu atteint (Scotté., 2002).

#### I.4.1. a. Caractéristiques de la cellule cancéreuse

- **Morphologie**

Plusieurs différences morphologiques caractérisent la transformation maligne d'une cellule: Des anomalies de taille (anisocytose) au sein d'un même tissu. Noyaux plus volumineux (parfois multiples) avec un rapport nucléoplasmique élevé. Le noyau est souvent hyperchromatique, son contenu en ADN est plus élevé par suite d'une hyperploïdie. Les nucléoles sont plus nombreux et mieux visibles.

Ces modifications morphologiques sont parfois peu marquées dans une forme débutante ou dans des tumeurs très différenciées; liposarcome. A l'inverse, le diagnostic morphologique est difficile dans les tumeurs très indifférenciées ou anaplasiques, dans ce cas l'identification du tissu d'origine nécessite la recherche des caractéristiques immunogénétiques permettant de rattacher les cellules à une lignée épithéliale mesenchymateuse, lymphoïde ... etc (Scotté., 2002., Filder IJ., 2002., Hanaban. D et Weinberg., 2000).

- **Physiologie**

La cellule cancéreuse est aussi fonctionnellement différente des cellules normales. La synthèse de certaines protéines est modifiée par une répression de certains gènes, ou par une expression d'autres gènes en particulier ceux qui codent pour des protéines de type embryonnaires dans certaines tumeurs testiculaires.

La composition des glycoprotéines et des mucines de membranes est fortement modifiée, ce qui entraîne l'apparition de certains antigènes de surface, des modifications de la perméabilité membranaire, une perte des capacités d'interaction avec les cellules environnantes et avec les matrices extracellulaires ( Scotté., 2002., Kinzler et Vogelstein.,1996).

- **Propriétés de croissance**

En culture, les cellules cancéreuses ont des propriétés de croissance différentes des cellules normales:

**L' immortalisation:** quand on supprime aux cellules normales certains facteurs de croissance apportés par le milieu de culture celle-ci arrête leur cycle cellulaire en phase G1. Les cellules transformées continuent leur division. Il s'agit donc d'une dérégulation du cycle cellulaire (pas d'arrêt en phase G1 ou G0) due à une expression accrue des proto-oncogènes et une diminution des gènes suppresseurs de tumeur et/ ou à une résistance à l'apoptose ( Hrris B., 1990 ., Slanspheld W et Elrod S., 2003).

**La perte d'inhibition de contact :** en culture les cellules transformées continuent de se diviser et "s'empilent" au lieu d'arrêter leur multiplication quand elles sont au contact les unes des autres. Ce qui favorise une pousse désordonnée et la formation de foyers.

Pour qu'il y ait des métastases, il faut tout d'abord qu'il y ait une ségrégation de cellules cancéreuses à partir du nodule cancéreux primitif qu'elle dépend d'une part des cellules tumorales elles même, d'autre part de l'hôte chez lequel se développe le cancer. L'invasion locale de proche en proche se complique d'une invasion générale car ces cellules en migration vont rencontrer des voies de diffusion. Ce sont essentiellement les vaisseaux lymphatiques et sanguins. Il existe d'autre voie comme la voie méningée et la voie canalaire (Larra et al., 1984).

## **I.6. Classification des tumeurs**

Cette classification des tumeurs résulte d'une combinaison de la classification anatomique, histologique et évolutive. Ceci permet de prendre en compte: le siège de la tumeur, le type de la cellule dont est constitué la prolifération tumorale, le degré de différenciation ainsi que les critères morphologiques de bénignité ou de malignité (Scotté., 2002).

### **I.6.1. Classification selon l'évolution biologique**

La classification basée sur le potentiel évolutif des tumeurs est simpliste et sommaire. Elle ne permet pas en effet de rendre compte d'une façon satisfaisante de la grande diversité des proliférations tumorales. Elle se borne à différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes (Yaker., 1985).

#### **A. Les tumeurs bénignes**

Les tumeurs bénignes sont des proliférations néoplasiques constituées d'éléments cellulaires dont l'organisation reproduite généralement avec fidélité à celle du tissu à partir duquel elle se développe. Elles sont d'évolution spontanés, locale et de pronostic favorable à l'exclusion des cas où elles entraînent des complications mécaniques ou métaboliques. Les tumeurs bénignes sont d'une croissance lentes généralement arrondi et enchâssés dans le tissu normal, elle peuvent prendre une forme ovalaire ou polycyclique (Scotté., 2002).

#### **B. Les tumeurs malignes**

Les tumeurs malignes croissent rapidement et sont responsables des troubles pouvant entraîner le décès du malade en l'absence du traitement, ils ont la capacité de donner des métastases. De plus, les tumeurs malignes manifestent souvent une plus grande agressivité locale (envahissement, destruction, récurrence après exérèse) vis-à-vis des tissus du voisinage que les tumeurs bénignes. Parmi les tumeurs malignes, certaines sont dites "*in situ*" parce qu'elles n'ont pas dépassé la membrane basale et peuvent évoluer longtemps pendant une longue période, le traitement de ces lésions prévient l'air évolution qui en l'absence de traitement ce fait souvent vers un cancer *invasif* (Scotté., 2002., Yaker., 1985).

**Tableau 1:** Les critères de distinction entre tumeurs bénignes et tumeurs malignes.

Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes
- Bien limités	- Mal limité
- Encapsulée	- non encapsulé
- Histologiquement semblable au tissu d'origine	- plus ou moins semblable au tissu d'origine (différenciation, différenciation aberrante)
- Cellules régulières	- Cellules irréguliers (cellule cancéreuse)
- Croissance lente	- Croissance rapide
- Refoulement sans destruction des tissus voisins	- Envahissement des tissus voisins
- Pas de récurrence locale après exérèse complète	- Récurrence possible après exérèse supposée totale
- Pas de métastase	- Métastase (s)

### I.6.2. Classification selon l'anatomie pathologique

Elle distingue les leucémies des tumeurs malignes solides: celles-ci peuvent se regrouper en quatre entités selon l'origine du tissu.

#### A. Les carcinomes

Tumeurs plus fréquentes dont le point de départ est un épithélium, malpighien (carcinome épidermoïde). Glandulaire (adénocarcinome). On emploie le terme de carcinome transitionnel ou paramalpighien pour les carcinomes des voies urinaires de cystadénocarcinomes lorsqu'il s'agit du structure canalisée (Scotté., 2002., Yaker., 1985)

#### B. Les Sarcomes

Tumeurs issus des structures mésenchymateuses tel que les os (ostéosarcomes), les muscles (myxosarcome), les cartilages (chondrosarcome), les tissus hématopoïétique (lymphomes myélomes) (Belarbi A., 2007., Scotté., 2002., Yaker., 1985).

#### C. Les tumeurs d'origine neuro- ectoblastique

Intéressent soit le système nerveux central (nuroblastomes, astrocytomes, gliomes malins) soit des tissus d'origine méso-ectodermique (méningiomes, ganglioneuromes, schwannomes) (Scotté., 2002).

#### D. Les dysombryomes

Qui reproduisent des structures embryologiques (choriocarcinomes, néphroblastomes, neuroblastomes, tératocarcinomes) (Scotté., 2002).

### I.6.3. Classification selon leur degré de différenciation d'une tumeur

Il est souvent formulé en terme de "grade" par l'anatomo- pathologiste. Le grade est souvent noté de 1 à 3 du plus faible au plus élevé. Cette co-notation est aussi une indication pronostique, car en règle générale plus le grade est élevé, plus la tumeur est évolutive et agressive (Scotté., 2002).

## I.7. Les marqueurs biologiques du cancer

### I.7.1. Principaux marqueurs

Ce sont des molécules produites par les cellules normales qui se trouvent en faible concentration dans le sang. Dans le cas de cancer la production en est augmentée et le marqueur est retrouvé dans le sang à concentration élevée. Leur intérêt réside dans le suivi thérapeutique ou post-thérapeutique (Bellet., 1998., Scotté., 2002). Les principaux marqueurs utilisables en clinique figurent sur le tableau 1 ci dessous.

**Tableau 2.** Principaux marqueurs tumoraux utilisables en clinique (Scotté., 2002).

Marqueur tumoral circulant	Tumeur associée	Pathologie non tumorale
<b>Protéines onco foetales</b>		
Alpha – foeto protéine (AFP)	Foie , Gonades	Cirrhose, hépatite, tabagisme
Antigène carcinoembryonnaire (ACE)	Sein – ovaire, colon, pancréas	Cirrhose, hépatite, pancréatite, colopathie inflammatoire, tabagisme
<b>Hormones</b>		
Gonado trophine chorionique (B – HCS).	chriocarcinome: gonades	Grossesse
Thyrocalcitonine	Thyroïde (c. médullaire)	
Protéine ectopique: ADH + + +	Poumon	
Catécholamines	Phéochromocytome	
<b>Enzymes</b>		
Phosphatases acides prostatiques	Prostate	Adénome, prostatite
Phosphatases alcalines	Metas foie , poumon, os	
Lactico déshydrogénase (LDH)	Lymphomes	
Enolase neurone spécifique (NSE)	Poumon, neuroblastomes	
<b>Antigènes associés aux tumeurs</b>		
CA 125	Ovaire	Péritonite – grossesse
CA 15 – 3	Sein, ovaire, poumon	
CA – 19-9	Pancréas - colon	Pancréatite, colite, ulcéraive
Antigène prostatique spécifique (PSA)		

## I.7.2. Importance des marqueurs tumoraux

Les marqueurs biologiques du cancer sont utilisés généralement avec quatre objectifs distincts: la conduite du traitement (monitorage), la surveillance de l'évolution clinique après le traitement, la prédiction d'une rechute ou d'une progression indépendamment des effets d'un futur traitement (facteur pronostic) et enfin la prédiction d'une réponse ou d'une résistance à un traitement spécifique (facteur prédictif).

Les marqueurs biologiques du cancer sont utiles dans de rares cas pour le dépistage de cancer chez des sujets asymptomatiques ou pour la détection précoce de tumeur chez des patients symptomatiques (Kerbrat., 2002., D. Bellet., 1998).

### A. Dans le dépistage

Le dépistage d'un cancer consiste à détecter celui-ci avant l'apparition de tout signe clinique on sait aujourd'hui que seuls quatre marqueurs tumoraux peuvent être utiles pour dépister des cancers. Un de ces marqueurs est la calcitonine (C T) pour la détection précoce des cancers médullaires de la thyroïde (une forme rare des cancers thyroïdiens) dans les familles à risque. Ce marqueur est capable de détecter un cancer de moins de 1 mm de diamètre pré de 20 ans avant l'apparition des signes cliniques par exemple adolescent dont l'un des parents a déjà un cancer médullaire de la thyroïde. Les trois autres marqueurs utilisés pour le dépistage sont: l'hormone chorionique gonadotrope (HCG) et sa sous-unité bêta libre (HCG $\beta$ ) pour le dépistage des cancers du placenta chez les femmes à risque (maladie avec une hépatite B ou C ou avec une cirrhose du foie)

Les avis divergent encore sur l'intérêt d'un cinquième marqueur, le PSA, par le dépistage des cancers de la prostate (Kerbrat., 2002., Machiels J.P., 2006)

### B. Dans le diagnostic

Le diagnostic du cancer s'effectue par la biopsie ou la cytologie et non pas par le dosage d'un marqueur tumoral. Néanmoins, lorsqu'un diagnostic du cancer a été posé, il peut contribuer à le préciser. Le dosage des marqueurs tumoraux n'intervient pas donc comme un élément de diagnostic primaire mais comme investigation supplémentaire. (Machiels., J.P., 2006).

On peut utiliser les marqueurs tumoraux dans des cas particuliers: contexte clinique, grosse prostate, cancer testiculaire, lésion osseuse, lésion pulmonaire (Kerbrat., 2002).

### C. Dans le pronostic

La détection précoce du cancer consiste à reconnaître la présence d'un cancer dès que se manifestent des premiers signes cliniques, les mêmes marqueurs précédemment utilisés pour le dépistage peuvent être également utilisés par la détection précoce des cancers. Son intérêt pronostique est :

- Reflet de l'extension tumorale parfois diagnostic d'une extension infra-clinique. (Kerbrat., 2002)
- Reflet de propriété biologique: Les cas où ces marqueurs ont un intérêt pronostique sont par exemple : les cancers testiculaires, les cancers prostatiques: après l'opération le taux de PSA doit être indétectable si non cela signifie qu'il reste des tissus tumoraux (Kerbrat., 2002., Machiels J.P., 2006).

## D. Surveillance au cours du traitement

C'est dans la surveillance d'un traitement anti- néoplasique que le clinicien trouvera le plus grand profit du dosage d'un marqueur tumoral pour autant que le taux soit élevé au départ. La normalisation d'un taux élevé après intervention chirurgicale plaidera pour une résection complète de la tumeur alors que la persistance du taux élevé fera rechercher aux tissus tumoraux résiduels.

Une diminution progressive d'un taux élevé au fur et à mesure des cures de chimiothérapie ou au cours d'une hormonothérapie plaidera pour une réponse objective des lésions métastatiques et incitera à poursuivre ce traitement médical (Machiels JP., 2006 Symman M., 2006).

### I.8. diagnostic du cancer

Le diagnostic du cancer est le résultat d'un ensemble de discipline:

Les données d'interrogatoire, des examens cliniques, examen d'imagerie et des données de laboratoire mais la totalité des cas nécessitent un examen anatomo- pathologique comme une preuve et un bilan d'extension qui est la base d'un classement de patient dans un groupe (Scotté., 2002).

#### I.8.1. bilan d'extension

Le bilan d'extension (clinique radiologique, isotopique, endoscopique, biologique) est orienté et modulé pour le type de cancer. Son histoire naturel, l'âge et le statut de performance de patient ainsi que le traitement envisagé (Harris B., 1990., Elrod S., 2003).

**a. Examen clinique:** on cherche à évaluer

- **L'extension locale:** Site et dimension de lésion, aspect microscopique fixation éventuelle aux organe de voisinage. (Scotté., 2002)

- **L'extraction régional:** Recherche de l'enrichissement ganglionnaire dans l'aire lymphatique drainant le site de la tumeur, en notant le siège des ganglions, leur volume, leur empattement, leur fixité par rapport à la peau, aux muscles à l'axe vasculaire. (Harris Bush; 1990, Susan Elrod ; 2003)

- **L'existence des syndromes para néoplasiques**

- **L'existence de métastases à distance :** Ganglionnaires, cutanée, hépatique, cérébrale.

Les examens para – clinique seront choisis en fonction de site de la tumeur, leur objectif sera expliqué aux spécialistes qu'en auront la charge. (Harris B., 1990., Elrod S., 2003)

**b. Imagerie radiologique**

- **Radiologie conventionnelle**

Elle garde une place malgré le progrès du technique d'imagerie on trouve : la radiothérapie osseuse, mammographie , urographie et lymphographie.

- **Echographie et echo endoscopie**

Cet examen est à demander en 1<sup>er</sup> intention pour une masse abdomino – pelvienne. Il visualise correctement les voies biliaires, le foie, les reins parfois le pancréas et même le péritoine, la prostate par voie endo rectale (Scotté et al., 2002)

- **Le TDM ( Tomo densitométrie)**

Elle permet un bilan d'extension au niveau de la tête, cou , thorax et de l'abdomen après injection du liquide du contraste iodé (Scotté et al., 2002).

- **IRM (Imagerie par résonance magnétique)**

Elle est meilleur par rapport a la TDM elle à supplanté la méthode précédente pour l'évaluation des images cérébrales. Elle est contre indiquée en cas de présence d'un stimulateur Cardiaque ou clips chirurgicaux (Scotté et al., 2002).

- **Examen endoscopique :** Ils sont utiles pour tous les organes creux:

Les branches, le tube digestif, l'utérus ainsi que pour le médiastin (Scotté et al ., 2002).

## **I.9. Traitement cancérologique**

Les différents armes thérapeutique à la disposition de l'équipe médicale sont constitués par la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et immuno.thérapie (yaker., 1985).

### **I.9.1. La chirurgie**

La chirurgie à représenter le premier traitement efficace contre le cancer (Lara., 1984). Elle est en effet la modalité thérapeutique la plus ancien et la mieux connue des traitements des tumeurs solides. C'est aussi encore aujourd'hui la plus radicale puisque une exerce ôte définitivement tout ou une partie de la tumeur (Scotté., 2002). Les radications de la tumeur (traitement curatif) soit la réduction de volume tumorale soit plus modestement le confort du malade pendant sa survie. L'exerce de la tumeur s'avère impossible du fait de sa localisation ou de son extension locale régionale ou général (traitement palliatif) (yaker.,1985).

### **I.9.2. La radiothérapie**

Actuellement la radiothérapie est utilisée dans le traitement d'au moins 50% des cancers (Lara., 1984), elle est la seconde arme après la chirurgie à visé curatrice en cancérologie, elle constitue un traitement qui utilise la propriété qu'on les radiations ionisantes de détruire les cellules tumoraux par la rupture des chaînes d'ADN et d'ARN (yaker., 1985).

On distingue deux modalités:

- La radiothérapie externe qui est la plus fréquemment utilisées l'appareil au rayon x, source de cobalt, accélérateur).

- La curiethérapie au x indications beaucoup plus limités place au contacte de la tumeur des sources radio active (Scotté., 2002)

### **I.9.3. La chimiothérapie**

La chimiothérapie constitue le traitement médicamenteux du cancer (yaker., 1985) elle occupe la première place dans ce traitement et son importance se renforce d' année en année (Lara., 1984), elle à pour but de détruire à l'aide d'agent anti- mitotique les cellules cancéreuses agissant d'une façon sélective sur leur multiplication (Magnol et al., 1983) elle est essentiellement utilisé pour traiter les cancers généralisés que cette généralisation soit

évidente ou potentiel, elle peut être utilisées seul ou avec un autre type du traitement simultanément ou successivement, elle peut chercher à obtenir une rémission (chimiothérapie d'induction) où à consolide cette remissions (chimiothérapie d'entretien ou de maintenance ou de consolidation ) et elle peut être appliquée à un malade présentant une tumeur apparemment localisé mais à haut risque métastatique pour traiter les métastases infra- clinique (chimiothérapie adjuvante) (Lara., 1984., Khyat et al .,1998).

#### **I.9.4. L'hormonothérapie**

Elle recourt à des hormones ou dérivés hormonaux pour influencer le métabolisme de certaines cellules tumorales pourvues par des récepteurs hormonaux d'une sensibilité à leur égard (Lara., 1984).

Elle exerce un effet inhibiteur sur la prolifération tumorale (Scotté., 2002). Elle est utilisée surtout comme traitement palliatif de certains cancers (prostate, sein). L'hormonothérapie a permis non seulement d'arrêter, parfois pendant plusieurs années, l'évolution des tumeurs mais également de provoquer, l'involution tant de la tumeur primitif que de métastase (Yaker., 1985). L'hormonothérapie à un rôle secondaire dans le traitement du cancer de thyroïde, l'ovaire et l'endomètre

On distingue principalement l'hormonothérapie suppressive qui consiste une source de sécrétion hormonale et l'hormonothérapie additive qui consiste à apporter des hormones ou équivalents à des doses très supérieurs aux doses physiologique pour contre carrer l'action des hormones physiologique (androgène, estrogène ) ( Hrris B., 1990).

#### **I.9.5. l'immunothérapie**

L'immunothérapie occupe une place bien définie dans la stratégie cancéreuse (Magnol et al., 1983). Elle constitue un traitement succéptible de compléter la distraction d'une formation tumorale cancéreuse résiduel poste – chimiothérapique (Yaker., 1985) par l'induction d'une réponse immunitaire cytotoxique et spécifique. Les systèmes effecteurs sont des anticorps, et des cellules cytotoxiques (T8) les médiateurs sont des CPA et des cellules (T4) et on peut adjoindre des adjuvants (Scotté., 2002). Elle peut être également associer à des drogues anti- cancéreuses dont elle augmenterait l'efficacité thérapeutique tout en particulier l'effet immunosupresseur de ces drogues. L'immunothérapie peut prendre différents aspects:

- **L'immunothérapie active:** Qui consiste à stimuler le système de défense humanitaire du sujet porteur de la tumeur (Yaker ., 1985).

- **L'immunothérapie passive:** Il s'agit là d'une véritable sérothérapie C à d du transfert passif à l'organisme cancéreux du sérum ou d'anticorps.

- **L'immunothérapie adoptive:** elle consiste l'injection du cellule immuno-compétente du malade en remissions qui ont rejeter leur tumeur (Magnol et al., 1983) au malade porteur d'une tumeur cancéreuse (Yaker .,1985 ., Martin Gove ., 1996).

### **I. 10. Foie et pathologie tumorale**

#### **I.10.1. Anatomie et physiologie du foie**

Le foie est un organe très important aussi bien par la taille que par le rôle qu'il assure au niveau physiologique aux fonctions multiples et complexes de synthèse et de transformation de divers substance (Florian et al., 2005; Nendine., 1986). C'est un organe mou rougeâtre, il a une consistance assez ferme, cependant il est fragile et se laisse

déprimer par les organes voisins (Gardner et al., 1979). Son poids est d'environ 1500g sur le poids du cadavre, chez l'adulte il contient en plus 800 à 900 g du sang et mesure 28 cm dans le sens transversale, 16 d'hauteur et 8 cm d'épaisseur dans la région la plus volumineuse du lobe droit (Gounelle et Laroux., 1998; Marion et al., 2004).

## **A. Structure et histologie**

Le foie est un organe thoraco-abdominal situé entre l'intestin et le cœur, la majeure partie de cette glande est logée sur les profondes coupes diaphragmatiques droite qui sépare le foie du poumon droit et une partie du cœur, il surplombe la partie droite des viscères abdominaux et d'autre auquel les relie d'une part des vaisseaux et d'autre part les voies biliaires qui permettent l'évacuation de la bile vers l'intestin (Florian et al., 2005, Nendine., 1986; Camus M et al., 2008). Elle présente deux faces: une diaphragmatique et l'autre viscérale (Fig 1) (Gardner et al., 1979).

### **A.1. Face viscérale ou inférieure**

La face viscérale du foie est plutôt aplatie. Elle est parcourue par trois sillons antéro-postérieurs et un sillon transversal (Cotin., 1997).

#### **Les sillons antéro-postérieur**

Se distingue en, gauche (antéro-postérieur gauche) étroit, mais il entaille profondément la face inférieure du foie, son extrémité creuse sur le bord antérieur de la glande, une échancrure à laquelle aboutit l'extrémité antérieure du ligament falciforme; et droit (antéro-postérieur droit) comme une large gouttière peu profonde appelé fossette cystique (Cotin et al., 1997).

#### **◆ Le sillon transversal**

Il est encore appelé Hile du foie, il s'entend entre les deux sillons antéro-postérieurs, il est occupé par les organes qui vont au foie ou qui en partent (vaisseaux, nerfs, et voie biliaire) (Cotin et al., 1997). Les trois sillons de la face inférieure du foie découpent sur cette face quatre segments ou lobes: le lobe gauche, lobe droit, lobe carré et le lobe de Spiegel (Gounelle et Laroux., 1998).

### **A. 2. Face diaphragmatique "les bords"**

Elle se distingue par deux bords: Le bord antérieur ou inférieur; très aigu, convexe vers le bas et présente deux échancrures situées à l'extrémité antérieure des sillons de la veine ombilicale et de la fossette cystique (Cotin., 1997). Et le bord postérieur qui passe de droite à gauche, en arrière de l'empreinte surrénale et du sillon de la veine cave puis il croise l'extrémité inférieure du lobe de Spiegel et du sillon d'Arantius (Cotin., 1997).

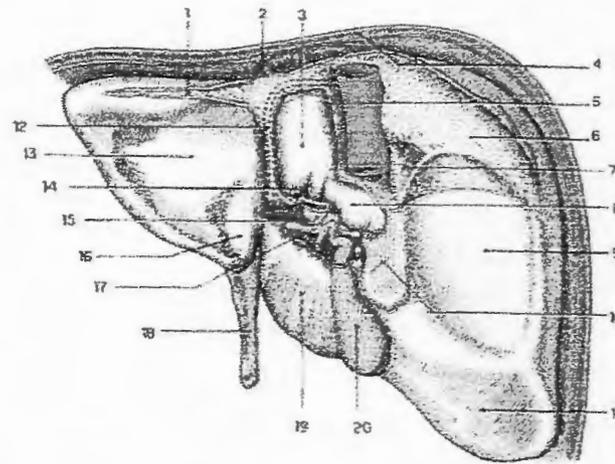


Figure 1: vue postérieure du foie ( Gardner et al., 1979)

- |                                     |                                     |
|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. ligament triangulaire gauche     | 11. Empreinte colique               |
| 2. ligament falciforme              | 12. Sillon d'Arantis                |
| 3. lobe caudé                       | 13. Empreinte gastrique             |
| 4. diaphragme                       | 14. Processus papillaire            |
| 5. veine cave inférieure            | 15. Veine porte et artère hépatique |
| 6. ligament triangulaire droit      | 16. Tubercule omental               |
| 7. empreinte de la surrénale droite | 17. Canal hépatique commun          |
| 8. processus caudé                  | 18. Ligament rond                   |
| 9. empreinte rénale                 | 19. Segment IV                      |
| 10. empreinte duodénale             | 20. Vésicule biliaire               |

En raison de ces fonctions variées il n'est pas étonnant que les constitutions du foie soient complexes, il est organisé en lobules qui représentent l'unité structurale et fonctionnelle du foie (Abrahams., 2006. Florian et al., 2005). Ces lobules comportent trois types d'éléments: les travées de Remak, les capillaires radiés (capillaire sinusoïde) et les canalicules biliaires. (Abraham., 2006 Florian et al., 2005. George et Pawlina., 1999).

#### ◆ Travées de Remak

Les travées de Remak sont des travées cellulaires d'hépatocytes ou cellules parenchymateuses qui représentent environ 70% des cellules hépatiques (Florian et al., 2005). Elles sont polygonales de grande taille au noyau centrale, rond, volumineux et au cytoplasme éosinophile granuleux ( George et Pawlina., 1999).

#### ◆ Capillaires radiés (Capillaires sinusoides)

Ils sont formés d'un endothélium fenestré avec des parois d'environ 100 nm de large et une membrane basale discontinue ou absente (Abraham., 2006; Florian et al., 2005; George et Pawlina., 1999). Le plasma sanguin avec ses macro-molécules et les petites molécules ainsi que les électrolytes peuvent sortir facilement des capillaires pour entrer en contact direct avec les hépatocytes en passant par l'espace de Disse (Florian et al., 2005). Ils sont formés de quatre types de cellules: cellules endothéliales, cellule de Kupffer, cellule perisinusoïde, (ITO) et cellules à granulations (George et Pawlina., 1999).

**Les cellules endothéliales:** Elle diffère des cellules des autres cellules endothéliales vasculaires de l'organisme du fait qu'elles n'ont pas de membrane basale et sont fenestrées.

Elle assurent aux hépatocytes un accès facile au nutriment et aux macromolécules du plasma. Ces cellules interviennent aussi dans le métabolisme des lipoprotéines (Abraham., 2006; George et Pawlina ., 1999).

**Les cellules de Küpffer:** Se sont les macrophages du foie qui dérivent des monocytes et jouent un rôle important dans l'immunité non spécifique (Abraham., 2006; Florian., 2005). Elles assurent la destruction des hématies usées ou anormales et récupèrent l'hémoglobine; elle catabolise l'hémoglobine et libère l'hème dont elle extrait de la bilirubine et du fer (George et Pawlina., 1999).

**Les cellules péri sinusoidales (d'ITO):** Sont des cellules localisés dans l'espace de Disse et interviennent dans le métabolisme de la vitamine A et la synthèse du collagène (Benhamou et al., 2000 ., Florian., 2005). Elles se transforment en fibroblastes en réaction au besoin hépatique, jouant un rôle important dans la fibrose hépatique (Benhamou et al., 2000).

**Les cellules à granulations:** Ce sont des gros lymphocytes granuleux qui agissent comme cellules tueuses naturelles (George et Pawlina., 1999).

#### ◆ Les canalicules biliaires

C'est un canal extra-cellulaire situé entre les membranes plasmiques d'hépatocytes voisin, s'écartent en vis-à-vis pour former le petit canalicul biliaire fermé étroitement par des complexes de jonction; le canalicule biliaire véhicule la bile de façon centrifuge en direction des espaces de Kiénan, il continue par le passage de Hering pour aboutir au canal biliaire (Abraham ., 2006., George et Pawlina., 1999).

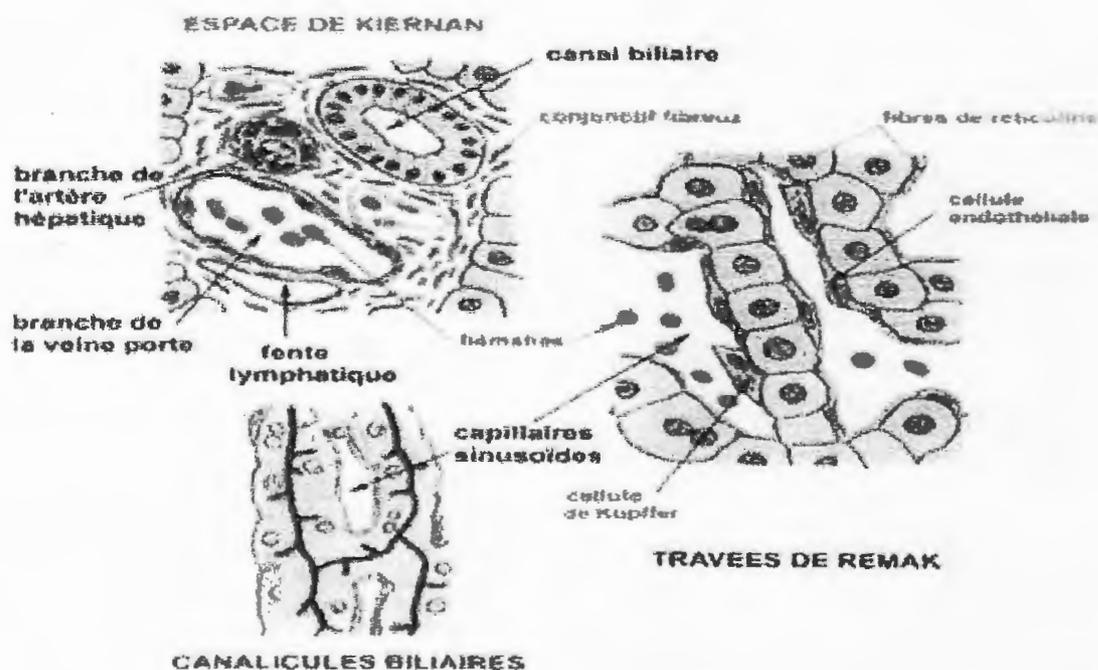


Figure 2: Parenchyme hépatique et espace de Kiernan (George et Pawlina., 1999)



**Figure 3:** Surfaces espace de Diss entre la membrane basale des hépatocytes et des cellules endothéliales et de Kupffer (George et Pawlina., 1999)

## B. La physiologie du foie

Le foie a de nombreuses fonctions importantes pour l'ensemble de l'organisme parmi eux on peut citer la fonction métabolique et la fonction biliaire (Florian., 2005).

### ◆ La fonction métabolique

Les recherches physiologiques ont également mis en évidence l'extraordinaire polyvalence métabolique du tissu hépatique qui joue un rôle dans le métabolisme des glucides, protéines et lipides (Suddarth et Brunner., 1979).

**Le métabolisme du glucide :** Le foie assure à l'ensemble de l'organisme une fourniture continue de glucose ainsi la glycémie se maintient entre 0,7 et 0,9 g/l à jeun. Dans le foie le glucose est rapidement transformés en glycogène ou utilisé pour former les acides gras (Florian., 2005).

**Le métabolisme des lipides :** Le foie synthétise des lipides endogènes qui sont empaquetés sous forme des lipoprotéines, ces dernières transportent les lipides vers la périphérie (Florian., 2005). Une partie est hydrolysé et les AG sont entièrement dégradés en acétyl CoA ce qui fournit l'essentiel de l'énergie du foie (Kruh.,1983).

**Le métabolisme protéique :** Le foie est un site important de la biosynthèse des facteurs de coagulation, certains hormones, et de nombreuses protéines plasmatiques essentiellement l'albumine qui est la protéine majoritaire dans le plasma et qui assure le transport d'un grand nombre de substances, elle est responsable également de la pression oncotique (Cotin., 1997).

### ◆ Les fonctions biliaires

En temps que la glande la plus importante, le foie assure la production de la bile constitué des sels biliaires, pigments biliaires, et du cholestérol. Cette bile joue un rôle important dans la digestion des graisses et dans l'excrétion d'un certain nombre de substances et des déchets (Abraham., 2006; Florian.,2005).

## I.10.2. Classification des tumeurs hépatiques

La classification des tumeurs du foie est basée sur la cellule originale qui devient cancéreuse et sur son évolution soit en tumeurs bénigne (relativement sans danger) soit en tumeurs malignes (cancéreuses et pouvant s'étendre à d'autre partie du corps).

La multitude des cancers retrouvés dans le foie soit primitif c à d trouvent leurs origine dans les cellules du foie soit secondaire. c à d ayant commencés dans un autre endroit du corps, ces cancer secondaires correspondent au cancer métastatique. (Brousse P et al; 2007).

### A. Tumeurs bénignes du foie

#### A. 1. Angiome

La plus connu des tumeurs bénignes du foie. Elle se développe à partir des cellules épithéliales retrouvés chez les femmes dans la grande majorités des cas. Elle est asymptomatique, de découverte fortuite et aucun traitement n'est justifié (Franco et al., 1994; Monge., 2006).

##### ◆ L'hémangiome

C'est une tumeur bénigne qui se développe à partir des cellules endothéliales du sinusoiide hépatique, c'est une tumeur rare et réalisant une variante de l'angiosarcome d'évolution beaucoup plus lente. (Alagille et al., 1978., Monge., 2006).

##### ◆ L'Adénome

C'est une tumeur développée à partir des hépatocytes. Elle comporte un réel risque de saignement à l'intérieur de la tumeur et dans la cavité abdominale. L'adénome est très sensible aux traitements hormonaux et peut régresser lorsque la prise de pilule contraceptive ou de traitement hormonaux chez les femmes est stoppée. Si l'adénome est gros on peut recommander son ablation afin d'éviter d'éventuel saignement (Brunelle F., 1984).

##### ◆ Hyperplasie nodulaire

Il ne s'agit pas en réalité d'une véritable tumeur mais plutôt une transformation de nodule développé à partir des hépatocytes, elle survient surtout chez les femmes (90% des cas) (Monge M., 2006., Buffe D., 1979).

##### ◆ Kyste simple du foie

Cette malformation est très fréquente. Elle est associée à des Kystes rénaux qui peuvent évoluer vers une insuffisance rénale, mais les kyste intra hépatique n'entraînent jamais d'insuffisance hépatique mais ils résultent d'une augmentation du volume qui gêne le fonctionnement et des douleur (Monge M., 2006).

##### ◆ Cystadenoms

Tumeur vraiment symptomatique, la principale complication est la transformation en cytodancarcinome, caractérisé par des kystes hépatiques multiples. L'évolution est rapide et fatale (Franco et al., 1994).

## **B. Tumeurs malignes du foie**

### **B.1. Tumeurs malignes primaires**

#### **◆ Carcinomes hépatocellulaires (CHC)**

C'est la plus fréquente des tumeurs primitives du foie (90%). Cette tumeur hypervasculaire se développe à partir des hépatocytes, elle peut rester longtemps muet et être détecté lors du suivie d'une maladie à haut risque (cirrhose, hépatite chronique) ou d'une autre pathologie digestive (Nendine., 1986; Franco et al., 1994; Monge et al., 2006).

#### **◆ Cholangio carcinomes**

Il représente 10% des cancers primitifs du foie. La tumeur se développe à partir des cellules situées le long des canaux biliaires (Monge., 2006). Les traitements curatifs reposent sur la chirurgie rarement possible en raison de l'extension et du siège de la tumeur (Elias et al., 1994).

#### **◆ Carcinomes Fibrolamellaires**

C'est une forme anatomique particulière a stroma fibreux abondant. Contrairement au CHC habituel, il n'est pas assuré à une cirrhose; il survient chez des sujet jeunes (90% ont environ 25ans) (Franco et al., 1994).

#### **◆ Angiosarcomes**

Ces tumeurs malignes primitives sont développées à partir des cellules conjonctives qui constituent la paroi des vaisseaux et qui apparaissent sur un vaisseau sanguin ou lymphatique (Monge M., 2006). Son développement est favorisé par l'exposition au thorotrast au chlorure et vinyle à l'Arsenic l'évolution est rapide et fatal (Franco et al., 1994).

#### **◆ Cancer des voies biliaires**

C'est une maladie tumorale à évolution lente, parfois développée sur lithiases vésiculaires (calculocancer). Les cancers biliaires concernent essentiellement les voies biliaires extra hépatiques principales qui sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme (Hermanek et al., 2001., Sauteraux., 1998).

### **B.2. Tumeurs secondaires malignes**

#### **◆ Métastases des cancers colorectaux**

Ces cancers sont l'origine la plus fréquente des métastases hépatiques; elles sont responsable de 20 à 50% des décès liés au cancer hépatique. Environ 20% des métastases hépatiques sont synchrone (apparaissent au moment du diagnostic du cancer colorectal) et 80% sont métachrones (apparaissent dans les 2 ans suivant le diagnostic du cancer colorectal (Elias et al., 1994; Franco et al., 1994; Monge M., 2006).

#### **◆ Métastases hépatiques**

Elles proviennent d'un cancer dont l'origine se situe ailleurs dans l'organisme parce que le foie filtre le sang provenant de toutes les parties du corps, il est souvent l'endroit dans lequel les cellules cancéreuses se logent et se développent en nodules métastatiques, un foie hypertrophier par un cancer est souvent le signe avant coureur d'un cancer dans d'autre organe (Bouvenot., 1995., Elias et al., 1994).

**CHAPITRE II**  
**LE CARCINOME HEPATOCELLULAIRE**

## Chapitre II. Carcinome hépatocellulaire

### II.1. Epidémiologie

L'épidémiologie se définit comme l'étude des différents facteurs intervenant dans l'apparition et l'évolution des maladies. En cancérologie, il s'agit d'une discipline essentielle dont les buts sont multiples : aider la recherche clinique et fondamentale, faire bénéficier la population des mesures de dépistage et de prévention et permettre aux états d'établir une planification sanitaire.

Les mécanismes de la cancérogénèse ne sont pas connus mais, comme le montrent les études épidémiologiques, il existerait une lente cascade d'événements aboutissant à la déclaration de la maladie (Gozy., Ec Antoine., Gauderc., 1998).

### II.2. Incidence

L'incidence annuelle mondiale du carcinome hépatocellulaire (CHC) est estimée à environ un million de nouveaux cas (Bisceglie et al., 1988). Avec de très importantes variations géographiques et raciales, cette affection représente donc au niveau du globe, un problème majeur de santé publique (Doll et al., 1970). Son incidence est de 5-35 pour 100.000 habitants en Afrique noire, et en Asie de 2-7,6 pour 100.000 habitants, en Europe et en états unis.

En France, des données précises et valables pour l'ensemble du territoire manquent mais l'on peut estimer à partir des registres de cancer d'Alsace et du Bas-Rhin (Waterhou Sej et al., 1982) que l'incidence annuelle du carcinome Hépatocellulaire, se situe entre 2 et 4/100.000 habitants, c'est-à-dire assez proche de celle des Etats Unis.

L'incidence de CHC est fortement influencées par des facteurs épidémiologique simples, comme l'âge supérieur à 55 ans, le sexe masculin où la gravité de la cirrhose et les virus de l'hépatite B (Munoz et al., 1987).

**Tableau 3.** Présentation clinique et épidémiologique des cancers primitifs du foie en fonction de leurs aires géographique d'incidence (Munoz et al., 1987).

Variable	Forte incidence	Faible incidence
Localisation géographique	Asie, Afrique	Amérique du nord, Europe
Race	Asiatiques, noirs	Caucasiens
Age moyen	Asiatiques 40-50 ans Noirs 20-30 ans	50-60 ans
Symptômes	Evolution rapide	Souvent absent
Cirrhose	60 à 80%	60 à 80 %
Incidences sur cirrhose	Plus de 50%	5 à 10 %
Type de cirrhose	Rôle majeur de l'HBV	Alcool et HBV
Association hépatite B	Plus de 80%	30 à 50%
Présence Ag hépatite B	70 à 90%	30 à 50%
Exposition aflatoxine	Haute	Peu probable
$\alpha$ fœtoprotéine > 400 ng/ml	70 à 85%	30 à 65%

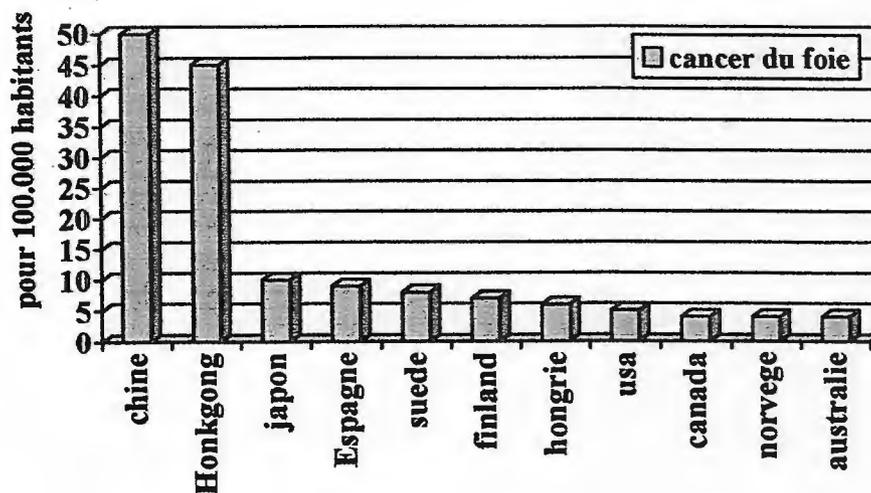


Figure 4. Variation de l'incidence du cancer du foie selon le pays d'origine

### II .3. Les symptômes

La symptomatologie de CHC associe fréquemment une douleur hépatique, malaise général, douleur gastrique, anorexie et perte de poids, une ascite, nausées, vomissement et un ictère ce qui fait une altération de l'état générale (Scotté.F., 2002). La palpation hépatique peut retrouver une hépatomégalie de dureté pierreuse un ou plusieurs nodules douloureux déformant la face antérieure du foie parfois, le CHC peut être révélé par une hémorragie digestive haute sur rupture de varices œsophagienne liée ou non à une thrombose de la veine porte (Scotté., 2002)

### II .4. Les facteurs de risque

#### II .4.1. La Cirrhose

La cirrhose (du grec kippos, roux: terme créé par Laennec qui avait remarqué la couleur rousse du foie cirrhotique) est la conséquence de toute lésion chronique des hépatocytes quelle qu'en soit la cause (Brunner., 2006). La définition de la cirrhose est histologique; c'est une affection irréversible et diffuse du foie caractérisée par une fibrose cicatricielle évolutive ou non qui désorganise l'architecture lobulaire normale: une régénération des hépatocytes qui n'aboutit plus à la reconstitution des lobules normaux, mais à la formation d'amas d'hépatocytes ayant perdu leurs connexions vasculaires et biliaires normales. (Monge M., 2006).

Elle constitue le principal facteur de risque des (CHC). Cette cirrhose peut être secondaire à l'évolution de la maladie alcoolique ou secondaire à l'évolution d'une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) dans au moins 60% des cas (Minier B., 2000). Le risque de survenue d'un carcinome hépatocellulaire en cas de cirrhose est de 2-8% par an (Scotté., 2002).

#### II 4.2. Les Hépatites virales

L'hépatite (de Grec Hépar. Foie) désigne toute inflammation aiguë ou chronique du foie, les formes les plus connues étant des formes virales (note de A-G) mais l'hépatite peut aussi être due à certains médicaments, un trouble du système immunitaire de l'organisme. L'hépatite est dite aiguë lors du contact de l'organisme avec le virus, et chronique

lorsqu'elle persiste au delà de six mois après le début d'infection, l'hépatite peut évoluer ou non vers une forme grave ou fulminante, un cirrhose ou un cancer. L'hépatite grave peut mener à la distorsion du foie et sauf transplantation hépatique au décès. ( Borel JP et al., 1999., Trépo C et al., 2006).

Le rôle carcinogène des virus B et C paraît essentiellement indirecte secondaire au processus de nécrose et de prolifération hépatocytaires, à l'activation des facteurs de croissance, à la sécrétion de cytokines et la production de radicaux libres aboutissant à la constitution d'une cirrhose. Ces processus pourraient permettre ensuite la sélection de nodules de régénération pourront potentiellement évoluer vers un cancer sous l'influence d'autres facteurs (Scottie., 2002).

### II.4.3. Le tabac

Plusieurs études ont démontré une augmentation modérée de l'incidence du CHC chez les fumeurs, le risque persistant après ajustement aux autres facteurs de CHC (âge, sexe, alcool, VHB) (Munoz et al., 1987).

En plus de ces facteurs il y a d'autres facteurs occasionnels comme :

- Virales : Même dans les zones de faible prévalence de la maladie virale, il apparaît au vu d'études épidémiologiques et biologiques, que le (s) virus non A non B pourrait avoir un rôle non négligeable dans le développement du CHC. En effet le nombre de cas de CHC compliquant une hépatopathie chronique à virus non A non B ne cesse d'augmenter.
- Hormones : androgènes, oestrogènes
- Composants chimiques : thorotrast, chlorure de vinylique, benzène, amines aromatiques
- Maladies métaboliques: hémochromatose, galactosémie.
- Toxique : alcool (Okuda et al., 1987)

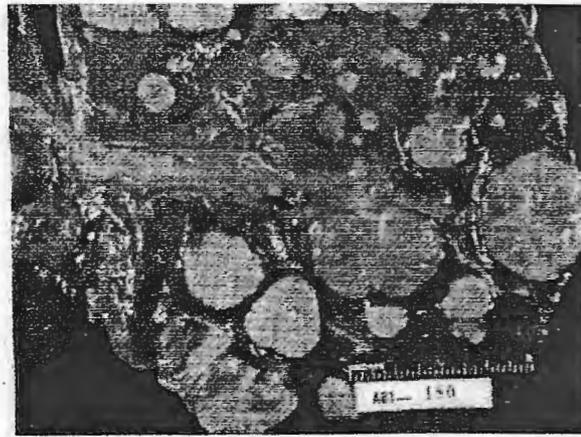
## II.5. L'anatomie pathologique

Les données anatomopathologiques notamment macroscopiques sont d'un apport précieux à la compréhension de la maladie aux plans de sa symptomatologie, de sa diffusion intra et extra hépatique et de ses aspects en imagerie médicale (Deugnie et al., 1987).

### II.5.1. Sur le plan macroscopique

L'examen macroscopique montre, soit une tumeur unique, soit plusieurs tumeurs (est due soit à une origine multifocale, soit à une dissémination dans le foie d'une tumeur initialement unique). Dans certains cas les tumeurs sont encapsulées, et souvent sont polychromes : du fait de la couleur rouge des foyers hémorragiques, de la couleur verte des zones imprégnées de bilirubine, et de la couleur grise des zones de nécrose.

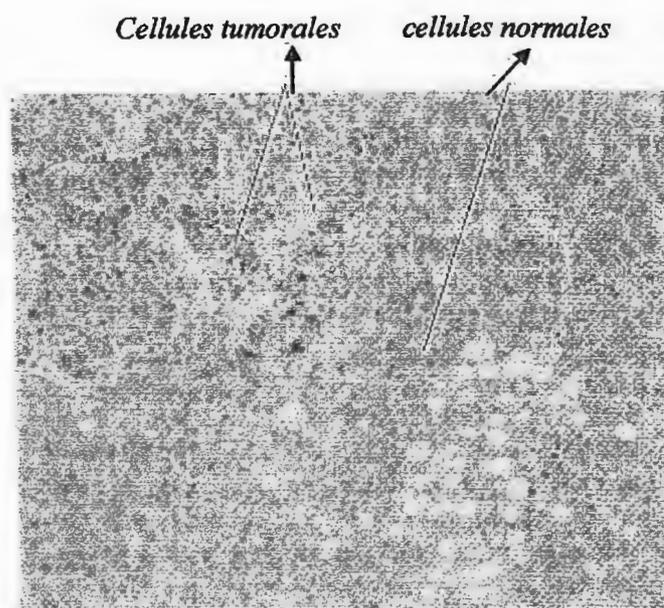
Dans plus de la moitié des cas, il y a une invasion de la lumière de la veine porte intra hépatique. Dans environ 10% des cas, il y a une invasion de la lumière des veines sus-hépatiques et dans 5% des cas il y a une invasion de la lumière des voies biliaires. Le carcinome hépatocellulaire est richement vascularisé par les branches de l'artère hépatique (Carella G et al., 1981).



**Figure 5.** Aspect macroscopique d'un carcinome hépatocellulaire (yaker.,1985).

### II.5.2. Sur le plan microscopique

Dans l'examen microscopique, le degré des anomalies des hépatocytes malins est varié. Parfois, les cellules malignes ressemblent à des hépatocytes normaux, plus souvent les cellules malignes sont anormales, parfois il est difficile d'affirmer leur nature hépatocytaire. Parfois, les hépatocytes malins contiennent les vésicules lipidiques et/ou des pigments biliaires. Les hépatocytes malins sont disposés tantôt en travées irrégulières faites de plusieurs couches de cellules, tantôt en vésicules, tantôt en nappes, ces trois dispositions peuvent être observés en différents points d'une même tumeur (Benhamou et al.,2000).



**Figure 6.** Aspect microscopique d'un carcinome hépatocellulaire (Benhamou et al.,2000).

## II.6. Les produits chimiques induisant le CHC

### II.6.1. Les Aflatoxines

Les Aflatoxines sont des toxines produites par des champignons *Aspergillus flavus* et *Aspergillus parasiticus* qui se trouvent dans les graines de céréales comme le blé, le riz, maïs, soja, et dans les arachides le cacao, les pistaches du fait de la conservation à haute température (entre 25 et 40 c°) avec un degré d'humidité de l'ordre de 80%, et le plus

rarement dans les légumes secs, les fruits tropicaux, et les épices. Elles ont une distribution ubiquitaire mais apparaît particulièrement abondante en Asie et en Afrique.

En 1960, on a identifier les aflatoxines dans les farines de cacahettes, ce composé cyclique est l'un des plus puissants carcinogène chimique connue, ils peuvent s'intercaler dans les acides nucléiques, agissant comme substance mutagène et carcinogène par leur conversion en dérivés instables surtout dans le foie (Franco et al., 1982; Klug W et al., 2006). On a deux structures de base *B1* et *B2*. la plus dangereuse est notamment *B1* qui induise des cancers hépatiques et extra hépatiques chez des nombreux animaux avec une toxicité dose dépendante plus marquée chez le mal que chez la femelle.



Figure 7: Structure d'aflatoxine B1, B2 (Franco et al., 1982)

**A. Métabolisme:** Les aflatoxines subissent un métabolisme hépatique intense selon des réactions de phase I et II.

- **Réactions de phase 1**

Met en jeu les enzymes mono-oxygénases a cytochrome P450s (CYPs). L'activation in vivo de l'AFB1 dans le foie humain se fait par la CYP1A2 dans des réactions d'oxydation formant par hydroxylation l'AFM1 et par époxydation l'AFB1 8,9 époxyde. Dans cette phase deux autres métabolisation enzymatiques de l'AFB1 interviennent: une O-déméthylation pour former l'AFP1 et une réduction de la fonction cétone en C1 (via une NADPH réductase) pour former l'Aflatoxicol (AFOL). Ce métabolisme est corroboré par des études montrant la présence de métabolites AFM1, AFP1, AFQ1 dans les urines d'individus exposés à l'AFB1.

- **Phase 2**

Concerne le devenir de l'ALFB1 8,9 époxyde, ceci inclut la conjugaison de l'ALFB1 8,9 époxyde au glutathion par des glutathion S- transférase (GST), une conjugaison à l'acide glucuronique des métabolites hydroxylés aboutit à la formation de glucurono- conjugués. Ceci inclut aussi l'association de l'AFB1 8,9 époxyde aux acides nucléiques (ADN) et l'intervention dans la synthèse des protéines engendrant la toxicité dont notamment la génotoxicité et la cancérogénicité. Le site de formation d'adduit a l'ADN se situe en position N7 de la guanin (Guyl., 2001).

**B. Les études de toxicité de l'aflatoxine**

Parmi les 4 aflatoxines B1, G1, B2 et G2 seules celles capables de former un pont époxyde (B1, G1) se sont avérées hépto-toxiques et cancérigènes. Ce sont des cancérigènes extrêmement puissants (à partir de 50 ppb) 0,5 mg/kg d'aliment parvient à produire en

quelques mois un cancer du foie chez le rat, ce qui explique que dans les régions d'Afrique où l'arachide représente une part importante d'alimentation, les risque de cancer hépatique sont nettement plus élevés qu'ailleurs. Au Maroc des nombreux cas de cancer du foie ont été relevés chez des porcs nourrit avec des tourteaux d'arachide. en Angleterre, en 1960 une épidémie de 100000 dindons d'élevage industriel par nécrose hépatique.

Les aflatoxines apparaissent dans le lait de vache nourrie avec un tourteau d'arachide contaminé, moins de 24 heures après, et y persiste pendant 4 jours. Il faut donc être très vigilant afin de limiter l'absorption d'aflatoxine en contrôlant la teneur des approvisionnements en provenance de pays chauds. Le danger est d'autant plus grand chez les nourissants qui consommant beaucoup de lait et de produits laitiers, c'est pourquoi, l'UNICEF recommande de ne pas dépasser un taux de  $0,03\mu\text{g/l}$  (30ppb) dans les aliments pour bébés.

D'autre part, en, Belgique, où le contrôle est très sévère, on exige de détruire les importations destinées à l'alimentation du bétail qui contiennent plus de 200 ppb. Certaines études ont même montré que les femmes, en Inde et aux Philippines excrétaient des aflatoxines dans leur lait (Harley J P et al., 2003).

La DL50 des Aflatoxines varie de  $0,3 \text{ mg/Kg}$  pour le caneton à  $9 \text{ mg/Kg}$  pour la souris. L'AFB1 est la plus toxique, suivie par ordre décroissant de toxicité par l'AFM1, l'AFG1, l'AFB2 et l'AFG2, la toxicité aigue généralement entraîne la mort des animaux, qui présentent un foie décoloré et augmente de volume et un ictère avec présence d'ascite (Guy , 2001).

## II .6.2. Les Benzopyrènes

Hydrocarbures aromatiques polycycliques HAP existant dans les combustibles, fossilés et rejetés dans l'atmosphère lors de combustion incomplète, surtout par les moteurs à combustion interne. Il en existe plusieurs isomères, les plus fréquents étant le Benzo (a) pyrènes (*Fig 8*) (Ramade F., 2000). Jusqu' a présent c'est le benzopyrene parmi les composés HAP qui a été le plus étudiés lors des expériences réalisées sur les animaux pour présenter un effet cancérogène. Ils peuvent causer des carcinomes du foie, poumon et des cancer de la peau (Bliefert G et Perraud R., 2007).



*Figure 8. Formules des deux isomères les plus courant du benzo[a]pyrene (Joeken et al ., 2004).*

### A. Métabolisme du Benzo[a]pyrène

L'oxydation initiale est effectuée par une monooxygénase à cytochrome P450 (CYP) cette enzyme microsomiale est présente dans tous les tissus surtout le foie, une autre enzyme est l'époxyde hydrolase qui hydrolyse les époxydes former par CYP450 en dihydrodiol qui sera oxydé à leur tour par une monooxygénase à cytochrome P450 en dihydrodiol époxyde; le BP -7,8- dihydrodiol -9, 10 époxyde. Ce dernier est le métabolite le plus réactif qui se fixe sur les macromolécules essentiellement l'ADN formant ainsi des adduits à ADN qui se trouvent en quantités très élevés dans le foie induisant des tumeurs hépatiques (Fig 8) (Joeken et al., 2004).

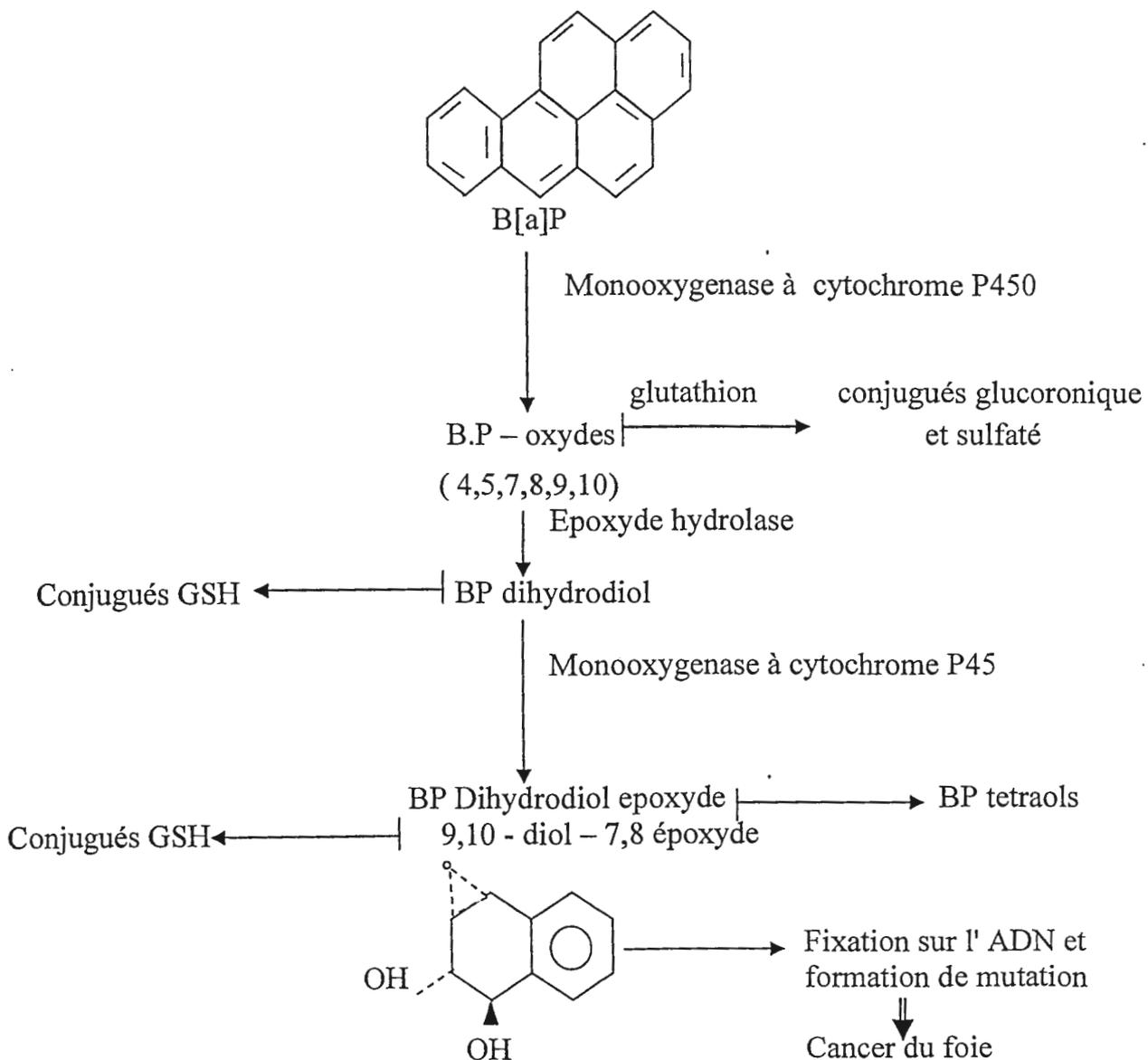


Figure 9: Métabolisme du B[a]P dans le foie. (Bliefert C., Perraud R., 2007)

## B. Les études de toxicité des B[a]P

On a réalisé que peu d'étude sur la toxicité du B[a]P aigue, sub aiguë ou chronique pour les animaux de laboratoire, il faut administrer des doses au moins 10 fois plus forte que celles qui provoquent des néoplasmes pour induire d'autres effets. La seule donnée disponibles sur la D50, soit 250 mg/Kg P.C, concerne les souris exposées au B[a]P par la voie intra péritonéale. (Tomatis L., 1973)

Le B[a]P est cancérigène pour de nombreuses espèces animales, et par bon nombre de voies. On a induit la formation de tumeurs chez des souris des rats, des hamsters, des cobayes, lapin, singes par l'administration intra gastrique, sous cutanée, cutanée. Les tumeurs primitives ainsi causées apparaissent à l'emplacement d'administration ou ailleurs. Les tissus cible sont ceux, en croissance rapide de l'épithélium intestinal de la moelle osseuse des organes lymphoïdes et des testicules et ils interagissent avec les métabolites actifs du B[a]P au cours d'anaphase du cycle mitotique, seul le dosage biologique du pouvoirs cancérigène du B[a]P administré par voie orale à des animaux de laboratoire a été effectué par Neal et Rigdon 1967 (Neal J et Rigdon., 1967), leur méthode a permis dévaluer le risque causé par la consommation d'eau potable contenant du B[a]P. Le B[a]p est donc un cancérigène local et systémique pour de nombreuses espèces animales par voie: inhalatoire, orale, cutanée, par injection et par exposition transplacentaire. Il a été classé comme cancérigène de catégorie II au niveau de l'union européenne. Le CIRC l'a réévalué et l'introduit récemment dans le groupe I des agents cancérigène pour l'homme (Neal et Rigdon., 1967). Le B[a]P administré dans la nourriture (120mg/Kg/j) à différentes souches de souris pendant 6 mois induit chez certaines un cancer du foie caractérisé par une perte de poids, une anémie aplasique et une hypertrophie du foie et la mort en 4 semaines. La mort semble être due a une hypoplasie médullaire ayant pour conséquences des hémorragies et des infections (Amdur et al., 1996).

### II.7. La classification des hépatocarcinomes

#### II.7.1. la classification de Eggel (Nakashima T et al., 1987) établie en 1901.

En 1984, un groupe de travaille international réuni autour de OKUDA (Okuda K et al., 1984) a proposé de regrouper les CHC en quatre types (infiltrant, expansif, multi focal, indéterminable), dont NAKASHIMA et KOJIRO. (NAKASHIMA et al., 1987) se sont inspiré pour établir une classification qui a l'intérêt de prendre en compte trois des principaux facteurs pronostiques du CHC qui sont l'existence ou non d'une capsule, la présence ou non d'une cirrhose et le développement ou non d'un envahissement veineux portal et/ou sus- hépatique. C'est cette dernière classification qui est ici proposé même si ses prétentions pathogéniques demeurent discutables. Elle décrit quatres types de CHC.

Le type infiltrant: correspond à une tumeur unique aux limites imprécises non encapsulées et très souvent propagé au système veineux: il est plus fréquent sur foie non cirrhotique que sur foie cirrhotique.

Le type expansif: consiste en une ou plusieurs tumeurs nodulaires encapsulées donc bien limitées, qui repoussent le parenchyme hépatique avoisinent sans l'envahir les emboles veineux sont absent dans ce type qui est surtout décrit sur des fois cirrhotiques.



Le type mixte: correspond a un type expansif avec une infiltration au delà de la Capsule soit contiguë, soit à distance.

Le type diffus: est constitué de multiples petits nodules de 0,5 à 1cm de diamètre répartis dans un foie cirrhotique et ne fusionnant pas. La tumeur semble remplacer les nodules des cirrhoses à ce point qu'elle est souvent de diagnostic macroscopique difficile.

Mais les classifications les plus récentes sont la classification TNM pour la tumeur opérée et la classification de l'hépatopathie sous- jacente est la classification de Child- Pug.

## II 7.2. classification TNM

La classification TNM est représentée dans le tableau 5 ci-dessous.

*Tableau 5: Classification TNM des tumeurs*

T1	* nodule solitaire < 2cm sans invasion vasculaire
T2	* nodule solitaire < 2cm avec invasion vasculaire * nodule multiple < 2 cm dans la même lobe sans invasion vasculaire. * nodule solitaire > 2cm sans invasion vasculaire
T3	* nodule solitaire > 2cm avec invasion vasculaire * nodule multiple < 2cm dans un lobe avec invasion vasculaire * nodule multiple < 2cm dans un lobe avec ou sans invasion vasculaire
T4	* nodule multiple dans plusieurs lobes. * Invasion d'une branche majeur de division du tronc porte ou des veines sus-hépatique * envahissement des organes de voisinage (sauf vésicule biliaire) * perforation du péritoine viscérale
N0	* Pas d'adénopathies
N1	* présence d'adénopathies
M0	* pas de métastase
M1	* présence de métastase

## II 7.3. Classification de Child- Pug

Le score clinico- biologique définit 3 stades de gravité croissante dénommés A, B, C ceux-ci se définissent en fonction de la bilirubinémie, de l'albuminémie, du temps de prothrombine et de l'existence d'une ascite et d'une encéphalopathie.

\* Survie corrélée à la sévérité de l'hépatopathie:

\* 12 mois pour les cirrhoses de Child A.

\* 6 mois pour les cirrhoses de Child B.

\* 3 mois pour les cirrhoses de Child C (Scotté ., 2002., Monge M ., 2006)

## II.8. Diagnostic des CHC

Le diagnostic repose sur la confrontation des données apportées par les examens biologiques (marqueurs tumoraux), les techniques d'imagerie et de la biopsie

## II. 8.1. Les examens biologiques

### A. Exploration biochimique du foie

Les explorations biologiques représentent une étape importante dans le diagnostic de CHC. Pour identifier un trouble hépatique particulier parmi la multitude possible il est nécessaire d'effectuer des nombreux examens il en existe plusieurs, mais les testes communs réalisés en cas d'une atteinte hépatique présentent généralement des valeurs anormales selon la fonction du foie à contrôler.

Les testes les plus demandé par le clinicien dans ce type de maladie reste la mesure des activités des transaminases ainsi que la phosphatase alcaline (teste de cholestase) le dosage de la bilirubine ainsi que certain lipides (cholestérol, HDL), la détermination du temps de prothrombine du taux d'albumine et de globuline et l'électrophorèse des protéine ( Howard J., 1999).

**Tableau 6:** Etude de la fonction hépatique (Sudderth et al., 1979).

Test	Normal	Fonction clinique
1) Etude des transaminases * SGoT * SGpT * LDH	10-40 unité 5-35 unité 165-400 unité	* basées sur la libération des enzymes des cellules hépatiques endommagés. * ces enzymes sont élevées lors d'atteinte des cellules hépatique.
2) phosphatase alcaline	Varié selon les méthodes 2-5 unités bodansky	* fabriqué par les os le foie, les reins, et intestin. excrété par les voies biliaires. En absences de troubles osseux, c'est un critère significatif d'obstruction des voies biliaires.
3) Etude des pigments - bilirubine directe - bilirubine totale	0 -0,3mg% 0-0,9mg%	* elles mesurent l'habilité du foie à conjuguer et à excréter la bilirubine. * elle sont anormales dans les affections du foie et des voies biliaires causant cliniquement l'ictère.
4) étude de protéine * protéine sérique totale * albumine * globuline	7-7,5g% 3,5-5,5g% 1,5-3,0g%	* le foie fabrique les protéines Une variété d'altération hépatique affecter leurs niveaux
5) temps de prothrombine	Retour à la normale 100%	* le temps de prothrombine peut être allongé dans les affections hépatiques * elle ne retournera pas à la normale avec la vitamine K lors d'atteinte grave des cellules hépa tique
6) cholestérol	150-250mg% 60% du total	* le levé lors d'obstructions biliaires. * diminué lors d'atteinte hépatique parenchymateuse.

#### ◆ Mesure de l'activité transaminase

Les transaminases sont des enzymes catalysant le transfert du radical – NH<sub>2</sub> d'une fonction amine sur un récepteur cétonique, elles ont pour co- enzyme pyridoxal phosphate.

L'hypétransaminasémie est observé en cas de lésion hépatocytaire (syndrome de cytolyse dans la cause la plus fréquente est la stéatose hépatique et l'hépatite virale (Domart; 1989).

◆ **Mesure de l'activité des phosphatases alcalines (test de choléstase)**

C'est les plus classique des enzymes de la choléstase qui hydrolysent les ester de l'acide phosphorique en milieu alcalin (Lamara F., 1995). Cette enzyme est élevée dans 70% des cas de CHC en moyenne. Il existerait une corrélation entre l'importance de l'élévation sérique et le volume tumoral (Simon JB., 1992.).

**B. Les marqueurs tumoraux**

Il existe plusieurs marqueurs de CHC, mais l'alphafœto protéine au AFP reste en tête suivie de la décarboxy prothrombine (DCP).

◆ **Alphafœto protéine AFP**

Est une glycoprotéine de 70 KD synthétiser au cours de la vie embryonnaire et fœtale, et qui augment en cas de différenciation cellulaire (en particulier lors de certain cancers). Son intérêt en cancérologie est essentiellement évolutif pour juger de l'efficacité du traitement (Monge M., 2006., Béllé DH., 1984). Le dosage est effectuer du façon quantitative par méthode radio immunologique. Chez l'adulte la concentration de AFP est entre 0 – 20 ng/mg (l'état de trace). Dans 80% des patients, de CHC le taux d'AFP est globalement proportionnel à la masse tumoral (supérieur à 500 ng/ml jusqu'à des valeurs de 10000 ng/ml, ce qui est presque spécifique d'un carcinome hépatocellulaire).

L'AFP manque de sensibilités; pour un diagnostic précoce (10-30)% de CHC ont un AFP normal et de spécificité (Monge M., 2006; Nakagawa et al., 1985).

- l'augmentation de l'AFP est due à différents conditions physiopathologiques: cette glycoprotéine est synthétisée par les cellules du foie en prolifération mais aussi rélargue par la nécrose lors d'une affection hépatique non maligne (cirrhose : la concentration étant presque toujours (<1000ng/ml) et en cas de grossesse normale et surtout pathologique l'AFP est augmenté (<10-20ng/ml) et peut aussi être augmentée par une toxicité hépatique de la chimiothérapie.

Une conférence de consensus de l'institut américain de la santé (NIH) à recommandé l'utilisation de l'AFP pour la détection précoce des CHC chez les patients porteur chronique du virus de l'hépatite B ou d'une cirrhose (Bates SE., 1993).

◆ **Décarboxy prothrombine DCP**

Est une forme incomplètement carboxylée de la prothrombine (facteur de coagulation II ) (Monge M., 2006). Le prothrombine est normalement carboxylé dans le cytoplasme hépatocytaire des microsomes hépatique sous l'action d'une carboxylase de vitamine K dépendante. Cette carboxylation est nécessaire pour son activité biologique (Monge M., 2006). L'altération de cette carboxylation et l'existence d'un déficit de ce système enzymatique aboutit à une augmentation de taux de décarboxy prothrombine qui est caractéristique des cellules tumoral de l'hépatocarcinome, il en résulte la sécrétion dans le sérum d'une prothrombine anormale (Liebman H., 1984).

La DCP à été retrouvé élevé chez 70-75% des patients atteints d'un CHC. La sensibilité de ce marqueur varie de 63-91% selon les études et la spécificité de 74 – 89%. Son

augmentation est dépendante de la taille tumoral (lorsque la taille de la tumeur est inférieur à 5cm, 16% des patients présentent des taux élevés en decarboxy prothrombine (Monge. M; 2006). La DCP est un marqueur complémentaire de l'AFP, l'association de l'AFP et le DCP permet d'augmenté la sensibilité : de 84% (Monge., 2006).

#### ◆ Protéine glypican -3 (GPC3)

Cette protéine oncofoetale n'est détectable chez le sujet sain que dans le placenta et le foie fœtal, elle est retrouvée dans le sérum chez 40% des patients présentant un CHC , en revanche, elle n'est pas retrouvée dans les cirrhoses ou dans les hépatites chroniques (Monge M., 2006).

#### ◆ Antigène carcinoembryonnaire (ACE)

L'ACE sérique est discrètement élevé (entre 5 et 100 ng/ml) dans 50 à 70% des CHC, mais n'atteint jamais les chiffres rencontrés au cours des cancers digestifs. La franche élévation de l'ACE (> 200ng/ml) dans un contexte de tumeur du foie s'inscrit donc a l'encontre du diagnostic de CHC (Monge M., 2006).

### C. Les protéines enzymatiques

L'élévation de nombreuses activités enzymatique sérique è été rapporté au cours du CHC. Seules les augmentations de GGT et de l'AFU semble possédé une certain valeur diagnostique.

#### ◆ Gamma glutamyl – transpeptidase (GGT)

La GGT sérique est augmenté dans 70 à 100% des CHC (Attali P et al., 1985) toutefois, elle n'a pas une spécificité satisfaisante et ne présente d'intérêt que dans la suivi des cas ponctuels (Kew MC et al., 1984).

#### ◆ Alpha. L. fucosidase (AFU)

L'AFU est une enzyme lysosomiale dont le taux sérique est augmenté au cours de CHC (Deugnier Y et al., 1984). En retenant un taux supérieur à 400nmol/ml/h, la sensibilité de ce teste a peu être évaluée à près de 65% et sa spécificité à 85%.

### D. Les protéines de transports et de stockages

#### ◆ Ferritine

La concentration sérique de la ferritine est souvent augmentée au cours du CHC, indépendamment de l'existence ou non d'une surcharge sidérique associée. Elle a pu de ce fait être proposé comme marqueur du CHC, toutefois, la sensibilité de ce test est médiocre et sa faible spécificité le rend peu performant (Worawood M., 1982).

#### ◆ Protéine porteuse de la vitamine B12

Initialement rapporté dans quelque cas de carcinome fibrolamellaire. L'augmentation de taux sérique de la "vitamine B12 binding protéine" serait au fait fréquente au cours du CHC quel que soit le type histologique (Rolfes D., 1987).

### E. Protéines diverses

#### ◆ Alpha-1-antitrypsine ( AAT)

La concentration sérique de cette glycoprotéine est significativement augmenté au cours de CHC, indépendamment du phénotype des patients sans qu'une valeur diagnostique pratique puisse lui être attribuée (Feldmann G., 1984).

#### ◆ Les anticorps monoclonaux (Acmc)

L'obtention d'anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes associés au CHC permet d'espérer en une nouvelle génération de marqueurs spécifiques dont l'intérêt est à la fois diagnostique et thérapeutique (Carlson R et al., 1985).

#### ◆ Acmc-anti-CHC

Ces anticorps obtenus le plus souvent à partir de lignées permanentes de CHC humain sont dirigés contre des antigènes transformés ou des néo-antigènes exprimés par les cellules tumorales (Carlson R et al., 1985).

### F. Les marqueurs moléculaires

Les techniques d'hybridation moléculaire avec leurs nouvelles applications au marquage tissulaire devraient permettre à l'avenir un abord plus fin des mécanismes de la cancérogenèse et l'avènement de nouveaux marqueurs.

Une meilleure caractérisation des différentes étapes de la carcinogenèse hépatique humaine par l'étude de l'expression de oncogènes pourrait dans l'avenir permettre d'identifier des marqueurs précoces de cancérisation et donc le dépistage des lésions pré néoplasiques (Fausto N et al., 1987). On cite quelques exemples des oncogènes:

- Jun, Fos, ErbA qui agit comme des régulateurs nucléaires de la transcription
- Abl, Raf, Gsp, Ras qui agit comme de transducteur de signaux intracellulaires (Antony JF et al., 2001)

## II.8.2 Les techniques d'imagerie

Quel que soit le mode de découverte d'une tumeur hépatique les différentes modalités d'imagerie peuvent être mise en œuvre avec le double objectif de préciser la nature et d'évaluer au mieux l'extension de processus.

### A. L'échographie

Est un examen essentiel pour le diagnostic en raison de son innocuité, de son faible coût et de sa rentabilité diagnostique.

L'échographie doit toujours être effectuée en première intention, et elle est rarement prise en défaut (10% de défaut négatif) même si elle n'est pas la méthode la plus sensible (Takashima et al., 1982). Quand la tumeur est de petite taille, elle se traduit par une zone hypoéchogène. Quand la tumeur est de grande taille, elle devient habituellement hétérogène avec des zones hypoéchogène et des zones hyperéchogène, ce dernier comprime repousse et déforme les structures vasculaires et biliaires intra hépatique. Très souvent la tumeur envahit la lumière des veines portes intra hépatiques ou des troncs de la veine porte; cette invasion luminale est très caractéristique du carcinome hépatocellulaire.

Il est important de bien distinguer un foyer de carcinome hépatocellulaire d'un gros nodule de régénération, les arguments en faveur de CHC sont les suivants: Nodule de plus de 3cm, invasion des veines porte intra hépatiques (Monge M., 2006., Benhamou JP., 2000).

## B. Tomodensitométrie TDM

Elle reste l'examen non invasif de référence. Elle recherche des signes directs (masse focale ou diffuse, le plus souvent hypodense) et indirecte (dilatation de canal biliaire du canal de Wir sang) (Monge M., 2006).

Pour bien comprendre la sémiologie TDM du CHC il est essentiel de connaître le mode de vascularisation (artérielle hépatique) de cette lésion, les différents types de remaniement, qui en modifient l'image (nécrose, hémorragie, calcification...) et la biodistribution des produits de contraste iodés hydrosolubles administrés par voie veineuse.

avant l'injection le CHC réalise une lésion hypodense ou plus rarement, isodense qui se confond avec le tissu non tumoral. Des zones hyperdense peuvent éventuellement être visibles spontanément – elle correspondent à des zones hémorragiques qui peuvent même se calcifier. Quelques minutes après leur injection, les molécules iodées vont se répartir de manière homogène dans l'espace vasculaire et l'espace interstitiel tumoral et non tumoral. De ce fait à la 2<sup>ème</sup> minute seul les zones nécrosées sont visible et les lésions tumorales hypo-ou isodense avant injection restent ou deviennent iso denses au parenchyme (Takashima T et al., 1984).

## C. L'artériographie

A un intérêt limité elle est effectuée essentiellement pour permettre l'injection intra artérielle de lipiodol ultra fluide. Les foyers tumoraux se caractérisent par une hyperspécialisation précoce homogène quand la tumeur est de petite taille, hétérogène quand la tumeur est de grande taille, dans certain cas le temps précoce de l'artériographie permet de détecter une fisule artério- porte ou artério- sus- hépatique. Le temps portal de l'artériographie permet de bien détecter les invasions tumoral de la lumière de la veine porte et de ses branches intra hépatique (Benhamou. JP., 2000).

## D. La scanographie

Selon le thésaurus de bonne pratique en cancérologie digestive, l'examen de référence pour le diagnostic est le scanner hélicoïdal avec acquisition artérielle, et portale, avec un signe évocateur du CHC qui est l'existence d'un nodule hyper vasculariser chez un malade atteint de cirrhose. Une lésion hyper vasculaire volumineuse > 3cm correspond presque toujours à un CHC (Monge M., 2006). Il est important de distinguer un foyer de carcinome hépatocellulaire d'un gros nodule de régénération. Les arguments en faveur du CHC sont les suivant: Nodule de plus de 3cm, nodule hyper vascularisé, invasion des veines portes intra hépatiques (Benhamou JP., 2000).

## E. La biopsie

La biopsie du foie consiste en un prélèvement d'un tout petit morceau du foie sur le coté droit en piquant à travers la peau entre deux cotés avec une aiguille très fine. Cet examen est pratique dans un service hospitalier spécialisé. Généralement sous anesthésie locale, elle donne lieu à une hospitalisation de 10 à 24h. L'indication de la biopsie est actuellement réservée aux personnes chez qui on constate une élévation de transaminases (enzyme témoignant d'une atteinte du foie) et une recherche de l'ADN viral positive (Benhamou.JP., 2000).

Dans la majorité des cas, la biopsie n'est pas nécessaire pour le diagnostic, en particulier s'il existe une tumeur démontrée par l'imagerie et une augmentation de l'alphafoeto protéine supérieur à 500 ng/ml. Dans le cas ou le diagnostic est incertain, on doit avoir recours à une

biopsie écho guidée portant sur la zone suspecte et sur le parenchyme hépatique apparemment non tumoral. La biopsie comporte un risque, à vrais dire assez faible de l'ordre de 2%, de dissémination néoplasique. Elle ne doit donc être effectuée que si elle est indispensable (Benhamou JP., 2000).

## II.9. Traitement du CHC

Jusqu'à il y a dix ans, le traitement du CHC avait rarement recours à la résection chirurgicale, actuellement la multiplicité des procédés thérapeutiques et l'analyse des résultats à long terme permettent de définir une stratégie thérapeutique.

Le choix des différentes méthodes thérapeutiques dépend du stade de la tumeur, de la gravité de la cirrhose et de l'état général du patient, et son âge et espérance de vie, la taille et de l'extension de la tumeur ((Drozdik M et al., 2000., Monge M., 2006). on dispose des traitements à visée curative essentiellement chirurgicale et des traitement pour le soulagement des symptômes du CHC, du fait de la gravité de ce cancers, ce type de traitement est appelé traitement palliatif.

### II.9.1. traitement curatif chirurgical

#### A. La résection chirurgical

Cette indication est réservée au petites CHC unique: l'existence d'une tumeur de diamètre inférieur à 5cm ou de moins de 4 tumeurs de diamètre inférieur à 3cm,. Chez un malade cirrhotique ou non avec une fonction hépatique conservées mais ne présente pas les contres indications suivantes: métastase viscérale et gonglionnaire, tumeur associés a un ictère, tumeur associé à ictère, tumeur associé à une thrombose portale, atrophie hépatique. (Monge M., 2006., Bouvenot T., 1995). La résection chirurgicale est le traitement auquel on recourt le plus volontiers quand la tumeur primaire loge dans un seul lobe et que ce qui restera du foie pourra estime- t- on fonctionner normalement après l'opération.

En préparant la personne à l'intervention chirurgicale, on évalue ses besoins d'ordre nutritionnel, émotif et physique ainsi que ses besoins en matière d'apport liquidien, et on s'assure qu'elle est dans le meilleur état physique possible. On lui fournit des explications, du soutien et des encouragements pour l'aider à se préparer physiologiquement à l'intervention (Prozdik., 2000). La difficulté de cette chirurgie est due au risque hémorragique car le foie est un organe plein à anatomie très complexe (Monge M., 2006).

#### B. La transplantation hépatique

C'est le traitement idéal à la foie de la cirrhose et des tumeurs du foie au stade avancés (CHC) qui mettent en péril la vie de la personne et pour les quelle il n'existe aucune autre forme de traitement. L'intervention comprend l'ablation complète du foie malade qui est remplacé par un foie sein installé au même endroit. L'ablation crée un espace pour le nouvel organe et permet de redonner aux voies biliaires grâce à la reconstruction chirurgicale, la configuration la plus normal possible (Santeraux D.,1998.,Brunelle F.,; 1984).

Le succès obtenu dans les greffes du foie dépend du succès et de l'immunosuppression. Les immunosuppresseurs utilisés actuellement sont les cyclosporines, les corticostéroïdes, l'azathioprine. On a entrepris des études en vue de déterminer quelle est la combinaison d'agent immunosuppresseurs les plus efficace comportant moins d'effet secondaires. Les personnes dont la tumeur est de petite taille bénéficieront d'un bon pronostic après avoir reçu la greffe mais la plus part des centres de transplantation

considèrent que les récurrences sont courantes lorsque les tumeurs sont volumineuses ou les tumeurs sont multiples, on rajoutant l'âge (moins de 60 ans), l'état physiologique des malades, et les puneries des greffons. Tous ces facteurs limitant actuellement l'usage de ce traitement ((Brunelle F., 1984; Monge M., 2006).

### II.9.2. Traitement palliatif

Ils sont appliqués au tumeur de stade précoce ne pouvant être enlevés par chirurgie on dispose quatre procédés essentielles.

#### A. L'alcoolisation

Elle consiste en injection percutané d'alcool absolu (éthanol) à l'intérieur de la tumeur (petit nodule < 3cm) (Monge M., 2006., Prodzik., 2000).

Ces injections doivent généralement être faite à plusieurs reprises. La destruction de la tumeur peut également être obtenu par injection d'acide acétique ou par hyperthermie ([radiofréquence) cette méthode a l'avantage de préserver le parenchyme non tumoral (Monge M., 2006)

#### B. Chimioembolisation

Elle est réservée au CHC non résécable et n'ayant pas d'insuffisance hépatique sévère (Monge M., 2006), elle consiste en l'injection dans le territoire artérielle de la tumeur de lipiodol ultra fluide contenant de l'adriamycine ou du cisplatine, du fait de la rétention du lipiodol dans le tissu tumoral, survie d'une embolisation qui consiste à injecter délibérément de matériel solide pour boucher l'artère nourricier principale de la tumeur afin de la priver son apport sanguin et de provoquer sa nécrose (Monge M., 2006., Franco D., 1994).

#### C. La chimiothérapie

On recourt à la chimiothérapie pour améliorer les qualité de vie de la personne et prolonger sa vie, on peut aussi s'en servir comme traitement adjuvant après la résection chirurgicale des tumeurs du foie pour administrer des médicaments anticancéreux aux personnes qui sont atteints des deux types de tumeur hépatique (tumeur primitif métastases) deux méthodes sont utilisés: la chimiothérapie systémique par perfusion régionale (Bouvenot T., 1995).

On peut implanter une pompe qui achemine vers le foie par l'artère hépatique, une forte concentration des médicaments. Ce traitement qui peut être mis en œuvre au domicile de la personne permet d'effectuer une perfusion faible, régulière est constante du médicament. Des études récentes montrent qu'il procure un soulagement efficace et entraîne une légère hausse du taux de survie (Franco D., 1994).

Exemples des médicaments utilisés en chimiothérapie du CHC

- **Mitoxantrone:** Qui sont des motifs tricycliques anthraquinoniques et présents dans la structure de nombreuses substances naturelles largement répandue dans le monde végétal, possédant plusieurs propriétés biologiques surtout thérapeutiques (Rheine Emodine) (Gheng et al., 1983).
- **Sorafenib** ( 400 mg 2 fois par jours) permet de prolonger la survie de quelques mois, le c'est un inhibiteur de la tyrosine Kinase (Gheng et al., 1983).

#### D. Radiothérapie

Le recours à la radiothérapie d'origine externe dans le traitement des tumeurs hépatiques est limitée par la radiosensibilité des hépatocytes normaux. Les doses utilisées,

qui vont 2500 à 3000 Gy et plus peuvent provoquer une hépatite attribuable à la radiation (Bouvenot T., 1995). Il existe des méthodes d'irradiation des tumeurs hépatiques plus efficaces notamment:

- 1- l'injection intraveineuse d'anticorps spécifiques des antigènes cancéreux et marqués par des isotopes radioactifs, qui attaquent précisément les antigènes associés à la tumeur;
- 2- l'insertion par voie percutanée d'une source de radiation interstitielle de haute densité (irradiant directement les cellules de la tumeur) (Bouvenot., 1995).

### II. 9.3. La thérapie génique du CHC

Plusieurs stratégies de thérapie génique ont été pensées pour lutter contre le cancer. Certains sont dirigés vers les cellules saines, par exemple la thérapie utilisant les gènes anti-angiogéniques. Les gènes augmentant la réponse immunitaire contre la tumeur et les gènes conférant une résistance aux drogues. D'autres visent les cellules cancéreuses comme la thérapie utilisant les gènes suppresseurs de tumeur, les gènes induisant l'apoptose, les virus dit oncolytiques et les gènes suicides (Wolff G et al., 1997).

#### A. La thérapie génique utilisant les gènes anti-angiogéniques

La croissance de la tumeur ainsi que sa survie dépendent de l'angiogénèse puisque les cellules tumorales ont besoin de l'oxygène et des nutriments présents dans la circulation sanguine. De plus la formation des vaisseaux sanguins reliés aux tumeurs est requise, deux stratégies s'offrent à nous : l'inhibition des facteurs pro-angiogéniques et l'activation des facteurs anti-angiogéniques. Concernant les facteurs pro-angiogéniques VEGF peut être inhibé par l'introduction dans les cellules d'un gène qui code pour l'ADN complémentaire anti-sens se liant à l'ARNm de VEGF, empêchant ainsi la formation de la protéine. Une autre façon d'éviter l'élaboration de vaisseaux sanguins associés aux tumeurs est l'introduction de gènes anti-angiogéniques dans les cellules (Tomko RP et al., 1997)

#### B. La thérapie génique immunitaire

Le système immunitaire est constitué de différents types de cellules qui interagissent les unes avec les autres pour protéger l'individu de toute attaque venant de l'extérieur. Le système immunitaire est tout de même très spécifique et l'utilisation de ce dernier comme thérapie contre le cancer pourrait être à envisager, surtout qu'il permettrait aussi de repérer et de détruire les métastases qui sont un des principaux obstacles à la guérison du cancer (Kim M et al., 2002). Une autre stratégie utilisant les cellules dendritiques est la transduction dans ces cellules du gène codant pour le ligand CD40. Cette méthode permet d'activer directement les cellules TCD8+ sans avoir à passer par les lymphocytes TCD4+ ce qui amplifie la réponse immunitaire. Le gène du ligand CD40 peut également être introduit dans les cellules cancéreuses elle-mêmes permettant l'activation des cellules dendritiques et le déclenchement d'une réponse immunitaire. Les cellules (T) peuvent également être modifiées pour augmenter leur spécificité pour un antigène tumoral donné (Freingold., 1999).

Une dernière stratégie utilisée pour stimuler le système immunitaire est l'utilisation des cytokines. Puisque l'administration de ces dernières directement dans la circulation sanguine, peut provoquer des effets secondaires sévères, il a donc fallu trouver une nouvelle voie d'administration. Deux possibilités ont été analysées, tout d'abord, un vecteur contenant les gènes exprimant les cytokines peut être directement injecté dans la tumeur où on peut transduire ces gènes dans les cellules dendritiques ou dans les cellules cancéreuses pour

ensuite les réintroduire dans le patient permettant ainsi la production de ces cytokines pouvant stimuler une réponse immunitaire dans la région tumorale (Kim M et al., 2002).

### C. La thérapie génique utilisant des gènes de résistance aux drogues

L'un des inconvénients majeurs des traitements classiques contre le cancer est qu'ils ne sont pas très spécifiques aux cellules tumorales pouvant ainsi causer des dommages aux cellules saines. Plusieurs gènes ont été étudiés et les principaux ayant retenu l'attention sont : Le MDR-1 (Multidrug résistance 1 gène) et AGT (DNA alkyl-transférase).

Le gène MDR-1: code pour une glycoprotéine transmembranaire agissant comme pompe énergie dépendante qui expulse de la cellule les composés lipophiliques, d'autre part la persistance de ces composés dans les cellules cancéreuses est assurée par l'utilisation des antagonistes de ces composés. Les antagonistes des protéines de transport peuvent augmenter la concentration intracellulaire de nombreux principes actifs (Freingold., 1999).

AGT (DNA alkyltransférase) : est une autre cible de la thérapie génique; par l'inhibition de son activité dans les cellules cancéreuses. Puisque cette protéine répare les lésions de l'ADN des cellules produites par les agents alkylants (Sun Z et al., 1999).

### D. Thérapie génique utilisant les gènes suppresseurs des tumeurs

L'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs ou l'activation d'oncogènes est une première étape de cheminement d'une cellule saine vers un état tumoral. Ces gènes sont donc des cibles de choix pour la thérapie génique. Le gène suppresseur de tumeur au quel on pense est p53, qui est souvent inactivé dans les cellules malignes. Il a été démontré que la restitution de ce gène dans ces cellules avait un effet anti-tumoral important du à l'arrêt de la croissance cellulaire et à l'induction de l'apoptose de plus on a pu observer un effet positif de l'incorporation de gène P53. Dans les cellules où ce gène n'avait pas été inactivé, un autre point positif du P53 est son habilité à inhiber l'angiogénèse tumorale permettant ainsi d'éliminer toutes les cellules de la tumeur même celle qui n'ont pas été transduites avec le gènes (Vilana R et al., 1992., Bismuth H et al., 1993)

### E. Thérapie utilisant des virus oncolytiques

Les virus, bien que souvent nuisibles, peuvent être utilisés comme instrument dans la lutte contre le cancer. En effet, on peut profiter de leur pouvoir infectieux pour détruire les cellules cancéreuses, mais il faut s'assurer que l'infection soit spécifique aux cellules tumorales uniquement. Ces virus qui peuvent se répliquer uniquement dans les cellules cancéreuses sont nommés virus oncolytiques, le meilleur exemple de ce type de virus est l'adénovirus ONIX-015 où on a enlevé la région E1B reconnue pour inactiver P53. Ce virus ne peut donc se répliquer que dans les cellules ne possédant pas la protéine P53, une caractéristique commune à la majorité des cellules malignes (Fattovich G et al., 1995).

### F. La thérapie génique utilisant les gènes suicide

Un gène suicide est un gène qui code pour une enzyme convertissant une prodrogue en un composé toxique induisant ainsi la mort cellulaire. L'introduction d'un tel gène dans des cellules cibles, suivie par l'administration de la prodrogue pourrait être un excellent moyen d'éliminer une tumeur. Le meilleur exemple est sûrement le gène codant pour la thymidine- kinase du virus *Herpes Simplex* de type 1 (HSV-TK). Cette enzyme a la propriété de transformer le Ganciclovir (GCV) en (GCV-3P) qui est leur état toxique (Liovet JM et al., 2003).

**CHAPITRE III**  
**LES METASTASES HEPATIQUES**

## Chapitre III. Les métastases hépatiques

Le cancer possède un pouvoir métastatique: c'est celui de disséminer et de réaliser des colonies cellulaires dans les organes et les tissus à distance de la tumeur primitive, ces colonies cellulaires sont appelés "métastases". La notion de métastase est intimement liée à celles des tumeurs malignes, en effet à de rares exceptions près (carcinome basocellulaire), tous les cancers sont métastasiants. En revanche, les tumeurs bénignes ne possèdent pas cette propriété (Scottée et al., 2002).

### III.1. Physiopathologie

Les métastases sont généralement multiples à la phase terminale. Elle peuvent être retrouvée dans la plus parts des tissus et des viscères, toute fois dans la plus part des cas les métastases ne se développent qu'à partir du moment où la tumeur primitive a atteint une certaine taille. Ce fait est d'importance puisque c'est lui qui explique les guérisons obtenus par un traitement local précoce qui évite la dissémination métastatique (Scottée et al., 2002; Lacaine F et al., 1996).

### III.2. Capacité métastatique

La capacité métastatique apparait après une phase de développement variable. Généralement elle est directement en rapport avec l'agressivité et le volume d'une tumeur donnée. Mais aussi le type de tumeur. Ainsi, les cancers bronchiques à petites cellules métastasiaient à partir d'un volume tumoral petit (de l'ordre de 1 Cm<sup>3</sup> ou 10<sup>9</sup> cellules) alors que les cellules du glioblastomes n'ont quasiment aucun pouvoir métastatique. Le processus métastatique est relativement peu efficace (Scottée et al., 2002).

On connaît des tumeurs ovariennes murines qui libèrent un million de cellules vivantes par jour dans la circulation, chez l'homme, on observe très fréquemment dans des échantillons sanguins, prélevés pendant ou juste après une intervention chirurgicale, la présence de cellules tumorales circulantes en nombre important. Pourtant, il n'a pas encore été démontré une corrélation entre la présence de ces cellules malignes circulantes et le développement de métastases. On estime que moins de 0,1% des cellules malignes circulantes sont capables de franchir toutes les étapes de cascades métastatiques pour donner naissance à un foyer à distance du cancer primitif (Elrod S et al., 2003).

### III.3. La cascade Métastatique

Les cellules normales sont maintenues en place dans un organe ou un tissu par les adhérences intercellulaire est des barrières physiques comme les membranes basales qui sont sous-jacentes aux feuilletts épithéliaux ou qui entourent les endothéliums des vaisseaux sanguins. Les cellules cancéreuses interagissent de manière assez complexe avec la matrice extracellulaire et les membranes basales ; pour métastaser, elles doivent dégrader ces membranes, alors que dans certains cas elles migrent au long de celle-ci. Cependant, sur plus de 10.000 cellules qui se détachent de la tumeur primaire, une seule peut survivre et se coloniser, un autre tissu pour former une tumeur secondaire : après s'être échappées de la tumeur primaire et avoir gagné la circulation, les cellules qui disséminent la tumeur doivent encore adhérer à l'endothélium des capillaires et le traverser pour gagner le tissu sous-jacent. C'est souvent en produisant des variantes ou de nouvelles protéines de surface que les

cellules cancéreuses parviennent ainsi à traverser divers feuillets tissulaires, une caractéristique de leurs malignités (Scotté et al., 2002).

#### III.4. Les mécanismes biochimiques

Une cellule métastatique doit d'abord pouvoir se détacher de son support et donc perdre son adhésion aux autres cellules et surtout à la matrice extracellulaire. Cette capacité fait intervenir notamment les molécules d'adhésion cellule-cellule, les intégrines et les protéases extracellulaires (Puisieux., 1999).

Les altérations les plus courantes dans les tumeurs métastatiques concernent l'E-Cadherine; une molécule d'adhésion intervenant dans les jonctions. La perte de la jonction intermédiaire peut être obtenue par l'inactivation des gènes codant l'E-Cadherine ou al B-Cadherine. Les intégrines sont à la fois des molécules de signalisation et de liaison à la matrice extracellulaire. Les cellules métastatiques modifient la composition de leurs intégrines, ce qui leur permet d'inhiber les liaisons au niveau du site primaire. Les protéases extracellulaires dégradent la matrice extracellulaire et permettent à une cellule de se détacher de son support. Au niveau protéique les protéases inactives stockées dans les grains de zymogène peuvent être activés et secrétés à la surface des cellules cancéreuses. Donc tous ces phénomènes entraînent le détachement des cellules métastatiques de leurs supports et doivent pouvoir entrer dans un vaisseau et y survivre (Christofori et Senib., 1999).

#### III.5. Les voies de dissémination

Les cellules cancéreuses migrantes vont se disséminer par deux voies : lymphatiques, sanguine et une autre voie de dissémination intra-cavitaire (Scotté., 2002).

##### A. La voie lymphatique

Les vaisseaux lymphatiques du tissu concerné amènent les cellules jusqu'au ganglion de drainage, par exemple les ganglions axillaires homolatéraux pour un cancer situé dans un quadrant externe du sein (Scotté et al., 2002). Les ganglions "arrêtent" les cellules malignes en début de ce processus sauf pour quelques tumeurs capables de les shunter, les ganglions satellites envahis augmentent alors de volume à cause de l'accumulation de cellules malignes aboutissant à des adénopathies perceptibles. Le volume de ces adénopathies peut aller jusqu'à provoquer un œdème dans les ganglions. La classification TNM (N : node : ganglion) souligne l'importance de cette atteinte ganglionnaire, lorsque les ganglions sont dépassés l'aboutissement final est la circulation sanguine par le canal thoracique (Elrod S et al., 2003).

##### B. Voie sanguine

La voie sanguine est constituée par les veines plus souvent que les artères parce que leur paroi présente moins d'obstacles à traverser. Aussi le site des métastases tend-il à suivre la distribution du drainage veineux du site cancéreux primitif : les cancers drainés par le système porte métastasent plutôt au foie. Les cancers drainés par le système cave métastasent plutôt aux poumons (Lacaille F et al., 1996., Scotté., 2002).

### C. Dissémination intra- cavitaire

Lorsque le développement d'une tumeur ou le déplacement des cellules malignes se fait vers une zone de faible résistance mécanique, les cellules peuvent y migrer pour former de nouvelles localisations à distance. C'est le cas des cavités des séreuses (plèvres, péritoine, méninges) et des organes creux (Intestins; trompes, urètres) (Scotte et al., 2002., Yaker, 1985).

### III.6. Les sites métastatiques

L'observation clinique a montré que certaines tumeurs métastasent vers des sites préférentiels, il s'agit d'une donnée importante, permettant l'évaluation d'un patient dont la tumeur primitive est connue, ou bien la recherche d'un site primitif lorsque la métastase est la première manifestation du cancer. on notera d'ailleurs que dans certaines localisations, les métastases peuvent être envahies certains organes avec une fréquence particulière (foie, poumons, os, cerveau) alors que d'autres ne sont qu'exceptionnellement atteints (cœur, muscles, utérus (tabl 7) (Scottée., 2002;Yaker.,1985; utehoppe et al., 2006).

*Le tableau 7: site de métastase pour des cancers fréquentes (Scottée., 2002).*

Tumeurs primitives	Sites des métastases
Poumon (petites cellules)	Cerveau, foie, surrénales, moelle osseuse
Intestin	Foie, poumon
Sein	Os, cerveau, poumon, foie, surrénales
Prostate	Os
Rein	Poumon, os, surrénales, foie
Mélanome	Foie, cerveau, intestin, peau
Thyroïde	Os, poumon

### III.7. Anatomopathologie

#### III.7.1. Aspect macroscopique

Les métastases hépatiques ont presque toujours un aspect nodulaire :

La forme nodulaire la plus fréquente, soit nodule isolé (10%), soit des nodules multiples (90%). A la coupe il apparaît blanchâtre à l'exception de mélanome qui donne des métastases pigmentés marron ou noir.

La forme diffuse intra-sinusoïdale : rare réalise une hépatomégalie, elle correspond dans 30% des cas à un mélanome (Lacaine F et al., 1996).



Figure 12: Aspect macroscopique d'une métastase hépatique (Yaker., 1985)

### III.7.2. Aspect microscopique

L'aspect histologique des métastases hépatiques dépend de type histologique de la tumeur primitive. Un aspect lieberkuhnien où colloïde doit plutôt faire évoquer un cancer digestif. Un aspect crifri-forme où lobulaire d'un cancer du sein, des cellules claires pour un cancer du rein (Fig 13).

Lorsque l'aspect de la métastase est peu ou pas différencié, il est nécessaire de recourir à des colorations spéciales. Ainsi une mucosecretion doit être recherché par le bleu alcian, sa positivité permet de confirmer l'origine adéno-carcinomeuse de la métastase.

Les métastase hépatique d'aspect anaphasique où indifférencier peuvent être rencontrées en cas de cancer primitif bien différencier comme les lymphomes, cancer du poumon à petite cellules où les tumeurs embryonnaires de l'adulte (Lacain F et al ., 1996).

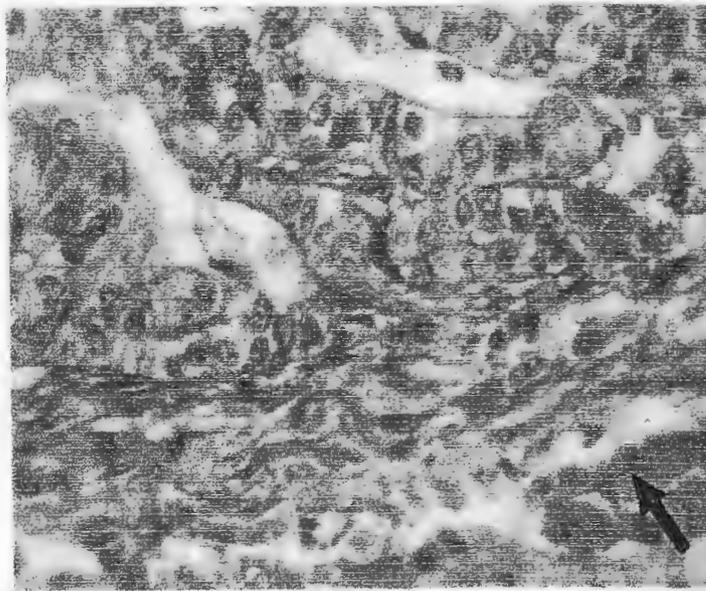


Figure 13. Aspect microscopique d'une métastase hépatique (Yaker., 1985)

### III.8. Epidémiologie

Des métastases hépatiques peuvent survenir lors de l'évolution de la plupart des tumeurs solides. Elles représentent parfois le seul site métastatique ou la seule cause menaçant la survie du patient (Rivoire M., 2005). Sur l'ensemble des métastases hépatiques, 50-80% ont pour point de départ un cancer de l'appareil digestif, sept fois sur dix ; il s'agit alors de métastases d'un cancer du colon où de rectum. Viennent ensuite par ordre décroissant de fréquence les cancers gynécologiques qui représentent 15% des métastases hépatiques des voies respiratoires et de l'appareil urinaire. Dans 10% des cas, le point de départ des métastases hépatiques ne peut être précis (Lacaine F et al., 1996).

### III.9. L'incidence

Entre 15 et 35 % des malades ont des métastases hépatiques occultes lors de la laparotomie pour traitement de cancer colorectal, lors de leur décès. Environ les deux tiers des malades ont des métastases hépatique à l'autopsie, il est donc probable qu'environ un malade sure deux atteints d'un cancer colorectal va développer des métastases hépatiques au cours de l'évolution de sa maladie, et avant son décès. Contrairement à d'autres pays, notamment scandinaves les chiffres d'incidences annuelles des cancers colorectaux sont difficiles à connaître en France. Si l'on extrapole à la population française les données obtenus par les registres régionaux, on peut admettre que cette incidences est de l'ordre de 25000 nouveaux cas par an. Ces chiffres sont proches de ceux fournis par l'INSERM : 23500 cas dont 12000 chez l'homme et 11500 chez la femme (Lacaine F et al., 1996).

### III.10. Les causes des métastases hépatiques

Les métastases du foie se développent presque toujours à partir d'une tumeur primitive située en dehors du foie. Les métastases sont soit isolées et solitaires, soit disséminées en grande quantité sur tout le foie. Les tumeurs qui métastasent de préférence dans le foie sont les suivantes :

- Le cancer du colon (carcinome du colon) et le cancer de l'estomac (carcinome de l'estomac) sont le plus fréquemment à l'origine des métastases du foie.
- Le cancer du pancréas (carcinome du pancréas), le cancer de l'œsophage.
- Le carcinome des bronches, le cancer des poumons
- Le cancer du sein (carcinome mammaire)
- Le cancer des thyroïdes (carcinome de la thyroïde)
- Plus rarement le cancer de l'utérus (carcinome de l'utérus) et le cancer de l'ovaire (carcinome ovarien) le mélanome (Ute Hopp et al., 2006).

### III.11. Les symptômes

Elles peuvent survenir le plus souvent au cours de l'évolution, la douleur est le signe fonctionnel le plus fréquemment rencontré. Elle siège en général dans l'hypocondre droit. Mais, peut être située dans l'épigastre ou même dans l'hypocondre gauche. La douleur peut être plus marquée et nécessite un traitement spécifique. Elle peut s'accompagner alors d'autres signes cliniques, un ictère et/ou une ascite. Des signes généraux peuvent rencontrer : une fièvre assez souvent isolée, une altération de l'état général, manque d'appétit, malaise perte de poids, faiblesse (Lacaine F et al., 1996., Rivoire M., 2005)

### III.12. Le Diagnostic

La découverte des métastases hépatiques se fait presque toujours au cours du bilan d'extension de la tumeur primitive ou de la surveillance d'un malade traité. Beaucoup plus rarement, la métastase vient révéler une tumeur primitive jusqu'à la méconnue. Le diagnostic des métastases hépatique repose sur les examens biologiques et morphologiques (Lacaine F et al., 1996).

#### III.12.1. Les examens biologiques

##### A. Dosages enzymatiques

Les enzymes hépatiques sont la cause des anomalies biologiques précoces non spécifiques. Elles traduisent une cholestase et/ou une cytololyse dont le mécanisme n'est pas connue. En effet, ces anomalies enzymatiques peuvent être observées sans que le volume ou le nombre des métastases hépatiques suffisent à les expliquer. Les enzymes, dont une élévation statistiquement significative peut être observée dans les métastases hépatiques sont surtout les phosphatases alcalines. Les lactico-déshydrogénases, la gamma-glutamyltranspeptidase et les aspartates aminotransférases. Dans une étude, les enzymes qui avaient la valeur prédictive positive la plus élevée étaient la gamma-glutamyl-transpeptidase 65% et les phosphatases alcalines 59% (Lacaine F., 1996).

##### B. Marqueurs oncofoetaux

Dans les métastases hépatiques des cancers colorectaux, l'élévation de l'ACE (antigène carcinoembryonnaire) est observée dans environ 90% des cas la spécificité de l'ACE dans le diagnostic des métastases hépatiques varie selon les études de 60 à plus de 80%. En fait, s'il y a une bonne corrélation entre l'élévation de l'ACE et la présence de métastases hépatiques, une concentration élevée d'antigène est parfois simplement le fait d'une extension locorégionale importante de la tumeur (Lacaine F et al., 1996).

L'alphafoetoprotéine peut être élevée dans les métastases hépatiques des cancers de l'estomac, du pancréas ou de la vésicule biliaire. Mais le taux dépasse alors rarement 500ng/l. Les seules métastases hépatiques qui peuvent s'accompagner d'une élévation très importante de l'AFP sont celles des tumeurs embryonnaires, en particulier des testicules (Lacaine F et al., 1996).

#### III.12.2. Les examens morphologiques

En raison des progrès de l'imagerie médicale, les résultats de ce celle-ci doivent être interpréter en tenant compte de ses performances " utiles", c'est-à-dire celles qui permettent de faire le diagnostic du siège, de la taille et du nombre des métastases dans l'optique du traitement (Lacaine F et al., 1996)

##### A. Echographie

L'échographie est la technique d'exploration morphologique la plus accessible pour rechercher les métastases hépatiques. Sa spécificité pour le diagnostic des métastases est excellente, comprise entre 85 et 95% mais, en raison de fréquentes difficultés techniques (interposition colique, obésité) sa sensibilité n'est que de 39 à 68 %. Elle est insuffisante pour la détection des métastases inférieures à 1 cm de diamètre. L'échographie est cependant

un excellent test pour différencier les lésions hépatiques solides (métastases, angiomes, tumeurs hépatocytaires) des kystes biliaires simples dans cette fonction elle est très utile et complémentaire de la TDM (Lacaine F et al., 1996).

### B. La Tomodensitométrie TDM

La tomodensitométrie est actuellement la technique d'imagerie la plus utilisée pour l'évaluation du foie chez des patients à métastases hépatiques. Les évolutions techniques, ont considérablement amélioré l'efficacité de la TDM pour les détections des lésions hépatiques. L'utilisation de produits de contraste iodés injectés par voie intraveineuse est indispensable pour la réalisation d'une exploration correcte du parenchyme hépatique. Avec la technologie hélicoïdale, il est possible d'explorer la totalité du foie en moins de 25 secondes. La sensibilité de la TDM pour la détection des métastases hépatiques est comprise entre 75 et 84%, et sa spécificité pour le diagnostic de métastases hépatiques est bonne, comprise entre 85 et 97%. (Lacaine F et al., 1996)

### C. Imagerie par résonance magnétique IRM

Sa valeur va certainement être modifiée par l'évolution et l'amélioration des appareils. Elle donne des images de métastases dont l'intensité est accrue par rapport au reste du parenchyme hépatique sur les images en écho de Spin et des images d'intensité diminuée en inversion récupération. Les avantages de l'IRM sont de bien montrer l'architecture des lésions et leur rapport avec les structures vasculaires du foie. Son principal inconvénient est de ne pas permettre de différencier facilement les métastases hépatiques des autres tumeurs du foie (Lacaine F et al., 1996).

### D. La Biopsie

Le recours à la biopsie tumorale hépatique à l'aiguille par voie trans-pariétale est exceptionnel. Il peut être motivé par la nécessité d'obtenir une preuve avant la mise en route d'une chimiothérapie ou pour éliminer une tumeur primitive maligne du foie quand l'imagerie est d'interprétation difficile (Anker P et al., 1999).

## III.13. Le traitement

Les principaux traitements des métastases hépatiques sont les résections chirurgicales et la chimiothérapie systémique ou régionale. Le choix de l'une ou l'autre de ces méthodes dépend du siège du cancer primitif des facteurs pronostiques et du risque opératoire de toute chirurgie hépatique carcinologique (Anker P et al., 1999)

### III.13.1. Exérèses chirurgicales

Il est logique de n'envisager une résection hépatique pour métastases que lorsque plusieurs conditions sont remplies. Il faut que la tumeur primitive ait été réséquée en totalité, et qu'elle n'ait pas récidivé. Il faut aussi qu'il n'y ait pas des métastases extra hépatique décelable ou qu'elle(s) ai (en)été réséquée (s). il faut que la ou les métastases soient résecables et que le parenchyme restant soit suffisant pour éviter une insuffisance hépatocellulaire postopératoire, plusieurs études, dont une multi variée ont tenté d'apprécier le risque opératoire en fonction du parenchyme restant. Lorsque le foie laissée en place est sain, on a montré qu'une exérèse de 80% de parenchyme fonctionnel pouvait être réalisée sans risque d'insuffisance hépatocellulaire (Anker P et al., 1999 )

**III.13.2. La transplantation hépatique orthotopique**

La transplantation hépatique orthotopique (THO) est justifiée sur le plan théorique en cas de métastases hépatiques multifocales, sans localisation extra hépatique. Mais la survie dépasse rarement 15% à 3 ans en raison de récurrences multiples hépatiques et extra hépatiques. Cependant quelques survies prolongées ont été rapportées avec un taux de survie à 1 an de 50% , la THO en association avec les autres traitements complémentaires peut donc être exceptionnellement proposée à des sujets jeunes lorsque aucun autre geste de résection n'est possible (Boudet MJ., 1993).

**III.13.3. Traitement complémentaire**

Après la résection hépatique à visée curative , la fréquence des récurrences justifie un traitement adjuvant , par exemple une chimiothérapie. (Cady et al., 1991)

**A. La Chimiothérapie**

Une étude rétrospective de Hughes et al analysant 522 résections hépatiques pour métastase d'origine colorectale a montré que la survie à 5 ans était significativement améliorée après chimiothérapie systémique adjuvante. En revanche, d'autres séries ne sont pas en faveur d'une efficacité de la chimiothérapie. Actuellement, le traitement complémentaires de référence des cancers colorectaux est le 5-fluoro-uracile (5 FU) potentialisé soit par le lévamisole, ou plus volontiers, par l'acide folinique qui est mieux toléré (Griffith KD et al., 1990).

**B. La radiothérapie**

La radiothérapie conventionnelle n'a pas d'intérêt dans le traitement des métastases hépatiques en dehors d'un effet antalgique pour avoir une action anti tumorale, elle nécessiterait des doses qui induisent systématiquement une hépatite associant à un fibrose biliaire et nécrose hépatique. Il est de même pour la radiothérapie interstitielle à l'iridium qui fait appel à des techniques sophistiquées sans offrir plus d'avantages (Master A et al., 1991).

**III.13.4. Autres traitements**

Divers autres traitements ont été utilisés dans un but principalement palliatif.

**A. Désartérialisation tumoral**

Ou ligature de l'artère hépatique, a initialement été proposée dans le traitement palliatif des tumeurs hépatiques malignes. Elle permet de diminuer le débit sanguin tumoral de 90 à 95%, en diminuant seulement de 35% l'apport sanguin ou parenchyme sain à condition que le tronc porte soit perméable et le foie non cirrhotique, pour remplacer la désartérialisation chirurgicale, dont la mortalité opératoire était de 10%. L'effet antalgique obtenu ne dépasse pas 2 mois, dans deux tiers des cas, et la survie était inchangée (Gérard A et al., 1991 ).

**B. La chimio- embolisation**

Consiste à injecter des microsphères de 40 microns dans l'artère hépatique, dont le principe est non seulement de diffuser une substance cytotoxique comme le 5 FU (fluo-

uracile) mais également de diminuée le débit artériel de 80 à 100%. Actuellement, les résultats de ces techniques sont décevants, en effet, elles n'augmentent ni le taux de réponse, ni la survie et ont une toxicité propre (Jaeck D et al., 1992).

### C. L'alcoolisation tumorale

Par injection percutanée d'alcool à 96% permet d'obtenir une nécrose tumorale, en particulier pour les carcinomes hépatocellulaires mais également pour les métastases hépatiques, surtout si les tumeurs sont peu nombreuses et de diamètre inférieur à 3cm. Associée à la chimioembolisation elle peut être utilisée pour des tumeurs plus nombreuses et plus volumineuses (Shüna S et al., 1990).

### D. L'hyperthermie

A pour principe de détruire la tumeur par la chaleur, mais risque également de détruire le parenchyme hépatique et les éléments vasculaires et biliaires voisins, elle utilise :

- Soit des sondes de radiations électromagnétiques ou des microsondes, ces sondes doivent être de préférence implantées chirurgicalement pour éviter la diffusion à la paroi au pédicule hépatique et aux organes de voisinage.
- Soit des ultrasons qui ont comme principal avantage de focaliser l'augmentation de température, mais qui ne sont pas encore applicable au foie pour des raisons technologiques.
- Soit le laser qui peut être utilisé en préopératoire ou par voie percutané, son bénéfice sur la survie n'est pas encore démontré (Master A et al., 1991).

### E. La cryothérapie

A l'inverse, a pour principe de détruire la tumeur par congélation. La congélation est obtenue au cours d'une laparotomie à l'aide d'une sonde de 5 à 12 mm placée au centre de la tumeur, sous contrôle échographique (Stone MD et al., 1990).

### F. Les anticorps monoclonaux

D'origine murine, sont dirigés spécifiquement contre les antigènes tumoraux et peuvent soit induire une réaction immunitaire cytotoxique, soit véhiculer des produits radioactifs ou anti- cancéreux (Rougier P et al., 1992)

### G. L'hormonothérapie

A été proposée en raison de l'existence de récepteurs aux œstrogènes à la progestérone et/ou aux androgènes dans les cancers colorectaux. Ces substances constituent vraisemblablement des facteurs de croissance tumorale. La fréquence des récepteurs est en moyenne de 25% , leur existence serait en faveur d'un meilleur pronostic, un anti œstrogène le tamoxifène, utilisé dans une étude multicentrique n'a augmenté ni le taux de réponse , ni la survie, mais à été bien toléré et a permis une amélioration chez quelques malades (Panettiére FJ et al ., 1995)..

## **CONCLUSION**

Par sa diversité de présentation clinique, le cancer du foie offre au clinicien différentes stratégies thérapeutiques qu'il adapte en fonction des facteurs pronostiques et du stade clinique de la maladie.

Aujourd'hui un combat est engagé contre le cancer du foie, il est essentiellement chirurgical, en faveur la transplantation hépatique (greffe du foie) qui ne peut être envisager que pour les petites tumeurs, chez des sujets jeunes qui souffre souvent de nombreux problème généraux comme la présence de preuves hémorragie gastro-intestinal ou d'un coma hépatique avancés de nature à compromettre le succès de l'opération. Mais actuellement il y a un important programme de développement clinique prolongé pour cette avance thérapeutique.

L'injection percutané d'alcool a été au début des année 80 la première technique de traitement local du petit CHC unique de moins de 3 à 5 cm, il y a d'autres techniques percutanés sont apparues comme l'ablation tumoral chimique, l'ablation tumoral thermique et la cryoablation.

Concernant les autres armes thérapeutique (chimiothérapie, radiothérapie), il ont été employées avec plus ou moins de succès dans le traitement de cette maladie, quoi qu'il puissent prolonger la vie et même en améliorer la qualité en soulageant la douleur, ces traitement n'en demeurent pas moins essentiellement palliatif.

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est souvent diagnostiqué tardivement. Les traitements pour les stades avancés sont rares et leurs résultats ne sont pas satisfaisants. Toutefois l'amélioration des techniques permet de diagnostiquer le CHC à un stade précoce et accessible à des nouveaux traitements plus efficaces. L'attitude thérapeutique face au CHC a beaucoup évoluée ces dernières années et englobe maintenant des modalités de traitements plus variés.

Les recherches actuelles doivent s'appuyer sur le développement des nouvelles technologies essentiellement en génie génétique et immunologie pour un traitement plus efficace de CHC, des traitements qui donne a chacun de plus grande chance de réaliser ses rêves.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

- Abraham L, Baun K. (2006)** Histologie et biologie cellulaire. Paris, 1<sup>ère</sup> édition de Boeck université, PP : 462-472.
- Alagille D, Odievre M. (1978)** Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant. Flammarion médecine sciences, PP : 56-239.
- Andur Mo, Doull j et Klaassen DC. (1996)** Caserrell and Doull's toxicologie. Mc Grane Hill. New York. 5<sup>ème</sup> édition.
- Anker p, Mulkahy H, Chen XQ et Stroun M. (1999)** Dectection of circulatory tumor DNA in the blood (plasma, serum) of cancer patients, cancer Metastasis. Rev, PP: 65-73.
- Attali P, Pelletier G et Papoz L. (1985)** carcinomes hépatocellulaires en France, Aspects clinique, biologiques et virologiques chez 197 malades. Gastroentérol clin. Biol, PP: 637-640.
- Belarbi A, Chu M. (2007)** Tumeurs malignes des tissus mous. Edition OPU
- Belataf M. (2002)** les hépatites virales A-F. 2<sup>ème</sup> édition, PP : 18-157.
- Bellet D. (1998)** Akos encyclopédie pratique de médecine : l'utilisation raisonnée des marqueurs tumoraux. Encyc Med.dir, Elsevier. Paris.
- Bellet DH, Wands JR et Isselbacher K J. (1984)** Serum alpha. foetoprotein levels in human disease : perspective from a highly specific monoclonal radioimmunoassay, PP: 7
- Benhamou JP, Belghit J et Durand F. (2000)** maladies du foie et des voies biliaires. Flammarion médecin sciences, paris, 4<sup>ème</sup> édition, PP :6-17.
- Biron A. (1980)** Les hépatites virales. Edition marking, PP :7.
- Bisceglie AM, Rustgi VK et Hoofnagle JM . (1988)** Hepatocellular carcinoma, PP : 390-401.
- Bismuth H. (1993)** Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients, PP: 218.
- Borel JP, Gillery PH et Marquart X. (1999)** Biochimie pour le clinicien: mécanismes moléculaires et chimique a l'origine des maladies. Edition Frison – Roch.
- Boudet MJ. (1993)** service et qualité de vie après transplantation hépatique thèse pour doctorat en médecine. Sain Antoine. Paris, pp :7.
- Bouvenot G., Devulder B et Guilerin L (1995)** Pathologie médicale. Masson, paris, 4<sup>ème</sup> édition, PP : 249.
- Buffet C. (2007)** Maladie du foie et appareil digestif. Edition Flammarion. Cedex. 3<sup>ème</sup> édition, PP :30-33.
- Buffet C. (2007)** Maladies du foie, du pancréas et des voies biliaires. Edition médicale spécialisée.

- Cabane F. (1980)** Anatomie pathologie : principe de pathologie générale. Edition Maloire, paris, PP :836-838.
- Cady B, Stone MD. (1991)** The role of surgical resection of liver métastasis in colorectal carcinoma. Seminars, PP:399-406.
- Cannis M, Surgly B. (2008)** Hépatogastroentérologie et chirurgie digestive. Edition Maloire, paris, PP :23-24.
- Carla G, Degott C et Benhamou JP. (1981)** Invasion of the bile ducts by hepatocellular carcinoma liver, PP: 251 – 254.
- Carlson RI, Benporath E et Wands JR (1985)** Antigenic characterization of human hepatocellular carcinoma, development of in vitro and in vivo immunoassays that use monoclonal antibodies, PP: 40-51.
- Chatuverdi V, Qin JZ et Stennett L. (2004)** Resistance to uv-induced apoptosis in human keratinocytes. Associated with functional inactivation of p53, PP :100-9.
- Chistensen T. (2004)** The treatment of oesophageal varices using a sengslerken Blakemore tube, PP: 56-63.
- Christofori G, Senib H. (1999)** The role of the cell adhesion Molecule E. cadherine as a tumor suppressor gene, pp:24.
- Clos B, Perraud R. (2007)** Chimie de l'environnement: Air , sol, eau, déchets. De boeck. Paris, 1<sup>ère</sup> édition, pp :64.
- Daly N., Zer S. (1998)** cancérologie chimique. Masson .paris, pp :301.
- Deugnier Y, David V et Brissot P. (1984)** serum alpha .L. Fucosidases a new marker for the diagnosis of primary hepatic carcinoma, PP: 889-892.
- Deugnier Y, Ramée MP. (1987)** Aspects anatomo-cliniques des tumeurs de foie in imagerie moderne des tumeurs du foie. Vigot. Paris, pp :31-48.
- Doll R, Muir C et Waterhouse J (1970)** Cancer incidence in five continents. Springer verlag. Berlin, pp:219.
- Domart A. (1989)** Larousse médicale. Entreprise nationale du livre Larousse, PP :61
- Drozdik M, caselmann WH et Prieto J. (2000)** The potential of gene therapy in the treatments of Hepatocellular carcinoma, pp:344-351.
- Dybing DE. (1992)** huit feldt-Hs-species differences in carcinogen metabolisme. Tyon, pp:501-522.
- Elias D, Duoreux M et pougiers P. (1994)** Chimiothérapie intraartérielle hépatique. Clin Biol, PP:975-982.
- Elrod S. (2003)** Génétique. Paris, 4<sup>ème</sup> édition original.

- Fausto N, Shank P. (1987)** Analysis of proto-oncogene expression during liver regeneration and hepato carcinogenesis. Springer verlag. Tokyo, pp:57-69.
- Feldmann G, (1984)** L'Alpha-1- antitrypsine, nouvelles perspectives. Gastroentéol. Clin biol, PP: 667-675.
- Florian H (2005.)** Biochimie humaine. Edition Flaurian, PP :512-516.
- Fongier p, Elias D et Lasser p. (1985)** Circumincissions de découverte et facteurs pronostiques et métastases hépatiques in: actualités carcinologique. Masson. Paris, pp :81-88.
- Franco D, Castaing D et Bréchet C. (1982)** L'aflatoxine B1 est-elle un carcinogène chez l'homme ?. gastroenterologie. Clin, Biol, PP :125-128.
- Franco D, Smadjac. (1994)** Tumeurs du foie : progrès en hépatogastroenterologies Doins , paris, vol 7.
- George T, Pawlina W. (1999)** Histologie turtonial. University of Florida college of medecine.
- Gérard A, Pector JC, Willems G et Boyse M. (1991)** Hepatic artery ligation with and without portal infusion of 5\_FU arandomized study in patients with colorectal carcinoma. Eurj surg oncol, PP:289-294.
- Gounelle H, Laroux N. (1998)** L'homme introduction au soin infirmier. Edition en AP, Alger , PP :319.324.
- Gozy M, Antoine EC et Auclere G. (1998)** epidémiologie et cancer. Encycl médical elsevier. Paris, pp :8.
- Griffith KD, Sugarbaker PH. (1990)** Repeat hepatic resections for colorectal metastases. Surgery, PP:101-104.
- Griffiths A, Gelbart WM, Miller JH et Lewwontin RC. (2001)** Analyse génétique moderne. Chrystelle sanllaville. Paris, PP :482.
- Guy L., 2001.** Microbiologie et toxicologie des aliments. 3<sup>ème</sup> édition DOIN, PP : 267.
- Hanaban D, Unnberg RA. (2000)** The hallmarks of cancer cell, PP: 57-70
- Harley Jp, Lansing M, Prescott, Klein et Donald. (2003)** Microbiologie. De Boeck. Paris, 2ème edition, PP:963-967.
- Howard J, Worman MD. (1999)** Common laboratory tests in liver disease the liver disorders. Lowel house, PP:101.
- Hrris B. (1990)** Methods in cancer research. Copyright edition, vol 5.

- Jaeck D, Schaal JC. (1992)** Autres traitements locaux in: Nordlinger B monographiques.de l'association Française de chirurgie: traitement de métastases hépatiques Springer Verlag. Paris, PP :111-117.
- Jocken, benecke M et Zilker T. (2004)** Guide pratique de toxicologie. De Boeck et Larcier. Paris, 1<sup>ère</sup> édition, PP :60-65.
- Kew MC, Wolf P, Whitt aKer G et Rowe P. (1984)** Tumour associated isoenzymes of gamma. Glutamyl transférase in the serum of patients with hepatocellular carcinoma, PP: 451-455.
- Kim M. (2002)** The therapeutic efficacy of adenoviral vectors for cancer gene therapy is limited by a low level of primary adenovirus receptors on tumor cells, PP: 38.
- Kinzler KW, Vogettein B. (1996)** Lessons frome heredilary colorectal cancer cell, PP:159-170.
- Klein G. (1998)** Foulds dangerous idea revisited: the multistep development of tumours 40 years later. Adv, cancer res, PP:1-23.
- Klug W, Gunning M et Spencer C. (2006)** Génétique. Pearson education. Paris, 8ème édition, pp:462.
- Lacaine F, Boudet MJ. (1996)** Métastases hépatiques. Elsevier. Paris, pp :1-14.
- Lamare J. (1995 )** Dictionnaire des termes de médicale. Maloine. 24<sup>ème</sup> édition, PP: 69
- Liebman HA, Furie BC et Tong MJ. (1984)** Des gamma. Carboxy prothrombin as a serum marker of primary hépatocellular carcinoma.
- Liovet JM, Burroughs, et Buix J. (2003)** Hepatic cellular carcinoma, PP: 362.
- Master A, Steger AC et Bawn SG. (1991)** Role of interstitial therapy the treatment of liver cancer. BRJ surg, pp:78.
- Meiner M, Scelig P. ( 2004)** Les analyses médicales. Edition Vigot, paris , PP :65.
- Michel J, petit S. ( 2007)** Biologie cellulaire. Edition Dunod, Paris.
- Monge M. (2006)** Cancérologie et biologie : marqueur tumoraux organe par organe. Paris édition Elsevier.
- Moussarl. (2005)** Biologie moléculaire: Biochimie de communication cellulaire. Edition de Boeck universités.
- Munoz N, Bosch X. (1987)** Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: neoplasma of the lever, Okuda L. Springer verlag, Tokyo, PP:3-19.
- Nakachima T, Kojiro M. (1987)** Gross features and gross classification of hepatocellular carcinoma. Springer verlag. Tokyo, PP:3-40.

- Neal J, Rigdon RH. (1967)** gastric tumours in mice fed benzo[a]pyrène: a quantitative study. *Lex, rep, boil, Med*, PP: 25 -55.
- Okuda K, Fujimoto L et Hanai A. (1987)** Changing incidence of hepatocellular carcinoma in Japon, PP: 4967- 4972.
- Okuda K, Peters RL et Simon IW. (1984)** Gross anatomic features of hepatocellular carcinoma from three disparate geographic areas proposal of new classification, pp:5.
- Osburn MA, Buley JS. (1995)** tumor suppressor p53 mutation and breast cancer .
- Panetière FJ, Groppe CW et Bonnet JD. (1995)** Tamoxifen therapy and colorectal Adeno carcinoma a southwest oncology group study, pp:113-114.
- Ramass Wang S. (2003)** A molecular signature of metastasis in primary solid tumours. *Nature gene*, PP:49-54.
- Rammade F. (2000)** Dictionnaire encyclopédique des pollution. Edition ediscience. Paris, pp :49.
- Rivoire M. (2005)** Cancérologie . DOIN. Paris, PP: 140-145.
- Rolfes D. (1987)** Fibro-lamellar carcinoma of the liver in Neo plasms of the liver Okuda K. Springer verlag. Tokyo, PP: 137-142.
- Rougier P, Lasser P, Roche A et Eschwege F. (1992)** Procédés thérapeutiques dans les métastases hépatiques des cancers colorectaux en dehors de la chirurgie. DOIN. Paris, pp :131-145.
- Sauteraux D. (1998)** Cancer des voies biliaires extra hépatiques.
- Scotté F, Colonna P et Androu JM. (2002)** Cancérologie ellipses. Edition Makeling. Paris.
- Shūna S, Tagawa K et Unuma T. (1990)** Percutaneous ethanol injection therapy for the treatment of Hepato callulaire carcinoma. *Anj Roentegenol*, PP:947-951.
- Simon JB. (1992)** clinic Approach of hepatic disease, gives des centers for disease control and prevention.
- Stone MD, Cady B, Jenkins RL et Steel G. (2000)** Surgical therapy of recurrent liver metastases from colovectal cancer. *Archsurg*, PP:718-722.
- Soulier JP, Gozin D et Lefrere J. (1986)** a new method to assay the Gamma carboxyprothrombine: result obtained in 75 cases of hepatocellular carcinoma. PP: 1258 - 1262
- Suddarth LS, Brunner DS. (1979.)** traité des soins infirmiers en médecine chirurgie. Edition du renouveau pédagogique Inc. Canada , PP: 776

- Sun Z. (1999)** Hepatology: increased risk of hepatocellular carcinoma in mal hepatitis B surface antigens carriers with chronic hepatitis who have detectable urinary aflatoxin metabolite M1, PP: 30.
- Takashima T, Matsui O et Suzuki. (1982)** diagnosis and skreening of small hepatocellular carcinoma: comparison of radionuclide imaging, ultra sound computed tomography hepatic angiography and Alfa foetoprotéine assay, PP : 635-638.
- Tomko RP, R XU et Philipson L. ( 1997)** The human and mouse cellular receptor for subgroup C adenoviruses and group B Cocksackie viruses. USA, PP: 94.
- Tomatis W. (1973)** transplacental carcinogenesis modern Trends in oncology Part I. Research progress RW Raven, London, PP: 99.
- Tyrer HW, Cantrell ET et Horres R. (1981)** Benzo [a]pyrene métabolism in mice exposed to dissel exhaust H, PP:307.
- Vilana R. (2003)** Tumor size determines the efficacy of neoplastic liver diseases. Int J biochem cell Biol, PP: 35.
- Waterhouse J, Muir C, Shanmugaratnam K et well J (1982)** Cancer incidence in five continents. IARC scientific publications. Lyon, PP:812.
- Wolf G. (1997)** Enhancement of in vivo adenovirus: mediated gene transfer and expression by prior depletion of tissue macrophages in the target organs, PP: 71.
- Worwood M. (1982)** Ferritin in human tissues and serum. Clin haematol, PP: 275-307
- YakerA. (1985)** Cancérologie generale. Edition OPU, PP : 25-80.

## CARCINOMES HEPATOCELLULAIRES ET METASTASES HEPATIQUES

RESUME

Depuis longtemps de nombreux efforts ont été faits pour réduire la mortalité due aux tumeurs hépatique agressives parmi lesquelles on peut citer les carcinomes hépatocellulaires qui peuvent être primaires ou secondaires (métastase hépatique). Dont les principaux facteurs de risque sont la cirrhose et les hépatites, en plus il y a des chimio-induisants qui sont les aflatoxines et les benz[a]pyrènes. Ce cancer qui menace avec un rapport extraordinaire la santé publique au niveau du globe avait connu plusieurs classifications parmi lesquels TNM et Child-Pug. Son diagnostic repose essentiellement sur les données obtenus par les examens biologiques, techniques d'imagerie, en plus des données apportées par l'anatomie pathologie permettant la compréhension précise de la maladie et donc il sera facile de définir le type du traitement. Plusieurs méthodes ont été utilisées pour le traitement du CHC, certaines à viser curative notamment la transplantation hépatique et d'autres palliative désignant les stades précoces du CHC. En outre les gènes sont aussi la cible de la thérapie génique.

**Mots clés :** Carcinome hépatocellulaire, métastases hépatiques, cancer, transplantation hépatique, thérapie génique.

SUMMARY

Since a long time many efforts made to reduce mortality owed to the aggressive tumors of the liver among which hepatocellular carcinoma that can be primary or secondary (liver metastasis). The main risk's factors are in addition cirrhosis and hepatitis's there are chemical inductors like aflatoxines and benz[a]pyreneses. This cancer that threatens with an extraordinary report health public, had known several classifications among which TNM and Child - Pug. CHC diagnosis rests on data gotten in addition by the biologic analysis, imagery technics, of data brought by the anatomy pathology permitting precise illness's understanding and therefore it will be easy to define treatment type. Several methods have been used for CHC treatment o, some to aim curative notably hepatic transplantation and other palliatives designating precocious CHC phqses. Besides genes are as target of genic therapy.

**Key words:** Hepatocellular carcinoma, liver metastasis, cancer, liver transplantation, genic therapy

ملخص

بذلت العديد من الجهود من أجل تخفيض نسبة الوفيات الناجمة عن الأورام الكبدية العدوانية ونخص بالذكر سرطان الكبد الذي يمكن أن يكون أولي أو ثانوي. حيث يعتبر مرض التليف والالتهابات الكبدية بالإضافة إلى المحفزات الكيميائية: أفلاتوكسين والبانزوبيران أهم العوامل الأساسية المحفزة له. هذا السرطان الذي يهدد وبصفة هائلة الصحة العامة عرف عدة تصنيفات: ت ن م (TNM)، تشيلد- باق. تشخيصه يعتمد أساسا على المعطيات المقدمة من طرف التحاليل البيولوجية، التقنيات المصورة والمعطيات المحصلة من طرف علم التشريح الذي يسمح بفهم دقيق للمرض وبالتالي سهولة تحديد نوع العلاج. استعملت عدة طرق لعلاج سرطان الكبد بعضها علاجية وأهمها طريقة الزرع الكبدي و الأخرى موجهة أساسا للمراحل الأولى من هذا المرض. بالإضافة إلى العلاج الجيني الذي يستهدف الجينات.

الكلمات المفتاح: سرطان الكبد الأولي، سرطان الكبد الثانوي، الزرع الكبدي، العلاج الجيني، سرطان