

UNIVERSITÉ DE LIMOGES



FACULTÉ DE MÉDECINE

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 143840 6

ANNÉE 2004/2005

THESE N° *u3 11*

**TRAITEMENT DU CARCINOME  
HÉPATOCELLULAIRE PAR  
CHIMIOEMBOLISATION LIPIODOLÉE**

**Revue de la littérature et étude de 57 cas**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

---

**PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT**

**LE LUNDI 25 AVRIL 2005**

**PAR**

**Aude GAINANT-MASSOULARD**

**Née le 08 Juillet 1974 à LIMOGES**

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

M. le Professeur D.SAUTEREAU

- Président

M. le Professeur B PILLEGAND

- Juge

M. le Professeur A.MAUBON

- Juge

M. le Professeur J.C. VANDROUX

- Juge

M. le Docteur P.BOUILLET

- Membre invité

M. le Docteur M.DEBETTE-GRATIEN

- Membre invité

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE MÉDECINE



ANNÉE 2004/2005

THESE N°

**TRAITEMENT DU CARCINOME  
HÉPATOCELLULAIRE PAR  
CHIMIOEMBOLISATION LIPIODOLÉE**  
Revue de la littérature et étude de 57 cas

**THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

---

**PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT**

**LE LUNDI 25 AVRIL 2005**

**PAR**

**Aude GAINANT-MASSOULARD**

**Née le 08 Juillet 1974 à LIMOGES**

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

M. le Professeur D.SAUTEREAU  
M. le Professeur B.PILLEGAND  
M. le Professeur A.MAUBON  
M. le Professeur J.C. VANDROUX  
M. le Docteur P.BOUILLET  
M. le Docteur M.DEBETTE-GRATIEN

- Président  
- Juge  
- Juge  
- Juge  
- Membre invité  
- Membre invité

**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

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

**ROCHE** Doriane

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

\* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel  
ADENIS Jean-Paul \* (C.S)  
ALAIN Jean-Luc  
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)  
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)  
ARNAUD Jean-Paul (C.S)  
AUBARD Yves (C.S)  
BEDANE Christophe (C.S)  
BERTIN Philippe  
BESSEDE Jean-Pierre  
BONNAUD François (C.S)  
BONNETBLANC Jean-Marie  
BORDESSOULE Dominique (C.S)  
CHAPOT René  
CHARISSOUX Jean-Louis  
CLAVERE Pierre (C.S)  
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)  
COGNE Michel (C.S)  
COLOMBEAU Pierre  
CORNU Elisabeth  
COURATIER Philippe  
CUBERTAFOND Pierre  
DANTOINE Thierry  
DARDE Marie-Laure (C.S)  
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)  
DENIS François (C.S)  
DESCOTTES Bernard (C.S)  
DUDOGNON Pierre (C.S)  
DUMAS Jean-Philippe (C.S)  
DUMONT Daniel (C.S)  
FEISS Pierre (C.S)  
FEUILLARD Jean (C.S)  
GAINANT Alain (C.S)  
GAROUX Roger (C.S)  
GASTINNE Hervé (C.S)  
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile  
LABROUSSE François (C.S)  
LACROIX Philippe  
LASKAR Marc (C.S)  
LE MEUR Yannick  
LEROUX-ROBERT Claude (surnombre)  
LIENHARDT-ROUSSIE Anne  
MABIT Christian  
MARQUET Pierre

PHYSIOLOGIE  
OPHTALMOLOGIE  
CHIRURGIE INFANTILE  
NEPHROLOGIE  
MEDECINE INTERNE  
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE  
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE  
DERMATOLOGIE  
THERAPEUTIQUE  
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
PNEUMOLOGIE  
DERMATOLOGIE  
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION  
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE  
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE  
RADIOTHERAPIE  
PSYCHIATRIE ADULTES  
IMMUNOLOGIE  
UROLOGIE  
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE  
NEUROLOGIE  
CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE  
GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT  
PARASITOLOGIE  
PEDIATRIE  
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE  
ANATOMIE  
REEDUCATION FONCTIONNELLE  
CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE  
MEDECINE DU TRAVAIL  
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE  
HEMATOLOGIE  
CHIRURGIE DIGESTIVE  
PEDOPSYCHIATRIE  
REANIMATION MEDICALE  
IMMUNOLOGIE  
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE  
MEDECINE VASCULAIRE  
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE  
NEPHROLOGIE  
NEPHROLOGIE  
PEDIATRIE  
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE  
PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

**MAUBON** Antoine (C.S)  
**MELLONI** Boris  
**MENIER** Robert (surnombre)  
**MERLE** Louis  
**MOREAU** Jean-Jacques (C.S)  
**MOULIES** Dominique (C.S)  
**NATHAN-DENIZOT** Nathalie  
**PARAF** François  
**PILLEGAND** Bernard  
**PIVA** Claude (C.S)  
**PREUX** Pierre-Marie  
**RIGAUD** Michel (C.S)  
**SALLE** Jean-Yves  
**SAUTEREAU** Denis (C.S)  
**SAUVAGE** Jean-Pierre (C.S)  
**STURTZ** Franck  
**TEISSIER-CLEMENT** Marie-Pierre  
**TREVES** Richard (C.S)  
**TUBIANA-MATHIEU** Nicole (C.S)  
**VALLAT** Jean-Michel (C.S)  
**VALLEIX** Denis  
**VANDROUX** Jean-Claude (C.S)  
**VERGNEGREGRE** Alain (C.S)  
**VIDAL** Elisabeth (C.S)  
**VIGNON** Philippe  
**VIROT** Patrice (C.S)  
**WEINBRECK** Pierre (C.S)  
**YARDIN** Catherine (C.S)

RADIOLOGIE  
 PNEUMOLOGIE  
 PHYSIOLOGIE  
 PHARMACOLOGIE  
 NEUROCHIRURGIE  
 CHIRURGIE INFANTILE  
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE  
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE  
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
 MEDECINE LEGALE  
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION  
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES  
 RHUMATOLOGIE  
 CANCEROLOGIE  
 NEUROLOGIE  
 ANATOMIE  
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE  
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION  
 MEDECINE INTERNE  
 REANIMATION MEDICALE  
 CARDIOLOGIE  
 MALADIES INFECTIEUSES  
 HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE  
 CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

#### **PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS**

**BUCHON** Daniel

MEDECINE GENERALE

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE**

**BUISSON** Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

#### **MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

**ALAIN** Sophie  
**ANTONINI** Marie-Thérèse  
**BOUTEILLE** Bernard  
**CHABLE** Hélène  
**DAVIET** Jean-Christophe  
**DRUET-CABANAC** Michel  
**DURAND-FONTANIER** Sylvaine  
**ESCLAIRE** Françoise

**JULIA** Annie  
**LAPLAUD** Paul  
**MOUNIER** Marcelle  
**PETIT** Barbara  
**PLOY** Marie-Cécile  
**RONDELAUD** Daniel

**VERGNE-SALLE** Pascale

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière  
 Explorations Fonctionnelles Physiologiques  
 Parasitologie - mycologie  
 Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles  
 Médecine physique et réadaptation  
 Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
 Anatomie  
 Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de  
 Biologie cellulaire et de la reproduction  
 laboratoire d'hématologie  
 Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles  
 Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière  
 Anatomie et cytologie pathologiques  
 Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière  
 Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de  
 Biologie cellulaire et de la reproduction  
 Rhumatologie

**A mon Président de thèse,**

**Monsieur le Professeur Denis SAUTEREAU,**

PROFESSEUR DES UNIVERSITES D'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

PRATICIEN HOSPITALIER

CHEF DE SERVICE

Pour votre enseignement lors des nombreux stages passés dans votre service et pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse.

Je vous remercie et vous exprime ma profonde reconnaissance.

**A mon jury de thèse,**

**Monsieur le Professeur Bernard PILLEGAND,**

PROFESSEUR DES UNIVERSITES D'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE.

MEDECIN DES HOPITAUX

Pour votre enseignement, pour avoir bien voulu vous intéresser à mon travail. Je vous en remercie et vous témoigne toute ma gratitude.

**Monsieur le Professeur Antoine MAUBON,**

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

RADIOLOGIE

CHEF DE SERVICE

Je suis très honorée et reconnaissante de votre présence pour juger mon travail.

**Monsieur le Professeur Jean-Claude VANDROUX,**

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE  
L'IMAGE  
BIOLOGISTE DES HOPITAUX  
CHEF DE SERVICE  
DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE

Pour avoir su rendre nos études de médecine si agréables,  
En souvenir de tous les bons moments passés grâce à vous.  
C'est un grand honneur de vous avoir à mes cotés

**Monsieur le Docteur Philippe BOUILLET,**

DOCTEUR EN MEDECINE  
RADIOLOGUE

Pour votre disponibilité et votre aide précieuse,  
Je vous remercie de nous faire l'honneur d'accepter de juger ce travail.  
Qu'il soit le témoignage de ma très sincère gratitude.

**Madame le Docteur Maryline DEBETTE-GRATIEN,  
mon directeur de thèse,**

DOCTEUR EN MEDECINE  
GASTRO-ENTEROLOGUE

Pour ta gentillesse, ton dévouement, ta disponibilité et tes conseils.  
Je te remercie de ton écoute et de ton aide dans l'élaboration de ce travail et te  
témoigne toute ma gratitude.

**A Paul et Alexis, mes enfants**

Qui apportent chaque jour joie et bonheur dans notre vie.

**A Fabrice,**

Pour toutes ses qualités humaines et son soutien constant.  
Que ce travail soit la preuve de mon amour.

**A mes parents,**

Vous avez toujours été à mes cotés, vous avez toujours su m'encourager,  
me soutenir,  
C'est grâce à vous que je suis ici aujourd'hui.  
Soyez assurés de mon amour le plus profond.

**A Matthieu et Alexandre,**

Pour tous nos moments de complicité.

**A ma grand mère,**

Avec tout mon amour,  
Pour toute la joie et le bonheur que tu m'apportes.

**A mes beaux parents, Valérie et Jacqueline,**

Que ce travail soit le témoignage de mon affection.

**A Richard, mon beau-frère,**

Pour ton aide précieuse et ta compétence dans le domaine informatique.

**A la mémoire de mes grands parents et de Marcel,**

Avec qui j'aurais tant aimé partager ce moment.

**A mes amis,**

J'espère vous avoir longtemps à mes cotés.

# PLAN

## I LE CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE-RAPPELS

### I.1 Epidémiologie

I.1.1 Incidence

I.1.2 Etiologie

### I.2 Diagnostic

I.2.1 Clinique

I.2.2 Biologie

I.2.3 Imagerie

I.2.4 La ponction biopsie hépatique

I.2.5 Critères de diagnostic du CHC

### I.3 Classifications

I.3.1 Classification de Child-Pugh

I.3.2 Classification TNM

I.3.3 Classification d'Okuda

I.3.4 CLIP scoring System

### I.4 Evolution et pronostic

### I.5 Pourquoi qui et comment dépister ?

## II LES THÉRAPEUTIQUES DU CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

### II.1 Le traitement chirurgical

II.1.1 Résection hépatique partielle

II.1.2 Hépatectomie totale avec transplantation hépatique

## **II.2 Le traitement médical**

- II.2.1 Thermo-ablation par radio-fréquence
- II.2.2 Chimioembolisation lipiodolée (CEL)
- II.2.3 Alcoolisation percutanée
- II.2.4 Traitement par Lipiodol marqué à l'iode 131
- II.2.5 Chimiothérapie systémique

## **III ETUDE PERSONNELLE**

### **III.1 Buts de l'étude**

### **III.2 Matériel et méthode**

- III.2.1 Critères de sélection de la population étudiée
- III.2.2 Description de la population incluse
  - III.2.2.1 Caractéristiques des patients
  - III.2.2.2 Caractéristiques du CHC
  - III.2.2.3 Les modalités du traitement par CEL
- III.2.3 Les variables étudiées et moyens d'évaluation de la CEL
- III.2.4 Méthodologie statistique

### **III.3 Les résultats**

### **III.4 Discussion**

- III.4.1 La population
- III.4.2 Les caractéristiques des tumeurs
- III.4.3 Les modalités de la chimioembolisation lipiodolée
- III.4.4 Les résultats
- III.4.5 Les facteurs influençant la survie

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est l'une des tumeurs malignes les plus répandues dans le monde.

Son pronostic est mauvais puisqu'une résection chirurgicale ou un traitement percutané curatif n'est possible que pour un petit nombre de patients, la maladie étant souvent diagnostiquée à un stade trop avancé.

Pour les patients ayant un CHC non résecable, le but du traitement palliatif est de prolonger la survie et de réduire les symptômes. Parmi ces traitements, la chimioembolisation lipiodolée, (CEL) combine les effets d'une chimiothérapie ciblée à ceux d'une nécrose ischémique induite par une embolisation artérielle.

Dans ce travail nous effectuerons tout d'abord un rappel des caractéristiques du CHC, puis des principales modalités thérapeutiques possible.

Enfin, nous exposerons notre étude personnelle concernant 57 patients traités à Limoges par CEL et analyserons les résultats obtenus par rapport à ceux de la littérature.

# **I Le carcinome hépatocellulaire-rappels**

## **I.1 Epidémiologie**

### **I.1.1 Incidence**

Le CHC est l'une des formes de tumeurs malignes les plus fréquentes au monde. Il est responsable d'environ un million de décès par an dans la population mondiale. Il représente la 7<sup>ème</sup> cause de cancer chez l'homme et la 9<sup>ème</sup> chez la femme.(1)

Son incidence connaît de grandes variations géographiques. En effet, l'incidence pour 100 000 habitants est de 20 à 100/an dans les régions à fort risque (Afrique sud-saharienne, Chine méridionale et Asie du Sud Est), de 8 à 12/an pour 100 000 habitants dans les régions à risque intermédiaire (Italie, Espagne, Argentine) et de 2 à 4/an cas pour 100 000 habitants dans les zones à risque faible (Europe du Nord, USA). La principale raison de cette incidence élevée du CHC est la fréquence de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B et l'hépatite C.(2)

En France, le nombre de nouveaux cas de CHC est passée de 1500 à 5000 cas/an en 20 ans. L'alcool est responsable de 60% de tous les CHC dans les 10 dernières années.(3)

En Limousin, l'incidence du CHC est de 2,2 (taux standardisé monde) ce qui constitue une part de 0,9% parmi les autres cancers.(4)

Ce cancer touche préférentiellement l'homme avec un taux d'incidence de 6,7 contre 2,2 pour les femmes.

Sa fréquence, en France, croit depuis l'âge de 45 ans pour atteindre un pic d'incidence dans les cinquièmes et sixièmes décennies. Dans les régions

d'Afrique et d'Asie à haute prévalence du CHC, le pic d'incidence se situe une à deux décennies plus tôt.(1)

Les projections dans l'avenir sur l'évolution du nombre de nouveaux cas de CHC sont peu rassurantes en Europe et en Amérique du Nord, on évalue l'incidence annuelle du CHC à 250 000 à 1 200 000 nouveaux cas par an, cette forte augmentation est principalement due aux épidémies d'hépatites B et C.(5)

### I.1.2 Etiologie

Dans 80% à 85% des cas, le CHC se développe sur un foie cirrhotique surtout dans les pays occidentaux et au Japon, moins fréquemment (40-60%) en Afrique.(2, 3) Les études ont montré que ce processus néoplasique est la conséquence de la transformation maligne des nodules de régénération, en particulier des nodules qui sont de diamètre volumineux et qui sont le siège d'une dysplasie. L'incidence annuelle du CHC en cas de cirrhose quelle qu'en soit l'étiologie est de 3 à 5% par an.(6)

Les causes et l'épidémiologie du CHC sont étroitement liées aux causes et à l'épidémiologie des cirrhoses, les facteurs impliqués sont:

- une cirrhose alcoolique qui constitue la cause la plus fréquente de cirrhose dans les pays occidentaux. Celle-ci se complique d'un CHC dans 10 à 20% des cas.(7)

- une cirrhose secondaire à une infection chronique par le virus de l'hépatite B.(4) En effet, le risque de développer un CHC est multiplié par cent chez les porteurs du virus de l'hépatite B (VHB). Cette infection chronique mène fréquemment à une cirrhose qui constitue en tant que telle un facteur de risque important pour le CHC mais en plus, l'ADN viral jouerait un rôle favorisant du CHC. Des études menées en Chine ont révélé que le risque d'ensemble de

développer un CHC atteint près de 40% chez les porteurs d'une hépatite B chronique.

Chez les patients qui ont une hépatite B et un CHC, l'ADN du virus peut être intégré dans l'ADN génomique de l'hôte à la fois dans la cellule tumorale et dans les hépatocytes adjacents non tumoraux. De plus, il peut y avoir des modifications de l'expression des gènes cellulaires en raison d'une mutagenèse par insertion de réarrangement chromosomique, ou par l'activité de transactivation transcriptionnelle des régions X et pré-s2 du génome du VHB. Ces modifications surviennent probablement durant les processus de lésion et réparation des cellules hépatiques. Les analyses rétrospectives indiquent que le CHC survient en moyenne 30 ans après l'infection à VHB et presque exclusivement chez les patients atteints de cirrhose ;(8)

- d'une cirrhose secondaire à une infection chronique à virus de l'hépatite C. Depuis que le virus de l'hépatite C (VHC) a été mis en cause dans une majorité de cas d'hépatite non A non B, on a accumulé les preuves que le VHC joue un rôle important dans la genèse du CHC. En Europe et au Japon, la prévalence du VHC semble nettement plus élevée que celle du VHB dans les cas de CHC.

20 à 40% des cirrhoses post-hépatite C se compliqueraient de CHC.

Dans les zones de haute prévalence on peut faire une distinction entre le délai d'apparition du CHC secondaire à une infection à VHB et à VHC. En Asie, le VHB est acquis à la naissance par transmission périnatale alors que l'infection à VHC est principalement acquise à l'âge adulte à partir de transfusions sanguines. Parallèlement, la survenue de CHC se produit une ou deux décennies plus tôt chez les patients qui ont acquis une hépatite B par transmission fœto-maternelle que chez les patients qui ont une hépatite C acquise à l'âge adulte.(1)

- Plus rarement le CHC se développe sur un foie cirrhotique secondaire à une hémochromatose.

- Enfin des CHC pourraient survenir après l'administration prolongée de stéroïdes androgéniques ou anabolisants, après exposition au dioxyde de thorium ou au chlorure de vinyle et peut être aussi aux oestrogènes des contraceptifs oraux après une prise au long cours (des résultats contradictoires ont été obtenus pour le risque d'apparition du CHC selon les études).

- En Chine du Sud et en Afrique, l'aflatoxine B1 présente un important problème de santé publique. En effet, cette mycotoxine produite par des moisissures, *Aspergillus flavus* et *parasitus* se développant dans les céréales stockées dans les régions chaudes et humides semble provoquer dans le gène suppresseur de tumeur p53 une mutation très spécifique du codon 249. La perte, l'inactivation ou la mutation de ce gène jouent un rôle dans la genèse des tumeurs.(1)

## **I.2 Diagnostic**

### **I.2.1 Clinique**

Les signes habituellement présents sont

- douleur de l'hypochondre droit
- amaigrissement
- asthénie

Par ailleurs, toute décompensation clinique d'une cirrhose jusque là stable peut être le premier signe clinique d'un CHC.

La palpation met en évidence une hépatomégalie. Le caractère classiquement douloureux du foie tumoral à la palpation est inconstant et la palpation à la face antérieure du foie d'une ou deux tumeurs dures est rare.

L'auscultation abdominale peut percevoir un souffle systolique en cas de tumeur hépatique hypervascularisée par l'artère hépatique.

Le CHC atteint souvent des cirrhotiques et peut, au début, passer inaperçu cliniquement car sa symptomatologie peut évoquer une évolution de la cirrhose sous-jacente d'où la nécessité d'une surveillance clinique mais aussi biologique et échographique régulière de ces malades.(2)

## I.2.2 Biologie

Les perturbations du bilan biologique hépatique ne sont pas spécifiques du CHC car il est habituellement perturbé en cas de cirrhose. Il existe alors une cholestase (augmentation des taux sanguins de la bilirubine, des phosphatases alcalines et de la gamma-glutamyl-transférase) et une cytolyse (augmentation du taux sanguins des transaminases). La cholestase peut se majorer par compression des voies biliaires intra hépatiques par la ou les tumeurs.

Il peut également exister des manifestations biologiques paranéoplasiques : polyglobulie, élévation paradoxale du facteur V, hypoglycémie et hypercalcémie.(2)

L'alphafœtoprotéine (AFP) est une glycoprotéine sérique dont le taux est normalement inférieur à 15-20 ng/ml, celui-ci est élevé dans 80% des CHC. Un chiffre supérieur à 400 ng/ml ou une élévation progressive du marqueur lors de différents dosages à plusieurs mois d'intervalle sont très évocateurs du diagnostic.

La concentration d'AFP est corrélée à la taille de la tumeur et à sa différenciation. Ainsi, l'AFP est négative dans 15% des tumeurs de taille supérieure à 5 cm, 27% des tumeurs entre 3 et 5 cm et 40% des tumeurs de taille inférieure à 2 cm.(6)

L'AFP peut également être augmentée lors de la grossesse, dans certains cas familiaux, la mucoviscidose, les hépatites aiguës (30 à 50%), et chroniques (15 à 58%) ou les cirrhoses (11 à 47%).

La dé-y-carboxyprothrombine (DCP) est une prothrombine anormale dont le taux sérique est normalement inférieur à 15 mU/mm, celui-ci est élevé chez 60% des patients atteints de CHC. Sa spécificité est plus élevée mais sa sensibilité moindre que celles de l'AFP, elle est aussi dépendante de la taille de la tumeur (20% de positivité pour les tumeurs <3 cm) ce qui en réduit considérablement l'intérêt dans le dépistage.(6)

### I.2.3 Imagerie

– L'échographie hépatique est essentielle pour le dépistage du CHC.

C'est l'examen de choix pour la surveillance des patients atteints de cirrhose afin de détecter au plus tôt l'apparition d'une tumeur cancéreuse et ainsi améliorer son pronostic .

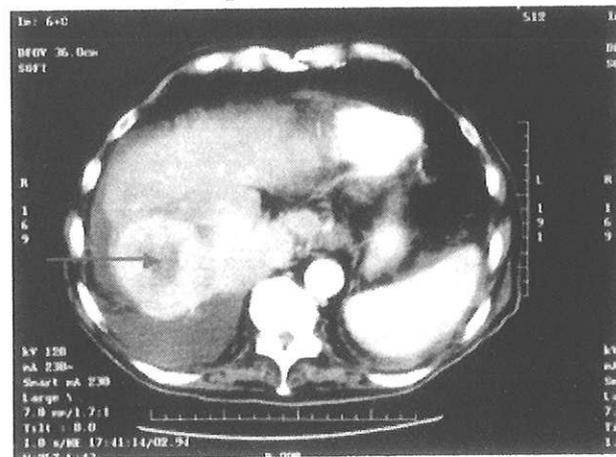
Elle permet de déterminer le nombre ainsi que la taille de la ou des tumeurs. Celles-ci apparaissent hypoéchogènes lorsqu'elles sont de petite taille, lorsque la tumeur est volumineuse, elle a une échostructure mixte à prédominance hyperéchogène. Dans 20 à 30 % des cas, le CHC n'est pas nodulaire mais infiltrant le diagnostic en est alors difficile.(2)

Elle doit également rechercher un éventuel envahissement de la veine porte et/ou des veines sus hépatiques ou d'une dilatation des voies biliaires intrahépatiques en amont d'une compression tumorale.

– L'angioscanner avec double hélice artérielle et portale permet une étude optimale du parenchyme hépatique. Après injection intraveineuse de produit de contraste si la tumeur est de petite taille, elle apparaît comme précocement hypervascularisée de façon homogène ; si la tumeur est de grande taille, l'opacification est hétérogène, du fait de foyers de nécrose ; on peut également mettre en évidence une éventuelle fistule artério-porte ou artério-sus-hépatique à travers la tumeur ou un envahissement de la lumière de la veine porte et/ou des

veines sus hépatiques. Le scanner permet aussi la mise en évidence d'éventuelles métastases ganglionnaires ou péritonéales. Il est important de distinguer un foyer de CHC d'un gros nodule de régénération. Les arguments en faveur d'un CHC sont : nodule de plus de 3 cm, nodule hypervascularisé, thrombose des veines portes intrahépatiques.(9)

### **Carcinome hépatocellulaire Scanner, injection temps précoce**



– L'artériographie présente deux intérêts :

-en préopératoire avant une hépatectomie partielle ou une transplantation hépatique, elle fournit des renseignements importants sur la distribution artérielle du foie ;

-elle permet d'injecter du Lipiodol ultra fluide (Laboratoire Guerbet, Aulnay-sous-bois, France) qui se concentre de façon élective et persistante (plusieurs semaines voire mois) dans les zones tumorales alors qu'il disparaît en quelques jours du parenchyme restant. Ceci a un double intérêt : augmentation de la rentabilité du scanner (car le contraste tomодensitométrique est élevé) et simplification de la surveillance évolutive des lésions après traitement par chimiothérapie et/ou embolisation.(2)

## **Carcinome hépatocellulaire Artériographie sélective**



- L'échographie de contraste est une technique en cours de développement qui permet de différencier les gros nodules de régénération des CHC.

### **I.2.4 La ponction biopsie hépatique**

Elle permet d'obtenir la preuve histologique du diagnostic de CHC et étudie le parenchyme hépatique non tumoral (existence ou non d'une cirrhose). Elle doit être effectuée sous contrôle échographique ou scannographique. En pratique, elle n'est pas réalisée de façon systématique car le diagnostic est quasiment certain en cas de tumeur démontrée par l'imagerie associée à un dosage de l'AFP supérieur à 400 ng/ml ou augmentant progressivement. De plus, l'histologie n'est pas toujours d'interprétation facile en fonction du degré de différenciation de la tumeur. Enfin, le geste est invasif surtout chez les patients cirrhotiques qui présentent fréquemment des troubles de l'hémostase ; il existe également un risque lié à la localisation de la tumeur si elle est proche des vaisseaux, si elle est postérieure ou encore de siège immédiatement sous

capsulaire . Le risque de dissémination néoplasique au décours de cet examen était évalué à 2 % (2), il a maintenant quasiment disparu depuis l'utilisation de matériel permettant une ponction protégée.

### I.2.5 Critères de diagnostic du CHC

D'après la Conférence Internationale de Barcelone (10), pour affirmer le diagnostic de CHC en cas de découverte d'un nodule hépatique à l'échographie, chez un malade atteint de cirrhose, des critères histologiques ou cytologiques sont nécessaires en cas de lésion focale de diamètre < 2 cm.

En cas de lésion > 2 cm hypervascularisée, le diagnostic est fait si 2 méthodes d'imagerie (échographie, tomographie spiralée, IRM et éventuellement angiographie) sont concordantes ou en cas d'association d'une méthode d'imagerie positive à une augmentation du taux d'AFP ou à un taux d'AFP supérieur à 400 ng/ml.

## I.3 Classifications

### I.3.1 Classification de Child-Pugh

Il s'agit d'un index de gravité de l'insuffisance hépatocellulaire au cours de la cirrhose basé sur 5 critères cotés de 1 à 3 selon leur sévérité (7):

	1 point	2 points	3 points
<b>Encéphalopathie</b>	absente	confusion	coma
<b>Ascite</b>	absente	lame	abondante
<b>Bilirubinémie (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	<26	26-51	>51
<b>Albuminémie</b>	>35 g/l	28-35 g/l	<28 g/l
<b>TP (%)</b>	> 65	40-65	<40

Score total entre 5 et 15

Classe A : 5 à 8

Classe B : 7 à 9

Classe C : 10 à 15

### I.3.2 Classification TNM

Elle s'applique au cancer primitif hépatocellulaire ou au cholangiocarcinome des canaux biliaires intra-hépatiques comme aux autres cancers. Une confirmation histologique est indispensable avec une précision des types histologiques.(11)

Bien que la présence d'une cirrhose soit un important facteur pronostique, elle n'affecte pas la classification étant une véritable variable indépendante.

### **T- Tumeur.primitive**

**T0** pas de signe de tumeur primitive

**T1** tumeur unique sans invasion vasculaire

**T2** tumeur unique avec invasion vasculaire ou tumeurs multiples toutes  $\leq 5$ cm ans leur plus grand diamètre

**T3** tumeurs multiples  $> 5$  cm ou tumeur envahissant une branche principale de la veine porte ou des veines hépatiques

**T4** tumeur envahissant les organes adjacents en dehors de la vésicule biliaire ou perforation du péritoine viscéral

### **N- Adénopathies régionales**

**N0** pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale

**N1** métastases ganglionnaires lymphatiques régionales

### **M- Métastases à distance**

**M0** pas de métastase à distance

**M1** présence de métastase à distance.

### **Groupement par stades**

<b>Stade I</b>	T1	N0	M0
<b>Stade II</b>	T2	N0	M0
<b>Stade IIIA</b>	T3	N0	M0
<b>Stade IIIB</b>	T4	N0	M0
<b>Stade IIIC</b>	tous T	N1	M0
<b>Stade IV</b>	tous T	tous N	M1

### I.3.3 Classification d'Okuda

Il s'agit d'une classification pronostique des cancers primitifs du foie définie par Okuda en 1985 et étudiant 4 critères cotés 0 en cas d'absence et 1 en cas de présence.(12)

- Taille de la tumeur > 50 % du foie
- Ascite cliniquement décelable
- Albuminémie < 30 g/l
- Bilirubinémie > 50 micromol/l

Trois stades sont ainsi définis :

Stade 1= 0 point

Stade 2= 1 ou 2 points

Stade 3= 3 ou 4 points

### I.3.4 CLIP scoring System

<b>Variables (13)</b>	<b>Score</b>
<b>Stade Child-Pugh</b>	
A	0
B	1
C	2
<b>Morphologie tumorale</b>	
Unique et < 50% du foie	0
Multinodulaire et <50 % du foie	1
Infiltrant plus de 50 % du foie	2
<b>Alphafœtoprotéine (AFP)</b>	
< 400 ng/ml	0
> 400 ng/ml	1
<b>Thrombose portale</b>	
Non	0
Oui	1

### I.4 Evolution et pronostic

En général, l'évolution est mortelle en six à douze mois après les premiers signes cliniques, mais une évolution plus lente ou au contraire très rapide est possible.(2)

Un certain nombre de lésions pouvant survenir au cours des cirrhoses sont actuellement considérées comme préneoplasiques : les dysplasies (à grandes et à petites cellules) présentes dans 24% des cirrhoses, les foyers hyposidérifères dans les foies d'hémochromatose et les macronodules de régénération.(6)

A partir d'un nodule de régénération, le CHC se développe d'abord entouré d'une capsule qui est ensuite à son tour envahie.

A ce stade, les cellules cancéreuses ont une affinité particulière pour le réseau veineux porte et sus hépatique. Les petites branches des veines portes situées en amont de la tumeur sont atteintes progressivement, ce qui explique le caractère multifocal de la tumeur dans un territoire porte et conditionne la chirurgie d'exérèse.

Au cours de l'évolution, plusieurs complications peuvent apparaître :

- l'envahissement de la et/ou des veines hépatiques qui a pour conséquence d'aggraver l'hypertension portale et donc le risque d'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes ;
- l'envahissement ou la compression des voies biliaires intra hépatiques voire de la voie biliaire principale responsable d'une cholestase;
- un hémopéritoine aigu par rupture tumorale ;
- une carcinose péritonéale ;
- un envahissement du diaphragme et de la plèvre ;
- des métastases extra-hépatiques (poumons, péritoine, surrénales, squelette) ;
- enfin, une aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire préexistante.(2)

### Survie des patients en fonction du CLIP scoring range :

(13)

Score CLIP	Survie médiane (en mois)	Survie à 1 an	Survie à 2 ans
0	35,7	84 %	65 %
1	22,1	66 %	45 %
2	8,5	45 %	17 %
3	6,9	36 %	12 %
4 à 6	3,2	9%	0 %

### I.5 Pourquoi qui et comment dépister ?

Le dépistage systématique du CHC est actuellement controversé. Les seuls patients qui tirent réellement un bénéfice de survie du dépistage du CHC sont ceux qui peuvent avoir une transplantation hépatique. Les adversaires du dépistage rappellent que la moitié des malades atteints de CHC décèdent en fait de la cirrhose, que les politiques de dépistage donnent jusqu'à 17% de faux positifs et que les coûts sont plus élevés pour le dépistage du CHC que pour celui d'autres tumeurs. Enfin, le risque de récurrence après traitement est très élevé en raison du caractère multifocal du processus carcinomateux dans un foie cirrhotique.(14)

Le dépistage repose actuellement sur une surveillance clinique et sur deux méthodes para-cliniques : la mesure de l'AFP et l'échographie. La fréquence avec laquelle sont effectués les examens est variable mais reste en moyenne basée sur une période de six mois.

Cependant, des études récentes ont démontrée que le dosage de l'AFP est un mauvais moyen de dépistage en raison de sa faible sensibilité et spécificité. Elle est souvent élevée de façon intermittente dans les cirrhoses et rarement élevée chez les patient ayant de petites tumeurs. Elle a un coût élevé pour des bénéfices limités lorsque elle est à la limite supérieure de la normale.(6, 15)

	<b>Echographie : lésion focale</b>	<b>AFP &gt; 15 ng/ml</b>	<b>AFP &gt; 100 ng/ml</b>
<b>Sensibilité</b>	78	50	21
<b>Spécificité</b>	93	86	93
<b>Valeur prédictive +</b>	73	33	60

Seule l'échographie semble donc intéressante mais elle est examinateur dépendant. Elle peut être difficile à interpréter chez certains patients obèses, dans des tumeurs isoéchogènes, sous diaphragmatiques ou hétérogènes, dans le cas de stéatose ou de cirrhose macronodulaire. L'échographie est capable de reconnaître une tumeur avant le diamètre critique de trois centimètres dans plus de 85% des cas.

Plusieurs études ont cherché à définir des facteurs prédictifs du CHC au cours des cirrhoses afin d'en améliorer le dépistage et définir des populations à très haut risque d'évolution vers la malignité à moyen terme (2 à 4 ans). Ces différentes études ont retrouvé comme facteurs essentiels : l'âge supérieur à 50 ans, le taux initial d'AFP supérieur à 15 ng/ml, des signes d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale, le sexe masculin et une infection par le VHC. Certains auteurs ont ainsi pu ainsi élaborer un indice permettant de déterminer quels sont les patients à très haut risque de dégénérescence :

### Indice de Ganne

Valeur	Age	Sexe	Varices oesophagiennes	TP	AFP	HCV
0	< 50	F	petites	>= 70 %	< 15	négatif
1	>= 50	M	volumineuses	<70 %	>= 15	positif

Calcul : (6 x Age) + (4 x Sexe) + (3 x VO) + (3 x TP) + (3 x AFP) + (3 X HCV)

### Interprétation de l'indice de Ganne

	Risque			
	Score total < 11	Score total > 11	Score total > 11 et dysplasie absente	Score total > 11 et dysplasie présente
CHC à 3 ans	0 %	24 %	17 %	72 %

Cet indice peut ainsi permettre de réserver une stratégie de dépistage à intervalles rapprochés uniquement à cette population pour en réduire le coût.

Malheureusement, les différentes stratégies de dépistage n'ont pas permis jusqu'à aujourd'hui d'améliorer significativement la prise en charge des patients atteints de CHC.

La prévention de la cirrhose qui est la principale lésion préneoplasique reste donc le meilleur moyen de diminuer la mortalité liée au CHC.

L'interféron alpha est actuellement le traitement de choix des hépatites virales chroniques B et C. Il a été récemment suggéré qu'il réduisait l'incidence d'apparition du CHC.

## **II Les thérapeutiques du carcinome hépatocellulaire**

La prise en charge des patients atteints de tumeurs cancéreuses hépatiques est limitée par plusieurs facteurs : l'extension de la tumeur, la présence ou non d'une hépatopathie sous jacente et la présence ou non de localisations extra hépatiques.

Ceux-ci déterminent les possibilités thérapeutiques : curatives ou le plus souvent palliatives ou bien symptomatiques.

### **II.1 Le traitement chirurgical**

C'est la meilleure option thérapeutique mais 80 % à 85% des patients ne relèvent plus d'un traitement chirurgical au moment du diagnostic.

#### **II.1.1 Résection hépatique partielle**

C'est le traitement curatif de référence mais elle n'est possible que dans 10 à 15% des cas.

Elle est réservée aux CHC localisés, de petite taille (< 5 cm), uniques ou accompagnées de tumeurs filles voisines sans envahissement extra hépatique ou vasculaire survenant sur un foie sain, ou cirrhotique avec insuffisance hépatocellulaire peu sévère (stade A de Child). C'est également le traitement de première ligne chez les patients n'ayant pas de cirrhose.

Elle doit être le plus économique possible en parenchyme hépatique sain et réaliser une exérèse satisfaisante sur le plan carcinologique (marges de résection de 3 centimètres dans le parenchyme sain).

Les complications post-opératoires sont infectieuses (abcès sous phréniques), hémorragiques, et il peut également se produire une décompensation œdémato-ascitique ou une insuffisance hépatique grave.(3)

La mortalité péri-opératoire varie de 5 à 8%. La survie à trois ans après résection curative atteint 75% chez les patients du groupe A de Child ayant une tumeur encapsulée de petite taille.

La récurrence tumorale complique 50% des cas à trois ans et 100% des cas à 5 ans et altère la survie à long terme. Elle peut être diminuée par l'emploi d'agents préventifs comme les rétinoïdes ou le Lipiodol marqué à l'iode 131 mais ceci reste à démontrer par des études.(6)

La chimioembolisation lipiodolée (CEL) peut également être employée comme traitement adjuvant des CHC après résection chirurgicale ceci a été démontré dans une méta-analyse. (15) Elle permet un allongement de la survie globale et une diminution du taux de récurrence tumorale à trois ans. Cependant, ces résultats concernent principalement des patients asiatiques et des essais contrôlés randomisés sont nécessaire en Europe.

### II.1.2 Hépatectomie totale avec transplantation hépatique

C'est la solution idéale puisqu'elle réalise à la fois le traitement de la tumeur et de l'hépatopathie mais elle n'est réalisable que chez un faible nombre de patients.

Elle est indiquée chez les sujets jeunes ou chez les cirrhotiques au stade B ou C de Child, pour des tumeurs non encapsulées ou de localisation centrale ou bien des tumeurs multicentriques au maximum au nombre de 3 et de diamètre de 3 cm ou moins en l'absence d'envahissement porte et sus-hépatique.

Le taux de survie à 5 ans atteint alors 50 à 70% avec un taux de récurrence inférieur à 15%.

Actuellement les durée d'attente sont élevées de l'ordre de 6 à 12 mois par manque de donneurs. Les exclusions des critères de transplantation hépatique sont de l'ordre de 20 à 50% et sont un problème thérapeutique majeur.

Plusieurs stratégies ont été proposées pour améliorer l'impact de progression tumorale pendant l'attente notamment le traitement par CEL de ces tumeurs.(1, 16, 17) Aussi, en l'absence de contre-indication, elle est en général réalisée chez les patients en attente de transplantation hépatique.(18)

## **II.2 Le traitement médical**

### **II.2.1 Thermo-ablation par radio-fréquence**

#### **Principe d'action :**

La stimulation d'une aiguille par un courant électrique alternatif à haute fréquence produit au niveau de la zone de contact entre l'aiguille et le tissu tumoral, une émission de radiofréquence. Celle-ci entraîne localement une agitation des molécules et une augmentation de température des tissus. Au delà de 55°, cette hyperthermie cause une nécrose de coagulation. Actuellement une zone d'hyperthermie allant de 2 à 6 cm de diamètre, plus ou moins sphérique, suivant les électrodes utilisées, peut être générée.

Elle est contre-indiquée en cas d'ascite abondante et de tumeur dont la taille dépasse 5 cm.(19, 20)

#### **Technique :**

Elle est réalisée sous contrôle échographique ou dans le cas de tumeurs de petite taille sous contrôle tomodensitométrique ou imagerie par résonance magnétique interventionnelle. L'aiguille est introduite par voie percutanée au sein de la tumeur où elle émet une température de 80°. L'ablation d'une tumeur de 2 cm prend environ une quinzaine de minutes. Lorsque l'on veut traiter des tumeurs de taille plus importante (3 à 5 cm), il faut utiliser des aiguilles plus grosses ou, dans la plupart des cas recourir à un repositionnement multiple de l'aiguille pour obtenir une destruction complète.

Pour une efficacité optimale, on considère qu'il faut traiter la tumeur avec une marge de 10 mm autour de la lésion.

Elle peut également être utilisée en per-opératoire associée à une résection chirurgicale partielle afin de traiter des nodules filles.

#### Résultats :

Le taux de nécrose complète est de 100% si la tumeur est de taille inférieure à 30 mm et de 80% si elle est de taille supérieure ou égale à 30 mm.

Le taux de survie à 5 ans est de 33% pour des patients ayant une tumeur inférieure à 35 mm.(20, 21)

## II.2.2 Chimioembolisation lipiodolée (CEL)

### Principe :

Elle consiste en une chimiolipiodolisation immédiatement suivie d'une embolisation. La concentration locale de l'antimitotique et le temps de contact avec la tumeur sont augmentés grâce à l'ischémie induite par l'embolisation.

Elle est née des limites des deux techniques :

- l'embolisation seule est surtout efficace sur la partie centrale de la tumeur qui est mal vascularisée, pauvre en cellules tumorales et le siège de nécrose spontanée, alors que la partie périphérique de la tumeur est mieux vascularisée et moins sensible à l'ischémie,
- la chimiothérapie seule est peu efficace sur les tumeurs hépatiques.

### Technique :

Il s'agit d'une technique de radiologie interventionnelle loco-régionale qui associe l'injection intra-artérielle d'un agent antimitotique (cisplatine, doxorubicine), le plus souvent sous forme d'une émulsion, et d'une occlusion

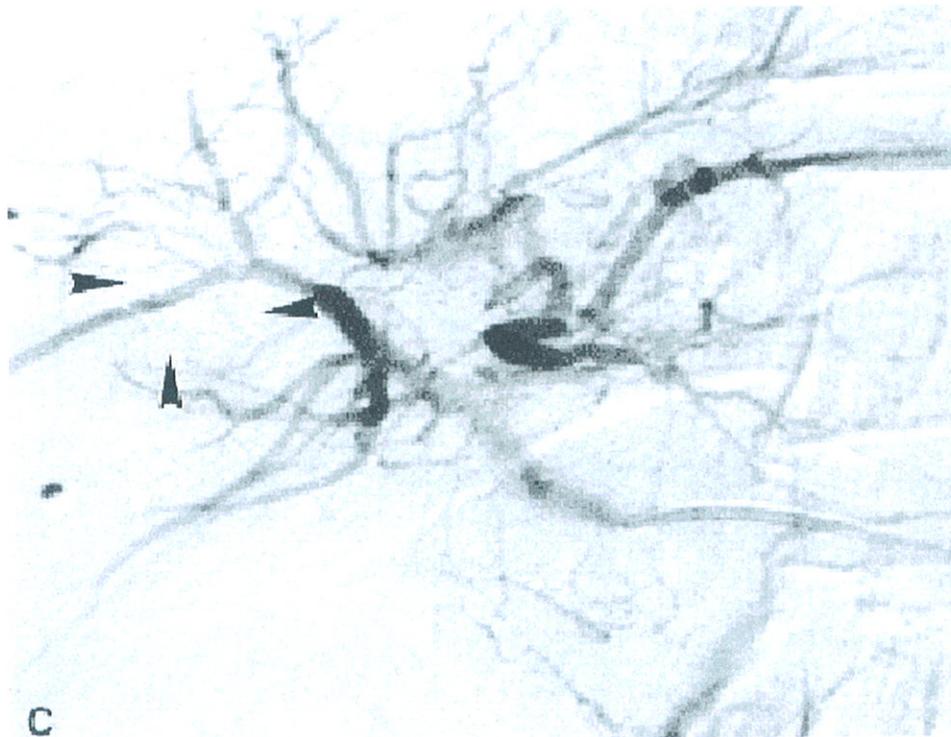
artérielle par des particules synthétiques (Gelfoam, Ivalon...) ou éventuellement naturelles (caillots sanguins) résorbables.

Lorsque le Lipiodol est utilisé comme vecteur la technique est dénommée chimioembolisation lipiodolée.

Le cathétérisme est le plus souvent sélectif voire hypersélectif.(22)



Angiographie hépatique montrant l'hypervascularisation marquée de la tumeur.



Après CEL, l'angiographie montre l'absence complète d'hypervascularisation.

### Les Indications :

Elles peuvent être définies à partir des caractéristiques du patient, de la cirrhose et du CHC.

La CEL concerne les patients ayant une cirrhose au stade A et B de Child-Pugh.

Les CHC concernés ont les caractéristiques suivantes :

- multinodulaires et hypervascularisés d'un volume inférieur à 50% du volume hépatique,
- tumeur constituée d'un nodule unique de plus de 5 cm de diamètre,
- ou bien tumeur unique de moins de 5 cm de diamètre ou multiple avec deux ou trois nodules de moins de 3 cm chez des patients en attente de greffe hépatique.
- stade I ou II d'Okuda.

La présence d'une thrombose portale ne contre-indique pas la CEL si elle est segmentaire.

Les patients doivent également avoir un état général conservé sans pathologie rénale associée.

C'est un traitement palliatif du CHC évolué mais également un traitement d'attente pour les tumeurs de petite taille avant transplantation hépatique et un traitement adjuvant après résection chirurgicale. (23)

### Les contre-indications :

- Altération importante de la fonction hépatique (stade C de CHILD),
- Thrombose portale complète,
- Volume tumoral supérieur à 50% du volume hépatique total,
- Métastases extra-hépatiques,
- Insuffisance rénale ou cardiaque grave.

### Les complications :

Les effets secondaires à type de fièvre supérieure à 38°C, de douleurs abdominales et de vomissements sont très fréquents. Ils constituent le syndrome post-embolisation et peuvent être prévenus par l'administration d'antibiotiques, d'antalgiques morphiniques si nécessaire et d'antiémétiques.

Les complications hémorragiques (ulcérations gastriques et duodénales) et infectieuses (cholécystite, abcès) sont rares. Des observations de leucopénies sont également possibles après CEL.

La défaillance hépatique constitue la complication la plus grave, les signes cliniques sont une encéphalopathie hépatique, une ascite ou une élévation du taux de bilirubine totale supérieure à 15 µmol/l.

La CEL peut également entraîner une insuffisance rénale par acidose liée à la nécrose et par la néphrotoxicité de l'antimitotique et des produits de contraste radiologiques.(23)

### Les résultats :

Pour qu'un traitement palliatif soit reconnu efficace il faut qu'il ait été démontré un allongement de la durée de vie des patients par des études contrôlées randomisées. Jusqu'alors aucune étude n'avait permis de mettre en évidence l'efficacité de la CEL en raison des faibles effectifs de patients sélectionnés, et de l'hétérogénéité des critères d'inclusion et des modalités techniques. Mais, en 2002, deux essais contrôlés randomisés ont été effectués : l'étude de Lo à Hong Kong et l'étude de Llovet à Barcelone. Ces deux études ont mis en évidence une amélioration du taux de survie après CEL par rapport au traitement symptomatique mais il n'a pas été prouvé de supériorité de la CEL par rapport à l'embolisation seule.

Etude	Nombre de patients	Traitement	Survie à 2ans
<b>Lo (Hong Kong)(24)</b>	40	CEL (4,8 séances)	31 à 40 %
	39	Ttt symptomatique	11 à 37%
<b>Llovet (Barcelone)(25)</b>	37	Embolisation	37 à 50 %
	40	CEL (2,8 séances)	40 à 63 %
	35	Ttt symptomatique	27 à 35 %

De plus, dans ces 2 études, le traitement constitue une variable pronostique indépendante en analyse multivariée.

Trois méta analyses récentes ont également été réalisées :

	Nombred'études contrôlées randomisées	Nombre de points	Résultats
<b>Camma 2002 (26)</b>	5	480	Amélioration de la survie à 2 ans
<b>Llovet 2003 (27)</b>	6	503	Amélioration de la survie à 2 ans
<b>Geschwind 2003 (28)</b>	4	268	Pas d'amélioration de la survie à 3 et 6 mois

Les 2 méta-analyses positives de Camma et al et Llovet et al ont inclus respectivement 5 et 6 essais contrôlés randomisés avec un total de 480 et 503 patients. Elles mettent également en évidence une amélioration significative de

la survie à 2 ans chez les patients traités par CEL. Dans la troisième méta-analyse publiée récemment ces résultats favorables ne sont pas retrouvés. Cependant, cette méta-analyse n'a inclus que 4 essais contrôlés randomisés parus entre 1990 et 1998 avec un total de 268 patients.

La CEL semble donc être un traitement palliatif efficace, afin d'en améliorer encore les résultats, certains auteurs se proposent de l'associer à la radiothérapie locale ou tridimensionnelle mais aussi à la radiofréquence ou à l'alcoolisation percutanée.(29, 30)

### II.2.3 Alcoolisation percutanée

#### Principe d'action :

L'injection d'alcool dans les cellules néoplasiques entraîne une déshydratation brutale du cytoplasme. Parallèlement, à l'intérieur des vaisseaux, l'éthanol entraîne une nécrose endothéliale et une agrégation plaquettaire qui est à l'origine d'une thrombose vasculaire et d'une ischémie tissulaire. La taille de la nécrose induite par l'injection d'éthanol varie avec l'importance de la vascularisation des tumeurs, la présence d'une capsule péri lésionnelle et l'importance de la fibrose tumorale.

#### Technique :

Une aiguille est positionnée au centre de la lésion sous contrôle échographique ou bien sous contrôle tomодensitométrique ou encore contrôle par imagerie par résonance magnétique lorsque la taille des tumeurs ne permet pas leur détection en échographie. Le geste est réalisé sous anesthésie générale. Le volume d'alcool injecté varie de 1 à 13 ml. L'intervalle entre les séances varie de 2 jours à 2 semaines et leur nombre est également variable.

#### Les résultats:

Les résultats de l'alcoolisation varient en fonction de la taille de la tumeur :

- pour les CHC de moins de 3 cm, la destruction est jugée complète chez 80% des patients traités ;
- pour les lésions de 5 cm, le taux d'ablation ne dépasse pas 65%.

Plusieurs études montrent qu'après alcoolisation la survie à 3 ans des patients atteints de CHC de taille inférieure à 3 cm est comprise entre 50 et 60%.(20)

## II.2.4 Traitement par Lipiodol marqué à l'iode 131

### Principe d'action :

L'efficacité de cette technique est le fait de l'irradiation in situ de la tumeur à faible débit.

### Technique :

Pour les injections thérapeutiques, 3 ml de Lipiodol marqué sont injectés par seringue auto-pousseuse dans l'artère hépatique commune. Il est alors observé une rétention majeure au niveau tumoral avec des rapports de fixation foie tumoral/foie non tumoral de l'ordre de 15 en tomoscintigraphie. Plus de 75% du Lipiodol reste au niveau du foie, le reste étant fixé au niveau pulmonaire. L'intensité de la rétention est appréciée sur le scanner une semaine après le dernier traitement. Si elle est intense, le patient doit avoir d'une seconde injection. Si la rétention est faible ou nulle le traitement doit être suspendu.

Les malades sont isolés pendant 6 jours dans un environnement protégé après l'injection ce qui constitue une contrainte majeure de la technique.

### Résultats :

Une étude prospective, concernant 30 patients atteint de CHC avec un ou deux nodules exclus du traitement chirurgical pour des causes médicales (cardiopathie, âge...) a mis en évidence un taux de survie à 3 ans de 58,4%. Par ailleurs, l'irradiation du foie par une seule injection de Lipiodol radioactif après

traitement chirurgical permet une réduction de plus de moitié de la fréquence des récidives locales avec un doublement de la survie à 3 ans.(31)

## II.2.5 Chimiothérapie systémique

La monochimiothérapie est peu efficace sur le CHC en phase avancée. Les réponses complètes sont exceptionnelles. Les réponses partielles sont de courtes durées sans gain de survie sur l'ensemble de patients traités.

La doxorubicine et son analogue l'épirubicine, induisent un taux de réponse d'environ 15 à 20% et prolongent de 2 à 3 mois la survie des répondeurs. Les autres cytotoxiques induisent des réponses chez 10 % environ des patients. La mitomycine a montré une activité à des doses élevées avec une tolérance suffisante mais les résultats doivent être confirmés.

La toxicité de la chimiothérapie est particulièrement importante chez les patients atteints de cirrhose hépatique.(22)

Activité	Médicament	Réponses (%)
Reconnue	Doxorubicine (60-75mg/m <sup>2</sup> /3sem)	8-25
	Epirubicine (60-90mg/m <sup>2</sup> /3sem)	18
	Mitomycine (20-25 puis 10- 12,5mg/m <sup>2</sup> /6 sem)	48

Elle est à l'heure actuelle peu utilisée seule, dans certains centres, elle est utilisée comme traitement adjuvant après transplantation hépatique en de présence de microembols lymphatiques.(16)

## **III Etude personnelle**

### **III.1 Buts de l'étude**

Déterminer les particularités de la population des patients traités, de leur tumeur et des modalités thérapeutiques et évaluer les résultats obtenus pour les patients porteurs d'un CHC traités par CEL au Centre Hospitalo-universitaire de Limoges et les comparer à ceux obtenus lors de deux études prospectives contrôlées randomisées, l'étude de Llovet et al à Barcelone et l'étude de Lo et al à Hong Kong.

### **III.2 Matériel et méthode**

#### **III.2.1 Critères de sélection de la population étudiée**

Ont été inclus dans l'étude les patients porteurs d'un CHC ayant eu une ou plusieurs CEL entre le mois de janvier 1996 et le mois de juin 2004 dans le service de radiologie du CHRU de Limoges.

Ont été retenus pour le diagnostic de CHC:

- la preuve histologique de cette tumeur par ponction biopsie hépatique, par biopsie chirurgicale ou par examen post-mortem.
- taux d'AFP supérieur à 400 ng/ml ou augmentation progressive de ce taux dans des valeurs inférieures à 400 ng/ml.
- en l'absence des deux critères précédents le diagnostic était retenu sur des arguments d'imagerie après artériographie lipiodolée.

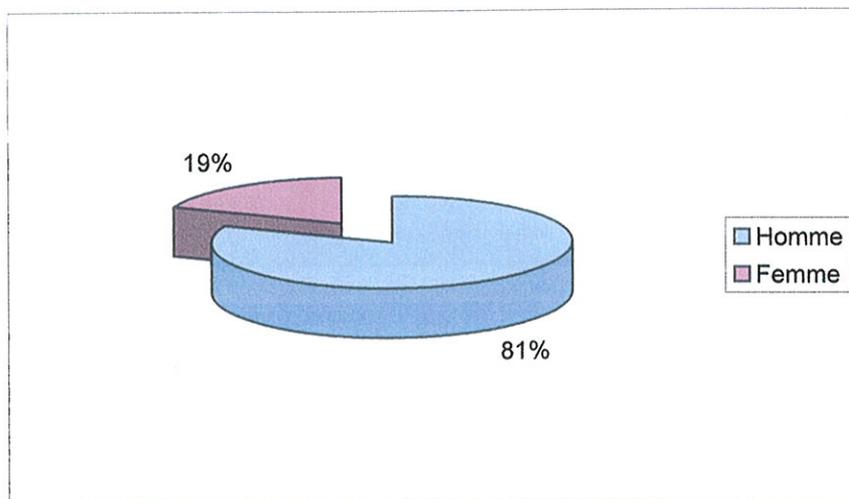
Ont été exclus les patients ayant été traités par CEL pour une pathologie autre que le CHC. Deux patients ont ainsi été exclus, l'un étant atteint d'un adénocarcinome colique avec métastases hépatiques dont le diagnostic n'a été fait qu'après la séance de CEL et l'autre ayant été traité pour des métastases hépatiques d'un cancer médullaire de la thyroïde.

Il s'agit d'une étude rétrospective.

### III.2.2 Description de la population incluse

#### III.2.2.1 Caractéristiques des patients

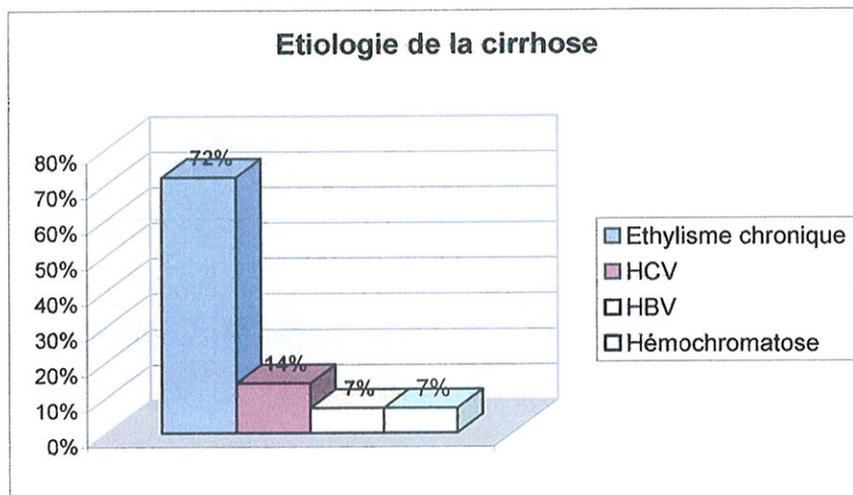
Les patients étaient âgés en moyenne de 66 ans avec des extrêmes de 47 à 82 ans parmi eux on compte 11 femmes pour 46 hommes, la prédominance est donc nettement masculine.



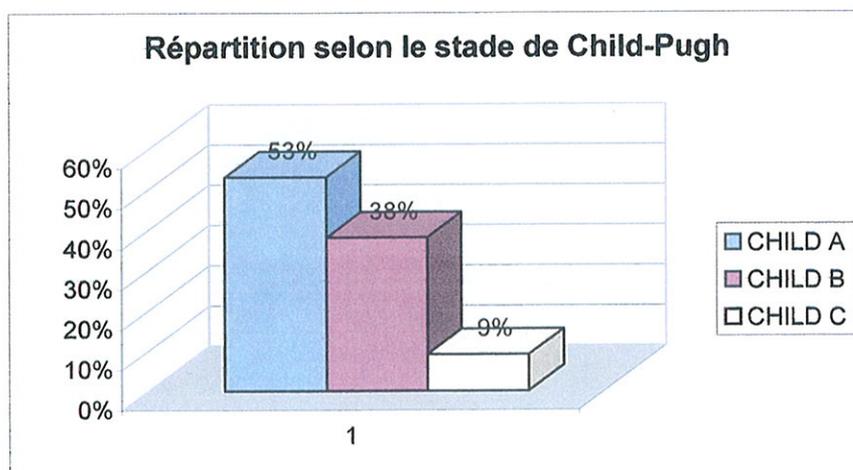
Quatre vingt dix pour cent des patients étaient atteints de cirrhose. Parmi les 6 patients non cirrhotiques 4 avaient une hépatopathie chronique 2 étant atteint d'hémochromatose, 1 d'une hépatite C et l'autre d'une hépatite B.

Pour 2 des 57 patients, le CHC est apparu alors qu'aucune pathologie hépatique sous jacente n'avait été diagnostiquée.

Dans la majorité des cas (72%) l'étiologie de la cirrhose était l'alcoolisme chronique, l'infection à VHB pour 4 patients (7%), pour 4 patients (7%) une hémochromatose et dans 14% des cas la cirrhose était post-virale C.



Cinquante trois pour cent des patients cirrhotiques ont été classés stade A de Child, 39% stade B et seulement 8% stade C. Les patients classés stade C avaient simplement 10 points étaient donc à la limite du stade B.



### III.2.2.2 Caractéristiques du CHC

-En ce qui concerne les tumeurs, 52 (91%) avaient un aspect nodulaire et 5 (9%) un aspect infiltrant.

-Initialement, la tumeur principale mesurait en moyenne 63 mm dans son plus grand axe, pour des dimensions allant de 15mm×15mm jusqu'à 170mm×110mm, 49 (86%) d'entre elles mesuraient plus de 30 mm et 35 (66%) d'entre elles mesuraient plus de 50 mm dans leur plus grand axe.

-La tumeur était unique chez 24 patients (42%) et multinodulaire pour 33 d'entre eux (58%).

Elle envahissait un lobe pour 50 patients (87%) et les deux lobes étaient atteints pour 7 patients (12%).

-Il existait une thrombose portale segmentaire chez 3 patients (5%).

-La répartition des tumeurs suivant la classification d'Okuda se faisait de la manière suivante : 34% (19) des patients stade I, 55% (31) des patients stade II et 11% (6) des patients stade III.

-Le CLIP scoring system était réparti de la manière suivante :

21% (12) Clip 0, 27% (15) Clip 1, 35% (20) Clip 2 14% (8) Clip 3 et 3% (2) Clip 4.

-Enfin, dans seulement 35% des cas (19) une preuve histologique du CHC avait été faite.

<b>Morphologie tumorale</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
Nodulaire	5	9%
Infiltrante	52	91%
<b>Envahissement lobaire</b>		
1 lobe	50	88%
2 lobes	7	12%
<b>Taille de la lésion principale</b>		
≤ à 30 mm	8	14%
≥ à 50 mm	35	66%
<b>Stade d'OKUDA</b>		
1	19	34%
2	31	55%
3	6	11%
<b>CLIP scoring system</b>		
0	12	21%
1	15	26%
2	20	35%
3	8	14%
4	2	4%
<b>Thrombose portale</b>	3	5%
<b>Histologie</b>	19	35%
<b>Taux d'AFP</b>		
≤ à 20 ng/l	34	59%
20-500	15	27%
≥ à 500	8	14%

### III.2.2.3 Les modalités du traitement par CEL

- Les patients étaient hospitalisés la veille de l'examen pour une durée de 3 à 6 jours. Ils devaient être informés sur le geste, son but et ses éventuelles complications, leur consentement éclairé devait être recueilli.

Un bilan biologique permettait de contrôler, la veille de la CEL, les dosages sanguins de glucose, urée, créatinine, albumine. Etaient également contrôlés le bilan hépatique, le ionogramme sanguin, la numération formule sanguine, le taux de plaquettes, le taux de prothrombine, le groupe sanguin et l'absence d'agglutinines irrégulières.

Comme pour toute artériographie, le patient devait être à jeûn 6 heures avant, douché, rasé en fémoral et perfusé. Si le patient avait des antécédents d'allergie aux produits de contraste iodés il recevait une prémédication par anti-histaminique la veille et le jour de l'examen associée à une prise de corticoïdes per-os. Les patients diabétiques devaient arrêter leur traitement par dérivés de la metformine 48 heures avant le geste.

- Une heure avant la CEL, le patient recevait du sérum glucosé 5% à un débit de 1 l/12h. Si le patient était diabétique, il recevait 1 l/12h de glucosé 10% avec de l'insuline à la seringue électrique et une surveillance horaire des glycémies capillaires. Si le patient était insuffisant rénal une, hyperhydratation était instaurée 48 heures avant le geste.

Le patient recevait également en prémédication une ampoule d'anzamet par voie intra-veineuse et supplémentation en vitamine B1.

- La ponction était réalisée au niveau de l'artère fémorale droite ou de l'artère humérale afin d'opacifier le tronc coeliaque, l'artère mésentérique supérieure, l'artère hépatique commune puis les artères hépatiques droite et gauche et de localiser les prises de contraste anormales. Après cathétérisme le plus sélectif possible, l'injection de cisplatine (50mg) et Lipiodol (10ml) sous forme d'émulsion était réalisée puis complétée par une embolisation au Pangen ou au

Spongél plaque. On contrôlait ensuite que la dévascularisation complète de la tumeur avait bien été obtenue. Plusieurs localisations néoplasiques pouvaient être traitées au cours de la même séance de CEL.

-Au retour de l'examen, l'hydratation était poursuivie entre 2 et 5 jours. Un traitement par uricozyme une ampoule par jour était administré pendant 2 jours de même qu'un traitement anti-émétisant et antalgique en fonction de la symptomatologie des patients.

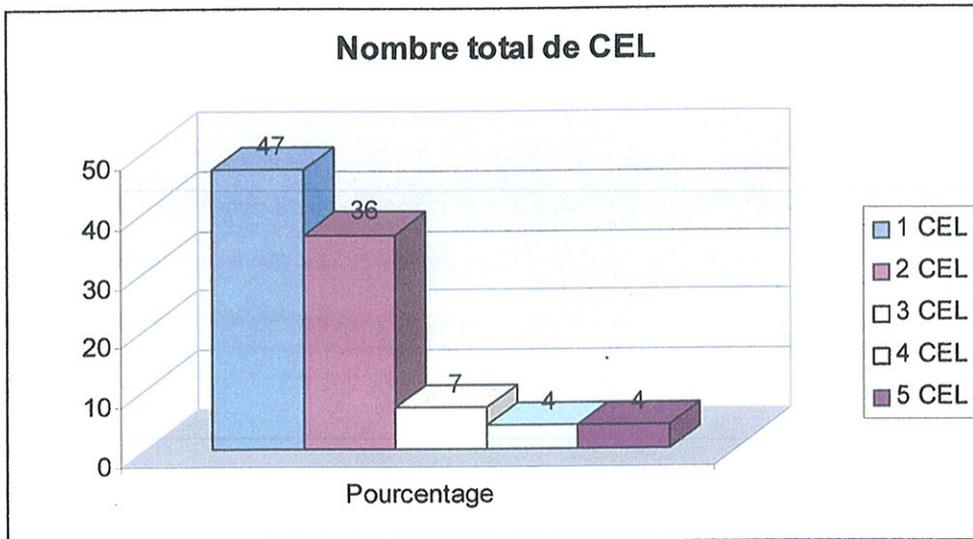
La surveillance était clinique (constantes hémodynamiques, diurèse, douleurs, nausées, vomissements, apparition d'une encéphalopathie hépatique, fièvre et surveillance du point de ponction) mais aussi biologique par un bilan sanguin quotidien pendant 48 heures (NFS, plaquettes, TP, facteurs de la coagulation, ionogramme, urée, créatinine, bilan hépatique, glycémie, CRP, hémocultures si nécessaire).

Un scanner hépatique avec injection de produit de contraste était prévu à trois semaines après contrôle de la fonction rénale. Puis un contrôle tomodensitométrique était ensuite réalisé tous les trois à six mois avec dosage de l'AFP.

L'intervalle entre 2 séances de CEL était au minimum de 1 mois.

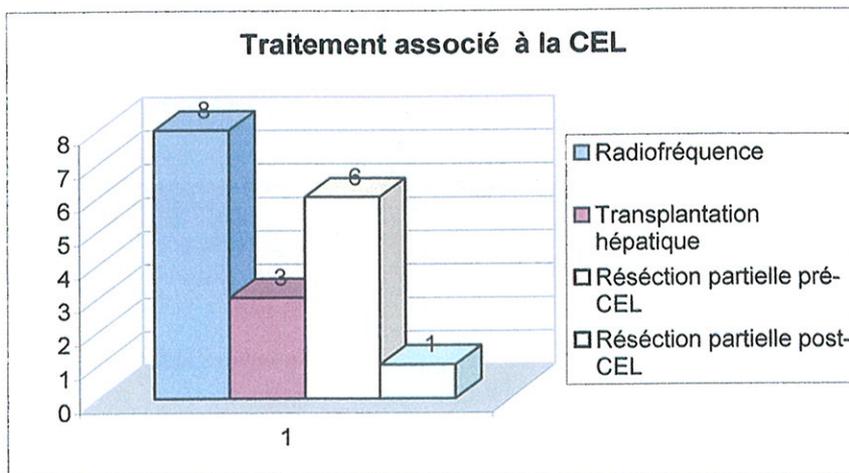
Le nombre de séances était variable : les CEL étaient répétées tant que la tumeur répondait au traitement, et que la tolérance clinique était bonne.

Le nombre moyen de séances de CEL était de 1,74, le maximum de CEL reçu par un même patient étant de 5.



– Dans 12% des cas le geste n'a pu être réalisé de façon complète en raison de difficultés techniques ou du malaise ressenti par le patient. Dans un cas, une embolisation seule a été réalisée du fait d'une fistule artério-porte, une cure a été annulée le cathétérisme étant impossible. Pour 4 patients l'injection de cisplatine a été partielle en raison de la douleur ressentie par les patients ou de la sinuosité artérielle.

Pour 17 des 57 patients traités par CEL, il a été associé un traitement adjuvant.



### III.2.3 Les variables étudiées et moyens d'évaluation de la CEL

Nous avons étudié :

- les données démographiques : âge, sexe, la présence ou non d'une cirrhose ainsi que l'étiologie de cette cirrhose et son stade suivant la classification de Child-Pugh;
- les caractéristiques du CHC : le nombre de localisations tumorales, leur morphologie nodulaire ou infiltrante, leur taille, le nombre de lobes hépatiques atteints, le taux d'AFP, la présence ou non d'une thrombose portale, la preuve histologique du CHC et sa classification d'après le CLIP scoring system et le stade d'Okuda ;
- les caractéristiques du traitement par CEL: le nombre de séances, ainsi que les difficultés techniques rencontrées et les éventuels traitements associés (radiofréquence, hépatectomie partielle et transplantation hépatique).
- Le premier critère de jugement est le taux de survie à 1 an et à 2 ans ainsi que la médiane calculés à partir de la première CEL. Ensuite, les résultats mesurés sont l'évolution du taux d'AFP et la réponse tumorale au traitement objectivée par tomодensitométrie selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (32) qui sont les suivants :

<b>Réponse</b>	Modification de la somme des produits des deux plus grands diamètres perpendiculaires.
Réponse complète	Disparition de toutes les lésions cibles sans aucune lésion résiduelle, confirmée après 4 semaines.
Réponse partielle	Diminution d'au moins 50% du volume tumoral sans augmentation de 25% ou plus d'aucune lésion, confirmée à 4 semaines.
Stabilité	Réduction de moins de 50% ou progression de moins de 25% du volume tumoral.
Progression	Augmentation de 25% ou plus du volume tumoral ou apparition de nouvelles lésions.

Ont également été étudiés la morbidité et la mortalité liées à cette thérapeutique ainsi que les facteurs influençant le taux de survie en analyse multivariée.

### III.2.4 Méthodologie statistique

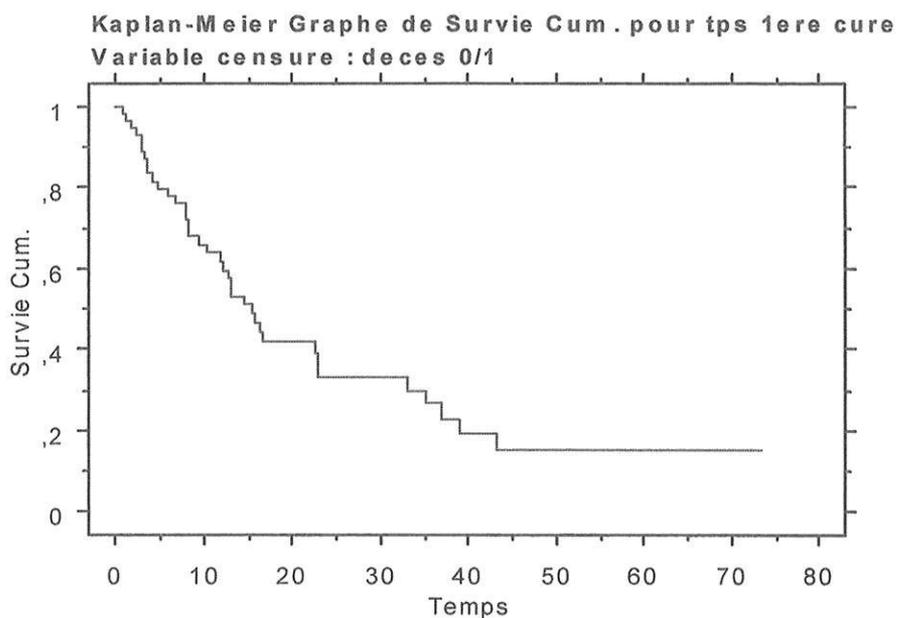
Les analyses sont descriptives et les statistiques utilisées sont :

- pour les paramètres qualitatifs : fréquence et pourcentage ;
- pour les paramètres quantitatifs : moyenne, écart-type, minimum, maximum, médiane.

Les courbes de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier et les comparaisons entre groupes par la méthode de log-rank. Le degré de significativité étant fixé à 0,05.

### III.3 Les résultats

– Le taux de survie :



**Courbe de survie des patients traités par CEL  
selon la méthode de Kaplan Meier**

Le taux de survie à un an était de 62% et à 2 ans de 33%.

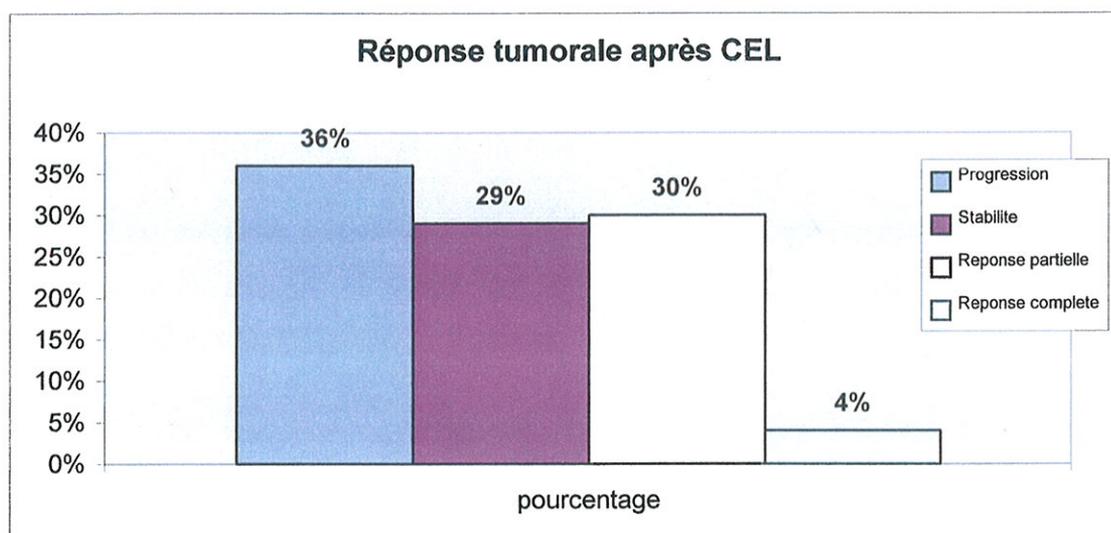
La médiane de survie était de 15 mois.

A la fin de l'étude, 38 patients soit 66% étaient décédés, 19 étaient toujours vivants.

Les décès ont été attribués pour 70% d'entre eux à l'évolution de la maladie tumorale, pour 22% aux complications de la cirrhose et pour 8% à une pathologie autre.

Un seul décès peut être directement imputable au traitement par CEL étant survenue 48 heures après celle-ci. Le patient est probablement décédé d'une embolie pulmonaire.

– La réponse tumorale a été évaluée radiologiquement par un contrôle tomodensitométrique réalisé au bout de 3 semaines à un mois permettant de mesurer la taille de la tumeur. Pour 19 patients (36%), la tumeur avait progressé, pour 16 patients (30%) la tumeur était restée stable, pour 15 patients (29%) la réponse tumorale était partielle et pour 2 patients (4%), elle était complète.



– Le taux d'AFP : un dosage de l'AFP a été réalisé un mois après CEL. Parmi les 22 patients dont le taux d'AFP était supérieur à la normale au moment du diagnostic, 14 (70%) avaient présenté une augmentation de ce taux tandis que 6 (30%) avaient montré une diminution du marqueur, 2 résultats manquaient.

– La tolérance au traitement était évaluée en moyenne pendant les 5 jours faisant suite à la CEL. Les principaux effets secondaires rapportés étaient :

- les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales et la fièvre supérieure à 38°C qui constituent le syndrome post-chimioembolisation. Ces symptômes ont été signalés chez 65% (37) des patients ;
- un patient avait présenté une décompensation œdémato-ascitique (2%) ;
- 3 patients (5%) avaient présenté une encéphalopathie hépatique ;

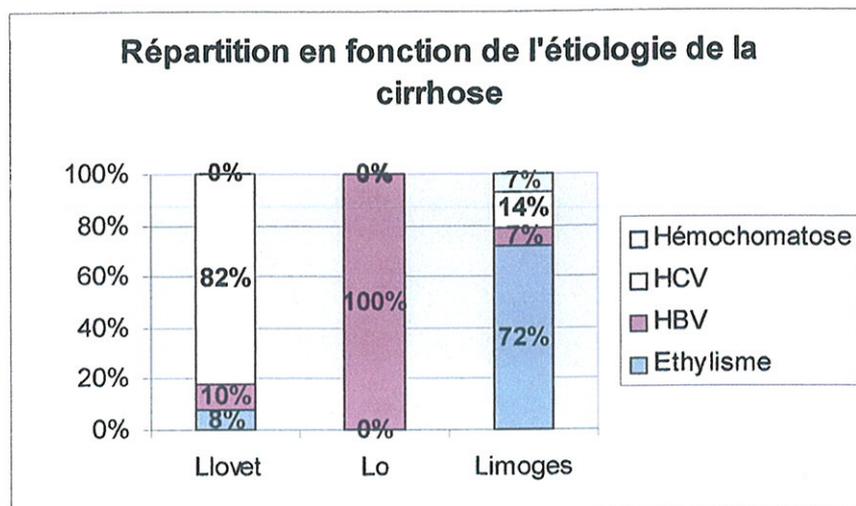
-enfin, un patient (2%) est décédé 48 heures après la séance de CEL d'une embolie pulmonaire.

### III.4 Discussion

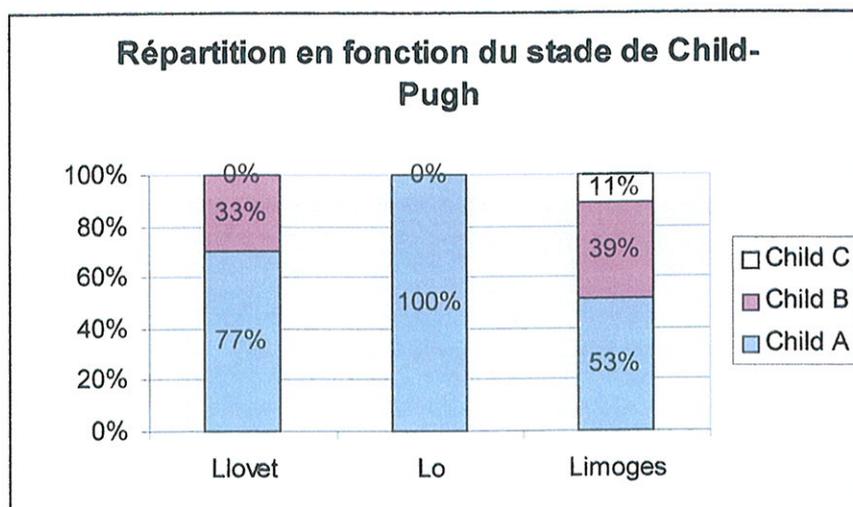
#### III.4.1 La population

	<b>Etude de Llovet et al.</b> (N=40)	<b>Etude de Lo et al.</b> (N=40)	<b>Etude de Limoges</b> (N=57)
<b>Age moyen</b>	63 (61-66)	62 (53-69)	66 (47-82)
<b>Sexe (H/F)</b>	32 (80%)/8 (20%)	36(90%)/4(10%)	46 (81%)/11 (19%)
<b>Etiologie de la cirrhose</b>			
VHC	33 (82%)	-	8 (14%)
VHB	4 (10%)	40 (100%)	4 (7%)
Cirrhose éthylique	3 (8%)	-	41 (72%)
Hémochromatose	0	0	4 (7%)
<b>Stade de Child-Pugh A/B/C</b>	31/9/0	40/0/0	3/22/5

Les patients traités à Limoges sont donc d'âge moyen plus élevé que ceux traités à Barcelone et Hong Kong. Le sexe ratio est globalement identique dans la population européenne et asiatique et comparable aux résultats de la littérature.



Dans l'étude de Llovet et al les patients traités par CEL étaient atteints de cirrhose dont l'étiologie était essentiellement liée à l'infection par le VHC ce qui constitue un facteur de mauvais pronostic du CHC. Dans l'étude de Lo et al, toutes les cirrhoses étaient d'origine post-virale B qui est l'étiologie la plus fréquente en Asie. Ces populations sont donc très différentes de celle des patients traités à Limoges pour laquelle notre étude a montré une prédominance du CHC sur cirrhose éthylique qui est l'étiologie principale des CHC en France.



Quant au stade Child-Pugh, dans l'étude de Llovet et al, 77% des patients sont classés stade A et 33% sont classés stade B aucun n'étant stade C ; dans l'étude de Lo et al 100% des patients sont classés stade A, un stade avancé de la cirrhose étant pour ces 2 études un facteur d'exclusion. Les patients sélectionnés pour ces 2 études sont donc atteints de cirrhoses peu évoluées par rapport aux patients traités à Limoges puisque 53% d'entre eux avaient une cirrhose classée stade A de Child-Pugh, 39% stade B et 8% stade C.

On peut donc constater que les facteurs d'exclusion des 2 études contrôlées randomisées sont stricts et dépassent les seules contre-indications de le CEL.

Pour Lo et al, les facteurs d'exclusion sont les suivants : refus du patient, insuffisance hépatocellulaire (encéphalopathie hépatique, ascite non contrôlée par les diurétiques, antécédent de saignement de varices oesophagiennes dans les 3 mois précédents, taux de bilirubine totale supérieur à 50  $\mu\text{mol/l}$  ; taux d'albumine sérique inférieur à 28 g/l ou temps de thrombine supérieur de 4 secondes par rapport au témoin); créatininémie supérieure à 180  $\mu\text{mol/l}$  ; traitement antérieur de la tumeur ; présence de métastases extra-hépatiques ou de contre-indications vasculaires à la CEL (thrombose de l'artère hépatique, thrombose du tronc porte, shunt artério-veineux) ; ou faible performans status (Eastern Cooperative Oncology Group performance status rating grade).

Entre Mars 1996 et Octobre 1997, 387 CHC ont été diagnostiqués à l'hôpital Queen Mary à Hong Kong. Un total de 108 patients ont eu une hépatectomie partielle, 2 d'une alcoolisation percutanée, 197 (51%) n'ont pu être inclus dans l'étude en raison des facteurs d'exclusion ; seulement 40 (10%) ont été traités par CEL les 40 autres constituent le groupe contrôle de l'étude ayant reçu un traitement symptomatique.

Pour Llovet et al, les facteurs d'exclusion sont : âge supérieur à 75 ans ; stade avancé de la cirrhose (stade C de Child) ; saignement gastro intestinal actif ; encéphalopathie hépatique ; ascite réfractaire ; envahissement vasculaire y compris une thrombose portale segmentaire ; métastases extrahépatiques ; shunt porto systémique ; flux sanguin hépatofuge ; les contre-indications à un cathétérisme transartériel (taux de plaquettes inférieur à 50000/dl ou activité prothrombinique inférieure à 50%) ; insuffisance rénale ; athérosclérose sévère ; contre-indication à la doxorubicine (bilirubine sérique supérieure à 85mmol/l, numération leucocytaire inférieure à 3310/l, fraction d'éjection cardiaque inférieure à 50%) ; ou stade terminal de le tumeur.

A Barcelone, l'étude a débuté en Juillet 1996 et s'est arrêtée en Juillet 2000, 903 CHC ont été diagnostiqués durant cette période. Parmi eux 310 ont eu un traitement curatif (résection chirurgicale, transplantation hépatique ou traitement percutané dont les proportions respectives n'ont pas été précisées), 491 (54%) n'ont pu être inclus dans l'étude, parmi les 102 participants à cette essai, 40 ont été traités par CEL et 39 par embolisation seule, 35 ont eu un traitement symptomatique.

On peut donc constater que parmi les patients atteints de CHC de ces 2 études plus de la moitié ne pouvaient bénéficier d'un traitement curatif et ne correspondaient pas aux critères d'inclusion.

### III.4.2 Les caractéristiques des tumeurs

	<b>Etude de Llovet et al</b>	<b>Etude de Lo et al</b>	<b>Etude de Limoges</b>
<b>Nombre de nodules</b>			
solitaire	13 (32%)	17 (42%)	24 (42%)
multinodulaire	26 (65%)	23 (58%)	33 (58%)
<b>Diametre moyen du nodule principal (mm)</b>	52 (46-60)	70 (40-140)	63 (15-170)
<b>Stade d'Okuda I/II/III</b>	27(67%)/13(33%)/0	19(48%)/21(52%)/0	19(34%)/31(55%)/7(11%)
<b>Nombre de lobes atteints 1/2</b>	21/19	-	50/7
<b>Taux d'AFP</b>			
≤20	15(33%)	6 (15%)	34 (60%)
>20	25(66%)	34 (85%)	23 (40%)
<b>Thrombose portale segmentaire</b>	0	10 (25%)	3 (5%)

Dans les 3 populations, plus de la moitié des CHC sont multinodulaires ce qui confirme l'état avancé de la maladie et son caractère multifocal.

Les pourcentages de tumeurs multinodulaires sont quasiment identiques : 58% à Limoges, 58% à Hong Kong et 65% à Barcelone.

La taille moyenne des nodules est de 63 mm à Limoges, 70 mm pour Lo et al et 52 mm pour Llovet et al.

On peut constater que pour Lo et al la taille tumorale n'est pas une limite puisque le diamètre tumoral maximal atteint 14 cm. Pour Llovet et al, les tumeurs sont plus petites puisque la plus importante ne mesure que 6 cm alors que dans notre étude la plus grosse tumeur traitée mesurait 17 cm.

Les trois populations diffèrent également par le stade d'Okuda des tumeurs traitées puisque pour Lo et Llovet, le stade III de cette classification constituait un facteur d'exclusion, tandis qu'à Limoges 11% des patients étaient classés stade III d'Okuda. Pour Lo et al les patients stade I et II sont également représentés (48% et 52%) alors que pour Llovet et al se sont les patients classés stade I d'Okuda les plus nombreux (67%). On peut donc constater que les patients traités à Limoges ont globalement des CHC de stade plus avancé que ceux des 2 autres études.

Dans l'étude de Lo et al une part importante des patients traités par CEL (25%) avaient une thrombose portale segmentaire à Limoges 10% des patients en avaient une. Pour Llovet et al, une thrombose portale même segmentaire était un facteur d'exclusion.

En ce qui concerne le taux d'AFP, dans les 2 études espagnole et chinoise les taux sont supérieures à la normale dans respectivement 66% et 85% des cas, dans la population limousine seulement 40% des patients avaient un taux supérieur à la normale.

### III.4.3 Les modalités de la chimioembolisation lipiodolée

	<b>Etude de Llovet et al</b>	<b>Etude de Lo et al</b>	<b>Etude de Limoges</b>
<b>Antimitotique utilisé</b>	Doxorubicine à doses adaptées au taux de bilirubine	Cisplatine à doses adaptées à la taille de la tumeur	Cisplatine
<b>Nombre moyen de CEL par patient</b>	2,8	4,8	1,74

On peut constater que le nombre moyen de cures diffère selon les différentes études.

Pour Lo et al, il n'a pas été fixé de nombre maximal de cures. Tant que le patient tolérait le traitement et que la tumeur y répondait, la CEL était répétée à intervalles réguliers de 2 à 3 mois. La moitié des patients a ainsi reçu plus de 4 cures de CEL et un patient en a reçu jusqu'à 15.

Pour Llovet et al, les cures étaient répétées au bout de 2 mois puis de 6 mois et tout les 6 mois. Le traitement était interrompu en cas d'apparition de facteurs d'exclusion ou à la demande des patients. La progression tumorale conduisait à l'interruption des cures en cas d'apparition des métastases extrahépatiques ou d'envahissement des veines portes.

Dans notre étude, les cures étaient répétées en moyenne tous les 1 à 3 mois en cas de réponse tumorale partielle ou complète et de bonne tolérance clinique. Sont considérés comme des facteurs de bonne réponse tumorale une dévascularisation tumorale complète après embolisation de même qu'une forte rétention lipiodolée. Les cures étaient interrompues en cas de thrombose portale,

ascite réfractaire, localisations secondaires extra-hépatiques et progression tumorale non contrôlée.

En ce qui concerne les doses d'antimitotique utilisées, pour Lo et al, la CEL est administrée par cathétérisme hypersélectif à un faible dosage de 10 mg en moyenne de cisplatine afin d'en augmenter l'efficacité et d'en diminuer la toxicité. De plus, les doses d'émulsion de cisplatine et Lipiodol sont adaptées à la taille de la tumeur.

Pour l'équipe de Barcelone, les patients ont reçu une émulsion de doxorubicine ajustée à la concentration de bilirubine ( $<25.6 \mu\text{mol/L}$ ,  $75 \text{ mg/m}^2$ ,  $26.6-51.3 \mu\text{mol/L}$ ,  $50 \text{ mg/m}^2$ ;  $51.3-85.5 \mu\text{mol/L}$ ,  $25 \text{ mg/m}^2$ ) et 10 ml de Lipiodol avant embolisation.

A Limoges, l'émulsion injectée était composée de 50 mg de cisplatine et 10 ml de Lipiodol, elle pouvait être injectée en totalité ou partiellement suivant les possibilités techniques.

En ce qui concerne les traitements associés à la CEL, 17 patients (34%) de Limoges ont eu un traitement complémentaire. Trois ont eu une transplantation hépatique, 8 ont eu une ou plusieurs séances de radiofréquence, un patient a pu avoir une hépatectomie partielle après réduction de la taille tumorale obtenue par CEL. Cinq patients ont eu une hépatectomie partielle, la CEL a été réalisée après cette chirurgie afin de traiter des nodules filles n'ayant pu être enlevés en totalité, ou bien des récidives tumorales. Parmi les 8 patients dont les CHC avaient une taille inférieure à 30 mm, 3 ont bénéficié d'une transplantation hépatique, un patient a été exclu de la liste d'attente pour une greffe hépatique du fait d'une thrombose portale, 2 patients ont bénéficié de radiofréquence en plus de CEL et un patient n'a pu bénéficier d'une exérèse chirurgicale de la tumeur à cause de son âge avancé.

A Limoges, la CEL n'est donc pas seulement utilisée comme un traitement palliatif du CHC mais associée à la radiofréquence, à la résection tumorale et à la transplantation hépatique, elle prend part dans une véritable stratégie curative. Dans l'étude de Lo et al , aucun patient n'a eu de thérapeutique complémentaire; pour Llovet et al, un patient a pu bénéficier d'une transplantation hépatique et un autre d'une alcoolisation percutanée.

### III.4.4 Les résultats

	<b>Etude de Llovet et al</b>	<b>Etude de Lo et al</b>	<b>Etude de Limoges</b>
<b>Taux de survie</b>			
1 an	82%	57%	62%
2 ans	63%	31%	33%
<b>Réponse tumorale à 3 mois</b>		Évaluée pour 28 patients	
Réponse complète	1,5(2,5%)	0	2(4%)
Réponse partielle	14(35%)	17(60%)	15(29%)
Stabilité	-	7(25%)	16(30%)
Progression	-	4(15%)	19(36%)
AFP (diminution du taux)	-	21 sur 29 patients (72%)	6 sur 22 patients (30%)
<b>Morbidité</b>			
Syndrome post - chimioembolisation	-	33(82%)	37(65%)
Hémorragie digestive	0	4(10%)	0
Abcès- cholécystite	5(12,5%)	1(2,5%)	0
Décompensation œdémato- ascitique	0	10(25%)	1(2%)
Encéphalopathie	-	3(7,5%)	3(5%)
<b>Mortalité</b>	1(2,5%)	0	1(2%)

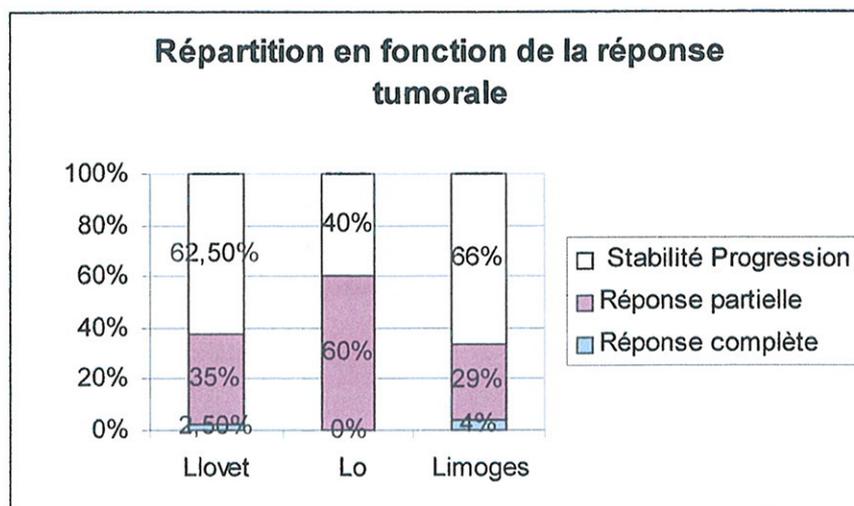
On peut constater que les résultats obtenus à Limoges en terme de survie (62% à un an et 35% à 2 ans) sont comparable à ceux obtenus à Hong Kong mais inférieurs à ceux obtenus à Barcelone.

Les écarts de résultats entre les différentes études peuvent être attribués aux différences qui existent entre les populations de malades traités. Les patients traités à Limoges sont plus âgés et ont des cirrhoses et des tumeurs à un stade plus avancé.

Les étiologies des cirrhoses diffèrent, l'origine éthylique de celles-ci constituant un facteur de meilleur pronostic que l'infection par le VHC.

La population ayant pu avoir un traitement par CEL à Limoges était plus hétérogène que dans les 2 autres essais aux facteurs d'exclusion très restrictifs.

La réponse tumorale était bonne dans l'étude de Lo et al puisque dans 60% des cas il obtenait une réponse partielle de la tumeur, pour Llovet et al les résultats sont proches de ceux obtenus à Limoges une réponse partielle n'étant obtenue que dans 35% et 29% des cas. Pour un patient de Barcelone et 2 patients de Limoges une réponse complète, c'est à dire une disparition complète du nodule au scanner, a été obtenue.



En ce qui concerne le taux d'AFP, dans seulement 30% des cas on a pu constaté une diminution de ce taux au CHRU de Limoges tandis que 70% des patients de Lo et al ont montré une diminution du marqueur.

La tolérance clinique du traitement : le syndrome post-embolisation associant fièvre, nausées, vomissements et douleurs abdominales est l'effet secondaire le plus fréquent, il témoigne de la nécrose du tissu hépatique tumoral. 65% des patients traités à Limoges ont eu ce type d'effets secondaires contre 82% des patients traités à Hong Kong. Ces effets secondaires peuvent être aisément traités et prévenus par l'administration d'antibiotiques, d'antiémétiques et d'antalgiques.

Quant à la mortalité elle est faible puisque aucun décès imputable à la CEL n'a été constaté dans l'étude de Lo et al , parmi les patients traités à Barcelone, un seul est décédé à J 15 après une cure d'un choc septique à Escherichia coli. A Limoges, un seul patient est décédé à J2 d'une CEL d'une embolie pulmonaire.

### III.4.5 Les facteurs influençant la survie

Dans l'étude de Llovet et al, la population est si homogène que la seule variable indépendante influençant la survie est l'administration du traitement par CEL par rapport au traitement symptomatique.

Dans l'étude de Lo et al, plusieurs facteurs pronostiques ont été mis en évidence tels que la taille de la tumeur ( $\leq 5\text{cm}$  ou  $> 5\text{cm}$ ), le stade d'Okuda, la manifestation symptomatique ou non de la maladie cancéreuse, la présence ou non d'une thrombose portale et enfin l'administration de la CEL.

Dans notre étude, les facteurs influençant la survie sont l'étiologie de la cirrhose et la réponse tumorale au traitement. Le CLIP scoring system est également une variable pronostique.

En analyse multivariée, la survie était meilleure si la cirrhose était d'étiologie éthylique que si elle était post-virale C.

Le CHC est l'une des tumeurs les plus fréquentes au monde (8<sup>ème</sup> rang). La France fait actuellement partie des pays de faible endémie mais on craint, pour l'avenir, une augmentation importante de ce type de cancers liée au développement de l'épidémie d'hépatites virales C.

Le pronostic du CHC est sombre puisque un traitement curatif ne peut être proposé qu'à 15 à 20% des patients, la tumeur étant souvent diagnostiquée à un stade avancé chez des patients dont l'état général et la fonction hépatique sont altérés par la cirrhose.

La CEL est une méthode de radiologie interventionnelle qui apporte des bénéfices en terme de survie et de réponse tumorale, ceci a été démontré par 2 études contrôlées randomisées. Ces résultats ont été confirmés en ce qui concerne la pratique de la CEL au CHRU de Limoges.

La CEL pourrait ainsi être utilisée pour environ 50% des patients atteints de CHC.

De plus, la CEL peut être proposée aux patients atteints de CHC de petite taille en attendant une transplantation hépatique et en complément après une résection chirurgicale.

Cependant les modalités techniques restent à définir précisément en ce qui concerne l'antimitotique utilisé, le nombre de CEL et leur fréquence.

La prise en charge thérapeutique du CHC qu'elle soit à visée palliative ou curative est donc pluridisciplinaire puisqu'elle peut associer des techniques chirurgicales à des techniques de radiologie interventionnelle et éventuellement à la radiothérapie ou à la chimiothérapie.

Le dépistage du CHC est essentiel, il doit être amélioré afin de permettre un traitement de la tumeur à un stade le plus précoce possible.

La prévention et le traitement de la cirrhose, principale lésion préneoplasique, sont essentiels afin de prévenir l'apparition du CHC.

Des traitements prophylactiques (futurs) devraient pouvoir retarder l'apparition de la cirrhose avant qu'une accumulation d'altérations génétiques n'aboutisse à une accélération irréversible de la prolifération cellulaire.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1) HARRISON T. Principes de médecine interne. 12<sup>ème</sup> édition. 2. Paris : Médecin-sciences Flammarion ; 1993 ; 2 : 1350-1.
- 2) BENHAMOU Y, BERREBI W, GARGOT D, MARCHAND JP. Hépto-gastro-entérologie. Paris : Editions ESTEM et Editions MED-LINE ; 1994-1996 : 95-100 ( collection Med-Line)
- 3) LLOVET JM, BEAUGRAND M. Hepatocellular carcinoma : present status, and future prospects. Journal of hepatology ; 2003 ; 38 : 136-149.
- 4) VERGNENEGRE A, DRUET-CABANAC M, BOUMERICHE F. Les Cancers en Region Limousin Année 1998 : 149-53.
- 5) EL SERAG HB. Epidemiology of hepatocellularcarcinoma. Clin Liver Dis ; 2001 ; 5 : 87-107.
- 6) ROSMORDUC O. Dépistage et prévention du carcinome hépatocellulaire au cours de la cirrhose. [en ligne]. Faculté de médecine Saint Antoine. Paris. Site disponible sur : <http://www.bmlweb.org/index.html> (Pages consultées le 19/01/2005).
- 7) GAINANT A, SAUTEREAU D. Pathologie digestive et abdominale. Paris : Ellipses ; 1996 : 368p
- 8) BEASLEY R. Hepatitis B virus. The major étiology hepatocellular carcinoma. Cancer ; 1988 ; 6 : 1942-1956.

- 9) COLLEGIALE DES ENSEIGNANTS EN HEPATO-GASTROENTEROLOGIE. Objectifs illustrés de gastroentérologie. [en ligne]. Site disponible sur : <http://www.snfge.asso.fr/05-interne-chercheurs/0b-internes-etudiants/objectifs2004/sourcespdf/06-foie.asp> (pages consultées le 19/01/2005)
- 10) BRUIX J, SHERMAN M, LLOVET JM et al. Clinical Management of Hepatocellular carcinoma : conclusions of the Barcelona 2000 EASL Conference. J Hepatol ; 2001; 35 : 421-430.
- 11) UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER. TNM Classification des tumeurs malignes. 6<sup>ème</sup> édition. Paris ; Cassini édition ; 2003 : 89-92.
- 12) OKUDA K, OHTSUKI T, OBATA H et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer ; 56 ; 1985 : 918-928.
- 13) Cancérologie-classifications hépatocarcinome. ANGH. [en ligne]. Site disponible sur : [www.angh.org/dsk\\_hepatok.htm](http://www.angh.org/dsk_hepatok.htm)  
Pages consultées le 10/12/2004.
- 14) GANNE-CARRIE N, CHASTANG C, CHAPEL F et al. Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional

value of liver large cell dysplasia in western patients with cirrhosis.  
Hepatology ; 1996 ; 23 : 1112-8.

- 15) MATHURIN P, RAYNARD B, DHARANCY S, KIRZIN S et al.  
Metaanalysis : evaluation of adjuvant therapy after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. Aliment. Pharmacol Ther ; 2003; 17 : 1247-61.
- 16) BURROUGHS A, HOCHHAUSER D, MEYER T. Systemic treatment and liver transplantation for hepatocellular carcinoma : two ends of the therapeutic spectrum. Lancet ; 2004; 5 : 409-418.
- 17) SALA M, VARELA M, BRUIX J. Selection of Candidates With HCC for Transplantation in the MELD Era. Liver Transplantation ; 2004; 10 : 4-9.
- 18) GERUNDA G, NERI D, MERENDA R et al. Role of Transarterial Chemoembolization Before Liver Resection for Hepatocarcinoma. Liver transplantation ; 2000 ; 6 : 619-26.
- 19) BRAMIL S, COULIBALY B, ROUMIEU G et al. Traitement par radiofréquence percutanée échoguidée et suivi à 18 mois pour hépatocarcinomes sur cirrhose : à propos de 10 patients. [en ligne]. Site disponible sur : [www.angh.org/](http://www.angh.org/) (Pages consultées le 19/01/2005).
- 20) GALLIX B, BRUEL JM. Traitement percutané de l'hépatocarcinome : alcoolisation et thermo-ablation par radiofréquence. [en

ligne].Bibliothèque médicale AF Lemanissier. Site disponible sur :  
<http://www.bmlweb.org/index.html> (Pages consultées le 20/12/2004).

- 21) ARRIVE L, TUBIANA JM. Traitements percutanés des petits cancers du foie. [en ligne]. Site disponible sur : <http://www.bmlweb.org/index.html> (Pages consultées le 20/12/2004).
- 22) CAPPELAERE P, CHAUVERGNE J, ARMAND J et les oncologues médicaux des centres de lutte contre le cancer. Manuel pratique de chimiothérapie anti-cancéreuse. Paris ; Springer-Verlag ; 1992 : 256-9.
- 23) DOFFOEL M. Chimioembolisation du carcinome hépatocellulaire : le retour ? Journées Francophones de Pathologie Digestive 28<sup>ème</sup> édition. [en ligne]. Site disponible sur :  
[www.fmcgastro.org/htdocs/postu04/009\\_016\\_DOFFOEL.pdf](http://www.fmcgastro.org/htdocs/postu04/009_016_DOFFOEL.pdf)  
(Pages consultées le 09/12/2004).
- 24) LO CM, NGAN H, TSO WK et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* ; 2002 ; 35 : 1164-71.
- 25) LLOVET JM, REAL M, MONTANA X et al. Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patient with unresectable hepatocarcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* ; 2002 ; 359 : 1734-39.

- 26) CAMMA C, SCHEPIS F, ORLANDO A et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma : meta-analysis of randomised controlled trials. *Radiology* ; 2002 ; 224 : 47-54.
- 27) LLOVET JM, BRUIX J. Systematic review of randomised trials for unresectable hepatocellular carcinoma : chemoembolization improve survival. *Hepatology* ; 2003; 37 : 429-42.
- 28) GESCHWIND J, RAMSEY D, CHOTI M. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. Results of a meta-analysis. *Am J Clin Onc* ; 2003 ; 26 : 344-9.
- 29) SEONG J, PARK H, HAN K et al. Clinical results of 3-dimensional conformal radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in the cirrhotic patients. *Hepatology Research* ; 2003 ; 27 : 30-35.
- 30) SHIM S, SEONG J, HAN K et al. The effect of additional local radiotherapy after transcatheter arterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* ; 2004 ; 60 : 417.
- 31) BOUCHER E, BOURGUET P, RAOUL J-L. Place actuelle du lipiodol marquée à l'iode 131 dans le traitement des hépatocarcinomes. *Eurocancer 2001*. Paris : John Libbey Eurotext ; 2001 : p11-13.

- 32) OLLIVIER L, LECLERE J, SERVOIS V et al. Evaluation de l'efficacité des traitements en cancérologie : rôle actuel et futur de l'imagerie médicale. Radiol et oncol ; 2001 ; 87 : 11-22

# **I LE CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE-RAPPELS ...13**

## **I.1 Epidémiologie ..... 13**

I.1.1 Incidence.....13

I.1.2 Etiologie.....14

## **I.2 Diagnostic..... 16**

I.2.1 Clinique .....16

I.2.2 Biologie .....17

I.2.3 Imagerie .....18

I.2.4 La ponction biopsie hépatique.....20

I.2.5 Critères de diagnostic du CHC .....21

## **I.3 Classifications ..... 22**

I.3.1 Classification de Child-Pugh.....22

I.3.2 Classification TNM .....22

I.3.3 Classification d'Okuda .....24

I.3.4 CLIP scoring System.....25

## **I.4 Evolution et pronostic..... 25**

## **I.5 Pourquoi qui et comment dépister ? ..... 27**

# **II LES THÉRAPEUTIQUES DU CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE .....30**

## **II.1 Le traitement chirurgical..... 30**

II.1.1 Résection hépatique partielle.....30

II.1.2 Hépatectomie totale avec transplantation hépatique.....31

## **II.2 Le traitement médical ..... 32**

II.2.1	Thermo-ablation par radio-fréquence .....	32
II.2.2	Chimioembolisation lipiodolée (CEL) .....	33
II.2.3	Alcoolisation percutanée .....	39
II.2.4	Traitement par Lipiodol marqué à l'iode 131 .....	40
II.2.5	Chimiothérapie systémique .....	41
<b>III</b>	<b>ETUDE PERSONNELLE .....</b>	<b>42</b>
<b>III.1</b>	<b>Buts de l'étude .....</b>	<b>42</b>
<b>III.2</b>	<b>Matériel et méthode .....</b>	<b>42</b>
III.2.1	Critères de sélection de la population étudiée .....	42
III.2.2	Description de la population incluse .....	43
III.2.2.1	Caractéristiques des patients .....	43
III.2.2.2	Caractéristiques du CHC .....	45
III.2.2.3	Les modalités du traitement par CEL .....	47
III.2.3	Les variables étudiées et moyens d'évaluation de la CEL .....	50
III.2.4	Méthodologie statistique .....	51
<b>III.3</b>	<b>Les résultats .....</b>	<b>52</b>
<b>III.4</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>54</b>
III.4.1	La population .....	54
III.4.2	Les caractéristiques des tumeurs .....	58
III.4.3	Les modalités de la chimioembolisation lipiodolée .....	60
III.4.4	Les résultats .....	63
III.4.5	Les facteurs influençant la survie .....	65

## 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

GAINANT-MASSOULARD Aude-Traitement du carcinome hépatocellulaire par chimioembolisation lipiodolée Revue de la littérature et étude de 57 cas. 77 pages (Thèse de médecine, Limoges, 2005).

### RÉSUMÉ :

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est l'une des tumeurs les plus fréquentes au monde. Il est de mauvais pronostic car il est trop souvent diagnostiqué à un stade avancé et survient principalement chez des patients atteints de cirrhose.

Le traitement chirurgical qui est le traitement de référence ne peut être proposé qu'à un faible nombre de malades aussi, des techniques de radiologie interventionnelle se sont développées.

L'efficacité en terme de survie et de réponse tumorale de l'une d'elles, la chimioembolisation lipiodolée (CEL), a été démontrée par 2 études contrôlées randomisées. Ces résultats ont été confirmés en ce qui concerne l'utilisation de la technique à Limoges bien que la tumeur et la cirrhose soient à des stades plus avancés que dans la population de ces 2 études.

La CEL présente donc un intérêt démontré dans la prise en charge palliative du CHC avancé, mais elle peut aussi être utilisée pour réduire la croissance tumorale chez les patients atteints de CHC en attente de transplantation hépatique et chez les patients ayant eu une résection hépatique partielle afin de traiter des nodules filles ou les récurrences tumorales.

### MOTS CLES :

Foie

Hépatocarcinome

Chimioembolisation