

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2002

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 100345 1

THESE N° 113/1

**FACTEURS PRONOSTIQUES ET
NEOVASCULARISATION TUMORALE
DES CARCINOMES HEPATOCELLULAIRES :
à propos de 82 cas**

THESE

pour le

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le
par

Carole MUSSO-RIGAL

née le 7 Mai 1973 à Toulouse

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur François LABROUSSE
M. le Professeur Bernard DESCOTTES
M. le Professeur François PARAF
M. le Professeur Denis VALLEIX
M. le Docteur Philippe BOUILLET
Mme. le Docteur Sylvaine DURAND-FONTANIER

Président
Juge
Juge
Juge
Membre invité
Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2002

THESE N° 113.

**FACTEURS PRONOSTIQUES ET
NEOVASCULARISATION TUMORALE
DES CARCINOMES HEPATOCELLULAIRES :
à propos de 82 cas**

THESE

pour le

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le
par

Carole MUSSO-RIGAL

née le 7 Mai 1973 à Toulouse

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur François LABROUSSE
M. le Professeur Bernard DESCOTTES
M. le Professeur François PARAF
M. le Professeur Denis VALLEIX
M. le Docteur Philippe BOUILLET
Mme. le Docteur Sylvaine DURAND-FONTANIER

Président
Juge
Juge
Juge
Membre invité
Membre invité

LISTE DES PROFESSEURS A INSERER DANS VOTRE THESE

UNIVERSITE DE LIMOGES FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LEGER Jean-Marie	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

PARAF François
PHILIPPE Henri-Jean (CS)
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

ANATOMIE PATHOLOGIQUE
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

Je dédie cette thèse

A ma mère,

Ce travail ne peut représenter qu'un infime témoignage de l'amour absolu dont tu m'as entourée tout au long de ma vie.

Il concrétise l'aboutissement de ces longues années d'études qui, sans ta force, ton courage exemplaire et ton immense générosité, n'auraient pas été possibles. Ma reconnaissance ne pourra avoir de limites.

Tu es une femme étonnante et admirable, je serai toujours à tes côtés. Sois assurée de tout mon amour.

A Mathieu,

Pour ton soutien constant, ta patience inconditionnelle et ton aide cruciale durant la préparation de ce travail, je te remercie.

Que notre complicité nous permette de regarder chaque jour un peu plus loin dans la même direction. Pour le bonheur de vivre auprès de toi, trouve ici toute la force de mon amour.

A ma sœur Sandrine,

Tu as ouvert la voie et tu en as toujours facilité grandement la mienne. Tu es pour moi un exemple et un repère.

Je te remercie pour tes conseils avisés, ton écoute, ta disponibilité et ta gentillesse constantes.

Pour la chance d'avoir une sœur telle que toi, en témoignage de mon profond attachement.

A Manou et Parrain, qui ont veillé sur ma petite enfance,

A Tatie Jackie, pour ses bons petits repas du midi et sa présence rassurante,

avec toute ma tendresse,

A Tatie Josette, pour sa gentillesse et sa compréhension,

A Nadège, ma « deuxième » sœur, en souvenir de notre enfance inoubliable et
en perspective de merveilleux moments de bonheur à venir,

A mes Taties Raymonde et Josette, à Lilou et Jean-Claude, à la mémoire de
Popol et Régine, pour leur générosité et leurs attentions,

A Choupette, Papounet et Olivier, qui m'ont tendrement accueilli dans leur
famille,

avec toute mon affection,

A Guillaume, pour sa contribution chirurgicale et en prévision de bonnes
balades en mer,

A mes cousins Yan, Pascal et Cécile, pour nos merveilleux souvenirs d'enfance
et pour tout ce qui va commencer,

A Philippe, mon plus « vieil » ami,

Aux Pater, pour leur gentillesse,

A Monsieur Millet, Melle Julien, à la mémoire de Mme Gros, dans les classes
desquels je ne voyais pas passer les heures,

A Nathalie, avec qui j'ai partagé mes débuts d'« anapathologue », le bureau,
les macros (le tri des diapos !) et surtout de très bons moments,

A Annette, Laurence, Paul, Nadège, Cyril, Caro, Isabelle, Sophie, Tata
Chantal, pour ces années d'internat mémorables, pour les bonnes parties
de rigolade, puissions-nous nous voir le plus souvent possible !

A tous ceux que j'aime,

A tous ceux que j'ai peut-être oubliés.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur François LABROUSSE

Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique
Praticien Hospitalier

Vous nous faites un très grand honneur en présidant notre jury de thèse.

Nous avons découvert l'Anatomie Pathologique dans votre service et sommes fière d'être votre élève.

Vous êtes l'instigateur de ce travail et nous avez guidé dans son élaboration avec une clairvoyance, une attention et une disponibilité remarquables. Nous espérons avoir été digne de votre confiance.

Nous avons pu apprécier, au cours de notre internat, la richesse de vos connaissances, votre rigueur diagnostique, votre patience ainsi que la grande qualité de votre enseignement.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre plus grande reconnaissance et de vous témoigner notre attachement et notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Bernard DESCOTTES

Professeur des Universités d'Anatomie
Praticien Hospitalier (Chirurgie Digestive)

Vous nous faites le très grand honneur de siéger à notre jury de thèse et nous y sommes très sensible.

Vos compétences en matière chirurgicale et votre dynamisme sont reconnus de tous.

Votre jugement nous sera très utile dans l'appréciation de ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur François PARAF

Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique
Praticien Hospitalier

Je suis très heureuse de te compter parmi les membres de mon jury de thèse.
Ton aide si précieuse, notamment dans le domaine des statistiques, a été
capitale dans l'élaboration de ce travail, et je t'en remercie sincèrement.
J'ai eu le plaisir et le privilège d'apprendre à tes côtés de nombreuses facettes
de notre belle discipline.
Pour la qualité de ton enseignement, ta simplicité et ton humour, trouve ici la
preuve la preuve de ma gratitude et de mon amitié.

Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

Professeur des Universités d'Anatomie
Praticien Hospitalier (Chirurgie Digestive)

Nous sommes très honorée de votre présence au sein de notre jury de thèse.

Vous avez accepté avec amabilité et spontanéité de juger notre travail.

Nous vous en remercions sincèrement.

Soyez assuré de notre profond respect.

Monsieur le Docteur Philippe BOUILLET

Praticien Hospitalier (Radiologie et Imagerie médicale)

Vous avez spontanément accepté de siéger dans notre jury de thèse et nous vous en remercions.

Votre contribution en matière d'imagerie a été très enrichissante pour cette étude.

Pour votre disponibilité et votre gentillesse,

Veillez trouver ici l'expression de notre plus vive reconnaissance.

Madame le Docteur Sylvaine DURAND-FONTANIER

Praticien Hospitalier (Chirurgie Digestive)

Je suis très heureuse de te compter parmi les membres de ce jury.

Tu as participé à l'élaboration de ce travail avec enthousiasme et efficacité.

Je t'en remercie sincèrement.

Sois assurée de ma profonde gratitude.

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDE DANS CE TRAVAIL

A Monsieur le Professeur Georges DELSOL

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier (Anatomie Pathologique)

Vous nous avez fait l'immense honneur de nous accepter comme élève dans votre service.

Nous avons pu apprécier vos grandes compétences de pathologiste, votre ouverture d'esprit ainsi que la qualité de votre enseignement.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Pierre BROUSSET

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier (Anatomie Pathologique)

Ton approche pragmatique de l'hématopathologie ma sera très utile.

J'ai apprécié la confiance que tu places dans les internes et ton souci de leur formation.

Je t'en remercie sincèrement.

Sois assuré de toute mon estime.

A Monsieur le Docteur Talal Al Saati, je te remercie de m'avoir encouragé à poursuivre l'aventure du VEGF. Ta grande compétence en immunohistochimie et ta disponibilité ont été décisives dans ce travail.

A Monsieur Michel March, tu m'as chaleureusement accueillie dans le laboratoire n°6. Pour ton expérience, ta bienveillance, et ta ténacité, qui m'ont permis d'aller au bout de mon travail, je te remercie.

A l'ensemble des techniciennes du laboratoire d'Anatomie Pathologique de Limoges, pour leur gentillesse, la rapidité et la qualité de leur travail. Une mention spéciale pour Joëlle, Pascale et Brigitte, qui ont guidé mes premiers pas devant une paillasse avec patience et attention.

A Barbara et Isabelle, pour m'avoir initié à la photographie, pour leurs conseils et leur soutien,

A Chantal LH, pour ses petits coups de pouce précieux, son efficacité et son enthousiasme communicatif.

**A TOUS CEUX QUI M'ONT ACCOMPAGNE AU
COURS DE MON INTERNAT**

**A Madame Leboutet, Manuela, Véronique, Monsieur Catanzano et à
l'ensemble du personnel du laboratoire d'Anatomie Pathologique de
Limoges,**

Pour m'avoir appris mon métier et avoir contribué à faire de mon internat une
formidable période de ma vie.

**A l'ensemble des médecins et du personnel du service d'Anatomie
Pathologique de Toulouse-Purpan,**

Mon passage dans la laboratoire aura été aussi enrichissant qu'agréable.

**A tout le personnel du service d'Anatomie Pathologique de l'hôpital de
Pointe-à-Pitre,**

Pour six mois dépayants et fructueux.

A mes aînés et mes co-internes,

Nathalie, Isabelle, Jérôme, Martial, Norbert, Cyril et Marie,

Nous tenons à remercier les laboratoires NOVARTIS qui ont permis la
reprographie de ce travail.

SOMMAIRE

	Pages
I. INTRODUCTION	1
II. RAPPELS	4
A. DE L'ANATOMIE A L'HISTOLOGIE DU FOIE	5
B. LE CARCINOME HEPATOCELLULAIRE (CHC)	9
1. Epidémiologie des CHC	
2. Etiologies des CHC	
3. Présentation clinique des CHC	
4. Biologie des CHC	
5. Imagerie des CHC	
6. Pronostic et évolution des CHC	
7. Traitements des CHC	
C. ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES CARCINOMES HEPATOCELLULAIRES	19
1. Aspect macroscopique des CHC	
2. Aspects microscopiques des CHC	
3. Grade histologique des CHC	
D. ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES LESIONS PRECANCEREUSES	27
1. Carcinogénèse hépatique	
2. Les lésions précancéreuses	
2.1 Les nodules cirrhotiques	
2.2 Macronodules de régénération (MNR)	
2.3. Lésions dysplasiques	
E. ANGIOGENESE TUMORALE	31
1. Aspect général	
2. Cas particulier du foie	
3. Vascularisation hépatique tumorale	
4. VEGF (Vascular Endothelial Cell Growth Factor)	
5. Place du VEGF dans l'angiogénèse tumorale et le switch angiogénique	

III. MATERIEL ET METHODES	39
A. POPULATION ETUDIEE	40
B. ETUDE DES DOSSIERS CLINIQUES	40
C. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE STANDARD	41
1. Etude macroscopique	
2. Techniques histopathologiques	
3. Analyse histologique	
4. Classification TNM	
D. ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE	45
1. Anticorps utilisés	
2. Méthodes immunohistochimiques	
3. Lecture des résultats	
E. ETUDE STATISTIQUE	47
IV. RESULTATS	48
A. DONNEES GENERALES	49
1. Caractéristiques de la population étudiée	
2. Alpha-foeto-protéine	
3. Données radiologiques	
4. Récidives et métastases	
5. Traitements adjuvants	
B. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES	51
1. Données macroscopiques	
2. Données microscopiques	
3. Données immunohistochimiques	
C. ANALYSE STATISTIQUE	56
1. Survie globale	
2. Analyse univariée	
3. Analyse multivariée	
4. Comparaisons des différents critères entre eux	

VI. DISCUSSION	61
A. DONNEES GENERALES	62
1. Survie globale de nos patients	
2. Age	
3. Sex ratio	
4. Cirrhose	
5. Facteurs de risque	
6. Alpha-foeto-protéine	
B. CARACTERISTIQUES MACROSCOPIQUES DES TUMEURS	69
1. La taille tumorale	
2. Le caractère multiple de la tumeur	
3. Section et marge d'exérèse chirurgicale	
C. CARACTERISTIQUES MICROSCOPIQUES DES TUMEURS	73
1. Embols tumoraux	
2. Différenciation tumorale	
3. Cytologie	
4. Index mitotique	
5. Mode de croissance tumoral	
6. Nécrose tumorale	
7. Classification TNM	
8. Métastases et récurrences	
D. VASCULARISATION TUMORALE	76
1. Densité microvasculaire	
2. VEGF	
VI. CONCLUSION	84
VII. REFERENCES	86
VIII. ANNEXES	91

I. INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire se place, à l'échelle mondiale, au 7^{ième} rang des cancers chez l'homme et au 9^{ième} rang chez la femme. Son incidence moyenne est de 6,6/100 000 habitants, avec une nette prédominance masculine [1, 2]. Dans les pays occidentaux, cette tumeur voit son incidence augmenter. Elle affecterait par ailleurs des sujets de plus en plus jeunes.

Les facteurs de risque classiquement reconnus sont la cirrhose, l'alcoolisme et les infections virales chroniques B et C. Son traitement repose avant tout sur la chirurgie, parfois associée à des traitements adjuvants comme la chimioembolisation, l'alcoolisation percutanée ou la radiofréquence.

Il s'agit d'une tumeur de mauvais pronostic, dont le dépistage et le diagnostic précoce sont la garantie d'une meilleure survie. Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur les facteurs pronostiques concernant le carcinome hépatocellulaire. Dans les séries de la littérature, le stade de Child, le taux d'alpha-foeto-protéine, la taille tumorale, une tumeur multiple, la présence d'embols tumoraux et la qualité de la marge d'exérèse chirurgicale sont les facteurs pronostiques le plus souvent admis.

Les carcinomes hépatocellulaires sont des tumeurs richement vascularisées, se caractérisant par une prise de contraste fréquente sur la tomodensitométrie. La néoangiogénèse tumorale est particulière au niveau du foie et aboutit à la formation d'un réseau de microvaisseaux de densité variable selon les tumeurs. Plusieurs substances angiogéniques participent à cette néoangiogénèse, notamment le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). La valeur pronostique de la densité vasculaire et de l'expression du VEGF n'est à ce jour pas clairement établie.

Notre étude a porté sur une série de 82 patients opérés d'un carcinome hépatocellulaire dans le Service de Chirurgie Viscérale et transplantation du CHU de Limoges, entre janvier 1988 et mars 2001. Elle avait un double objectif : d'une part déterminer les facteurs de risque et les facteurs pronostiques chez ces malades et d'autre part, étudier la néovascularisation tumorale par la mesure de la densité microvasculaire associée à l'expression du VEGF. Nous

avons effectué une analyse comparative de données cliniques, biologiques, virologiques, radiologiques et anatomopathologiques.

II. RAPPELS

A. DE L'ANATOMIE A L'HISTOLOGIE DU FOIE

L'anatomie segmentaire du foie a été décrite par Couinaud en 1957 [3], elle sert de base à la chirurgie hépatique. Le foie est divisé en deux lobes, droit et gauche, de tailles inégales :

- le foie gauche comprend les segments I, II, III et IV. Le segment IV appartenant anatomiquement au lobe droit.
- le foie droit comprend les segments V, VI, VII, et VIII.

Ces segments sont virtuellement séparés par des plans dans lesquels passent les structures vasculaires et biliaires du pédicule hépatique, ainsi que les trois veines hépatiques et leurs branches de division.

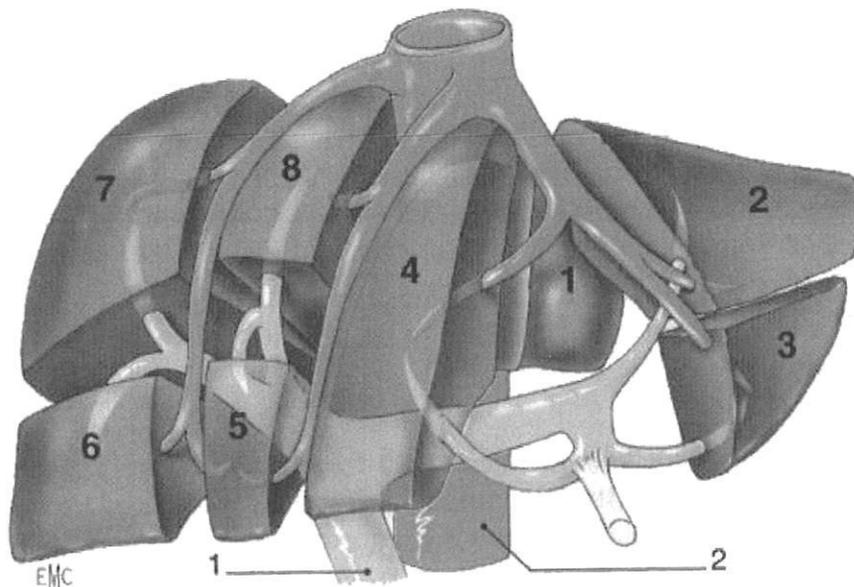


Figure 1 : Segmentation hépatique d'après Couinaud (source : EMC).

1 : Tronc porte

2 : Veine cave inférieure

La vascularisation hépatique provient à la fois de l'artère hépatique et de la veine porte. Leurs branches cheminent dans les espaces portes. Le sang des deux systèmes circule ensuite entre les travées hépatocytaires dans les plus fines structures vasculaires du foie : les sinusoides. Ces derniers convergent vers les veines centro-lobulaires qui se rejoignent pour former la veine sus-hépatique.

Les travées hépatocytaires ont l'épaisseur d'une seule cellule, chaque hépatocyte étant en contact avec le sang par au moins deux faces. Ces travées se ramifient et s'anastomosent pour former une structure tridimensionnelle ressemblant à une éponge. Classiquement, on décrit que les hépatocytes se groupent en lobule autour de la veine centro-lobulaire. Une approche plus moderne est de considérer que l'unité fonctionnelle du foie est l'acinus hépatique, territoire irrigué par chaque branche terminale de l'artère hépatique et de la veine porte. Sa forme est polyédrique, son axe central est l'espace porte, ses limites sont les veines centrolobulaires les plus proches (cf figure 2)[4].

Les principales fonctions du foie sont : détoxification des déchets métaboliques (synthèse d'urée), synthèse et sécrétion de bile, synthèse des protéines (ex : facteurs de coagulation) et des lipoprotéines plasmatiques, synthèse et/ou stockage de certains métabolites (glycogène, vitamines, lipides), destruction des hématies altérées[4].

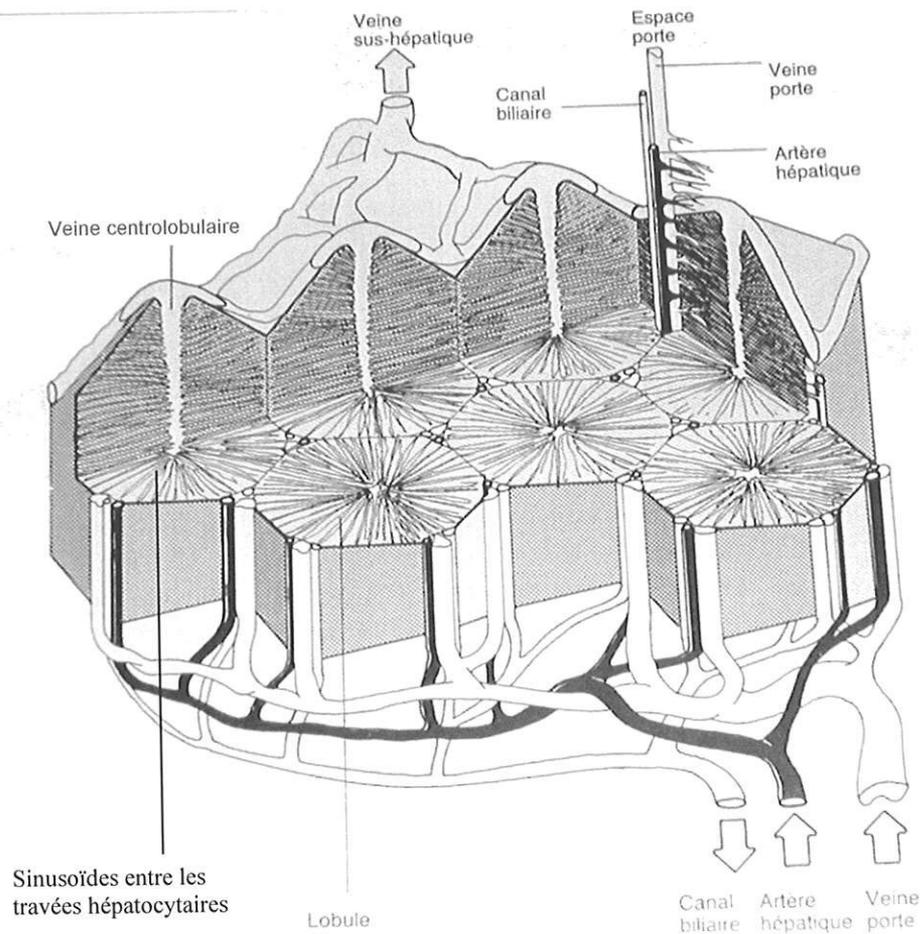


Figure 2 : Vascularisation hépatique et anatomie du lobule hépatique (d'après [4]).

Les sinusoides sont des vaisseaux particuliers, hautement spécialisés, qui représentent un lieu d'échanges entre le sang et les hépatocytes. Pour assurer cette fonction, leur paroi présente des caractéristiques structurales très particulières. En effet, celle-ci est fenêtrée et discontinue, à la différence des capillaires continus des autres organes (cf figures 3 et 4). Les cellules bordant les sinusoides (cellules endothéliales, cellules de Kupffer du système monocyte-macrophage) sont pourvues de pores, ne reposent pas sur une membrane basale et sont séparées par une matrice péri-sinusoïdale de composition spécifique. En effet, cette matrice est dépourvue de laminine et contient en grande quantité téna-scines, fibronectines et collagène XVIII.

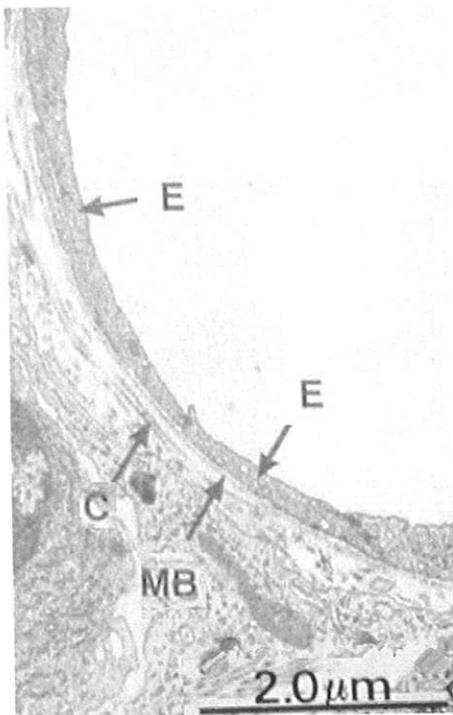


Figure 3: Capillaire continu en microscopie électronique.

E : cellule endothéliale
 MB : membrane basale
 Noter la présence de replis marginaux qui font saillie dans la lumière du capillaire à la jonction entre les deux cellules endothéliales (d'après [4]).

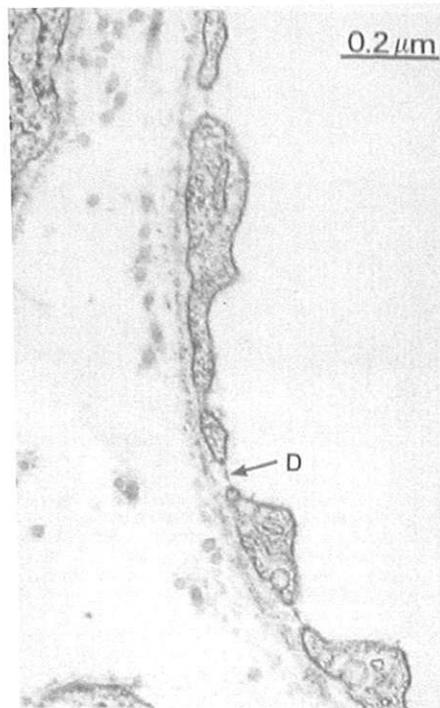


Figure 4 : Capillaire fenêtré en microscopie électronique.

Seule une petite proportion des pores est réellement ouverte, la plupart comprennent une fine ligne dense en ME, appelée diaphragme (D) (d'après [4]).

D'un point de vue immunohistochimique, les cellules endothéliales sinusoidales se démarquent également des cellules endothéliales traditionnelles : elles n'expriment pas les marqueurs habituels des capillaires continus (facteur von Willebrand, CD31 et CD34), et en expriment d'autres, le plus spécifique étant le CD4.

B. LE CARCINOME HEPATOCELLULAIRE (CHC)

1. Epidémiologie des CHC

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. En 1990, le pourcentage global de nouveaux cas est de 7,4 % (pour les hommes) et 3,2 % (pour les femmes) de l'ensemble des tumeurs malignes en excluant les tumeurs cutanées.

Le carcinome hépatocellulaire est le plus commun des cancers primitifs du foie (70 % en moyenne).

Selon les données de l'OMS [5], son incidence moyenne est de l'ordre de 6,6 pour 100.000 habitants, avec une nette prédominance masculine. A l'échelle mondiale, elle varie beaucoup en fonction des régions. Dans certaines zones à haut risque, comme les régions subsahariennes, l'Afrique du Sud, l'Asie de l'Est et la Mélanésie, l'incidence est de l'ordre de 20,1 pour 100 000 sujets masculins. Les régions dans lesquelles l'incidence est la plus faible (inférieure à 3,2 pour 100 000 habitants) sont l'Amérique, l'Asie du Sud et l'Asie Centrale, l'Europe du Nord, l'Australie et la Nouvelle Zélande. La distribution géographique du carcinome hépatocellulaire est similaire pour les hommes et les femmes [5].

L'âge d'apparition du carcinome hépatocellulaire diffère significativement en fonction des régions. En effet, dans les zones à haut risque, et particulièrement l'Asie (infection par le virus de l'Hépatite B), l'âge de survenue varie entre 20 et 35 ans. Dans les zones intermédiaires et notamment l'Europe, l'âge d'apparition se situe entre 55 et 59 ans. Dans les zones de bas risque (notamment la population blanche des USA), l'âge d'apparition est en moyenne supérieur à 70 ans.

2 . Etiologies des CHC

- **La cirrhose hépatique** représente le facteur de risque le plus important, et ce de façon indépendante des autres facteurs de risque qui peuvent être à son origine. 70 à 90 % des CHC se développent chez des patients porteurs d'une cirrhose macronodulaire. Ce type de nodules est la conséquence d'affections hépatiques d'origine variable : virale, toxique ou métabolique [5].

- **Le virus de l'hépatite B (VHB) :**

Les infections virales chroniques par les virus des hépatites B et C sont les deux causes les plus fréquentes de CHC dans le monde. Il s'agit d'un virus à ADN appartenant au groupe des virus hépatotropes à ADN (hépadnavirus). Il se constitue d'une enveloppe (antigènes de surface : HBs), d'une nucléocapside (antigène HBc), d'une ADN polymérase reverse transcriptase, et du génome viral. Sa transmission se fait par voie sexuelle et sanguine (transfusion et toxicomanies).

Le risque de développer un CHC sur hépatite virale B chronique est 100 fois supérieur à celui de la population générale. Celui-ci survient environ 40 ans après la contamination [5].

- **Le virus de l'hépatite C (VHC)** est ubiquitaire. Il s'agit d'un membre de la famille des flaviviridae [6]. La particule virale est constituée d'une enveloppe et d'une nucléocapside et un ARN simple brin d'environ 9500 nucléotides. Le génome du VHC code pour une polyprotéine d'environ 3000 Acides Aminés qui est ensuite scindée en au moins 10 protéines (core, E1, E2, polymérase ARN dépendante, NS1, NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a et b ...) [6].

Le virus de l'hépatite C est l'un des virus les plus variants. Cette variabilité est intergénomique (type et sous type) et intragénomique (existence de quasi-espèces). Un génotype viral est caractérisé par des différences de séquences nucléotidiques supérieures à 20%. Un sous type correspond à une sous population virale appartenant à un même génotype, mais présentant des différences de séquence nucléotidiques inférieurs à 20%. Enfin au sein

d'un même sous type on peut observer des isolats qui sont différents d'un individu à un autre. Actuellement 11 génotypes et 70 sous types ont été décrits. Chaque sujet contaminé par le VHC héberge des millions de particules virales (virions) qui, en fait, sont constitués de différents génomes avec des séquences qui peuvent être différentes: ce sont les quasi espèces [6].

La distribution des génotypes de ces virus provient du brassage des populations, du développement de la toxicomanie et de la transfusion sanguine [6]. La transmission par voie sexuelle est moins importante que pour le virus de l'hépatite B. Les génotypes 1,2 et 3 sont responsables de la majorité des hépatites C en Europe de l'ouest, aux Etats Unis et au Japon. Cependant il existe des génotypes propres à certains continents ou très prévalents dans certains continents (génotype 4 en Afrique centrale et du nord, génotype 5 en Afrique du Sud, génotypes 6 à 11 en Asie du Sud Est).

Le génotype 1B paraît prédominer en France chez les sujets transfusés et le génotype 3A chez les toxicomanes. Le type 2 est surtout rencontré chez les patients en présentant pas apparemment de facteur de risque. Des études épidémiologiques indiquent que en France, il existe une modification de la prévalence des génotypes dans le temps. Ainsi, le génotype 1B paraît être plus ancien et sa prévalence est en cours de régression parallèlement à une augmentation du génotype 3A. Ceci s'explique par la modification des modes de transmission du virus avec diminution des contaminations par voie transfusionnelle et augmentation des transmissions au cours de toxicomanie intraveineuse.

Toutes les données de la littérature montrent que 80% des sujets ayant présenté une infection aiguë par HCV constituent par la suite une infection chronique. De nombreux facteurs peuvent jouer un rôle dans la chronicité, et dans celui du CHC. Ces facteurs sont essentiellement liés à l'échec de la réponse immune de l'hôte à contrôler l'infection ainsi que dans les mécanismes de la persistance virale.

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C se complique dans environ 40% des cas d'un carcinome hépatocellulaire. Il survient environ 40 ans après la contamination [6].

- **L'alcool :**

Dans les populations occidentales, l'ingestion d'alcool constitue également un important facteur de risque, notamment lorsqu'elle est associée à une hépatite virale C chronique. Une consommation journalière de plus de 50 g d'éthanol chez les femmes et de plus de 80 g chez les hommes est suffisante pour entraîner une cirrhose hépatique et un CHC [5].

- **L'aflatoxine B1 (AFB1) :**

Dans le cas particulier de la Chine du Sud et des régions sub-sahariennes, c'est l'ingestion d'aflatoxine qui représente un facteur de risque élevé, et ce particulièrement lorsqu'elle est associée à une infection virale B (risque multiplié par 50).

AFB1 est un carcinogène potentiel du foie produit par deux champignons, *Aspergillus parasiticus* et *Aspergillus flavus*, parasites des graines et des noix dans les pays tropicaux. L'aflatoxine AFB1 sous sa forme active va induire une mutation sur le codon 249 du gène supresseur de tumeurs (P53). Dans les régions de forte exposition à cette toxine alimentaire, cette mutation est présente dans plus de 40 % des CHC [5].

- **D'autres étiologies** existent, telles que l'hémochromatose, le déficit en Alpha 1 antitrypsine, et les hépatopathies auto-immunes.

3. Présentation clinique des CHC

Les tumeurs de petite taille ont peu ou pas de traduction clinique, la cirrhose dominant le plus souvent le tableau. Pour les tumeurs de plus grande taille, les symptômes majeurs de la survenue d'un CHC sont des douleurs abdominales, une altération de l'état général, des nausées et des vomissements. Ces symptômes peuvent être la conséquence de l'évolution de la cirrhose comme de la survenue d'un CHC.

Lors de l'examen clinique, peuvent être retrouvés une hépatomégalie, une splénomégalie, une ascite, un ictère, signes sans aucune spécificité chez un patient cirrhotique. En fait, toute décompensation d'une cirrhose jusqu'à stable doit attirer l'attention. Un patient cirrhotique doit bénéficier d'un suivi régulier échographique et biologique.

Dans les cas plus évolués, le mode de présentation peut être un syndrome abdominal aigu, par rupture tumorale [7].

4. Biologie des CHC

On peut noter une élévation des transaminases hépatiques (Aspartate amino- transférase ou ASAT, Alanine amino-transférase ou ALAT), des phosphatases alcalines (PA), des gamma-glutamyl transpeptidases (γ GT) et de la bilirubine.

Un taux d'Alpha foeto protéine (AFP) supérieur à 500 nmol/l est fortement évocateur d'un CHC. Cependant une élévation de l'AFP est inconstante et peut être retrouvée en l'absence de CHC.

5. Imagerie des CHC

Différents types d'imagerie sont utilisés pour le diagnostic et la localisation des CHC :

- échographie hépato-biliaire
- tomodensitométrie aux rayons X, avec ou sans injection de lipiodol
- imagerie par résonance magnétique
- artériographie.

L'échographie abdominale et la tomodensitométrie sont les plus couramment utilisées. Ils suffisent en général au diagnostic radiologique, le diagnostic final de CHC dépendant bien entendu de l'examen anatomopathologique (cf planche 1, p18).

Sur l'échographie, le CHC apparaît hypoéchogène au sein d'un foie hyperéchogène du fait de la cirrhose.

Sur le scanner, le CHC apparaît hypodense dans un parenchyme hyperdense du fait de la cirrhose. En l'absence de cette dernière, la tumeur est isodense vis à vis du foie non tumoral et devient difficile à visualiser. Après injection de produit de contraste, la tumeur peut apparaître hypervascularisée et parfois hétérogène du fait de la nécrose. Une thrombose de la veine porte et une fistule artério-veineuse sont très en faveur du diagnostic de CHC. L'injection préalable de lipiodol, très affiné pour le CHC, permet de faciliter la mise en évidence de certaines tumeurs.

L'artériographie a pour but de conforter le diagnostic en mettant en évidence les foyers d'hypervascularisation. Elle détecte également une éventuelle thrombose porte ou fistule artério-veineuse. Elle peut parfois être couplée dans le même temps à une chimioembolisation.

6. Pronostic et évolution des CHC

Le carcinome hépatocellulaire est une tumeur de mauvais pronostic avec une médiane de survie globale après chirurgie de 35 mois [8].

Le taux de récidive est important (30% à 1an pour des tumeurs de plus de 5cm [9], 40 à 60 % sur l'ensemble de l'évolution des patients[8] [10]). Les patients bénéficient d'une surveillance clinique, biologique (notamment avec le taux sérique d'alpha-foeto-protéine), et radiologique.

Les métastases extra-hépatiques surviennent dans 20% des cas à 1 an pour des tumeurs de plus de 5cm [9], essentiellement au niveau des poumons, des surrénales et des os [5] [8].

De nombreuses études ont cherché à mettre en évidence des facteurs pronostiques cliniques et histopathologiques ([11], [8], [10], [12], [13]) afin d'évaluer le pronostic de chaque tumeur et d'adapter la prise en charge thérapeutique des patients.

Les critères pronostiques le plus souvent retrouvés sont :

- l'âge
- le taux sérique d'alpha-foeto-protéine
- la cirrhose
- le nombre de tumeurs
- l'atteinte bilobaire hépatique
- la taille tumorale
- le stade de Child (critère d'opérabilité)
- l'existence d'une thrombose portale
- le stade TNM (cf page 44)

Après traitement chirurgical, et selon le stade TNM, la médiane de survie a été estimée :

- 36 à 54 mois pour les stades I
- 60 à 67 mois pour les stades II
- 27 à 33 mois pour les stades III
- 7 à 24 mois pour les stades IV ([14] ([10], [8])).

7. Traitements des CHC

Plusieurs traitements sont envisageables selon les cas :

- chirurgie : hépatectomie partielle, tumorectomie (cf figure 5),
- destruction in situ : alcoolisation percutanée, chimioembolisation, radio-fréquence ou cryochirurgie,
- transplantation hépatique.

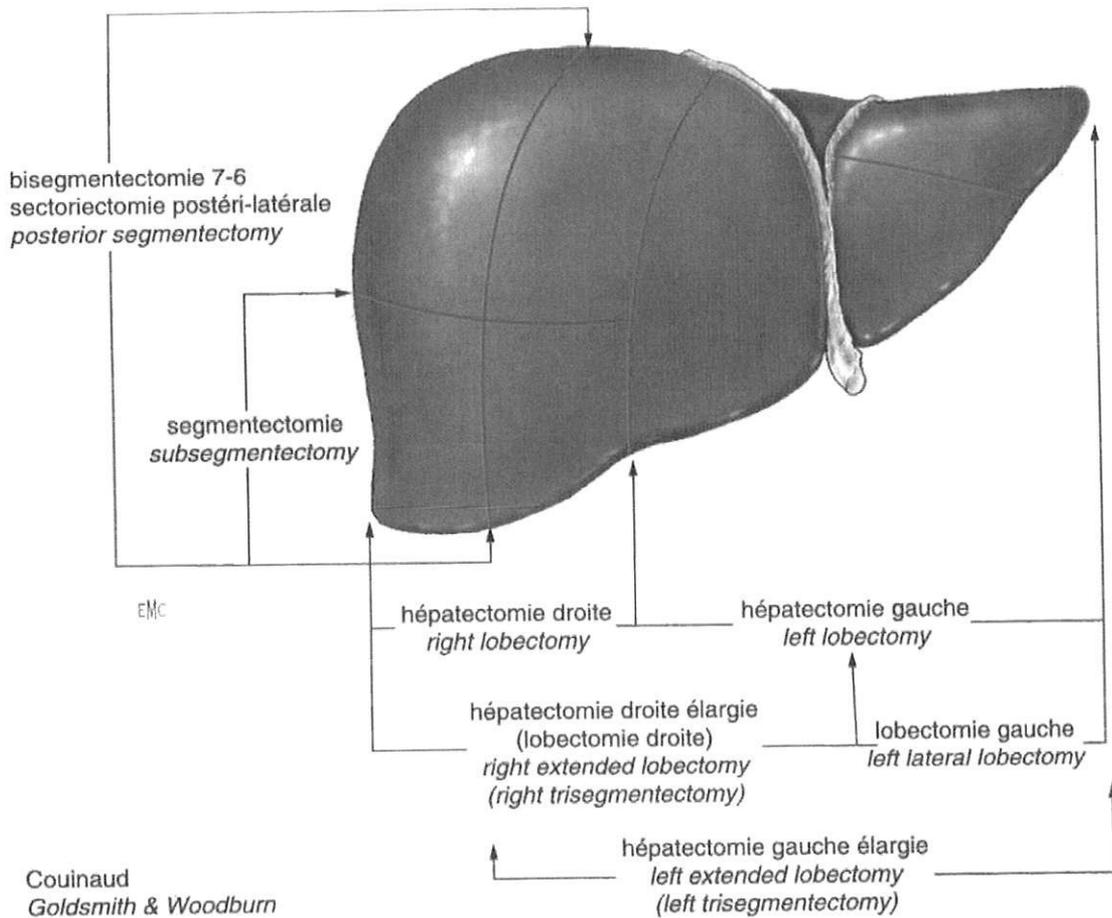
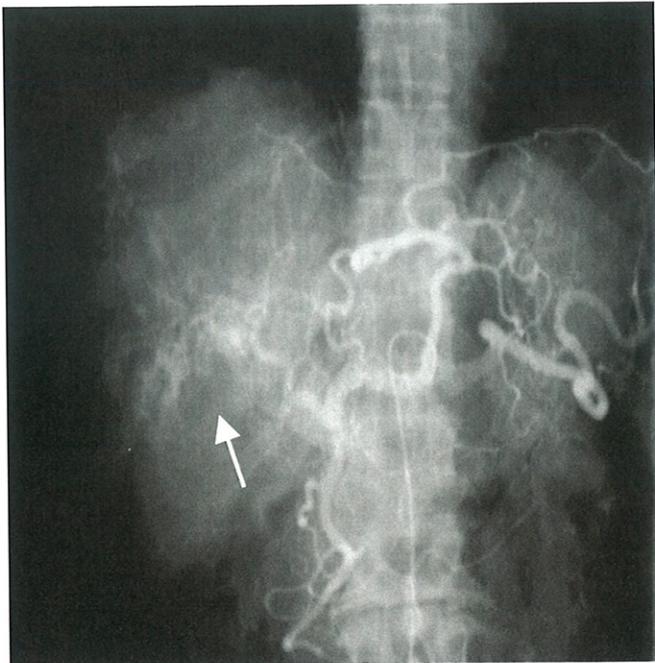


Figure 5 : Types d'hépatectomies.

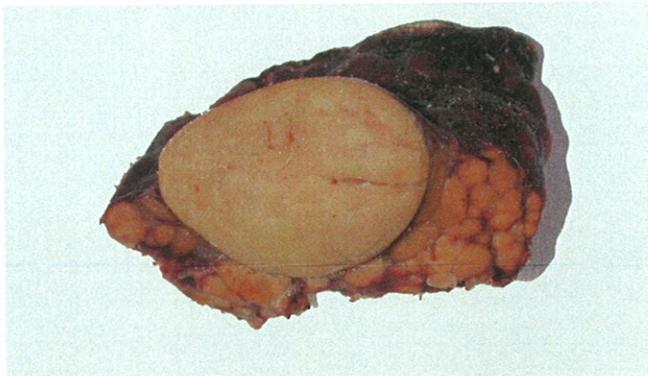
La résection chirurgicale hépatique est envisagée en priorité dans la mesure du possible, parfois précédée de chimioembolisation. L'opérabilité dépend de la taille, du nombre, de la localisation des lésions tumorales, ainsi que de la réserve fonctionnelle du parenchyme hépatique. Cette valeur peut être évaluée à partir des signes cliniques et biologiques d'insuffisance hépato-cellulaire et notamment du stade de Child-Pugh (A, B et C). L'intervention chirurgicale est parfois accompagnée de l'un ou de plusieurs des traitements non chirurgicaux sus-cités, notamment dans le cas de tumeurs multiples.

Lors de contre-indications chirurgicales (insuffisance hépato-cellulaire majeure, stade C de Child, co-morbidité associée), le traitement est limité aux modalités médico-radiologiques.

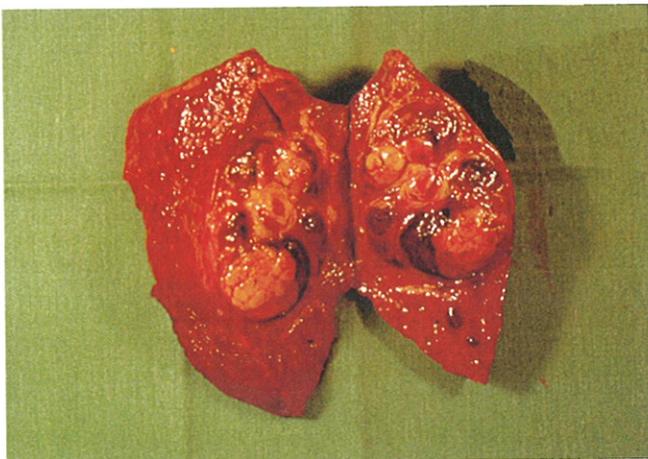
PLANCHE 1



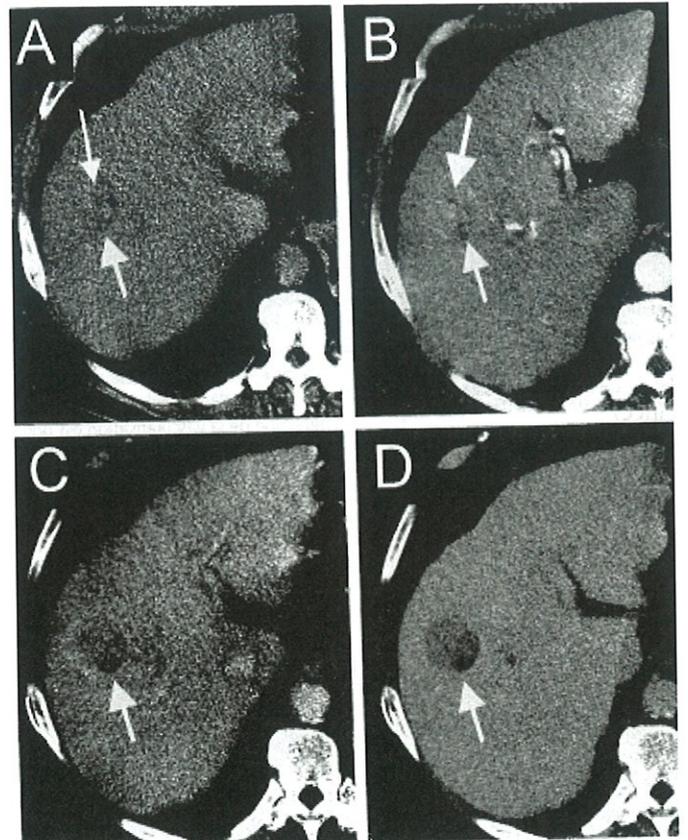
Artériographie : hypervascularisation tumorale (flèche)



Pièce de macroscopie fixée : carcinome hépatocellulaire expansif sur foie cirrhotique



Carcinome hépatocellulaire polychrome avec remaniements hémorragiques sur foie non cirrhotique



Tomodensitométrie hépatique :

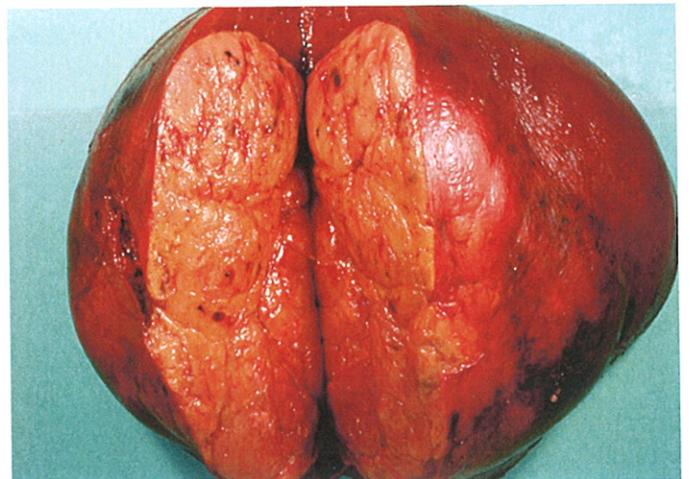
A : sans injection d'iode

B : après injection d'iode : phase artérielle

C : après injection d'iode : phase portale

D : après injection d'iode : passage tardif.

Prise de contraste précoce (B) de la tumeur spontanément hypodense (flèches).



Carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique

C. ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES CARCINOMES HEPATOCELLULAIRES

1. Aspect macroscopique des CHC

D'un point de vue macroscopique, le carcinome hépatocellulaire est une tumeur solide, unique ou multiple, avec des nodules répartis dans différents lobes ou segments du foie.

Elle est le plus souvent nodulaire et expansive, encapsulée lorsqu'elle est développée sur foie cirrhotique. Elle peut être également infiltrante, c'est à dire non encapsulée, ou multifocale, comportant alors plusieurs petits nodules satellites dans son voisinage immédiat.

On distingue le caractère multifocal de la tumeur, qui concerne l'extension de contiguïté de la tumeur, du caractère multiple, qui correspond à des tumeurs distinctes, non contiguës (cf figure 6).

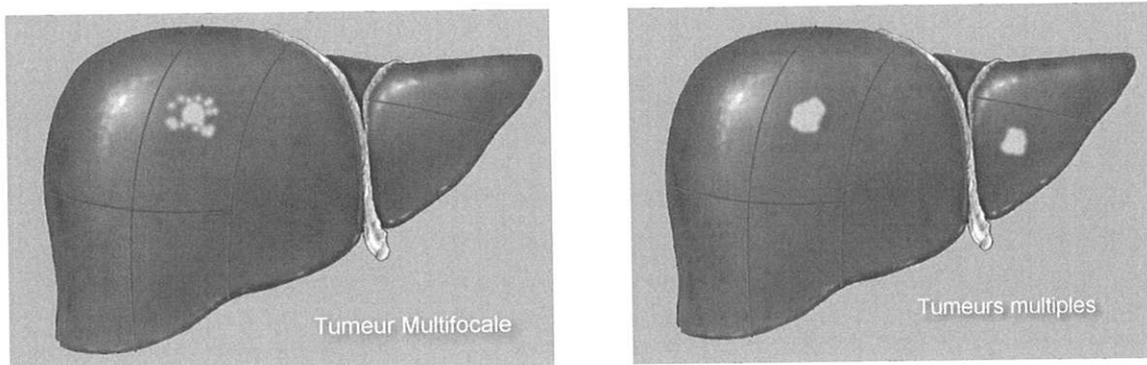


Figure 6 : Différences entre tumeurs multifocales et multiples.

La capsule tumorale est constituée par du tissu fibreux et hyalinisé pouvant atteindre plusieurs millimètres d'épaisseur, issu de la compression du stroma réticulinique adjacent. Selon les séries, le pourcentage des tumeurs encapsulées varie de 3,6 à 86,4% [15]. Ce phénomène est fréquent en Asie, où il représente plus de la moitié des CHC. On le rencontre également dans les séries européennes.

L'aspect de la tumeur est souvent polychrome avec des remaniements hémorragiques ou nécrotiques, notamment pour les tumeurs de grande taille (cf planche 1, p18).

Il est possible d'observer macroscopiquement des embols tumoraux au sein des veines hépatiques (20%) et/ou de la veine porte (50%). L'envahissement tumoral de la voie biliaire se voit dans moins de 10 % des cas [5].

Certains nodules carcinomateux sont parfois difficiles à distinguer des macro-nodules de régénération du foie cirrhotique.

Il faut noter le cas particulier des carcinomes pédiculés dont le pronostic après résection chirurgicale est excellent [5].

2. Aspects microscopiques des CHC

2.1. Types architecturaux [5]

- architecture trabéculaire: il s'agit du type architectural le plus souvent rencontré dans les carcinomes moyennement et bien différenciés. Il s'agit de cordons cellulaires d'épaisseur variable, séparés par des espaces vasculaires.

- architecture pseudo-glandulaire ou acinaire: les carcinomes hépatocellulaires ont fréquemment une architecture glandulaire associée à des zones trabéculaires. Elles sont formées d'une seule couche de cellules tumorales autour d'une lumière canaliculaire. Cette lumière peut contenir un matériel protéique coloré par la coloration du P.A.S. mais pas par le bleu Alcian. Quelques dépôts biliaires peuvent être présents. Certains acini sont dilatés et

forment de véritables structures kystiques. Enfin cette architecture glandulaire prédomine dans les CHC moyennement différenciés.

- architecture compacte ou massive: les espaces vasculaires sont virtuels et donnent une apparence solide à la tumeur.

- architecture squirrheuse: elle est caractérisée par une fibrose marquée le long des espaces vasculaires, conférant un aspect plus ou moins atrophique à la tumeur. Elle ne doit pas être confondue avec un cholangiocarcinome ou un CHC de type fibro-lamellaire. Il faut noter que des traitements tels qu'une radiothérapie et une chimiothérapie peuvent provoquer de tels remaniements fibreux intratumoraux.

2.2. Grades cytologiques

Les cellules hépatiques tumorales sont habituellement classées en fonction de leur ressemblance avec les hépatocytes normaux.

C'est le **grade cytologique d'Edmonson et Steiner** [16]:

- grade 1: cellules tumorales difficiles à distinguer de l'hépatocyte normal;
- grade 2: noyau hyperchromatique et volumineux, cytoplasme abondant et éosinophile ; homologues encore nettes avec l'hépatocyte normal;
- grade 3: noyau plus hyperchromatique et plus volumineux que dans le grade II;
- grade 4: noyau intensément hyperchromatique et occupant la majeure partie de la cellule; origine hépatocytaire non évidente.

Cependant, dans une étude internationale récente, multicentrique (Etats Unis, France, Japon), Lauwers et coll. ont cherché à mettre en évidence de nouveaux facteurs histopronostiques indépendants [17]. Ils en dégagent deux : le grade nucléaire et la microinvasion vasculaire (embols tumoraux).

Leur nouveau système de **grade nucléaire** s'échelonne du grade 1 au grade 3 :

- Grade 1 : noyau similaire à un hépatocyte normal
- Grade 2 : noyau plus volumineux et présentant un pléiomorphisme modéré. Il est régulièrement pourvu d'un nucléole.
- Grade 3 : noyau encore plus gros avec un pléiomorphisme marqué et un nucléole proéminent et constant.

En combinant le grade nucléaire avec la microinvasion vasculaire, Lauwers et coll. ont établi un **index pronostique hépatocellulaire (HPI)**. Cet index pronostique hépatocellulaire permet de classer les patients porteurs de CHC en deux groupes de pronostic bien distincts :

- un groupe de bon pronostic ($HPI < 0,746$), avec une survie de 50 % à 5 ans ;
- un groupe de mauvais pronostic ($HPI > 0,746$), avec une survie de 50 % à 2 ans.

L'index pronostique hépatocellulaire est donc plus discriminant que le grade d'Edmonson, puisque le grade 2 d'Edmonson se répartissait à la fois dans le groupe de bon et de mauvais pronostic.

En pratique, le pathologiste peut d'emblée anticiper le pronostic d'une tumeur :

- bon pronostic si (groupe 1) :
 - grade nucléaire = 1 +/- MVI
 - grade nucléaire = 2 sans MVI
- mauvais pronostic si (groupe 2):
 - grade nucléaire = 2 avec MVI
 - grade nucléaire = 3 +/- MVI.

2.3. Variantes cytologiques [5]

- variante pléiomorphe: les cellules tumorales sont très variables en taille, forme, et coloration. Il peut même exister des cellules plurinuclées, de type ostéoclastiques. Ce type cellulaire s'observe principalement dans les tumeurs peu différenciées.

- variante à cellules claires : le cytoplasme est alors très pâle du fait d'une charge glycogénique intracytoplasmique importante. Ce type cellulaire peut parfois en imposer pour une métastase de cancer rénal à cellules claires.

- type cellulaire sarcomateux : les cellules sont d'aspect sarcomateux, fusiformes ou bizarres, parfois géantes. Lorsque ce type cellulaire est prédominant, la tumeur est alors appelée CHC de type sarcomatoïde. Il est rencontré de novo dans des tumeurs de petite taille mais également dans des tumeurs traitées par chimiothérapie ou chimioembolisation.

- type cellulaire stéatosique : cette surcharge cellulaire en lipides est fréquente dans les petites tumeurs (inférieures à 2cm de diamètre).

- production de bile : des dépôts ou des thrombi biliaires peuvent être observés dans la lumière des pseudoglandes tumorales. Leur présence est pathognomonique d'un CHC. Leur présence confère une couleur jaunâtre à la tumeur à l'état frais, verdâtre après fixation au formol.

- corps de Mallory : il s'agit de corps intracytoplasmique éosinophiles et PAS négatifs, grossièrement rectangulaires.

- globules hyalins : il s'agit de corps petits et ronds, intracytoplasmiques, acidophiles et fortement P.A.S. positifs. Ils apparaissent orange/rouge sur le trichrome de Masson.

- corps pâles : ils sont essentiellement observés dans les CHC de type fibrolamellaire, mais également dans les types plus communs. Ils correspondent à une accumulation intracytoplasmique de matériel amorphe, faiblement éosinophile.

- inclusions en verre dépoli : parfois observées dans les tumeurs des patients porteurs d'une hépatite virale chronique B, ils sont colorés par l'orcéine et réagissent avec les anticorps anti HBs en immunohistochimie.

3. Grade histologique des CHC

Les CHC sont classés en bien, moyennement, peu différenciés en fonction de leur ressemblance avec le tissu hépatique normal [5].

3.1. Carcinomes hépatocellulaires bien différenciés

C'est le plus fréquent pour les tumeurs de petite taille (inférieure à 2cm de diamètre). Du point de vue architectural on observe des travées fines (deux à trois cellules d'épaisseur) associées à de rares zones pseudoglandulaires.

D'un point de vue cytologique, les atypies cellulaires sont minimales.

3.2. Carcinomes hépatocellulaires moyennement différenciés

Il s'agit du type tumoral le plus fréquent pour les tumeurs de plus de 3 cm de diamètre. Du point de vue architectural, on observe des travées épaisses (plus de trois cellules d'épaisseur) associées à des zones pseudoglandulaires.

D'un point de vue cytologique, les cellules ont un cytoplasme éosinophile abondant et un noyau rond fortement nucléolé.

3.3. Carcinomes hépatocellulaires peu différenciés

Ce type est rare dans les CHC de petite taille. D'un point de vue architectural, il s'agit de nappes cellulaires sans espaces vasculaires distincts.

D'un point de vue cytologique, on observe une augmentation du rapport nucléocytoplasmique et un pléiomorphisme cellulaire.

3.4. Cas particuliers

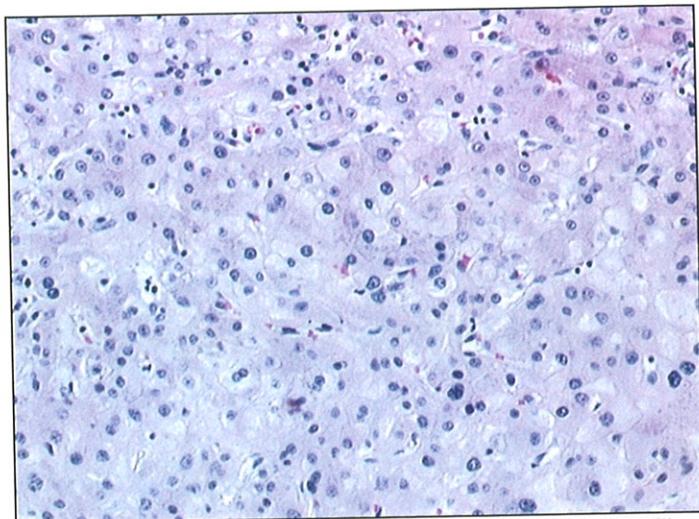
3.4.1. CHC de type fibrolamellaire

Cette variante survient surtout sur des foies non cirrhotiques, chez l'adolescent ou l'adulte jeune, dans les pays occidentaux. Cette tumeur est rare en Asie et en Afrique. Histologiquement elle est constituée de nappes de petites travées séparées par des faisceaux de collagène parfois hyalinisés, conférant un aspect lamellaire à la tumeur. Le cytoplasme des cellules tumorales est très éosinophile et granulaire du fait de la présence de nombreuses mitochondries.

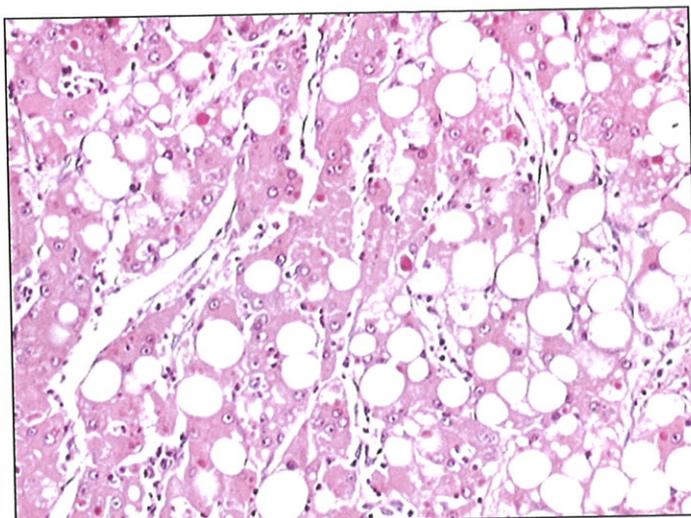
3.4.2. CHC indifférenciés

Ce type histologique est rare (moins de 2% des tumeurs épithéliales du foie). Il s'observe le plus souvent chez des hommes sans distribution géographique particulière. Il ne diffère des autres CHC que par son mauvais pronostic, bien que peu de cas ait été publiés.

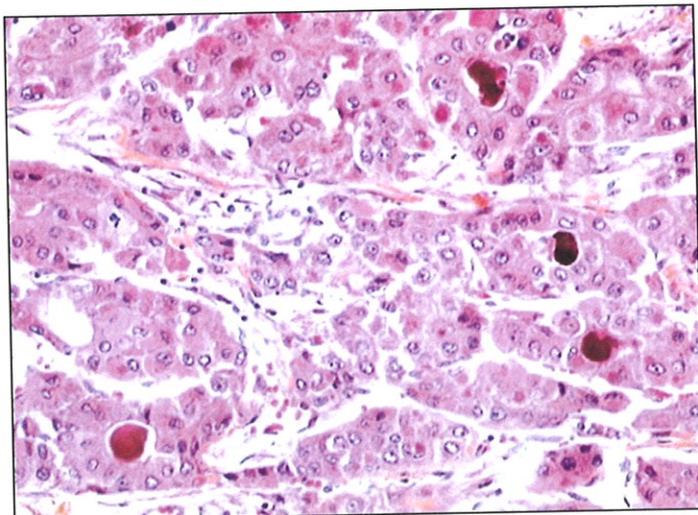
PLANCHE 2



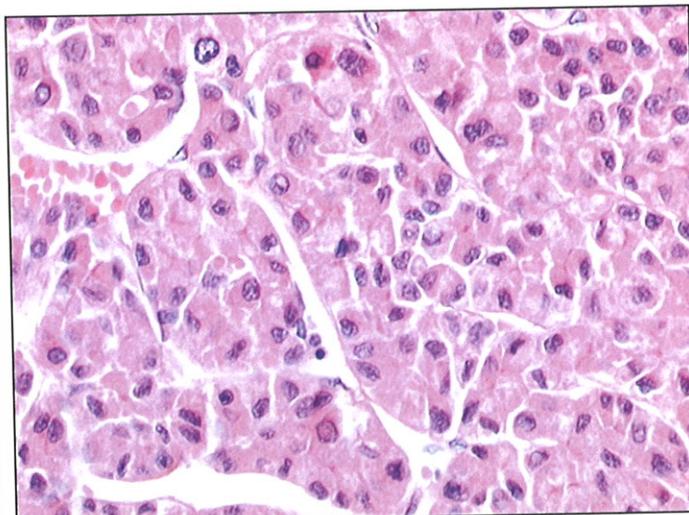
Carcinome hépatocellulaire bien différencié (HES)



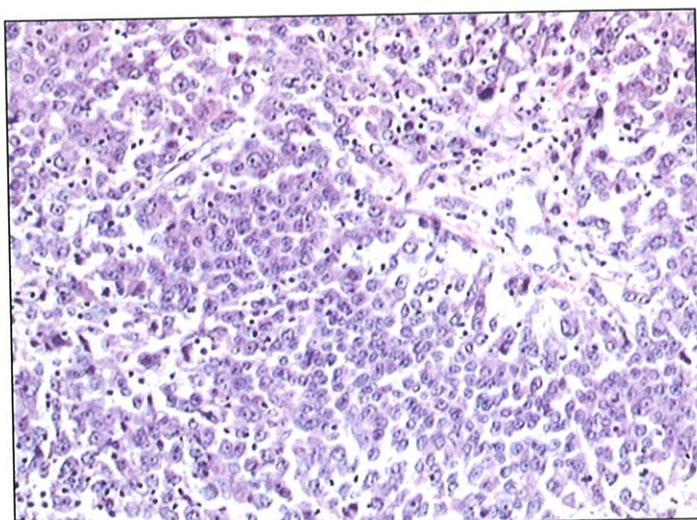
Atypies cytonucléaires faibles (Grade 1) et stéatose (HES)



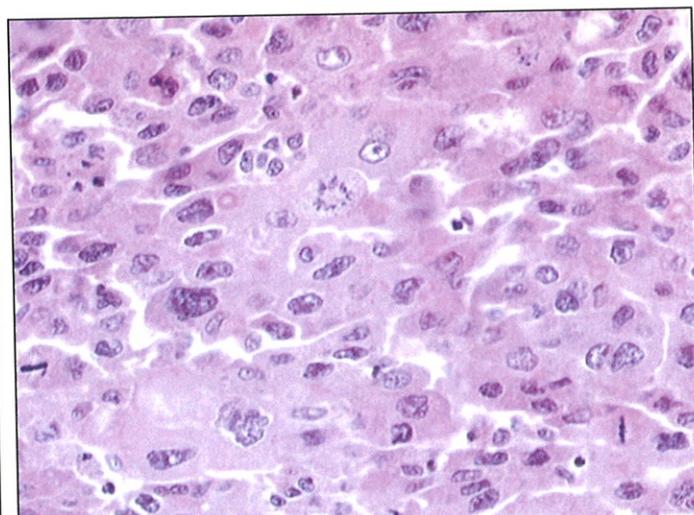
Carcinome hépatocellulaire moyennement différencié et biligénèse (HES)



Atypies cytonucléaires modérées (Grade 2) (HES)



Carcinome hépatocellulaire peu différencié (HES)



Atypies cytonucléaires marquées (Grade 3) (HES)

D. ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES LESIONS PRECANCEREUSES

1. Carcinogénèse hépatique

Au contraire de l'évolution largement admise de l'adénome vers le carcinome dans les tumeurs colorectales, les mécanismes de la carcinogénèse hépatique chez l'homme restent encore mal connus à ce jour. A partir de certaines données morphologiques humaines et par analogies avec les données expérimentales chez l'animal, deux voies hypothétiques, non exclusives, ont été proposées dans la pathogénèse du CHC chez l'homme ([18, 19]).

Dans la première hypothèse (**carcinogénèse multi-étapes**) le CHC résulterait de l'expansion clonale d'hépatocytes initialement différenciés, mais transformés, au sein de certains nodules ou macronodules cirrhotiques devenant progressivement atypique puis carcinomateux (entités définies ci-dessous).

Dans la deuxième hypothèse (**carcinogénèse de novo**), le foyer malin apparaît dans un nodule cirrhotique ordinaire et pourrait être le résultat, comme cela a été démontré pour la carcinogénèse chez le rongeur, de la prolifération et de la différenciation de cellules souches situées dans les canaux de Hering, qui précèdent les cholangioles. L'existence de cellules souches pouvant se différencier soit en hépatocytes soit en cellules biliaires reste controversée chez l'homme.

2. Les lésions précancéreuses

2.1 Les nodules cirrhotiques

La cirrhose se définit par une perte de l'architecture normale du parenchyme hépatique, avec formation de nodules régénératifs complètement ou largement entourés d'une cloison

fibreuse. On distingue les cirrhoses micronodulaires des cirrhoses macronodulaires. Dans les premières, les nodules sont uniformes et leur taille n'excède pas 0,8cm.

Selon la classification de 1995, employée actuellement, on parle de nodule cirrhotique monoacineux quant il ne contient qu'un seul espace porte et de nodule multiacineux au delà plus d'un espace porte [20].

2.2 Macronodules de régénération (MNR)

Les MNR sont des lésions nodulaires hépatocytaires possédant de nombreux synonymes (hyperplasie adénomatoïde/adénomateuses ou nodule hyperplasique). Initialement décrits en 1976 par Edmonson, les MNR ont une prévalence évaluée entre 15 et 25 % parmi les foies cirrhotiques explantés. Ils sont plus fréquents dans les cirrhoses mixtes ou macronodulaires, particulièrement au cours des hépatopathies virales B et C [18, 21]. Ils sont fréquemment multiples et vraisemblablement secondaires à des remaniements nécrotiques importants au sein de la cirrhose et à une régénération exubérante.

D'un point de vue macroscopique, leur taille varie de 0,8 à 2 cm de diamètre et présentent un aspect saillant à la section. Leur teinte est variée. Ils sont généralement limités par un anneau fibreux identique à celui des nodules cirrhotiques ordinaires.

D'un point de vue histologique, certains sont très semblables à des nodules cirrhotiques ordinaires, d'autres ont des aspects cytologiques et architecturaux atypiques et peuvent même contenir des foyer de CHC (« nodules dans le nodule »).

Ainsi, il est habituel de les classer en trois groupes :

- **MNR simple ou ordinaire** : nodule ne présentant pas d'atypies. Les hépatocytes sont agencés en travées épaissies (2 cellules), séparées par des sinusoides dont le réseau matriciel est conservé (synonymes : hyperplasie adénomateuse ordinaire ou macronodule régénératif de type 1 ou grand nodule régénératif)
- **MNR atypique** : nodule présentant des atypies toutefois insuffisantes pour réunir les critères d'un CHC bien différencié (synonymes : hyperplasie adénomateuse atypique ou macronodule régénératif de type 2)
- **MNR frontière** : nodule posant le problème du diagnostic différentiel avec un CHC très bien différencié (synonyme : nodule frontière).

Dans les deux derniers cas, l'architecture nodulaire est remaniée. Il existe des zones hypercellulaires avec des zones matricielles anormales raréfiées. Les travées cellulaires sont épaissies (plus de 3 cellules d'épaisseur). Quelques formations pseudoglandulaires peuvent être observées. Les hépatocytes sont plus petits et tassés que dans le reste du foie cirrhotique réalisant un aspect de dysplasie à petites cellules dans un macronodule régénératif.

2.3. Lésions dysplasiques

Le terme dysplasique désigne au sens strict du terme une anomalie de croissance ou de différenciation d'une population de cellules au sein d'un tissu. En pathologie tumorale, le terme de dysplasie est habituellement appliqué à des lésions précancéreuses.

Introduits en 1973 par Anthony et coll. (dysplasies à grandes cellules) et Watanabe et coll. en 1983 (dysplasie à petites cellules), les critères diagnostiques de dysplasie ont été affinés et sont actuellement bien définis [22] [23]. Ils sont ainsi résumés par Le Bail et coll.[18]:

- **La dysplasie à grandes cellules** se définit par une augmentation de la taille des hépatocytes (x 2 à 4), un pléiomorphisme nucléaire, la fréquence des multinucléations et la conservation du rapport nucléocytoplasmique. On peut également observer des pseudonucléoles, des inclusions nucléaires, une surcharge biliaire et des corps de Mallory dans le cytoplasme. Enfin, les lésions dysplasiques à grandes cellules semblent se grouper à la périphérie des nodules cirrhotiques.

- **La dysplasie à petites cellules** se définit par l'existence d'hépatocytes de petite taille, comportant peu ou pas d'atypies cytonucléaires mais ayant un rapport nucléocytoplasmique augmenté. Les cellules dysplasiques se groupent en petits foyers expansifs et siègent essentiellement dans les macronodules de régénération avec souvent une topographie périportale.

Les lésions de dysplasie peuvent siéger soit au sein de nodules cirrhotiques ordinaires, soit au sein de MNR [21] [20].

Dysplasie et cancer sont souvent associés. Dans l'étude de Anthony et collaborateurs [22], la fréquence de la dysplasie hépatocytaire a été estimée à :

- 1 % dans le foie normal
- 5 % autour des cancers développés sur foie sain,
- 19,3 % dans les cirrhoses sans cancer avéré,
- 64,5 % dans les cirrhoses avec CHC avéré.

Des travaux ultérieurs ont globalement confirmé ces résultats : la dysplasie hépatocytaire est exceptionnelle dans le foie normal (1 à 8 %), peu fréquente autour des CHC sur foie non cirrhotique (entre 12 à 25 %), et fréquente autour des CHC développés sur cirrhose (20 à 82%) [21].

E. ANGIOGENESE TUMORALE

1. Aspect général

L'angiogénèse tumorale se définit comme la formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants sous l'influence, directe ou indirecte, d'un foyer tumoral.

L'angiogénèse constitue un élément clé de l'histoire naturelle des tumeurs malignes. En effet au stade de tumeur in situ, la tumeur subsiste grâce à l'apport vasculaire normal du tissu aux dépens duquel elle se développe. Pour passer au stade invasif, la tumeur doit acquérir un pouvoir angiogénique propre. Cette hypothèse est fondée à partir de l'observation de « modèles » pathologiques humains (cancer du sein [24], néoplasies intraépithéliales utérines [25] et mélanomes [26]). Il a donc été démontré qu'une fraction tumorale était capable de stimuler l'angiogénèse. Cet événement est désigné sous le terme de « conversion angiogénique » ou « switch » [27]. Dans tous les modèles étudiés, le switch angiogénique précède constamment le passage au stade invasif, celui-ci étant défini par l'effraction de la lame basale.

Comme dans tous les processus angiogéniques (embryonnaire, physiologique de réparation ou pathologique), l'angiogénèse tumorale se divise en 3 étapes, l'acteur essentiel étant la cellule endothéliale capillaire :

- phase de bourgeoisement, c'est à dire prolifération focale des cellules endothéliales après leur activation (facteurs angiogéniques) et destruction de la lame basale vasculaire ;
- phase de migration, dans la matrice extra-cellulaire, en direction du stimulus angiogénique ;
- phase de stabilisation, c'est à dire perte des propriétés angiogéniques des cellules endothéliales, reconstitution de rapports stables entre elles et leur environnement et reconstruction d'une paroi vasculaire complète [27].

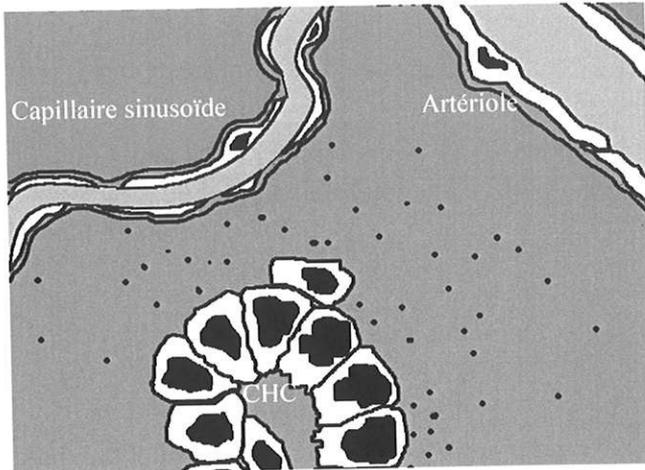
2. Cas particulier du foie

Dans le cas particulier du foie, organe richement vascularisé par ces vaisseaux spécialisés que sont les sinusoides, l'angiogénèse comporte **deux phases distinctes** (cf fig 7):

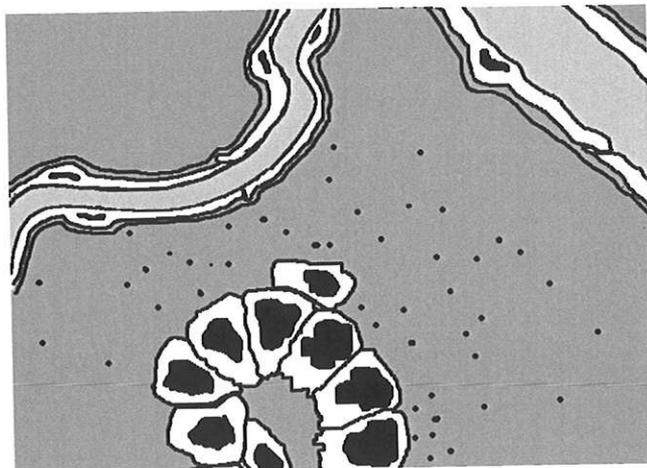
- la première phase est appelée **capillarisation**. Il s'agit du remplacement progressif des sinusoides par de petits vaisseaux sanguins qui présentent les mêmes caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques que les capillaires sanguins continus présents dans les autres organes. Ce phénomène de capillarisation débute depuis le stade de cirrhose, se poursuit dans les lésions dysplasiques, les stades précoces et avancés de CHC [28].

- le second phénomène angiogénique est appelé **artérialisation** et apparaît à des stades plus évolués de CHC (taille tumorale supérieure à 3cm). En effet, les carcinomes de petite taille (inférieure à 3 cm) sont entourés par un réseau vasculaire issu du système artériel hépatique et veineux portal [29]. Progressivement, lorsque la lésion atteint 3 cm environ, l'apport sanguin devient essentiellement artériel, probablement en raison des mécanismes thrombotiques veineux. Ce phénomène d'artérialisation est en général accompagné d'une hypervascularisation bien visible sur l'artériographie des tumeurs hépatiques de grande taille.

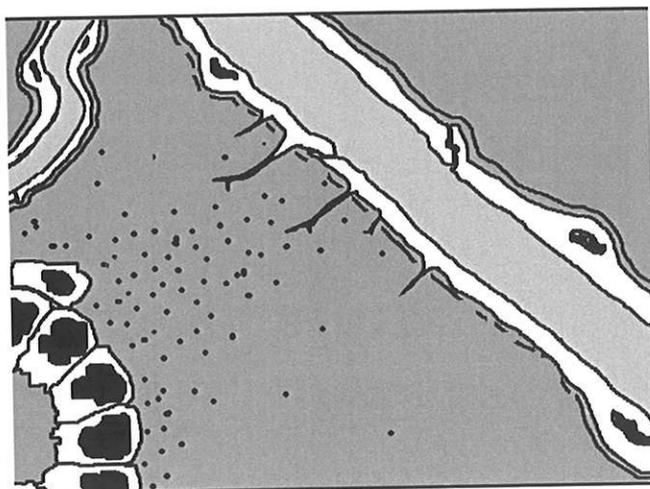
Figure 7 : Angiogenèse tumorale dans le foie (d'après [27], modifié).



1- Sécrétion de facteurs d'angiogenèse (points).

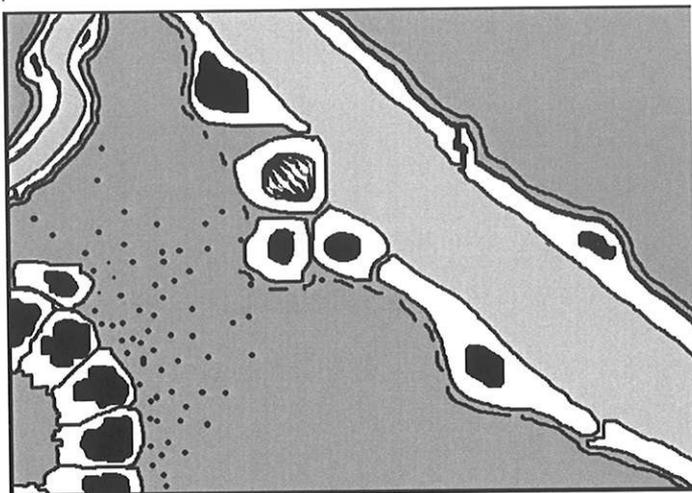


2- Capillarisation : les capillaires sinusoides perdent leur caractère fenêtré.



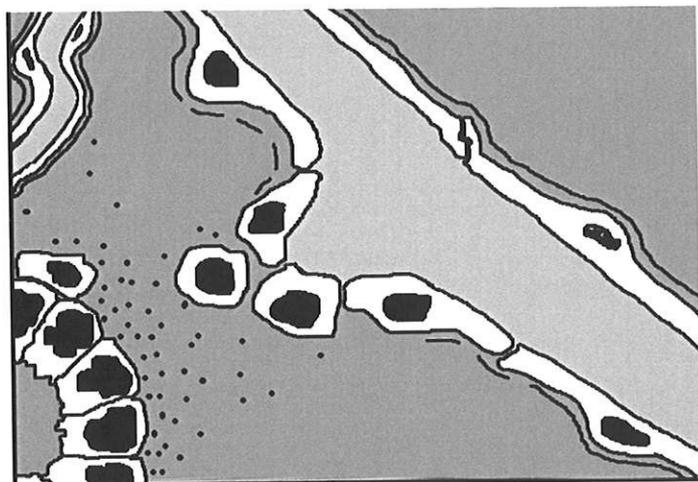
3- Artérialisation, phase de bourgeonnement :

Sous l'effet des facteurs d'angiogenèse, la membrane basale se fragmente et les cellules endothéliales émettent des prolongements cytoplasmiques en direction de la tumeur (gradient local de facteurs d'angiogenèse).



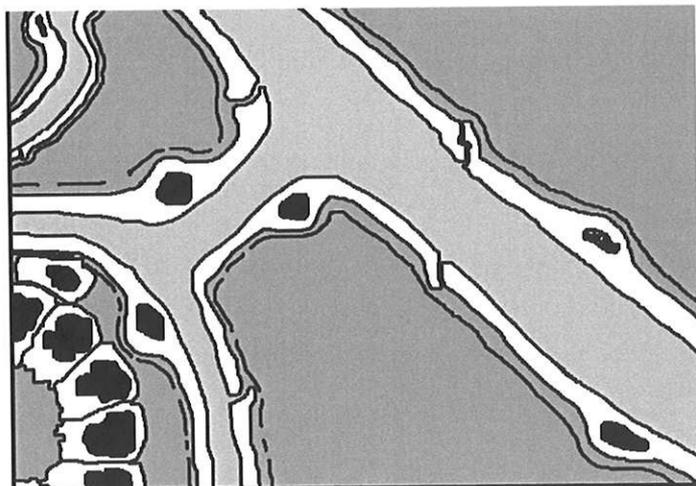
4- Artérialisation, phase de bourgeonnement :

Prolifération de cellules endothéliales.



5- Artérialisation, phase de migration :

Le bourgeon prolifératif progresse vers la tumeur tandis qu'il se tunnelise à sa base. Les mitoses des cellules endothéliales se poursuivent et se situent au collet du bourgeon.



6- Fin de la phase d'artérialisation : phase de stabilisation.

Un réseau capillaire se constitue au contact de la tumeur.

3. Vascularisation hépatique tumorale

La vascularisation hépatique tumorale comprend donc des néo-capillaires et des néo-artères.

Les néo-capillaires présents au sein des CHC ne correspondent donc pas à des sinusoides. Ils présentent les caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques des capillaires continus. Haratake et al. l'ont mis en évidence par une étude en microscopie électronique [30].

D'autres auteurs l'ont démontré en testant différents anticorps, dirigés d'une part contre les cellules endothéliales des capillaires continus (CD34, CD31, PAL-E, EN4), et d'autres part contre les constituants de la membrane basale (laminine, collagène IV) [31, 32]. Dans trois de ces études, l'anticorps anti-CD34 est apparu positif dans 100% des cas de carcinomes hépatocellulaires, et ce, quel que soit le degré de différenciation [33] [34] [32].

Les néo-artères issues de l'artérialisation tumorale sont appelées « artères non appariées » (« unpaired arteries »), c'est-à-dire qu'elles ne sont pas accompagnées de canaux biliaires ni de veines. Elles présentent les caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques des artères présentes dans les autres organes. Elles sont notamment marquées en immunohistochimie par l'anticorps anti-Actine Musculaire Lisse.

De nombreuses études ont été menées ces dernières années visant à évaluer le caractère pronostique de la densité vasculaire. En effet, dans de très nombreux exemples de tumeurs solides, la densité vasculaire intratumorale a ainsi pu être statistiquement corrélée avec divers paramètres pronostiques comme la taille tumorale, le degré d'extension locale ou la dissémination métastatique, voire avec la survie, la réponse au traitement ou le risque de récurrence [27].

Notre travail cherche à établir de telles corrélations dans le carcinome hépatocellulaire.

4. VEGF (Vascular Endothelial Cell Growth Factor) [27] [35] [36]

Le VEGF a été rapidement reconnu comme un régulateur essentiel des processus angiogéniques, qu'ils soient physiologiques ou pathologiques.

Le terme VEGF recouvre aujourd'hui une famille de peptides étroitement apparentés, associant le VEGF proprement dit, le VEGF et les VEGF B, C, D, et E. Le VEGF proprement dit existe sous plusieurs formes moléculaires.

Quatre isoformes principales sont actuellement reconnues : VEGF 121, VEGF 165, VEGF 189, VEGF 206. Les formes VEGF 121 et 165 sont sécrétées sous forme libres dans le milieu extracellulaire. Les formes VEGF 189 et 206 sont essentiellement détectées dans la matrice extracellulaire où elles sont stockées par liaison avec les protéoglycanes à héparine et héparane sulfates.

Les récepteurs spécifiques du VEGF sont au nombre de deux : VEGF R-1 (flt-1) et VEGF R-2 (KDR/flk-1). VEGF R-1 et VEGF R-2 sont coexprimés par la cellule endothéliale mais leur effet est différent. VEGF R-1 stimule la migration cellulaire tandis que VEGF R-2 stimule la prolifération cellulaire. Un troisième récepteur VEGF R-3 (flt-4), est spécifiquement exprimé par les cellules endothéliales lymphatiques et constitue le récepteur spécifique du VEGF-C, celui-ci étant le principal régulateur de la lymphangiogénèse. Enfin, le VEGF peut se lier à des récepteurs non spécifiques comme les neuropilines.

5. Place du VEGF dans l'angiogénèse tumorale et le switch angiogénique

Le switch angiogénique trahit la rupture de l'équilibre normalement présent entre les facteurs pro et anti-angiogéniques au profit des facteurs angiogéniques [27] (cf tableau 1).

Il constitue probablement une réponse adaptative des cellules tumorales à un environnement défavorable, mais également la conséquence d'un déterminisme génétique.

En effet, d'une part, l'hypoxie induit la transcription de gènes spécifiques comme les gènes HIF (Hypoxia Inducible Factors) dont les produits activent à leur tour la transcription de gènes codants pour les facteurs angiogéniques, dont le VEGF [37].

D'autre part, la capacité de synthèse et de sécrétion des facteurs angiogéniques peut être également liée à la survenue d'altérations génétiques additionnelles dans le clone néoplasique. En effet dans plusieurs exemples de tumeurs (cancer colique, carcinome transitionnel de la vessie) un lien étroit existe entre la protéine p53, la synthèse du VEGF et l'angiogénèse [27].

Les deux voies pour parvenir au switch angiogénique sont :

- la sécrétion en excès par les cellules tumorales de facteurs pro-angiogéniques, tel le VEGF.
- la perte de facteurs anti-angiogéniques normalement présents dans le tissu dans lequel se développe la tumeur (thrombospondine, angiostatine, endostatine qui correspond à un fragment du collagène XVIII).

Le premier mécanisme a été le plus amplement exploré. De nombreuses études ont démontré que la plupart des tumeurs sécrétaient des facteurs pro angiogéniques. L'exemple du VEGF est le mieux analysé. Il n'existe pratiquement pas de tumeurs ou de lignée tumorale où une sécrétion de VEGF n'ait été détectée [27].

Par ailleurs, le stroma tumoral joue également un rôle modulateur essentiel dans le processus d'angiogénèse tumorale. Certaines cellules stromales sont des sources potentielles de facteurs angiogéniques : c'est le cas des macrophages et des fibroblastes qui sont capables de synthétiser et sécréter du VEGF et/ou FGF-2. La matrice extracellulaire est également un réservoir considérable de facteurs régulateurs de l'angiogénèse, comme le VEGF, le FGF-2 et le TGF-béta, qui peuvent se coupler aux protéoglycanes extracellulaires [27].

Certaines études ont retrouvé une valeur pronostique de l'expression du VEGF dans des tumeurs solides telles que les tumeurs gastriques et oesophagiennes [27] [38]. Notre étude visait à établir cette valeur pronostique au niveau du foie.

La perte de facteurs anti-angiogéniques locaux n'a été soupçonnée ou démontrée que dans des cas beaucoup plus rares. L'une de ces exceptions concerne la carcinogénèse hépatique. En effet le tissu hépatique contient à l'état normal de grandes quantités de collagène XVIII, sa présence s'accompagnant d'une sécrétion locale d'endostatine [27]. Des études récentes ont démontré que le développement des CHC s'accompagnait d'une

diminution ou d'une disparition des dépôts intrahépatiques de collagène XVIII [27]. Il est probable que la réduction de ce facteur anti-angiogénique local contribue à promouvoir le développement de la néovascularisation associée aux CHC. Ce mécanisme n'a pas été étudié dans notre travail.

		Effet sur les cellules endothéliales	
		Prolifération	Migration
VEGF		+	+
Angiopoïétine			+
FGF2		+	+
PDGF			+
TGF-alpha		+	+
TGF-béata		+	
HGF		+	+
IGF-II		+	
Angiogénine		+	
Cytokines	IL8	+	+
	TNF-alpha	+	
Hormones et neuropeptides	Insuline	+	
	Neuropeptide Y	+	+
	Substance P	+	+
	VIP	+	+
	Oestrogènes	+	+
Thymidilate phosphorylase (PD-ECGF)		+	+
Thrombospondine		-	-
Angiostatine		-	-
Endostatine		-	-

Tableau 1 : Les principaux facteurs de régulation de l'angiogénèse (d'après [27], modifié).

III. MATERIEL ET METHODES

A. POPULATION ETUDIEE

Notre étude (Janvier 1988- Mars 2001) a porté sur 82 malades, 75 hommes et 7 femmes opérés au CHU de Limoges, dans le service de Chirurgie Viscérale et de Transplantation. L'étude était rétrospective pour 73 patients et prospective pour 9 patients.

Divers types d'interventions ont été réalisées : hépatectomies partielles réglées (droite ou gauche), résections atypiques, hépatectomies totales avec transplantation ou seulement tumorectomies. Ces patients présentaient tous un carcinome hépato-cellulaire.

B. ETUDE DES DOSSIERS CLINIQUES

Pour chaque malade, ont été recueillis :

- **Données cliniques et biologiques (cf annexe 1)**

- l'âge au moment de l'intervention chirurgicale
- le sexe
- les antécédents personnels et familiaux
- les facteurs de risque (alcoolisme, infection virale B et/ ou C, hémochromatose, médicament, auto-immunité)
- le type d'intervention chirurgicale
- le taux sérique d'alpha-foeto-protéine
- l'évolution et la survie

Les données sérologiques recueillies sur les dossiers des patients ont été secondairement complétées grâce aux fichiers du service de virologie du CHU.

▪ Données tomодensitométriques

L'analyse a été réalisée sur des examens tomодensitométriques abdominaux avec injection de produit de contraste. Elle portait sur la quantification de l'intensité de la prise de contraste au niveau de la tumeur. Une échelle simple était utilisée :

- intensité 0 : absence de prise de contraste
- intensité 1 : prise de contraste modérée
- intensité 2 : prise de contraste intense.

C. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE STANDARD

1. Etude macroscopique (cf annexe 2)

Pour chaque tumeur, les caractères suivants ont été étudiés:

- caractère unique ou multiple de la tumeur,
- taille,
- couleur,
- présence ou absence de remaniements hémorragiques ou nécrotiques,
- marge d'exérèse chirurgicale,
- aspect du foie non tumoral: sain ou nodulaire.

2. Techniques histopathologiques

Après 24 heures de fixation dans du formol à 4 %, différents prélèvements ont été effectués dans le tissu tumoral, le tissu péri-tumoral et le parenchyme hépatique à distance. Ils ont été déshydratés dans des solutions alcooliques de degrés croissants puis dans le méthylcyclohexane. Après inclusion en paraffine, des coupes de 5µm d'épaisseur ont été réalisées. Elles étaient ensuite colorées par l'hématoxyline-éosine-safran (HES), et par des colorations spéciales (trichrome de Masson, rouge sirius, coloration de Perls, coloration du periodic acid Schiff ou PAS).

3. Analyse histologique (cf annexe 2):

Différents critères ont été étudiés au niveau du foie tumoral ainsi qu'au niveau du foie non tumoral.

3.1. La tumeur

- **critères architecturaux** (selon l'Organisation Mondiale de la Santé):
 - type d'architecture : trabéculaire, acineuse, massive.
 - degré de différenciation : bien (majoritairement trabéculaire), moyennement (trabéculo-acineux), peu différencié (majoritairement massive).

- **critères cytologiques :**
 - grade cytopathologique d'Edmonson [16]:
 - grade nucléaire et index pronostique hépatocellulaire de Lauwers et coll. [17].
 - présence de cellules inhabituelles : claires, fusiformes, géantes.
 - présence et taille de nucléoles .
 - index mitotique : nombre de mitoses /10 champs au grossissement 400.

- **critères liés à l'extension tumorale :**
 - mode de croissance tumorale : expansif (présence d'une pseudo-capsule) et éventuel franchissement capsulaire ; invasif ou infiltrant (infiltration irrégulière sans pseudo-capsule); multifocal (petits nodules satellites au nodule principal).
 - caractère sain ou tumoral de la section chirurgicale.
 - présence d'embols tumoraux .

- **autres critères :**
 - absence ou présence d'une biligénèse et analyse semi-quantitative de son intensité.
 - absence ou présence d'une surcharge ferrique et analyse semi-quantitative de son intensité.
 - caractère inflammatoire lymphocytaire du stroma.
 - présence et analyse semi-quantitative des remaniements nécrotiques et hémorragiques.

3.2. Le foie non tumoral

- architecture : foie cirrhotique ou non cirrhotique.
- absence ou présence d'une stéatose et analyse semi-quantitative de son intensité
- absence ou présence d'une surcharge ferrique et analyse semi-quantitative de son intensité.

4. Classification TNM

La classification TNM des carcinomes hépato-cellulaires a été établie à partir du nombre et la localisation des tumeurs, de l'observation d'embols, du statut ganglionnaire et de la présence d'éventuelles métastases (cf p 44).

CLASSIFICATION TNM DU FOIE

UICC 1998

TUMEUR : T

Tx : La tumeur primitive ne peut être évaluée

T0 : Pas de tumeur primitive évidente

T1 : Tumeur unique, de moins de 2cm, sans invasion vasculaire

T2 : Tumeur unique, de moins de 2cm, avec invasion vasculaire, ou
Tumeur unique, de plus de 2cm, sans invasion vasculaire, ou
Tumeur multiple, localisée dans un seul « foie »*, sans invasion vasculaire

T3 : Tumeur unique, de plus de 2cm, avec invasion vasculaire, ou
Tumeur multiple, localisées à un seul « foie », de moins de 2cm dans sa plus grande dimension, avec invasion vasculaire, ou
Tumeur multiples, localisées à un seul « foie », dont un nodule mesure plus de 2cm dans sa plus grande dimension, avec ou sans invasion vasculaire

T4 : Tumeur multiples, réparties dans les deux « foies » ou,
Tumeur envahissant l'une des branches de la veine porte ou l'une veines hépatiques, ou
Tumeur envahissant des organes adjacents autres que la vésicule biliaire ou,
Tumeur envahissant le péritoine viscéral

ADENOPATHIES REGIONALES : N

Nx : Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées

N0 : Pas d'adénopathies régionales métastatiques

N1 : Adénopathies régionales métastatiques

METASTASES : M

Mx : Les métastases ne peuvent être évaluées

M1 : Absence de métastase

M1 : Présence de métastases

Stades TNM	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
IVA	T4	N0 ou N1	M0
IVB	T1-T4	N0 ou N1	M1

*NB : Pour cette classification, le foie est divisé en « foie droit » et « foie gauche » par un plan passant par la veine cave inférieure et le lit de la vésicule. Le segment IV, appartenant anatomiquement au lobe droit, se situe alors dans le « foie gauche »

D. ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE

1. Anticorps utilisés

Six anticorps ont été utilisés :

- anti-VEGF : anticorps polyclonal de lapin (VEGF A20.sc152-Santa Cruz®) ; cet anticorps reconnaît les quatre isoformes de la protéine
- anti-CD34
- anti-alpha-foeto-protéine (AFP)
- anti-MIB1, le MIB1 étant un marqueur nucléaire des cellules en cycle (phases G1, S, G2 et M)
- anti HBs et HBc : marquant des protéines structurales du virus de l'hépatite B.

2. Méthodes immunohistochimiques

- **Anti-VEGF** (technique mise au point aux C.H.U. de Toulouse-Purpan et de Limoges)

Une technique automatique (Techmate DAKO) immunoperoxydase selon la méthode streptavidine-biotine a été réalisée.

Après déparaffinage des coupes dans des bains d'alcool, un pré-traitement par la chaleur était effectué (action du bain-marie à 95° pendant 40minutes dans un tampon Dako, référence S1700) afin de démasquer les sites anti-géniques. L'avidine (10mn) puis la biotine (10mn) étaient ensuite déposées afin d'inhiber les peroxydases endogènes. Pour saturer les sites antigéniques de fixation non spécifiques pour les immunoglobulines, les lames étaient ensuite incubées avec du BSA (sérum d'albumine bovine). L'incubation avec l'anticorps primaire, anti-VEGF, était effectuée durant 30 minutes. Les lames étaient alors de nouveau mises en présence de BSA. L'anticorps secondaire biotinylé, produit chez la chèvre, anti-immunoglobuline de lapin et de souris était ensuite appliqué pendant 30 minutes. Un nouveau blocage des peroxydases endogènes était effectué par application de tampon Tris à pH 7,6. Le complexe streptavidine-biotine-peroxydase était alors déposé pendant 30 minutes (Dako). L'activité de la peroxydase était enfin révélée par la diaminobenzine (DAB). Les coupes

étaient alors contre-colorées par l'hématoxyline, montées et examinées. Un témoin négatif, sans anticorps primaire, était réalisé pour chaque cas.

- **Anti-CD34, AFP, MIB1, HBs et HBc**

Une technique automatisée (Ventana) a été utilisée, selon la méthode streptavidine biotine et révélation par diaminobenzine.

3. Lecture des résultats

- **Anti-VEGF** : Analyse semi-quantitative de l'intensité du marquage dans la tumeur et dans le foie péri-tumoral : + (faible), ++ (modérée), +++ (intense).
- **Anti-CD34** : utilisation d'un programme informatique de traitement et d'analyse d'images (logiciels Image Grabber et Optilab®) :
 - Saisie de l'image : la coupe était examinée à faible grossissement afin de repérer les zones tumorales richement vascularisées appelées « hot spot ». Ces sites étaient ensuite observés à plus fort grossissement (x400). La mise au point puis le réglage du contraste étaient effectués.
 - Traitement de l'image après digitalisation
 - Analyse de l'image après calibration par rapport au grossissement microscopique.
 - Détection et quantification.
 - Expression du résultat en pourcentage de surface vasculaire par rapport à la surface totale de l'image.
 - Moyenne des mesures de densité vasculaire de 5 « hot spots » [39].
- **Anti-MIB1** : expression du résultat en nombre de cellules immunomarquées pour 1000 cellules, dans des zones à forte densité de marquage. Résultat ramené à un pourcentage.
- **Anti-AFP** : Analyse semi-quantitative.
 - + à ++ selon la proportion de cellules immunomarquées.
 - pour une absence d'immunomarquage .

E. ETUDE STATISTIQUE

Les données ont été saisies sur le logiciel Excel 5, puis exportées et analysées sur le logiciel Statview®.

• Analyse de survie :

- Les courbes de survie globale ont été obtenues par la méthode de Kaplan-Meier.
- Une analyse univariée a permis d'évaluer chaque critère en fonction de la survie des patients selon la méthode du logrank.
- Pour l'analyse multivariée, les variables considérées comme significatives en analyse univariée ont été incluses dans un modèle de Cox et étudiées ensemble. Seules les variables significatives et indépendantes ont été retenues.

• Comparaisons de variables :

- Les variables qualitatives ont été comparées par le test du chi 2 en utilisant la correction de Yates lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs ou égaux à 5.
- Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne +/- erreur standard et comparées par le test non paramétrique de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis.

Le suivi des malades a été obtenu jusqu'à la date de décès ou la date point du 1^{ier} septembre 2001, en contactant le médecin traitant du malade, la mairie du lieu de résidence ou la mairie du lieu de naissance du malade. Tous les décès ont été comptabilisés, y compris les décès post-opératoires. Il n'a pas été possible de recueillir la survie pour huit des patients, l'analyse statistique concernant la survie est donc conduite sur 74 cas.

La durée de suivi moyen de malades vivants à la date de point était de 38,5 +/- 8,3 mois (médiane : 24 mois ,extrêmes de 3,5 mois à 153,4 mois). Une valeur bilatérale de p de 0,05 a été retenue comme seuil de signification statistique.

IV. RESULTATS

A. DONNEES GENERALES

1. Caractéristiques de la population étudiée

La population étudiée comprenait 82 patients : 75 hommes et 7 femmes. L'âge moyen était de 63,4 ans (erreur standard 1,28 ; extrêmes 24 ans et 83 ans). La survie n'était connue que pour 75 patients, qui, seuls, ont été inclus dans l'analyse statistique.

Du point de vue clinique, 39 patients étaient considérés comme cirrhotiques. Du point de vue étiologique, pour la totalité du groupe étudié et lorsque les facteurs de risque de ces CHC ont pu être déterminés (soit 58,5% des patients):

- 60 % présentaient une intoxication alcoolique,
- 3,7 % étaient atteints d'une hépatite B,
- 28 % étaient atteints d'une hépatite C,
- 1,8 % étaient atteints d'une hémochromatose,
- 1,8 % présentaient une co-infection hépatites B et C,
- 1,8 % étaient atteints d'une hépatite B avec intoxication alcoolique,
- 3,7 % étaient atteints d'une hépatite C avec intoxication alcoolique.

	Ensemble de la série	
	%	n
Alcool	36	27
HCV	18.6	14
HBV	2,7	2
Alcool+VHC	2,7	2
Alcool+VHB	1,3	1
VHB+VHC	1,3	1
Hémochromatose	1,3	1
Etiologie inconnue	36	27
Total	100	75

Tableau 2: Distribution des facteurs de risque des CHC.

2. Alpha-foeto-protéine

Le taux moyen d'alpha-foeto-protéine sérique était de 1574 ng/ml,(erreur standard : 838 ; extrêmes de 0 ng/ml et 45200 ng/ml).

3. Données radiologiques

Une analyse tomodensitométrie rétrospective a pu être réalisée pour 49 cas :

- pour 16 tumeurs (33%), l'intensité de la prise de contraste était de 0.
- pour 20 tumeurs (41%), elle était de 1.
- pour 13 tumeurs (27%),elle était de 2.

4. Récidives et métastases

Récidives : 29

Métastases (9): osseuses (3), cérébrales (2), médiastinales (1), pulmonaires (1), surrénaliennes (1).

5. Traitements adjuvants

Chimioembolisations (3), alcoolisations (3), électroporations (1), radiofréquence (1), chimiothérapie (1), désartérialisation (1).

B. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES

1. Données macroscopiques

Les types de pièces opératoires étaient les suivants :

- 6% hépatectomies totales (n :5)
- 22% hépatectomies droites (n :18)
- 14,6% hépatectomies gauches (n :12)
- 18,3% lobectomies gauches (n :15)
- 25,6% segmentectomies (n :21)
- 1,2% hépatectomies centrales (n :1)
- 12,3% tumorectomies. (n :10)

L'exérèse était complète dans 72% des cas, avec une marge chirurgicale de sécurité de 0,8cm en moyenne.

La taille moyenne des tumeurs était de 8,4cm, avec un minimum de 1,2cm et un maximum de 18cm.

Les tumeurs étaient uniques dans 64% des cas, multiples dans 36% des cas.

2. Données microscopiques

2.1. Tumeur

▪ Différenciation

Carcinomes hépato-cellulaires bien différencié (8%), moyennement différencié (81%), peu différencié (11%).

▪ Cytologie

- grade cytologique d'Edmonson : grade 1 (2,5%), grade 2 (73%), grade 3 (22%), grade 4 (2,5%).
- Grade nucléaire de Lauwers et coll. : grade 1 (17,4%), grade 2 (47,8%), grade 3 (34,8%).
- Index pronostique hépatocellulaire (HPI) de Lauwers et coll. : groupe 1 (34,8%), groupe 2 (65,2%).
- présence de cellules particulières: claires (26,8%), fusiformes (2,5%), géantes (13,5%).
- présence et taille de nucléoles : absents (12,2%), visibles au grossissement x400 (18,3%), visibles au grossissement x100 (69,5%),
- index mitotique : moyenne de 17 +/-2,7 mitoses pour 10 champs au grossissement 400.

▪ Extension tumorale

- mode de croissance : expansif 46,3% dont 58% avec franchissement capsulaire ; invasif 11% ; multifocal 42,7%.
- absence d'infiltration tumorale de la section chirurgicale dans 72% des cas.
- présence d'embols tumoraux dans 63% des cas.

Les stades TNM se répartissaient en :

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| • stade I = 1,3% (n=1) | pT1 N0 M0 (n=1) |
| • stade II = 28%, (n=21) | pT2 N0 M0 (n=21) |
| • stade III = 42,7%, (n=33) | pT3 N0 M0 (n=31), pT3 N1 M0 (n=2) |
| • stade IV = 28% (n=21) | pT4 N0 M0 (n=18), pT4 N1 M0 (n=3) |

Les catégories pT1, pT2, pT3 et pT4 se superposent exactement aux stades T I, T II, T III et T IV. En effet, aucune des tumeurs pT1 et pT2 n'était associée à un envahissement tumoral ganglionnaire (N0), ce qui les classe respectivement en stade T I et T II. Dans chacune des catégories pT3 et pT4, deux tumeurs et trois tumeurs respectivement ont un envahissement ganglionnaire (N1), ce qui les maintient dans les stades T III et T IV.

En raison de contraintes analytiques, l'unique cas de stade I a été exclu des calculs statistiques.

▪ **Autres caractères**

- biligénèse : absente (50%), faible (34,2%), modérée (15,8).
- surcharge ferrique : absente (98,8%), présente (1,2%).
- stroma lymphocytaire: absent (19,5%), faible (61%), modérée (18,3%), abondante 1,2%).
- remaniements nécrotiques : absents (18,3%), faibles (35,4%), modérés (34,2%) et abondants (12,1%).
- stéatose tumorale : absente (62%), faible (25,5), modérée (9,8), abondante (2,7%).

2.2. Foie non tumoral

- foie sans lésion notable (14%), foie avec lésions inflammatoires (38%), foie cirrhotique (48%) (cf tableau 3).
- dysplasie à grandes cellules (40%), dysplasie à petites cellules (25%)
- stéatose : absente (46%), faible (43,5%), et modérée (10,5%).
- surcharge ferrique : absente (27,5%), faible (38,2%), modérée (26,3%) et abondante (8%).
- topographie de la surcharge ferrique : canaux biliaires (3,7%), cellules de Küpffer (7,3%), lobule hépatique (81,8%), périportale (3,6%), lobulaire et périportale (3,6%).

	Ensemble de la série		Cirrhose histologique		Absence de cirrhose	
	%	n	%	n	%	n
Alcool	36	27	41,6	15	30,9	12
HCV	18,6	14	19,4	7	18	7
HBV	2,7	2	0	0	5,1	2
Alcool+VHC	2,7	2	5,6	2	0	0
Alcool+VHB	1,3	1	2,8	1	0	0
VHB+VHC	1,3	1	2,8	1	0	0
Hémochromatose	1,3	1	2,8	1	0	0
Etiologie inconnue	36	27	25	9	46	18
Total	100	75	100	36	100	39

Tableau 3 : Distribution des facteurs de risque de CHC en fonction de la présence ou de l'absence d'une cirrhose histologique.

3. Données immunohistochimiques (cf planche 3, p55)

- **Anticorps anti-VEGF**

L'immunomarquage est cytoplasmique. L'endothélium constitue le témoin positif. L'épithélium des canaux biliaires est également immunomarcqué.

Foie tumoral : immunomarquage modéré (52,7%), immunomarquage intense (47,3%). Il n'a pas été observé d'immunomarquage faible.

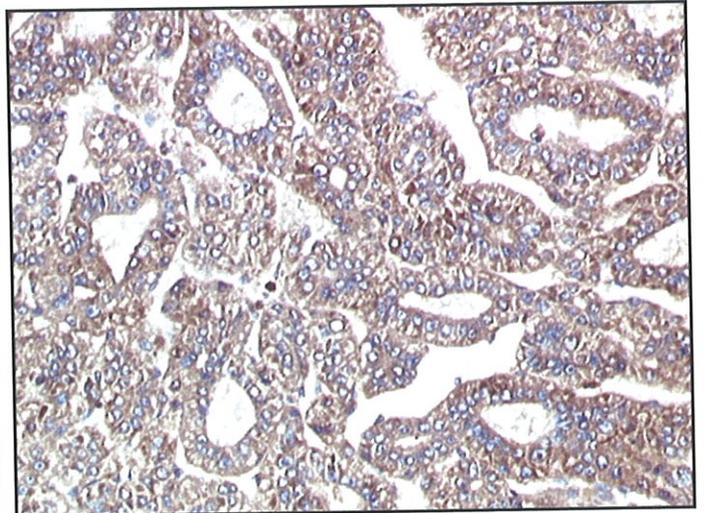
Foie non tumoral : immunomarquage modéré (51,6%), immunomarquage intense (48,4%).

- **Anticorps anti-CD34** : la quantification de la surface vasculaire capillaire était de 7% +/- 0,42% en moyenne (extrêmes 1,3 et 18,5).
- **Anticorps anti-alpha-foeto-protéine** : immunomarquage positif (30,8%), négatif (69,2%).
- **Anticorps anti- MIB 1** : le pourcentage de cellules en cycle était en moyenne de 7% +/- 1,4% (extrêmes 1 et 74).
- **Anticorps anti-HBs et anti-HBc** : ne permettent pas de faire apparaître de cas d'infection virale non connue sur les sérologies.

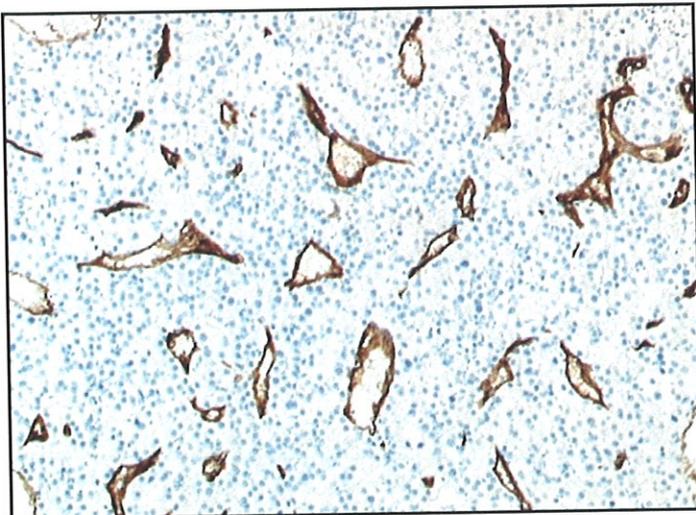
PLANCHE 3



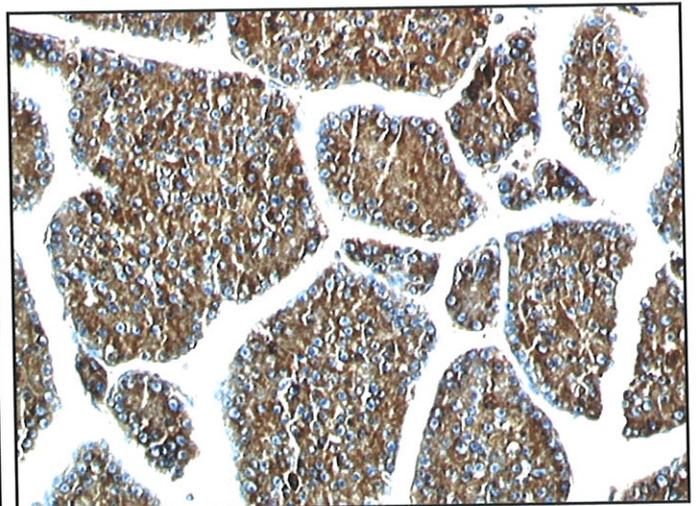
Immunomarquage par l'anticorps anti-CD34 :
néovascularisation faible



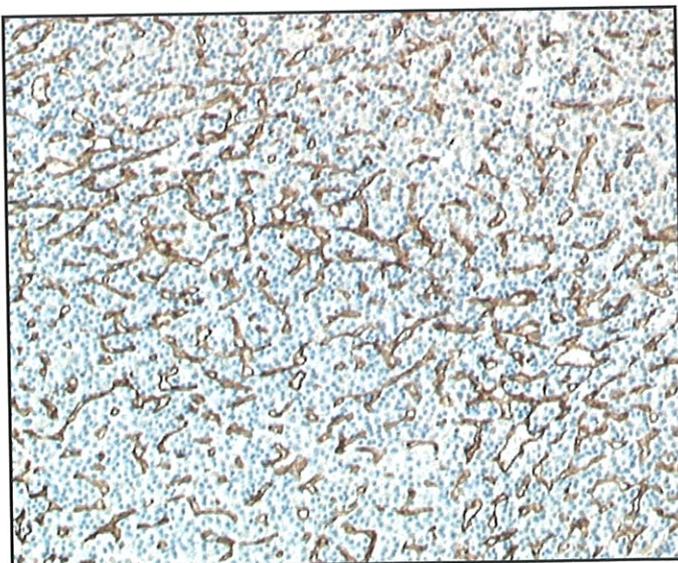
Immunomarquage modéré par l'anticorps
anti-VEGF.



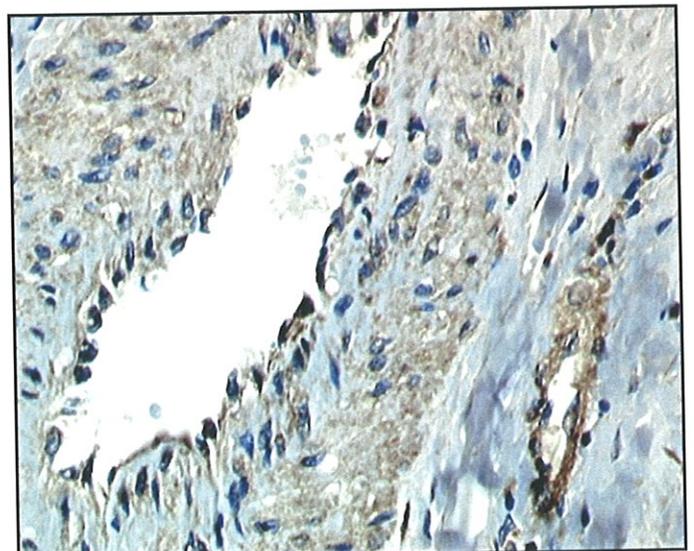
Immunomarquage par l'anticorps anti-CD34 :
néovascularisation modérée



Immunomarquage intense par l'anticorps anti-
VEGF



Immunomarquage par l'anticorps anti-CD34 :
néovascularisation intense



Immunomarquage de l'endothélium et du muscle
lisse par l'anticorps anti-VEGF : témoin positif

C. ANALYSE STATISTIQUE

1. Survie globale

La médiane de survie était de 15,9 mois avec un taux de survie à 5 ans de 25%.

La médiane de survie en fonction du stade pTNM était de :

- 70 mois pour les stades II
- 15 mois pour les stades III
- 7 mois pour les stades IV.

2. Analyse univariée (cf figures 8 à 10)

En analyse univariée, il a été dégagé **huit facteurs de mauvais pronostic**, c'est à dire significativement corrélés à une survie réduite des patients :

1. infection par le virus de l'hépatite C ($p < 0,05$).
2. taux d'alpha-foeto-protéine supérieur à 100ng/ml ($p < 0,001$).
3. taille tumorale supérieure à 5cm ($p = 0,004$).
4. caractère multiple de la tumeur, ($p < 0,001$).
5. exérèse chirurgicale incomplète ($p = 0,006$).
6. présence d'embols tumoraux ($p < 0,001$).
7. index pronostique hépatocellulaire (HPI) de Lauwers et coll. ($p < 0,05$)
8. stade pTNM : stades pT3 et pT4 ($p < 0,001$).

Les autres critères étudiés, étiologiques, tomodensitométriques, macroscopiques et histologiques n'étaient pas corrélés à la survie.

La densité microvasculaire et l'expression de VEGF n'étaient également pas corrélées à la survie.

Survie cumulée (%)

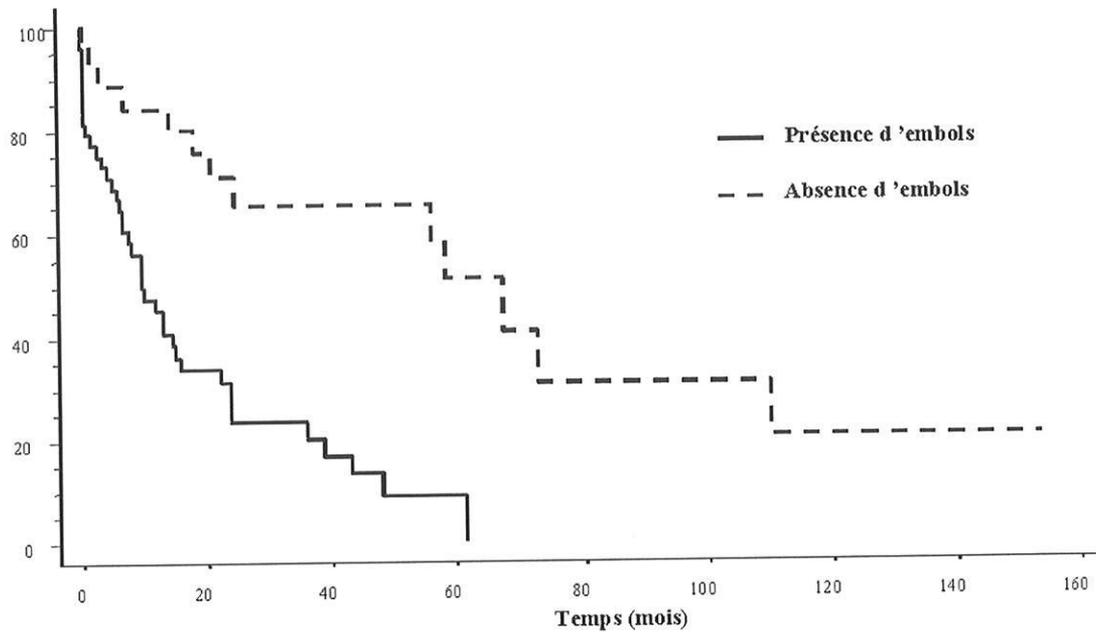


Figure 8 : Courbes de survie en fonction de la présence ou non d'embols.

3. Analyse multivariée

Trois facteurs indépendants de mauvais pronostic ont été mis en évidence :

- Caractère multiple de la tumeur ($p=0,0008$)
- Taille tumorale supérieure à 5cm ($p=0,0415$)
- Infection à virus C ($p=0,0042$)

Survie cumulée (%)

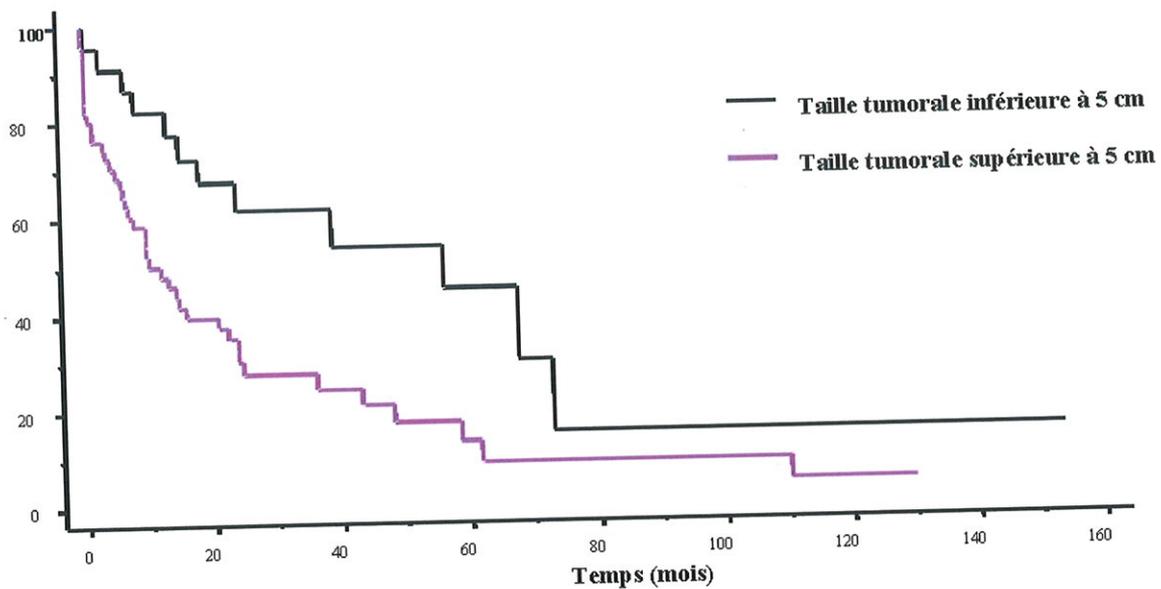


Figure 9 : Courbes de survie en fonction de la taille tumorale.

Survie globale (%)

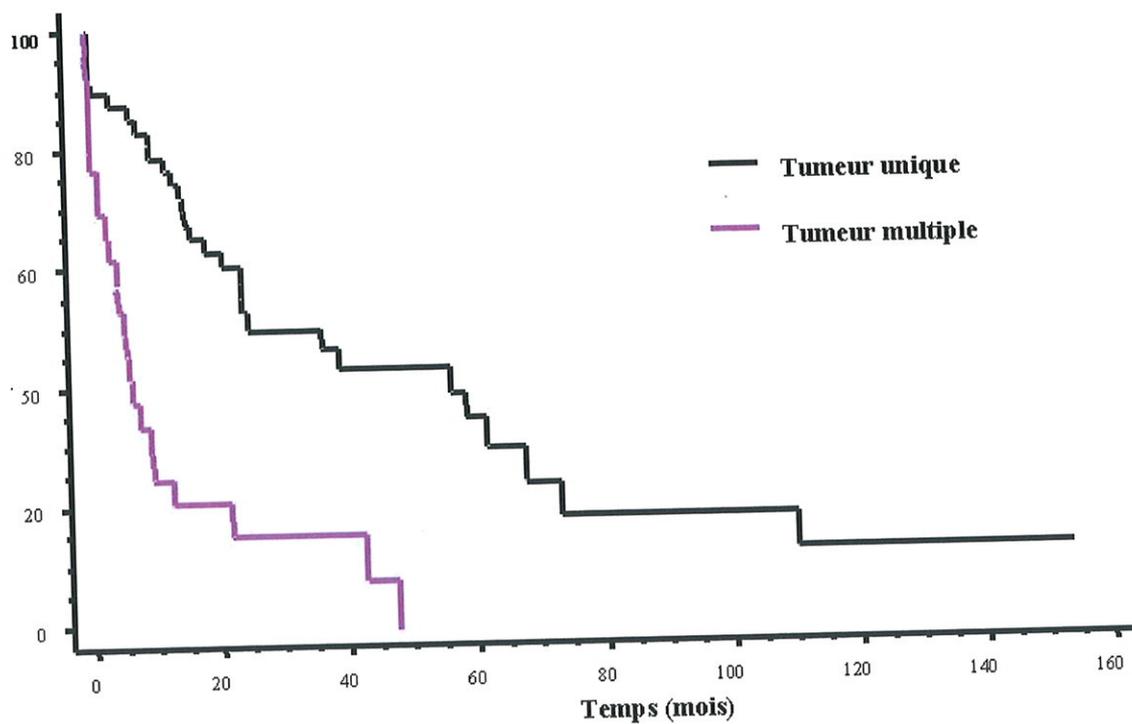


Figure 10 : Courbes de survie en fonction du caractère unique ou multiple de la tumeur.

4. Comparaisons des différents critères entre eux

Certaines corrélations intéressantes statistiquement significatives ont été mises en évidence :

- Sur foie cirrhotique, les tumeurs étaient plutôt uniques ($p < 0,05$) et de plus petite taille (inférieure à 8cm ; $p < 0,001$) que sur foie non cirrhotique.
- Les tumeurs multiples, de même que les stades pT3 et pT4 présentaient plus souvent des embols ($p < 0,005$) et un index mitotique élevé ($p < 0,05$).
- L'exérèse chirurgicale complète concernait surtout les tumeurs uniques ($p < 0,005$).
- Les dysplasies à grandes et à petites cellules étaient corrélées à la présence d'une cirrhose ($p < 0,05$ et $p < 0,005$ respectivement).
- Les embols étaient plus fréquents chez les patients non alcooliques ($p < 0,05$), et dans les tumeurs peu différenciées ($p < 0,05$).

De façon plus accessoire :

- Le taux sérique d'alpha-foeto-protéine était corrélé à l'immunomarquage tumoral par l'anti AFP ($p < 0,05$).
- Le grade cytologique d'Edmonson était corrélé au grade nucléaire de Lauwers et coll .
- L'index mitotique et le pourcentage de cellules en cycle variaient dans le même sens ($p < 0,005$).

Par contre, il n'existait pas de corrélation statistiquement significative entre les divers autres paramètres étudiés, notamment :

- La cirrhose n'était pas liée à l'éthylisme, ni aux infections virales B ou C.
- Le caractère unique ou multiple tumoral n'était pas lié à l'éthylisme, ni aux infections virales B ou C.
- La présence de lésions dysplasiques n'était pas corrélée avec l'éthylisme, les infections virales B ou C, ni avec le caractère unique ou multiple des tumeurs.
- La taille tumorale était sans relation avec le caractère unique, la différenciation, la présence d'embols et l'index mitotique.
- Les embols tumoraux n'étaient pas liés à la présence d'une cirrhose ni à la taille tumorale, ni aux infections virales B ou C.
- La densité microvasculaire (CD34) et l'expression du VEGF étaient sans relation avec :
 - . l'intensité de la prise de contraste radiologique,
 - . la cirrhose et les facteurs de risque de CHC
 - . la taille tumorale,
 - . le caractère unique ou multiple de la tumeur,
 - . le degré de différenciation tumorale,
 - . la présence ou l'absence d'embols,
 - . la présence ou l'absence d'hémorragies intra-tumorales.
- L'expression de VEGF n'était pas corrélée avec la densité microvasculaire.

VI. DISCUSSION

A. DONNEES GENERALES

1. Survie globale de nos patients

La survie globale de nos patients est de 15,9 mois, soit une survie deux fois plus courte que celle retrouvée dans une série de la littérature comparable à la notre [8].

	Notre série (75 patients)		Lau et coll. [8] (204 patients)	
	% de patients dans la catégorie	Survie en mois	% de patients dans la catégorie	Survie en mois
Taille tumorale inférieure ou égale à 5 cm	31	56	31	> 88
Taille tumorale supérieure à 5 cm	69	13	69	26
Stade I	1 patient (exclu)	0	5,4	#
Stade II	28	67,5	34,8	61
Stade III	42,7	11,9	42,1	27
Stade IV A	28	6,7	17,7	12

patients toujours vivants au moment de l'étude (> 30 mois)

Tableau 4 : comparaison des survies globales de nos patients avec une étude comparable de la littérature.

Il apparaît donc une diminution globale des survies de nos patients par rapport à la série de Lau et coll., quelle que soit la taille tumorale ainsi que dans les stades III et IV A. Notre série comporte davantage de patients en stade IV A et, de plus nos patients sont plus âgés que dans cette série de la littérature (63,4 ans contre 53 ans), d'origine asiatique.

2. Age

Dans notre série, l'âge moyen de nos patients était de 63,4 ans. Cet âge correspond à celui retrouvé dans les différentes séries européennes de la littérature. Il est nettement plus élevé que dans les populations asiatiques (20-50 ans), qui sont à fort risque de carcinome hépato-cellulaire. Il est cependant plus bas que dans la population blanche américaine où il varie de 75 à 85 ans ([5] [2] [40]).

3. Sex-ratio

Le sex-ratio (hommes/femmes) était de 10,7 dans notre série. Ce résultat est en accord avec la nette prédominance masculine du CHC quelle que soit la population étudiée. Les sex-ratio répertoriés par Chen et coll. varient de 0,7 en Amérique du sud à 6,4 en France mais sont le plus souvent compris entre 2 et 4 [40].

Les femmes semblent donc, en France, être particulièrement peu atteintes par le CHC. Cette disproportion peut être mise en rapport avec une forte exposition masculine à l'alcoolisme dans notre étude, les hommes représentant plus de 97% des sujets alcooliques de notre étude. Dans certains pays asiatiques à haut risque, comme la Thaïlande, le sex-ratio est de 2,4 et le facteur de risque majeur qu'est l'Aflatoxine alimentaire expose autant l'homme que la femme au CHC [40].

Dans notre série il n'a pas été noté de différence significative de la survie en fonction du sexe. Cependant certaines études rapportent que les femmes porteuses d'un CHC avaient un pronostic plus favorable (survie 2 à 4 fois plus longue et risque diminué de récurrence) que les hommes après une chirurgie hépatique ([15] [41, 42]). Dans ces séries, les femmes étaient porteuses de tumeurs encapsulées et moins invasives. Cependant aucune différence d'indice de prolifération cellulaire ou d'expression des récepteurs aux oestrogènes ou à la progestérone n'était observée entre hommes et femmes pour expliquer ces différences de survie [15].

4. Cirrhose

Dans notre série, une cirrhose était histologiquement prouvée pour 36 patients soit 48% des cas. Il est cependant décrit que le CHC se développe dans 80% à 90 % des cas sur foie cirrhotique [5].

Ce résultat s'explique en partie par la faible proportion de patients cirrhotiques pouvant subir une intervention chirurgicale lourde, compte tenu d'un état physiologique souvent altéré et d'une insuffisance hépato-cellulaire ne permettant pas de réduction du parenchyme hépatique (stade C de Child). En effet, ces patients seront plutôt orientés vers des thérapeutiques non chirurgicales, comme la chimioembolisation, l'alcoolisation ou le traitement par hyperfréquences.

Par ailleurs, la proportion de CHC sur foie cirrhotique varie de 59% dans une série chirurgicale occidentale [10] à 82,8% dans une série asiatique [14]. La fréquence des CHC sur foie non cirrhotique semble donc être plus importante dans les populations occidentales qu'en Asie. Une étude américaine menée sur une large cohorte de patients estime cette fréquence à 42,6% [43].

5. Facteurs de risque

5.1. Alcool

L'alcoolisme est au premier plan, retrouvé seul dans 36% des cas. L'ingestion d'alcool est connue depuis longtemps comme facteur de risque majeur de CHC [40]. Les patients alcooliques ont un risque relatif de développer un CHC égal à 1,5 en Italie, à 4,2 aux USA, à 5,8 à Taïwan [40]. Ces variations de l'imputabilité de l'alcool dans la survenue d'un CHC en fonction des zones géographiques reflètent le poids relatif de l'exposition aux différents carcinogènes hépatiques en fonction de ces zones.

5.2. Virus de l'hépatite C

L'infection virale par le virus de l'hépatite C constitue le deuxième facteur de risque avec une prévalence de 18,6%. Le risque relatif des sujets porteurs d'une hépatite virale chronique C de développer un CHC est estimé à 62 en Afrique du sud, à 52 au Japon, à 37 à Taïwan et seulement à 10 en Grèce et 1 au Mozambique [40].

Dans notre série, l'infection par le virus de l'hépatite C constitue un facteur pronostique péjoratif indépendant ($p=0,0042$). En effet, les CHC développés sur hépatite C étaient de mauvais pronostic avec une médiane de survie de 14,2 mois contre 43 mois en l'absence d'hépatite virale C. De la même façon, certains auteurs [44] montrent que le pronostic est meilleur pour les CHC développés sur foie non atteint par VHB ni VHC. Pour Nagasue, le virus de l'hépatite C constitue un facteur de risque indépendant de récurrence de CHC [45].

L'infection par le VHC n'était corrélée avec aucun autre critère clinique ou morphologique de notre série, et notamment pas avec l'existence d'une cirrhose. La faible proportion de patients cirrhotiques capables de tolérer une intervention chirurgicale explique cette absence de corrélation. Par ailleurs, si le foie n'était pas cirrhotique, il présentait toutefois, dans tous les cas, des remaniements fibreux classés F2 ou F3 selon le score de METAVIR.

La carcinogénèse hépatique liée au VHC ne serait pas seulement en relation avec les nodules de régénération et l'inflammation chronique, mais également avec l'apparition progressive d'anomalies génomiques, et d'une dérégulation des processus de réparation et de croissance cellulaire physiologique [46].

En effet, la grande variabilité de certaines régions du génome viral pourrait être impliquée dans l'oncogénicité du virus [6]. De plus, des auteurs ont montré récemment qu'il existait une interaction entre une protéine virale appelée NS5A avec une protéine majeure du système des interférons : la protéine kinase activée par l'ARN double brin ou PKR. Cette dernière, classée comme un gène suppresseur de tumeurs, pourrait être impliquée dans le contrôle de l'homéostasie de la croissance cellulaire. La PKR est inactivée par la protéine NS5A dans certaines conditions, et ceci pourrait faciliter le développement de l'hépatocarcinome pour les patients infectés par le VHC [6].

Par ailleurs, il a été suggéré qu'une autre protéine virale, la NS3, pourrait jouer un rôle dans le développement du CHC. Certains auteurs ont montré que l'expression de NS3 dans une lignée cellulaire avait entraîné une transformation cellulaire et l'expression de tumeurs chez les souris nues. Cette propriété serait en relation avec la portion N terminale de la protéine qui comprend la sérine protéase et une part de la région codant pour l'hélicase [6].

5.3. Virus de l'hépatite B

Dans notre série, le faible nombre de patients porteurs de l'hépatite B (2,7%) pourrait être expliqué par leur sous-estimation au sein de la population des patients alcooliques et possiblement des patients pour lesquels aucune étiologie n'a été documentée. Cependant, la détection immunohistochimique du virus de l'hépatite B, effectuée sur l'ensemble des cas n'a pas permis en évidence de cas méconnus jusque là.

De plus, les séries occidentales de CHC montrent également un faible taux d'hépatite B contrairement aux séries asiatiques. Une prévalence de VHB de 17,4% est retrouvée dans une série américaine [10] contre 81 % dans une série asiatique [8].

Le risque relatif des patients porteurs d'une hépatite virale B chronique de développer un CHC varie de 5 en Espagne à plus de 20 à Taïwan, en Corée et à Honk-Hong. Il faut noter que les patients porteurs à la fois de l'antigène HBs et de l'antigène Hbe ont un risque plus élevé de développer un CHC [40].

5.4. Association de facteurs de risque

Une double étiologie, alcoolique et virale B et / ou C, était retrouvée chez quatre patients (5,3%). Un effet synergique des virus de l'hépatite B et de l'hépatite C a été observé dans diverses études quant au risque de développement d'un CHC [40, 47]. La combinaison d'un alcoolisme et d'une atteinte virale B ou C augmente également ce risque [5, 40].

5.5. Les patients sans facteur de risque connu

Il est intéressant de souligner qu'une sous-population correspondant à 36% de nos patients n'a pas d'étiologie déterminée pour leur CHC, et les deux tiers de ces patients ne présentent pas de cirrhose histologique. Des résultats équivalents sont retrouvés dans une série américaine (cf tableau 5) [10].

	Notre série	Rose et coll. [10]
	% *	% *
Cirrhose	48	59
Absence de cirrhose	52	41
Alcool	36	34,8
HCV	18,6	39,1
HBV	2,7	17,4
Alcool+VHC	2,7	18,8
Alcool+VHB	1,3	
VHB+VHC	1,3	
Hémochromatose	1,3	4,3
Etiologie inconnue	36	23,2

* total supérieur à 100 car plusieurs facteurs de risque peuvent s'associer.

Tableau 5 : Comparaison des facteurs de risque dans notre série et une série américaine.

Ces résultats indiquent :

- d'une part, une physiopathologie particulière des CHC ne faisant pas intervenir la carcinogénèse multi-étapes ou de novo, puisque ces deux dernières interviennent sur foie cirrhotique;
- et d'autre part, l'existence de facteurs de risques encore méconnus, différents des facteurs de risque classiques.

Il n'a cependant pas été observé dans notre série de caractéristiques particulières au sein des sujets non cirrhotiques sans facteur de risque connu, concernant notamment l'âge, le sexe, le caractère unique ou multiple de la tumeur, la présence d'embols. Pour la taille tumorale, la même corrélation que dans le groupe de patients non cirrhotiques a été retrouvée, mais avec un indice statistique p moins fort.

Dans notre série, une patiente de 38 ans a développé un CHC sur foie non cirrhotique et en l'absence de facteur de risque classique connu. Cette patiente présentait une agénésie congénitale de la veine porte. Il est décrit au décours de thrombose de la veine porte d'origine non tumorale (maladies veino-occlusives), des lésions d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) qui pourraient faire le lit d'un CHC [48]. Cependant, sur une série de 342 patients atteints de CHC, seulement 23 présentaient également des lésions de HNR et 16 d'entre eux avaient une thrombose de la veine porte associée. Les auteurs de cette série n'ont pas pu établir la chronologie d'apparition de ces diverses lésions [49]. L'HNR ne peut donc pas être considérée à l'heure actuelle comme une lésion précancéreuse, et sa faible prévalence ne peut pas rendre compte de l'ensemble des CHC sur foie non cirrhotique.

Des études de Santé Publique, dans les pays occidentaux et sur de plus larges cohortes, semblent donc nécessaires pour rechercher ces « nouveaux » facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire, afin de les éviter par des campagnes de prévention appropriées. S'agit-il de facteurs environnementaux (toxiques alimentaires ou d'exposition professionnelle, virus hépatotropes non B non C) ou d'une prédisposition génétique ?

Certains gènes de susceptibilité génétique sont connus, impliqués dans des pathologies métaboliques rares et qui peuvent s'accompagner de CHC sur foie non cirrhotique (glycogénoses, déficit en alpha 1 anti trypsine). C'est le cas également des atrésies biliaires et des fibroses hépatiques congénitales [5]. La survenue d'un CHC s'inscrit alors dans le cadre d'une pathologie congénitale déjà connue. La rareté de ces maladies ne justifie pas la forte prévalence des CHC sur foie non cirrhotique.

Dans notre série, 25% des patients présentant des lésions cirrhotiques n'avaient pas de facteur de risque de cirrhose et de CHC identifié. Par ailleurs, la présence d'une cirrhose n'était pas corrélée aux différents facteurs de risque classiques de cirrhose (alcoolisme, VHB et VHC). Ces résultats laissent supposer l'importance de facteurs de risque méconnus, possiblement identiques à ceux des CHC sur foie non cirrhotique.

6. Alpha-foeto-protéine

Dans notre étude le taux moyen d'alpha-foeto-protéine sérique était de 1574ng/ml, avec des extrêmes de 0 à 45200ng/ml. Ce paramètre est apparu comme un facteur de mauvais pronostic en analyse univariée lorsque son taux est supérieur à 100ng/ml. Il n'apparaît pas comme un facteur pronostic indépendant en analyse multivariée. Dans la littérature, ce taux constitue un facteur pronostic indépendant lorsqu'il est supérieur ou égal à 500 ng/ml pour Tanizaki [50] et à 1000ng/ml pour Hanazaki [51].

Dans notre étude, le taux de AFP n'est corrélé à aucun autre critère clinique ou morphologique. Pour Tangkijvanich, ce taux est corrélé à la taille tumorale, au caractère bilatéral tumoral, à l'architecture histologique massive, à l'éventuelle présence d'une thrombose porte, mais également à une infection par le VHB [52].

B. CARACTERISTIQUES MACROSCOPIQUES DES TUMEURS

Sur le plan macroscopique, trois paramètres s'individualisent en temps que facteurs pronostiques en analyse univariée. Il s'agit de la taille tumorale lorsqu'elle est supérieure à 5 cm, du caractère multiple de la tumeur, et de la qualité de l'exérèse chirurgicale. En analyse multivariée, la taille tumorale et son caractère multiple constituent les seuls facteurs pronostiques indépendants.

1. La taille tumorale

Dans notre série, les tumeurs dont la taille excédaient 5 cm étaient de plus mauvais pronostic. Certains auteurs, comme Poon et Tanizaki, retrouvent des résultats similaires mais en analyse univariée seulement, avec des tailles tumorales seuils de 5 cm et 3 cm respectivement [41, 42, 50].

Dans notre étude, il apparaît que les tumeurs dont la taille dépassait 5 cm étaient le plus souvent développées sur foie non cirrhotique. Ce phénomène peut s'expliquer par le fait que les patients cirrhotiques sont souvent plus régulièrement ce qui permet de dépister de plus petites tumeurs. D'autre part, les tumeurs de grande taille ne sont pas résecables sur un foie cirrhotique car la valeur fonctionnelle du foie restant serait insuffisante.

Par contre, la taille tumorale était sans relation avec le caractère unique de la tumeur, la présence d'embols tumoraux, la différenciation tumorale et l'index mitotique.

Contrairement à nos résultats, il a été observé dans une étude récente une fréquence d'embols tumoraux plus importante pour les tumeurs de plus de 5 cm (60% pour les tumeurs supérieures à 5 cm, 38% pour celles de moins de 5 cm) [17]. Dans cette étude, la taille tumorale n'était pas statistiquement corrélée au grade nucléaire ni à un index mitotique élevé, de même que dans notre série.

Il semble donc que la taille tumorale soit plus en rapport avec la durée d'évolution de la tumeur qu'avec des critères d'agressivité intrinsèque de la tumeur.

2. Le caractère multiple de la tumeur

Le caractère multiple de la tumeur était associé dans notre série à une évolution péjorative en analyse multivariée.

Deux hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer le caractère multiple des lésions :

- soit un mécanisme de carcinogénèse multiple et synchrone dans différentes zones du foie ;
- soit une dissémination intra-hépatique par voie hématogène ou biliaire d'un seul et même foyer carcinomateux.

2.1. Carcinogénèse multiple et synchrone

En faveur d'une carcinogénèse multiple et synchrone, conformément à la théorie de la carcinogénèse multi-étape, on pourrait attendre à l'examen du foie non tumoral une forte représentation de la cirrhose et des lésions précancéreuses.

Ce n'était pas le cas dans notre série puisque les CHC multiples n'étaient pas associés à la présence d'une cirrhose, que l'on peut considérer comme un état précancéreux. Cependant, les patients cirrhotiques porteurs de tumeur multiple n'ont le plus souvent pas été opérés, défavorisant l'hypothèse de la carcinogénèse multi-étape.

A l'opposé, certains auteurs retrouvent une association entre CHC multiples et cirrhose. ([53] [54]). Une étude française récente a été menée sur 112 nodules cirrhotiques extraits de 15 foies explantés pour cirrhose. 51% de ces nodules présentaient un caractère monoclonal intrinsèque et 49% un caractère polyclonal. La répartition aléatoire de ces nodules au sein d'un même foie est en faveur d'un développement autonome de chacun de ces nodules vers de potentiels CHC [55].

Notre étude met en évidence une corrélation entre lésions dysplasiques à grandes et à petites cellules et la présence d'une cirrhose. C'est également le cas dans les séries de la littérature avec une prévalence de 20 à 80% sur foie cirrhotique selon les séries, et 12 à 25% sur foie non cirrhotique [21]). Elles constituent des foyers potentiels pour le développement de CHC multiples. Cependant dans notre série, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre lésions dysplasiques et tumeurs multiples.

Plusieurs études ont tenté de déterminer l'origine clonale ou non des différents nodules tumoraux au sein des CHC multiples. En faveur d'une carcinogénèse multicentrique synchrone, la plupart des auteurs retrouvent des profils d'altérations chromosomiques ou génomiques différents entre les nodules d'un même foie tumoral [54, 56]. D'autres auteurs sur une petite série montrent que les deux voies de carcinogénèse, multicentrique et emboligène, peuvent coexister [57]. Il ne semble pas exister de relation entre le caractère monoclonal de différents nodules de CHC et leur aspect histopathologique [56].

2.2. Dissémination intra-hépatique

Dans notre étude, les embols tumoraux étaient statistiquement plus fréquents lorsque les tumeurs étaient multifocales. La présence d'embols tumoraux est évaluée à environ 60%, tous CHC confondus [5], mais nous n'avons pas retrouvé d'études évaluant les embols dans les CHC multiples.

On peut toutefois s'interroger sur l'imputabilité des embols tumoraux quant à la dissémination intra-hépatique. En effet, les embols pourraient n'être que le témoin de l'agressivité de la tumeur. De fait, dans notre série, les embols étaient plus fréquents dans les tumeurs moins bien différenciées et avec un index mitotique élevé, en accord avec certains auteurs [17].

Quant à la voie de dissémination biliaire, elle semble être hypothétique puisque, dans différentes séries autopsiques, on ne l'observe que dans moins de 10% des cas. Aucune étude à son sujet n'a été réalisée à ce jour.

En synthèse : la plupart des études en biologie moléculaire tendent à privilégier la voie de la carcinogénèse multiple et synchrone. Dans notre série, la corrélation que nous retrouvons entre CHC multiples et embols permettrait de favoriser la voie de dissémination intrahépatique hématogène.

3. Section et marge d'exérèse chirurgicale

Dans notre étude, une section chirurgicale saine (72% des cas) était corrélée à un meilleur pronostic en analyse univariée. Pour Irene Ng et coll. , la présence d'une section chirurgicale tumorale compromet de façon significative la survie à long terme des patients [15]. Elle était le plus souvent saine pour les tumeurs uniques, ceci en raison de contraintes chirurgicales.

La marge d'exérèse chirurgicale était en moyenne de 0,8 cm dans notre série. Pour Irène Ng et coll., une marge chirurgicale inférieure à 0,5 cm entraînait le même taux de récurrence qu'une section chirurgicale tumorale [15]. Une marge d'exérèse supérieure à 0,5 cm était donc préconisée.

Cependant, l'apparition de récurrences, dans les cas de résections tumorales à priori totales, peut être expliquée par des processus de dissémination tumorale hémotogène ou par carcinogénèse multiple. En déterminant la clonalité des tumeurs successives, deux études ont démontré la coexistence des deux mécanismes de récurrence [40, 58].

C. CARACTERISTIQUES MICROSCOPIQUES DES TUMEURS

1. Embols tumoraux

De tous les critères microscopiques étudiés dans notre série, la présence d'embols tumoraux (Microvascular Invasion MVI) correspondait à un facteur pronostique en analyse univariée. Cette donnée a été retrouvée par de nombreux auteurs ([17] [15] [42, 51]). La richesse du réseau vasculaire des CHC peut en partie rendre compte du fait qu'une invasion du réseau vasculaire est retrouvée dans plus de la moitié des cas (60%) [51]. Selon certains auteurs, la présence d'embols prédit également la survie libre de récurrence [17].

Le rôle pronostique attribué aux embols tumoraux relève à la fois des métastases intra-hépatiques et de la dissémination extra-hépatique. Le caractère inhomogène du suivi des patients dans cette série en grande partie rétrospective n'a pas permis d'étudier la prévalence des métastases et leur corrélation avec la présence d'embols tumoraux.

Dans notre série, la présence d'embols vasculaires n'était pas corrélée à la taille tumorale. Pour certains auteurs, ce risque était augmenté lorsque la tumeur mesurait plus de 5 cm [17].

Dans notre série, les embols étaient plus fréquents chez les patients non alcooliques. Il faut noter qu'aucune corrélation n'était retrouvée entre embols et étiologie virale B ou C, ni même l'existence d'une cirrhose. Selon Lauwers et coll., la micro-invasion vasculaire n'était pas plus marquée dans les foies cirrhotiques que non cirrhotiques [17].

2. Différenciation tumorale

Dans notre série, le degré de différenciation tumorale n'était pas un facteur pronostique. Dans certaines études, l'architecture tumorale massive présente un meilleur pronostic par rapport aux architectures trabéculaires ou acinaires. Cependant, des variations d'interprétation subjective au niveau de l'architecture des tumeurs constitue une limite quand à ces résultats [17].

3. Cytologie

D'un point de vue cytologique, la majorité (73%) des CHC de notre série était de grade 2 d'Edmonson et Steiner. Ce paramètre cytologique ne constituait pas un facteur pronostique. Il n'était par ailleurs corrélé à aucun des autres critères histologiques ou cliniques étudiés.

Etabli en 1954, le système de grade cytologique d'Edmonson et Steiner présente quelques limites quand à son utilisation à visée pronostique de par le fait qu'il se base sur les données d'une série autopsique.

Le grade nucléaire de Lauwers et coll. n'était pas non plus un facteur pronostique dans notre étude. Un grade nucléaire 3 était corrélé avec une dédifférenciation tumorale et un mode de croissance multifocal. Le grade nucléaire dans notre série n'était pas associé à la taille tumorale, ni à la présence ou non d'une capsule, comme l'avaient rapporté Lauwers et coll. [17].

Un index pronostique hépatocellulaire (HPI) de groupe 2 était corrélé à une survie diminuée en analyse univariée. Cependant l'indice statistique p était alors moins significatif que celui du critère « embols tumoraux » qui est partie intégrante de la définition du HPI (respectivement $p=0,0175$ et $p=0,0001$).

4. Index mitotique

L'activité mitotique était en moyenne dans notre étude de 17 mitoses pour 10 champs au grossissement x400. Elle n'était pas considérée comme un facteur pronostique en analyse univariée, à la différence de certaines études [17].

L'étude immunohistochimique par l'anticorps MIB1 (Ki67) n'a également pas été retrouvé comme un facteur de mauvais pronostic. La plupart des études ont démontré que le pourcentage de cellules en cycle était superposable à l'activité mitotique, ce qui était également le cas dans notre étude. Mais, de plus, il constituait dans cette étude un facteur pronostique significatif [17].

5. Mode de croissance tumoral

Ce paramètre a été largement étudié, notamment le caractère encapsulé de la tumeur puisqu'il est visible sur l'imagerie [15, 41]. Dans notre étude, 46,3% des tumeurs présentaient un mode de croissance expansif avec une capsule fibreuse périphérique, parmi lesquelles 58% présentaient un franchissement capsulaire.

Cependant aucun des modes de croissance tumoraux, expansif encapsulé ou invasif ou multifocal, n'apparaît pas dans notre étude comme un facteur pronostique, contrairement aux données de la littérature ([42] [59] [15]).

Il est rattaché à un meilleur pronostic avec un faible taux de récurrence après chirurgie, de rares embols tumoraux, de rares microsattellites tumoraux. Ils surviennent le plus souvent sur foie non cirrhotique. La limite de résection chirurgicale est le plus souvent saine ([15] [60]).

6. Nécrose tumorale

La nécrose tumorale n'est pas apparue comme un facteur pronostique dans notre série. Elle était présente dans environ 80% des cas, avec une tendance plus marquée pour les tumeurs de grande taille. Dans une étude [17], la nécrose existait dans la moitié des cas et constituait un facteur pronostique en analyse univariée.

7. Classification TNM

Il n'était observé aucune métastase chez nos patients au moment de l'intervention chirurgicale, leur présence contr-indiquant la chirurgie (M0).

Dans notre étude, la classification TNM constituait un facteur pronostique en analyse univariée. En effet, les patients porteurs d'une tumeur de stades T III (15 mois) ou T IV (7 mois) avaient une survie plus courte que ceux atteints d'une tumeur de stade T II (70 mois). Ces résultats sont superposables à ceux publiés dans de nombreuses séries ([10], [8], [12]).

Conformément à la définition TNM, les stades T III et T IV présentent un plus grand nombre d'embols vasculaires.

8. Métastases et récurrences

Le taux de récurrences et surtout celui des métastases sont à priori sous-estimés. En effet, certains patients atteints d'emblée par un CHC de mauvais pronostic sont décédés précocement avec des localisations secondaires probablement méconnues. D'autre part, la découverte de métastases de CHC n'impliquant habituellement pas de traitement spécifique, elles ne sont pas systématiquement recherchées dans le cadre d'un suivi clinique attentif.

D. VASCULARISATION TUMORALE

1. Densité microvasculaire

1.1. Densité microvasculaire et survie

En analyse univariée, ce paramètre ne constituait pas un facteur pronostique, à l'image de certains travaux [58] [61].

De façon plus inattendue, la densité microvasculaire n'était pas corrélée avec les diverses données clinico-radiologiques et histopathologiques recueillies, notamment les facteurs de risque, la prise de contraste radiographique, la taille tumorale et son caractère unique ou multiple, ainsi que la présence d'embols .

1.2. Densité microvasculaire et facteurs de risque

Dans notre étude, la densité microvasculaire avait tendance, sans corrélation statistiquement significative, à être plus élevée dans les CHC développés sur un terrain d'hépatite C.

Certains auteurs rapportent des résultats similaires [58, 62].

1.3. Densité microvasculaire et imagerie

La densité microvasculaire n'était pas corrélée avec l'intensité de la prise de contraste radiologique (artériographie et tomодensitométrie), à la différence d'une série de la littérature [63].

Notre résultat s'explique par le fait que la prise de contraste radiologique est plutôt la traduction, non pas du phénomène de capillarisation sinusoidale initiant la néovascularisation, mais plutôt du phénomène d'artérialisation secondaire [29, 58, 64].

De plus, dans deux études [58, 64], la densité intratumorale des néoartéριοles était significativement corrélée à la survie des patients, mais également au grade histologique et à l'index de prolifération. Dans ces études, les néoartéριοles tumorales (« unpaired arteries ») étaient immunomarquées par l'anticorps anti-Alpha-actine-musculaire lisse. Les auteurs préconisaient l'utilisation de cet immunomarquage applicable en technique de routine, pour préciser le pronostic des patients. Cette évaluation n' a pas été réalisée dans notre travail.

1.4. Densité microvasculaire et taille tumorale

Dans notre étude, la densité microvasculaire n'était pas significativement corrélée à la taille tumorale, mais elle avait tendance à diminuer lorsque la taille tumorale augmentait. En effet, la vascularisation des tumeurs de grande taille (supérieures à 3cm) est plutôt de nature artériolaire.

1.5. Densité microvasculaire et dissémination tumorale intra-hépatique

La densité microvasculaire n'était pas corrélée aux tumeurs multiples, ni à la présence d'embols tumoraux qui jouent pourtant un rôle fondamental dans leur survenue. Celle-ci ne semble pas intervenir dans la fragilité des capillaires, et donc dans la capacité de la tumeur à générer des embols.

Une étude ultérieure sur les molécules d'adhésion inter-cellulaires pourrait préciser l'histoire naturelle des tumeurs particulièrement emboligènes.

1.6. Limites de l'analyse de la microdensité vasculaire

Il existe de réelles difficultés pratiques pour mesurer la densité vasculaire intratumorale de façon fiable et reproductible. En effet, à l'heure actuelle, aucun consensus n'est posé sur les marqueurs endothéliaux à utiliser, sur la technique optimale de détection ni sur la technique la plus fiable de dénombrement des vaisseaux.

Nous avons tenté de pallier une partie de ces problèmes par l'utilisation d'un analyseur informatique d'images, qui permettait de standardiser, au moins partiellement, le comptage des vaisseaux. Certaines phases de ce dénombrement vasculaire restent cependant observateur-dépendantes, et la reproductibilité intra et inter-observateur peut être mise en défaut.

Une autre limite à cette quantification paraît être l'hétérogénéité de la densité vasculaire au sein de la tumeur.

1.7. Densité microvasculaire : un outil diagnostique ?

Certaines études [58, 61], à défaut d'en faire un marqueur pronostique, font de l'immunomarquage au CD 34 un facteur diagnostique. En effet les sinusoides du parenchyme hépatique normal n'expriment pas ce marqueur.

Il faut toutefois nuancer cette conclusion puisqu'une étude [21] démontre qu'il existe un continuum de la capillarisation au sein du foie normal, de la cirrhose, des nodules de régénération, des dysplasies jusqu'au CHC.

2. VEGF

2.1. VEGF et survie

Nos résultats montrent que l'expression du VEGF n'est pas statistiquement corrélée à la survie des patients. Deux études japonaises ([65] [66]) conduites sur 36 et 53 patients tirent les mêmes conclusions. Cependant, de nombreuses études menées sur d'autres types de tumeurs : gastriques, oesophagiennes notamment ([38, 67]), l'expression du VEGF était un facteur de mauvais pronostic.

Dans notre série, il n'est pas apparu de corrélation statistiquement significative entre l'expression du VEGF et les différents critères cliniques, radiologiques et histologiques étudiés par ailleurs.

2.2. VEGF et facteurs de risque

L'expression de VEGF ne dépendait pas d'un facteur de risque particulier, notamment pas des causes virales B et C. Il est donc peu probable que les protéines virales entrent dans la régulation de la sécrétion de VEGF.

2.3. VEGF et imagerie

Par ailleurs, nous ne retrouvons pas de corrélation entre l'expression du VEGF et la prise de contraste radiologique, à la différence de certains auteurs qui ont utilisé la quantification du taux d'ARN messagers de VEGF dans les tumeurs ([68, 69]).

2.4. VEGF, taille tumorale et cirrhose

La taille tumorale et la présence d'une cirrhose n'intervenait pas sur le niveau d'expression du VEGF, comme l'on également observé Mise et coll, ainsi que Qi-An et coll. [66, 68]. Ceci tendrait à prouver que cette sécrétion interviendrait dès les phases les plus précoces de l'hépatocarcinogénèse, donc en phase de capillarisation sinusoidale.

En effet, Yamaguchi et coll. ont démontré que l'expression du VEGF diminuait lorsque la taille tumorale augmentait [70]. De même, Park et coll. l'ont étudié sur les lésions hépatiques successives, depuis la cirrhose jusqu'au CHC évolué [71]. Ils concluent que cette sécrétion est croissante dans les lésions dysplasiques de bas puis de haut grade, atteint son maximum dans les petits CHC (taille inférieure à 2cm), pour diminuer dans les CHC de grande taille. Une seule étude montre le contraire avec une sécrétion de VEGF maximale pour les CHC de taille supérieure à 2cm, donc en phase d'artérialisation [69].

2.5. VEGF et dissémination tumorale intra-hépatique

Le caractère unique ou multiple de la tumeur ainsi que la présence d'embols étaient sans relation avec l'expression du VEGF, à la différence de certains résultats de la littérature [72]. Le VEGF n'interviendrait donc pas dans la dissémination tumorale intra-hépatique. Il favoriserait plutôt la croissance de chaque tumeur de façon indépendante dans un foie polytumoral.

2.6. VEGF et densité microvasculaire

Dans notre étude, l'expression du VEGF n'est pas corrélée à la densité microvasculaire. El Assal On et coll. retrouvent les mêmes résultats dans leurs travaux [73].

Par contre, Park et coll. montrent que la sécrétion de VEGF est non seulement liée à la densité de microvaisseaux, évaluée à l'aide de l'anticorps anti-CD34, mais également à la densité de néoartérioles (immunomarquage par l'anticorps anti-alpha-actine-musculaire lisse) [71].

2.7. VEGF et nécrose tumorale

L'expression de VEGF dans les zones tumorales péri-nécrotiques était nettement augmentée. Ce phénomène est décrit dans plusieurs séries et concerne essentiellement les tumeurs de grande taille (supérieure à 3cm de diamètre) [71] [68] [74]. Il est la conséquence de l'hypoxie locale dans ces zones. En effet, la prolifération cellulaire tumorale provoque une compression tissulaire, notamment dans la partie centrale de la tumeur, aboutissant à la nécrose.

Les traitements par chimioembolisation provoquent, par le biais de l'hypoxie, des surexpressions locales de VEGF comme en témoigne deux études ([66, 75]). Ces travaux soulignent une limite dans l'efficacité de ces traitements qui favoriseraient indirectement la croissance tumorale par le biais de l'angiogénèse.

Des thérapeutiques anti-angiogéniques (anticorps anti-VEGF), couplées aux chimioembolisations pourraient améliorer la réponse au traitement chez certains patients. Cependant, ces techniques prometteuses sont encore au niveau de l'expérimentation sur modèle animal [76, 77].

2.8. VEGF et autres critères histologiques

Enfin, la sécrétion de VEGF était sans relation avec la différenciation tumorale, en accord avec certaines séries ([65, 68]). Ce point reste très discuté dans la littérature puisque certains auteurs montrent que le taux de VEGF augmente [69] et d'autres qu'il diminue [70] avec le dédifférenciation.

2.9. VEGF et foie non tumoral

Comme dans la série de Qi-An et coll., nous retrouvons une corrélation significative entre le marquage du foie tumoral et celui du foie non tumoral [66]. Il est donc probable que le parenchyme hépatique péri-tumoral acquière les mêmes capacités d'induction de sécrétion de VEGF que la tumeur.

Cependant, d'autres auteurs n'observaient qu'un immunomarquage faible voire absent au niveau du foie non tumoral [65, 70, 71]. Le foie non tumoral examiné pouvait dans ces études se situer plus à distance de la tumeur que dans notre travail.

2.10. Limites de l'analyse de l'expression de VEGF

Ces discordances entre nos résultats et les données de la littérature peuvent être expliquées par une éventuelle majoration artéfactuelle de la sécrétion de VEGF. En effet, certains auteurs ont rapporté que les phénomènes hypoxiques généraux, liés à l'intervention chirurgicale et au délai de fixation par le formol, augmentaient artificiellement cette sécrétion [68].

D'autre part, la méthode d'interprétation de l'expression du VEGF n'est pas consensuelle dans la littérature. En effet, certains auteurs, comme nous l'avons fait, évaluent l'intensité de l'immunomarquage [68], d'autres apprécient le pourcentage de cellules immunomarquées [65]. Quelle que soit la technique utilisée, il existe des variations subjectives inter-observateurs.

2.11. Limites de signification de l'immunomarquage de VEGF

Il est démontré que le VEGF n'est pas le seul facteur angiogénique à intervenir dans la néovascularisation. Il est entre autres accompagné du Basic Fibroblast Growth Factor, du Transforming Growth Factor Bêta, du Tumor Necrosis Factor alpha qui peuvent être potentiellement plus actifs que le VEGF [74].

A partir des résultats de notre étude, VEGF semble intervenir tôt dans l'angiogénèse tumorale. D'autres facteurs angiogéniques, notamment inducteurs d'artérialisation, pourraient peut être plus discriminants sur le plan pronostique dans le cadre de CHC.

VI. CONCLUSION

Notre étude confirme le mauvais pronostic du carcinome hépatocellulaire avec une médiane de survie de 15,9 mois.

Conformément à certaines données de la littérature, il se dégage trois facteurs indépendants de mauvais pronostic : l'infection par le virus de l'hépatite C, le caractère multiple de la tumeur et une taille tumorale supérieure à 5cm. Un taux d'alpha-foeto-protéine supérieur à 100ng/ml, la présence d'embols tumoraux, les stades pT3 et pT4 ainsi qu'une exérèse chirurgicale incomplète correspondaient à des facteurs de mauvais pronostic en analyse univariée.

Dans notre série, comme dans les autres séries occidentales, l'hépatite virale B est peu impliquée dans la survenue du carcinome hépatocellulaire, les facteurs de risque principaux étant l'alcoolisme et l'hépatite virale C. La surveillance des patients porteurs de tumeurs développées sur terrain d'hépatite C, de plus mauvais pronostic, devrait donc être plus étroite.

De façon plus inattendue, aucun facteur de risque classique de carcinome hépatocellulaire n'était retrouvé pour une proportion non négligeable de patients (36%). Deux tiers de ces patients n'étaient par ailleurs pas cirrhotiques. Ceci suggère l'existence d'autres facteurs de risque, génétiques ou environnementaux, qui restent à déterminer.

Les tumeurs multiples se développaient plus souvent dans un parenchyme hépatique non cirrhotique, présentaient plus fréquemment des embols et avaient un index mitotique plus élevé que les tumeurs uniques. Nous n'avons pas trouvé de relation entre le caractère multiple des tumeurs et l'existence d'une dysplasie. Dans notre série, la multiplicité des tumeurs est donc vraisemblablement secondaire à une dissémination hématogène intra-hépatique.

La densité microvasculaire ne constituait pas un facteur pronostique, de même que l'expression de VEGF. Cependant, toutes les tumeurs seraient potentiellement réceptives à un traitement anti-VEGF, puisqu'elles exprimaient toutes de façon variable mais constante ce facteur angiogénique.

Il est possible que d'autres facteurs angiogéniques, impliqués plus tardivement dans la néoangiogénèse tumorale, puissent avoir une valeur pronostique.

VII. REFERENCES

1. Kew, M.C., *Hepatitis viruses and hepatocellular carcinoma*. Res Virol, 1998. 149(5): p. 257-62.
2. El-Serag, H.B. and A.C. Mason, *Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States*. N Engl J Med, 1999. 340(10): p. 745-50.
3. Couinaud, C., *Le foie. Etudes anatomiques et chirurgicales*. 1957, Paris: Masson.
4. Burkitt, H.G. and A. Stevens, *WHEATER, Anatomie Pathologique*. Vol. 3ème édition. 1997.
5. Hirohashi, S. and K.G. Ishak, *Hepatocellular carcinoma*. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics, Tumours of the Digestive System. 2000. 159-172.
6. Lunel, F., *Mise au point sur le virus de l'hépatite C : variabilité et implications*. Bulletin de la Division Française de l'AIP, 1998. 27: p. 12-22.
7. Descottes, B., et al., [*Ruptured hepatocarcinoma. Report of 22 cases*]. Chirurgie, 1999. 124(6): p. 618-25.
8. Lau, H., et al., *Long term prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a survival analysis of 204 consecutive patients*. Cancer, 1998. 83(11): p. 2302-11.
9. Lai, E.C., et al., *Long-term results of resection for large hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of clinicopathological features*. Hepatology, 1990. 11(5): p. 815-8.
10. Rose, A.T., et al., *Hepatocellular carcinoma outcomes based on indicated treatment strategy*. Am Surg, 1998. 64(12): p. 1128-34; discussion 1134-5.
11. *Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan*. Cancer, 1994. 74(10): p. 2772-80.
12. Olthoff, K.M., *Surgical options for hepatocellular carcinoma: resection and transplantation*. Liver Transpl Surg, 1998. 4(5 Suppl 1): p. S98-104.
13. Sangro, B., et al., *Prognosis of hepatocellular carcinoma in relation to treatment: a multivariate analysis of 178 patients from a single European institution*. Surgery, 1998. 124(3): p. 575-83.
14. Nonami, T., et al., *Hepatic resection for hepatocellular carcinoma*. Am J Surg, 1997. 173(4): p. 288-91.
15. Ng, I.O., *Prognostic significance of pathological and biological factors in hepatocellular carcinoma*. J Gastroenterol Hepatol, 1998. 13(6): p. 666-70.
16. Edmonson, H. and P. Steiner, *Primary carcinoma of the liver*. Cancer, 1954. 7: p. 462-503.
17. Lauwers, G.Y., et al., *Prognostic histologic indicators of curatively resected hepatocellular carcinomas: a multi-institutional analysis of 425 patients with definition of a histologic prognostic index*. Am J Surg Pathol, 2002. 26(1): p. 25-34.
18. Le Bail, B. and P. Bioulac-Sage, *Approche actuelle de la carcinogénèse hépatique*. Annales de Pathologie, 1995. 15(5): p. 332-347.
19. Guettier, C., et al., [*Looking for large-cell dysplasia in liver needle biopsies how and why?*]. Ann Pathol, 2001. 21(2): p. 137-44. tion=D&View=Abstract.
20. *Terminology of nodular hepatocellular lesions. International Working Party*. Hepatology, 1995. 22(3): p. 983-93.
21. Collardeau Frachon, S., *Etude de la différenciation vasculaire dans les lésions dysplasiques du foie*. Thèse de doctorat en médecine spécialisée. 1999, Lyon: faculté de médecine Lyon Grange-Blanche.
22. Anthony, P.P., C.L. Vogel, and L.F. Barker, *Liver cell dysplasia: a premalignant condition*. J Clin Pathol, 1973. 26(3): p. 217-23.
23. Watanabe, S., et al., *Morphologic studies of the liver cell dysplasia*. Cancer, 1983. 51(12): p. 2197-205.

24. Gullino, P.M., *Natural history of breast cancer. Progression from hyperplasia to neoplasia as predicted by angiogenesis.* Cancer, 1977. 39(6 Suppl): p. 2697-703.
25. Dellas, A., et al., *Angiogenesis in cervical neoplasia: microvessel quantitation in precancerous lesions and invasive carcinomas with clinicopathological correlations.* Gynecol Oncol, 1997. 67(1): p. 27-33.
26. Erhard, H., et al., *Transition of horizontal to vertical growth phase melanoma is accompanied by induction of vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis.* Melanoma Res, 1997. 7 Suppl 2: p. S19-26.
27. Scoazec, J., [Tumor angiogenesis]. Ann Pathol, 2000. 20(1): p. 25-37.
28. Park, Y.N., et al., *Neoangiogenesis and sinusoidal "capillarization" in dysplastic nodules of the liver.* Am J Surg Pathol, 1998. 22(6): p. 656-62.
29. Bhattacharya, S., B. Davidson, and A.P. Dhillon, *Blood supply of early hepatocellular carcinoma.* Semin Liver Dis, 1995. 15(4): p. 390-401.
30. Haratake, J. and P.J. Scheuer, *An immunohistochemical and ultrastructural study of the sinusoids of hepatocellular carcinoma.* Cancer, 1990. 65(9): p. 1985-93.
31. Kin, M., et al., *Sinusoidal capillarization in small hepatocellular carcinoma.* Pathol Int, 1994. 44(10-11): p. 771-8.
32. Dhillon, A.P., et al., *An immunohistochemical study of the blood vessels within primary hepatocellular tumours.* Liver, 1992. 12(5): p. 311-8.
33. Ruck, P., J.C. Xiao, and E. Kaiserling, *Immunoreactivity of sinusoids in hepatocellular carcinoma. An immunohistochemical study using lectin UEA-1 and antibodies against endothelial markers, including CD34.* Arch Pathol Lab Med, 1995. 119(2): p. 173-8.
34. Tanigawa, N., et al., *Quantitation of sinusoid-like vessels in hepatocellular carcinoma: its clinical and prognostic significance.* Hepatology, 1997. 26(5): p. 1216-23.
35. Neufeld, G., et al., *Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors.* Faseb J, 1999. 13(1): p. 9-22.
36. Pepper, M.S., *Angiogenèse et morphogénèse de l'arbre vasculaire: de la biologie cellulaire à la clinique.* Médecine/sciences, 2000. 16(12): p. 1378-86.
37. Finkenzeller, G., A. Technau, and D. Marme, *Hypoxia-induced transcription of the vascular endothelial growth factor gene is independent of functional AP-1 transcription factor.* Biochem Biophys Res Commun, 1995. 208(1): p. 432-9.
38. Shih, C.H., et al., *Vascular endothelial growth factor expression predicts outcome and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the esophagus.* Clin Cancer Res, 2000. 6(3): p. 1161-8.
39. Weidner, N., *Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer.* Am J Pathol, 1995. 147(1): p. 9-19.
40. Chen, C.J., M.W. Yu, and Y.F. Liaw, *Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma.* J Gastroenterol Hepatol, 1997. 12(9-10): p. S294-308.
41. Poon, R.T., et al., *Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years.* Ann Surg, 2001. 234(1): p. 63-70.
42. Poon, R.T., et al., *Clinicopathologic features of long-term survivors and disease-free survivors after resection of hepatocellular carcinoma: a study of a prospective cohort.* J Clin Oncol, 2001. 19(12): p. 3037-44.
43. Nzeako, U.C., Z.D. Goodman, and K.G. Ishak, *Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. A clinico-histopathologic study of 804 North American patients.* Am J Clin Pathol, 1996. 105(1): p. 65-75.
44. Noguchi, K., et al., *Clinicopathologic study on hepatocellular carcinoma negative for hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis C virus.* Int J Mol Med, 2000. 6(6): p. 661-5.

45. Nagasue, N., *et al.*, *Prognostic factors and survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma without cirrhosis*. *Br J Surg*, 2001. 88(4): p. 515-22.
46. Idilman, R., *et al.*, *Pathogenesis of hepatitis B and C-induced hepatocellular carcinoma*. *J Viral Hepat*, 1998. 5(5): p. 285-99.
47. Dutta, U., *et al.*, *Risk factors for development of hepatocellular carcinoma among Australians with hepatitis C: a case-control study*. *Aust N Z J Med*, 1999. 29(3): p. 300-7.
48. Russmann, S., *et al.*, *Veno-occlusive disease, nodular regenerative hyperplasia and hepatocellular carcinoma after azathioprine treatment in a patient with ulcerative colitis*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001. 13(3): p. 287-90.
49. Nzeako, U.C., Z.D. Goodman, and K.G. Ishak, *Hepatocellular carcinoma and nodular regenerative hyperplasia: possible pathogenetic relationship*. *Am J Gastroenterol*, 1996. 91(5): p. 879-84.
50. Tanizaki, H., *et al.*, *Comparison of clinical features and survival in patients with hepatitis B and C virus-related hepatocellular carcinoma*. *Jpn J Clin Oncol*, 1997. 27(2): p. 67-70.
51. Hanazaki, K., *et al.*, *Prognostic factors after hepatic resection for hepatocellular carcinoma with hepatitis C viral infection: univariate and multivariate analysis*. *Am J Gastroenterol*, 2001. 96(4): p. 1243-50.
52. Tangkijvanich, P., *et al.*, *Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels*. *J Clin Gastroenterol*, 2000. 31(4): p. 302-8.
53. Kubo, S., *et al.*, *Influence of previous interferon therapy on recurrence after resection of hepatitis c virus-related hepatocellular carcinoma*. *Jpn J Cancer Res*, 2001. 92(1): p. 59-66.
54. Sirivatanauksorn, Y., *et al.*, *Genomic heterogeneity in synchronous hepatocellular carcinomas*. *Gut*, 1999. 45(5): p. 761-5.
55. Paradis, V., *et al.*, *Clonal analysis of micronodules in virus C-induced liver cirrhosis using laser capture microdissection (LCM) and HUMARA assay*. *Lab Invest*, 2000. 80(10): p. 1553-9.
56. Hui, A.M., *et al.*, *Heterogeneity of DNA content in multiple synchronous hepatocellular carcinomas*. *Br J Cancer*, 1997. 76(3): p. 335-9.
57. Wilkens, L., *et al.*, *Differentiation of multicentric origin from intra-organ metastatic spread of hepatocellular carcinomas by comparative genomic hybridization*. *J Pathol*, 2000. 192(1): p. 43-51.
58. Yamamoto, T., *et al.*, *Relationship of the microvascular type to the tumor size, arterialization and dedifferentiation of human hepatocellular carcinoma*. *Jpn J Cancer Res*, 2001. 92(11): p. 1207-13.
59. Okuda, K., *Hepatocellular carcinoma: clinicopathological aspects*. *J Gastroenterol Hepatol*, 1997. 12(9-10): p. S314-8.
60. Quaglia, A., S. Bhattacharjya, and A.P. Dhillon, *Limitations of the histopathological diagnosis and prognostic assessment of hepatocellular carcinoma*. *Histopathology*, 2001. 38(2): p. 167-74.
61. Kimura, H., *et al.*, *Angiogenesis in hepatocellular carcinoma as evaluated by CD34 immunohistochemistry*. *Liver*, 1998. 18(1): p. 14-9.
62. Mazzanti, R., *et al.*, *Chronic viral hepatitis induced by hepatitis C but not hepatitis B virus infection correlates with increased liver angiogenesis*. *Hepatology*, 1997. 25(1): p. 229-34.
63. Toyoda, H., *et al.*, *Changes in blood supply in small hepatocellular carcinoma: correlation of angiographic images and immunohistochemical findings*. *J Hepatol*, 1997. 27(4): p. 654-60.

64. Morinaga, S., *et al.*, *Angiogenesis in hepatocellular carcinoma as evaluated by alpha smooth muscle actin immunohistochemistry*. *Hepatogastroenterology*, 2001. 48(37): p. 224-8.
65. Chow, N.H., *et al.*, *Expression of vascular endothelial growth factor in normal liver and hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical study*. *Hum Pathol*, 1997. 28(6): p. 698-703.
66. An, F.Q., *et al.*, *Expression of vascular endothelial growth factor in surgical specimens of hepatocellular carcinoma*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2000. 126(3): p. 153-60.
67. Maeda, K., *et al.*, *Expression of p53 and vascular endothelial growth factor associated with tumor angiogenesis and prognosis in gastric cancer*. *Oncology*, 1998. 55(6): p. 594-9. CL&action=render&rendertype=fulltext&uid=OCL.oc155594.
68. Mise, M., *et al.*, *Clinical significance of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor gene expression in liver tumor*. *Hepatology*, 1996. 23(3): p. 455-64.
69. Torimura, T., *et al.*, *Increased expression of vascular endothelial growth factor is associated with tumor progression in hepatocellular carcinoma*. *Hum Pathol*, 1998. 29(9): p. 986-91.
70. Yamaguchi, R., *et al.*, *Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma*. *Hepatology*, 1998. 28(1): p. 68-77.
71. Park, Y.N., *et al.*, *Increased expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the early stage of multistep hepatocarcinogenesis*. *Arch Pathol Lab Med*, 2000. 124(7): p. 1061-5.
72. Ng, I.O., *et al.*, *Microvessel density, vascular endothelial growth factor and its receptors Flt-1 and Flk-1/KDR in hepatocellular carcinoma*. *Am J Clin Pathol*, 2001. 116(6): p. 838-45.
73. El-Assal, O.N., *et al.*, *Clinical significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma and surrounding liver: possible involvement of vascular endothelial growth factor in the angiogenesis of cirrhotic liver*. *Hepatology*, 1998. 27(6): p. 1554-62.
74. Suzuki, K., *et al.*, *Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma*. *Cancer Res*, 1996. 56(13): p. 3004-9.
75. Kobayashi, N., *et al.*, *Co-expression of Bcl-2 protein and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinomas treated by chemoembolization*. *Liver*, 1999. 19(1): p. 25-31.
76. Okamoto, K., *et al.*, *Inhibition of liver metastasis of colon cancer by in vivo administration of anti-vascular endothelial growth factor antibody*. *Oncol Rep*, 1999. 6(3): p. 553-6.
77. Augustin, H.G., *Antiangiogenic tumour therapy: will it work?* *Trends Pharmacol Sci*, 1998. 19(6): p. 216-22.

VIII. ANNEXES

NOM :

Prénom :

Date de naissance :

CR n°

Antécédents : - personnels :
- familiaux :

Terrain : - hépatite chronique : * Knodell : - Cirrhose :
* Metavir : Child :
- étiologie : * virale B C D génotype :
* alcoolique * hémochromatose * CPB
* médicament * auto-immune * cholangite sclérosante

Biologie : - ACE : - alpha-foetoprotéine :
- CA 19-9 : - RE/RP :

Imagerie : - TDM O / N - Lipiodol O / N - Prise de contraste :
- Artério. O / N - Commentaires :
- Suivi :

TNM clinique : - localisation :
- uni/pluri-focal :
- taille :

Chirurgie : - date d'intervention :
- nom du chirurgien :
- type d'intervention :

Autres traitements : - alcoolisation - cryothérapie - Alkyrol
- ultrasons - radiothérapie
- autres - chimiothérapie

Evolution/survie : - survie : * dernier contrôle médical : vivant décédé
* date de fin de l'étude : vivant décédé date de décès :
- nom du généraliste :

* adresse :

* Tél :

* Fax :

- adresse du patient :

NOM :

Prénom :

Date de naissance :

CR n°

Intervention :

- hépatectomie totale
- lobectomie : * droite gauche
- hépatectomie : * droite * gauche - non précisé
- segmentectomie :

Macroscopie :

- taille pièce : - poids pièce :
- unifocal * localisation
- * taille
- plurifocal * localisation
- * taille
- section chirurgicale :
- marge chirurgicale : - limitation : bonne moyenne mauvaise
-
- aspect : * couleur : * hémorragie * nécrose + / ++ / +++
- envahissement vasculaire : * capsule :

Microscopie foie tumoral :

- type architectural : trabéculaire acineuse massive
- bien moyennement peu différencié
- fibro-lamellaire sclérosant
- cellules : claires fusiformes géantes
- stroma : lymphoïde + / ++ / +++
- autres : biligénèse + / ++ / +++ stéatose + / ++ / +++
- inclusions hyalines péliose surcharge ferrique
- mode de croissance : expansif infiltrant multi-nodulaire
- franchissement capsulaire : O / N
- section chirurgicale : * tumorale * non tumorale * non précisée
- * marge :
- grade d'Edmonson : - nécrose + / ++ / +++ TTT ?
- index mitotique (/10 CFG) : - hémorragie
- taille nucléoles : non visibles (1) visibles X 400 (2)
- visibles X 100 (3) (3) + monstres cellulaires (4)
- type de néovascularisation : artériole veinule capillaire
- embols : O / N veineux lymphatique capillaire
- engainements péri-nerveux : O / N
- ganglions : prélevés : envahis : Rupture capsulaire : O / N
- TNM : T1 T2 T3
- T4 veine porte veine sus-hépatique
- organes voisins différents de la vésicule biliaire
- péritoine viscéral bilatéral
- Nx N0 N1 **pT N M**
- Mx M0 M1

Microscopie foie non tumoral :

- hépatite chronique - cirrhose
- * Knodell :
- * Metavir :
- * MNR : * ordinaire * « dysplasie » : grandes cellules
- * atypique petites cellules
- stéatose + / ++ / +++ - espaces portes :
- hépatosidérose : * intensité : + / ++ / +++
- * topographie : - canaux biliaires lobulaire
- tissu conjonctif portal
- hémochromatose NHDF alcoolique

ABREVIATIONS

AC	Anticorps
AFB1	Aflatoxine B1
AFP	Alpha-Foeto-Proteine
AG	Antigène
CHC	Carcinome Hépatocellulaire
HIF	Hypoxia inducible factors
HNR	Hyperplasie nodulaire régénérative
MNR	Macronodule de Régénération
MVI	MicroVascular Invasion
TDM	Tomodensitométrie
VEGF	Vascular Endothélial Growth Factor
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 113.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

NOM : MUSSO-RIGAL

Prénom : Carole

**TITRE : FACTEURS PRONOSTIQUES ET NEOVASCULARISATION
TUMORALE DES CARCINOMES HEPATOCELLULAIRES :
à propos de 82 cas.**

Ville et date de soutenance :

LIMOGES, le 22 Avril 2002

Résumé :

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) voit son incidence augmenter dans les pays occidentaux et affecterait des sujets de plus en plus jeunes. Il s'agit d'une tumeur particulièrement vascularisée dont les facteurs de risque classiquement reconnus sont la cirrhose, l'alcoolisme et les infections virales chroniques B et C. Les facteurs déterminant son mauvais pronostic sont encore largement débattus.

Notre travail a porté sur une série de 82 patients opérés d'un carcinome hépatocellulaire au CHU de Limoges, entre janvier 1988 et mars 2001. Elle avait un double objectif : d'une part déterminer les facteurs de risque et les facteurs pronostiques chez ces malades et d'autre part, étudier la néovascularisation tumorale par la mesure de la densité microvasculaire associée à l'expression du VEGF. Nous avons effectué une analyse comparative de données cliniques, biologiques, virologiques, radiologiques et anatomopathologiques.

Notre étude confirme le mauvais pronostic du CHC avec une médiane de survie de 15,9 mois. Elle dégage trois facteurs indépendants de mauvais pronostic : l'infection par le virus de l'hépatite C, le caractère multiple de la tumeur et une taille tumorale supérieure à 5cm. Conformément aux autres séries occidentales, l'hépatite virale B est peu impliquée dans sa survenue, à la différence de l'hépatite virale C. De plus, l'absence de facteur de risque classique de CHC chez 36% de nos patients suggère l'existence d'autres facteurs de risque, génétiques ou environnementaux, qui restent à déterminer.

Par ailleurs, nos résultats indiquent que la multiplicité des tumeurs semble plus en rapport avec une dissémination hématogène intra-hépatique qu'avec une carcinogénèse multiple et synchrone. Enfin, la densité microvasculaire et l'expression de VEGF ne constituent pas un facteur pronostique. Il est cependant possible que d'autres facteurs angiogéniques, impliqués plus tardivement dans la néoangiogénèse tumorale, puissent avoir une valeur pronostique.

MOTS CLES : : Foie, carcinome hépatocellulaire, facteurs pronostiques, néovascularisation, densité microvasculaire, VEGF.

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur François LABROUSSE
