

**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

Année 2012

N°

**Thèse**

**pour le**

**DOCTORAT EN MEDECINE**

**Diplôme d'Etat**

**SPECIALITE: CHIRURGIE GENERALE ET DIGESTIVE**

**Par**

**Hamza YAKHLEF**

Né le 04/03/1979 à Constantine (Algérie)

**Présentée et soutenue publiquement le 17/10/2012**

***ANALYSE RETROSPECTIVE DU TRAITEMENT CHIRURGICAL DU  
CARCINOME HEPATOCELLULAIRE SUR FOIE NON CIRRHOTIQUE.***

**Jury**

**Président de Jury: Monsieur le Professeur Loïc de la LANDE de CALAN**

**Membres du jury: Monsieur le Professeur Noël HUTEN  
Monsieur le Professeur Ephrem SALAME  
Monsieur le Docteur Zine Abidine BENCHELLAL  
Monsieur le Docteur Pascal BOURLIER**

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Professeur Dominique PERROTIN**

**VICE-DOYEN**

Professeur Daniel ALISON

**ASSESEURS**

Professeur Christian ANDRES, Recherche  
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens  
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue  
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie  
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

**SECRETAIRE GENERALE**

Madame Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972  
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994  
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

**PROFESSEURS EMERITES**

Professeur Alain AUTRET  
Professeur Jean-Claude BESNARD  
Professeur Patrick CHOUTET  
Professeur Guy GINIES  
Professeur Olivier LE FLOCH  
Professeur Chantal MAURAGE  
Professeur Léandre POURCELOT  
Professeur Michel ROBERT  
Professeur Jean-Claude ROLLAND

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI  
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI  
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC  
J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H.  
METMAN  
J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD  
Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE  
J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion

Mme	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
MM.	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	NIVET Hubert	Néphrologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
		ROYERE Dominique
		Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
		RUSCH Emmanuel
		Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
		SALAME Ephrem
Mme	SALIBA Elie	Chirurgie digestive
	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	SIRINELLI Dominique	Biophysique et Médecine Nucléaire
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Radiologie et Imagerie médicale
	TOUTAIN Annick	Pédiatrie
	VAILLANT Loïc	Génétique
	VELUT Stéphane	Dermato-Vénérologie
	WATIER Hervé	Anatomie
		Immunologie.

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

## PROFESSEURS ASSOCIES

MM. HUAS Dominique Médecine Générale  
LEBEAU Jean-Pierre Médecine Générale  
MALLET Donatien Soins palliatifs  
POTIER Alain Médecine Générale

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ARBEILLE Brigitte Biologie cellulaire  
M. BARON Christophe Immunologie  
Mme BAULIEU Françoise Biophysique et Médecine nucléaire  
M. BERTRAND Philippe Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de  
Communication  
Mme BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle Biologie cellulaire  
M BOISSINOT Eric Physiologie  
MM. BRILHAULT Jean Chirurgie orthopédique et traumatologique  
CORTESE Samuele Pédiopsychiatrie  
Mmes DUFOUR Diane Biophysique et Médecine nucléaire  
EDER Véronique Biophysique et Médecine nucléaire  
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et Cytologie pathologiques  
GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière  
M. GIRAUDEAU Bruno Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de  
Communication  
Mme GOUILLEUX Valérie Immunologie  
MM. GUERIF Fabrice Biologie et Médecine du développement et de la reproduction  
GYAN Emmanuel Hématologie, transfusion  
M. HOARAU Cyrille Immunologie  
M. HOURIOUX Christophe Biologie cellulaire  
Mme LARTIGUE Marie-Frédérique Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière  
Mmes LE GUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique  
MACHET Marie-Christine Anatomie et Cytologie pathologiques  
MM. MARCHAND-ADAM Sylvain Pneumologie  
MEREGETTI Laurent Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière  
M.M PIVER Eric Biochimie et biologie moléculaire  
Mme SAINT-MARTIN Pauline Médecine légale et Droit de la santé  
M. VOURC'H Patrick Biochimie et Biologie moléculaire

### MAITRES DE CONFERENCES

Mlle BOIRON Michèle Sciences du Médicament  
ESNARD Annick Biologie cellulaire  
M. LEMOINE Maël Philosophie  
Mlle MONJAUZE Cécile Sciences du langage - Orthophonie  
M. PATIENT Romuald Biologie cellulaire

### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M. ROBERT Jean Médecine Générale

### CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM. BIGOT Yves Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239  
BOUAKAZ Ayache Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930  
Mmes BRUNEAU Nicole Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930  
CHALON Sylvie Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930

MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

### **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

#### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

#### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

#### ***Pour l'Ethique Médicale***

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

# ***REMERCIEMENTS***

---

**A mon Président de thèse,**

Monsieur le Professeur Loïc de la Lande de Calan (Professeur en Chirurgie Digestive et Endocrinienne)

Vous m'avez accueilli et formé dans votre service.

Votre disponibilité et votre rigueur resteront des exemples pour moi.

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Que ce travail me permette de vous exprimer mes sincères remerciements.

**A mes juges,**

Monsieur le Professeur Noël Hutten (Professeur en Chirurgie Digestive et Endocrinienne)

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Merci pour votre disponibilité et votre gentillesse.

Votre enseignement et expertise étaient une aide précieuse durant ma formation d'interne.

Veillez croire en ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Ephrem Salamé (Professeur en chirurgie Hépato-Biliaire et transplantation Hépatique)

Merci pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Pour votre rigueur, exemplarité et motivation.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur Zine Abidine Benchellal (Praticien hospitalier en Chirurgie Digestive)

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.  
J'ai beaucoup appris à vos cotés.  
Votre force de travail m'a toujours impressionné.  
Je vous témoigne ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur Pascal Bourlier (Praticien hospitalier en Chirurgie Digestive)

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail.  
Merci de votre disponibilité et votre patience.  
Votre confiance et votre enseignement par  
compagnonnage ont été précieux durant ma formation  
d'interne.  
Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

**Dans l'espoir de continuer à apprendre ce métier à vos cotés.**

**A mes autres maitres d'internat,**

Je vous exprime ma profonde gratitude, j'ai appris et progresser pas à pas à vos cotés.  
Ce fut pour moi un honneur de vous côtoyer. Merci aux Professeur Pascal Dumont,  
Professeur Carretier, Professeur Kraimps , Professeur Richer, Professeur Faure et  
Docteur Yves Marboeuf ( j'espère progresser encore et encore à vos cotés, durant  
l'année suivante, en tant que votre assistant).

**Aux Praticiens Hospitaliers et Chefs de Cliniques** que j'ai rencontré au cours de mon internat,

Je vous suis très redevable. Votre patience était exemplaire, merci de votre soutien et votre enseignement par compagnonnage. Veuillez trouver ici ma sincère reconnaissance. Merci aux Docteur Vincent Arnault, Docteur Céline Bourbao-Tournois, Docteur Caroline Mor-Martinez, Docteur Luc Dalmasso, Docteur David Orry, Docteur Yves Jean, Docteur Jean-Christophe Thomas, Docteur Kevin Kraft ( merci pour ta gentillesse et amitié). A tous les chef et praticiens du service de chirurgie digestive au CHU de Poitiers.

A Houcem Tabekh (Biostatisticien): Merci pour ton aide statistique et ta disponibilité.

**A mes Co-internes,**

Nos chemins sont croisés, j'espère être lié d'amitié, avec chacun d'entre vous. Merci à Zeynel (mon pote), Baudouin, Pierre-Emmanuel, David, Giovanni, Bandar, Thomas, Nicolas, Marie, Aurélie, Karim et tous mes co-internes de Poitiers.

**A mes amis,**

Sofiane Tabet (mon frère), Azouz, Thomas, Adil, Samir, Mohamed et Noufel.

**A ma famille,**

A mes parents, vous étiez toujours à mes côtés. Votre amour me remplit de joie. Si je suis actuellement loin de vous, vous m'avez jamais quitté. Vous êtes ma joie, que dieu vous garde. J'espère être votre fierté. Mon titre de Docteur est le votre.

A mes frères, Mohamed, Tarek, Bader et Makrem. Merci pour vos encouragements, j'ai toujours pu compter sur vous; maintenant, rien n'a changé. Ma joie et ma réussite sont partagées avec vous.

# ***SOMMAIRE***

---

<b>INTRODUCTION</b>	<b>5</b>
<b>MALADES ET METHODES</b>	<b>9</b>
1-Modèle de l'étude	9
2-Définitions	10
2-1-Foie non cirrhotique / foie cirrhotique	10
2-2-Score de Métavir	10
2-3-Grade de stéatose	11
2-4-Grade de l'hépatosidérose	11
2-5-Syndrome métabolique	11
2-6-Score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA)	11
2-7-Mortalité post-opératoire	12
2-8-Morbidité post-opératoire	12
2-9-Classification de Clavien et Dindo	13
2-10-Insuffisance hépatocellulaire post-opératoire	13
2-11-Résection R0	14
2-12-Survie globale	14
2-13-Survie sans récurrence	14
2-14-Récurrence	14
3-Paramètres pré-opératoires	14
4-Paramètres opératoires	16

5-Paramètre post-opératoires	17
6-Paramètres des résultats anatomo-pathologiques de la pièce opératoire	18
7-Paramètres de survie et durée du suivi	19
8-Analyse statistique	20
<b>RESULTATS</b>	<b>21</b>
1-Résultats des données pré-opératoire	22
1-1-Démographie	22
1-2-Morbidité associée	22
1-3-Facteurs de risque	23
1-4-Modes de révélation	24
1-5-Résultats des données biologiques	24
1-6-Résultats des données radiologiques	25
1-7-Résultats des biopsies	26
1-8-Résultats de la volumétrie et de l'embolisation	27
2-Résultats des données opératoires	27
2-1-Délais entre le diagnostic et la chirurgie	27
2-2-Procédures chirurgicales	27
2-3-Durée opératoire et paramètres du clampage	29
2-4-Transfusion et saignement per-opératoire	29

2-5-Transsection et traitement de la tranche d'hépatectomie	30
2-6-Complications per-opératoires	31
3-Résultats des données post-opératoire	32
3-1-Durée d'hospitalisation	32
3-2-Mortalité	32
3-3-Morbidité	33
3-4-Résultats anatomopathologiques	34
3-5-Durée de suivi et les perdus de vue	36
3-6-Récidives	36
3-7-Survie globale et sans récurrence	38
4-Facteurs pronostics de la survie globale et sans récurrence	39
<b>DISCUSSION:</b>	<b>43</b>
1-Caractéristiques démographiques	44
2-Facteurs de risque	44
3-Diagnostic	46
3-1-circonstances de découverte	46
3-2-Alph Foetoprotéine	47
3-3-Diagnostic radiologique	47
3-4-Biopsie percutanée	47
4-Traitements pré-opératoires	48

5-La résection chirurgicale	49
6-Morbi-mortalité opératoire	49
7-Résultats anatomopathologiques	50
8-Récidive et taux de survie	52
8-1-Récidive	52
8-2-Survie	54
8-3-Ré-hépatectomie	55
8-4-Traitement adjuvant	56
9-Facteurs pronostic de survie	57
10-Transplantation hépatique	61
<b>CONCLUSION</b>	<b>63</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>65</b>

# ***INTRODUCTION***

---

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la sixième tumeur maligne par ordre de fréquence et la troisième cause de mortalité par tumeur après le cancer pulmonaire et celui de l'estomac<sup>1</sup>.

À l'échelle mondiale, le CHC représente plus de 5% de l'ensemble des cancers. Chaque année, on dénombre plus de 600 000 nouveaux cas<sup>2,3</sup>.

Il se développe sur foie cirrhotique dans la majorité des cas ( 75% à 90%)<sup>4,5</sup> , son apparition faisant partie de l'histoire naturelle de la maladie cirrhotique.

Néanmoins, il peut se développer sur un foie indemne de la cirrhose dans 7% à 54% des cas, selon les zones géographiques et les étiologies de la maladie hépatique sous-jacente<sup>6,7</sup> ( en France, ce pourcentage est de 15 à 20%<sup>8</sup>). Cette particularité du foie non tumoral en fait une entité très différente tant sur le plan épidémiologique et présentation clinique que dans sa partie prise en charge thérapeutique et pronostique.

.Facteurs de risques:

Des récentes études, ont permis d'identifier et expliquer les mécanismes cancérogènes des différents facteurs de risques responsable de développement du CHC sans passer par la cirrhose.<sup>9</sup>

*Les infections virales* sont plus fréquemment observées, en cas de CHC, chez les patients cirrhotiques que chez des patients non cirrhotiques dans la plupart des séries<sup>10</sup>. Une infection chronique par virus hépatite B (VHB) peut déclencher le processus carcinogène indépendamment l'apparition de la cirrhose<sup>11</sup>, par un pouvoir du mutation génomique . Le virus hépatite C (VHC) présente un plus faible potentiel

oncogénique comparativement au VHB. Le principal mécanisme à l'origine du développement du CHC est le processus nécrotique et inflammatoire. Aussi, la majorité des tumeurs liées au VHC se développe sur une fibrose hépatique avancée<sup>12,13</sup>. Il faut souligner, que la sous évaluation de l'infection VHB/VHC par des marqueurs sérologiques, sous estime probablement leur implication dans les CHC. Des fragments ADN VHB ou ARN VHC ont été détectés au niveau du sérum ou des tissus hépatiques dans 18% et 33% respectivement chez les patients atteints de CHC avec des marqueurs sérologiques négatifs<sup>14</sup>.

*L'alcool* est la troisième cause incriminée dans le développement du CHC dans le monde mais beaucoup moins fréquent dans les CHC foie non cirrhotique<sup>10</sup>. Son rôle dans la genèse<sup>9</sup> du CHC sur foie non-cirrhotique est moins consensuelle<sup>15</sup>.

*Les autres étiologies* à l'origine du CHC sur foie non cirrhotique sont plus rares. Nous retrouvons plusieurs substances génotoxiques tel que: l'aflatoxine B1, des substances chimiques industrielles cancérigènes. Des maladies héréditaires soit: métaboliques( hémochromatose héréditaire, déficit  $\alpha$ 1-antitrypsine, porphyrie), congénitales( syndrome d'Alagille, fibrose hépatique congénitale) ou vasculaires héréditaires ( hyperplasie héréditaire régénérative, sclérose hépato-portale). Les hormones sexuelles peuvent être aussi mises en cause<sup>9</sup>.

.Voies hépatocarcinogénétiques:

Certains auteurs ont émis une hypothèse hépatocarcinogénétique de développement du CHC sur foie non-cirrhotique différente de celle incriminée dans la genèse du CHC sur foie cirrhotique. Cette dernière est basée sur la détection d'un scénario différent de l'altération génomique, dans le CHC sur foie non cirrhotique, fondé sur la baisse de taux de mutation du gène p53 et une prévalence plus élevée de la mutation  $\beta$ -caténine ainsi que l'inactivation du gène p14 et méthylation du gène global<sup>16</sup>.

Une étude récente a détecté la présence d'instabilité des microsatellites (MSI) chez

43 % des patients porteurs d'un CHC sur foie totalement sain<sup>17</sup>. D'autres auteurs n'ont pas confirmé ces avancées (effectif plus faible)<sup>18</sup>.

.Traitement chirurgical du CHC:

Le seul traitement curatif du CHC est chirurgical<sup>10,19-21</sup>. La transplantation hépatique reste de traitement du choix chez les patients cirrhotiques puisqu'elle traite à la fois le CHC et améliore la fonction hépatique. Chez les patients non cirrhotiques, la résection chirurgicale est le traitement optimal avec un meilleur pronostic<sup>22-24</sup>, en comparaison avec les autres choix thérapeutiques (chimioembolisation artérielle, chimiothérapies systémiques et soins de confort) dont la médiane de survie globale est inférieure à 1 an (médiane à 8,1 mois)<sup>24</sup>. Cependant, il faut prendre en compte le manque des données concernant le reste des options thérapeutiques comme la chimioembolisation artérielle et la chimiothérapie systémique<sup>22,23</sup>.

Il est probable que la proportion de patients atteints de CHC sur foie non-cirrhotique admissibles à une résection soit plus grande que les 12 à 28% rapportés dans les séries chirurgicales<sup>22,25,26</sup>.

Malgré la découverte de la tumeur à un stade plus avancé, chez les patients non-cirrhotiques, la préservation de la fonction offre généralement la possibilité d'effectuer des gestes de résection plus grandes allant jusqu'à des hépatectomies droites élargies. Cela explique le taux, artificiellement élevé, des CHC sur foie non cirrhotique dans les séries chirurgicales.

.Dans la littérature:

La première série chirurgicale française concernant le sujet était l'étude de Bismuth et al en 1995<sup>27</sup>, depuis quelques autres études sont apparues mais restent rares.

La littérature concernant le sujet est hétérogène. Dans la plupart des études, le terme de «foie non cirrhotique» sous-jacent exclut: la fibrose F41<sup>9,28-34</sup>, d'autres

excluent également la fibrose F3<sup>34</sup>. Le rapport de l'Association Française de Chirurgie (AFC), ainsi que d'autres articles, définissent le «foie sain» par l'absence de fibrose voir une fibrose minimale au niveau du foie extra-tumoral soit: F0 ou F1<sup>35,36</sup>. Quelques études se sont intéressées uniquement au foie sous-jacent «totalement sain» indemne de toute fibrose même minimale: F0<sup>15,37,38</sup>.

La survie globale à 5 ans, après la résection hépatique, varie dans la littérature entre 29%<sup>29</sup> et 64%<sup>36</sup>.

Les facteurs pronostiques après résection hépatique pour un CHC sur foie non cirrhotique sont peu étudiés et diffèrent d'une étude à l'autre. Les facteurs péjoratifs les plus communs sont: une résection R1-R2, l'envahissement vasculaire, la taille de la tumeur ainsi que l'existence des nodules satellites.

.Notre série:

Le but de notre étude était d'analyser rétrospectivement les résultats des traitements chirurgicaux et d'évaluer les différents facteurs pronostiques.

# ***MALADES ET METHODES***

---

## **1- Modèle de l'étude:**

Entre janvier 2001 et décembre 2010, 59 patients consécutifs ont été pris en charge dans les deux services de chirurgie viscérale du CHU de Tours pour un CHC sur foie non cirrhotique. L'absence de cirrhose a été confirmée, dans majorité des cas, par une analyse anatomopathologique. Parmi ces patients, 36 (61%) ont été traités par une résection chirurgicale (31 hommes et 5 femmes), 23 (39%) par un autre traitement que la chirurgie, parmi eux: 15 patients avaient été traités par chimio-embolisation, 5 par chimiothérapie systémique, 2 par radiofréquence, 1 par une alcoolisation.

La majeure partie de ces résections hépatiques a été réalisée par deux chirurgiens expérimentés en chirurgie hépatique.

Les données ont été recueillies de manière rétrospective et analysées en intention de traiter.

Cette étude concerne uniquement les patients opérés pour CHC sur foie non cirrhotique avec un diagnostic confirmé à l'analyse anatomopathologie de la pièce opératoire. Ont été exclus: Les patients cirrhotiques (fibrose F4 selon le score Métavir) ainsi que les patients qui avaient un carcinome fibrolamellaire et un cholangiocarcinome.

Les indications opératoires ont été discutées et posées lors des réunions de concertations pluridisciplinaires après réalisation d'examens standards, selon les recommandations de thésaurus national de cancérologie digestive, sauf pour un patient qui été opéré en urgence devant un choc hémorragique par rupture d'un CHC .

Les paramètres cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques en

pré, per et post-opératoire ont été analysés et regroupés dans un tableau Excel® par le même examinateur.

## **2- définitions:**

### **2-1- Foie non cirrhotique/ Foie sain:**

On oppose habituellement le CHC sur cirrhose et le CHC foie sain. La définition du foie sous -jacent est plus complexe. Il faut distinguer, le CHC sur cirrhose constituée qui est défini par une fibrose F4 selon le score de Métavir et le foie non cirrhotique qui comporte: le foie sain (sans fibrose ou fibrose minime F1<sup>35,36</sup> ) et le foie pathologique. Ce dernier est défini par: une fibrose F2 ou F3 ou une stéatose supérieure à 30% ou une stéatohépatite (NASH) ou une surcharge ferrique dont l'hémochromatose non cirrhotique<sup>25</sup>.

Dans notre étude, nous avons inclus tous les patients présentant une fibrose hépatique dont le score Métavir était inférieur à F4 ( F0,F1,F2 et F3).

### **2-2- Score Metavir<sup>39</sup>: (Tableau I)**

Ce score est utilisé pour quantifier atteinte parenchymateuse du foie. Il apprécie deux éléments: l'activité et la fibrose, il est plus précis sur une analyse histologique comportant plusieurs espaces portes.

Tableau I: Score Metavir

<b>Activité (grade)</b>		<b>Fibrose ( stade)</b>	
A0	Sans activité	F0	Sans fibrose
A1	Activité minime	F1	Fibrose portale sans septa
A2	Activité modérée	F2	Fibrose portale avec quelques septas
A 3	Activité sévère	F3	Fibrose septale
		F4	cirrhose

### 2-3- Grade de la stéatose:

Pour l'étude, la stéatose hépatique a été graduée selon son pourcentage dans les cellules hépatiques en: grade 1 (5% à 20%), 2 ( de 20% à 50%) et 3 si la stéatose était > 50%.

### 2-4- Grade de la surcharge en fer:

De la même manière, selon l'histologie, nous avons distingué trois stades:

- Grade 1: une surcharge minimale, avec une surcharge en fer à peine visible à faible grossissement, confirmée à haut grossissement.
- Grade 2: une surcharge modérée, avec du fer visible à faible grossissement uniquement dans la zone1.
- Grade 3: une surcharge sévère, avec du fer visible à faible grossissement occupant la majorité de l'acinus.

### 2-5-Syndrome métabolique:

La définition prise comme référence dans notre étude, était celle du National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III 2001)<sup>40</sup>, qui nécessitait la présence d'au moins trois des facteurs de risque suivants: hypertension artérielle ou traitement antihypertenseur, une hyperlipidémie, une obésité ventrale ( tours de taille > 120 cm (H), >88 cm(F) et /ou IMC> 30 kg/m<sup>2</sup>), une glycémie a jeun  $\geq 1,1$  g/j.

### 2-6- Score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA): <sup>41</sup> (Tableau II)

Ce score permet de grader l'état de santé pré opératoire d'un patient, il permet d'évaluer le risque anesthésique et d'obtenir un paramètre prédictif de mortalité et morbidité péri opératoire.

Tableau II: Score ASA

Score	Etat de santé du patient
1	Patient sain sans comorbidité, en bonne santé
2	Maladie systémique légère. Patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction.
3	Maladie systémique sévère ou invalidante. Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui n'entraîne pas d'incapacité ( exemple : diabète, HTA grave...)
4	Atteinte sévère d'une grande fonction, invalidante et met en jeu le pronostic vital( exemple : insuffisance systémique prononcée comme pulmonaire, rénale,cardiaque...)
5	Patient moribond dont l'espérance de vie ne dépasse pas 24h avec ou sans intervention chirurgicale .

2-7- Mortalité post opératoire:

Nous avons considéré la mortalité post-opératoire comme tout décès lié l'intervention ou survenant après celle-ci dans un délai de trois mois post opératoire.

2-8- Morbidité post opératoire:

Les complications opératoires ont été définies par l'apparition d'un événement sortant du cours habituel des suites opératoires, dans un délai de trois mois après l'intervention. Toutes modifications, qu'elles furent minimales ou graves, par rapport à des suites opératoires normales étaient considérées comme appartenant à la morbidité post opératoire. Les complications per-opératoires étaient celles survenues durant le temps de l'acte chirurgical. Les complications post opératoires étaient définies comme celles survenant de la salle de réveil jusqu'à trois mois après l'intervention.

## 2-9- Classification de Clavien et Dindo: <sup>42</sup>

Dans notre thèse, la gravité de la morbidité post-opératoire est définie selon la classification de Clavien et Dindo, qui comprend cinq stades de gravité croissante:

-Grade I: survenue d'un événement indésirable ne nécessitant pas un traitement pharmacologique, endoscopique, chirurgical ou de radiologie interventionnelle. Un traitement symptomatique type antiémétique, soluté de remplissage, antipyrétique, analgésique, diurétique est accepté, ainsi que l'évacuation d'un abcès pariétal au lit du patient.

-Grade II: nécessité d'un traitement pharmacologique autre que ceux suscités: comprend également les transfusions sanguines et la nutrition parentérale totale.

-Grade III: nécessité d'une intervention endoscopique, radiologique ou chirurgicale.

III a: sans anesthésie générale.

IIIb: avec anesthésie générale.

-Grade IV: survenue d'une complication menaçant le pronostic vital et nécessitant un transfert en unité de soins intensifs.

IV a: défaillance d'un seul organe.

IV b: défaillance de plusieurs organes.

-Grade V: décès du patient.

## 2-10- Insuffisance héparo-cellulaire post-opératoire:

Dans notre étude, le critère choisi pour définir une insuffisance hépatocellulaire post-opératoire était «le 50-50», défini par l'équipe de l'hôpital Beaujon qui correspondait à un taux de TP < 50%, associé à une bilirubinémie totale > 50 $\mu$ mol/l, au 5<sup>ème</sup> jour post-opératoire<sup>43</sup>.

### 2-11-Résection R0:

La résection R0 était définie par des marges négatives (indemnes de cellules tumorales) et supérieures ou égales à 1 mm, à l'examen histologique des marges de la pièce opératoire fixée dans le formol<sup>15</sup>.

### 2-12-Survie globale:

La survie globale était le critère de survie de référence. Dans notre étude, Elle était définie comme le temps entre le traitement chirurgical jusqu'au décès d'une cause spécifique liée à la maladie.

### 2-13-Survie sans récurrence:

La survie sans récurrence était définie comme le temps entre le traitement chirurgical et la réapparition de la maladie.

### 2-14- Récurrence:

Une récurrence était définie par l'apparition d'un ou plusieurs nodules, hépatiques ou extra-hépatiques, au bilan radiologique de surveillance ( échographie et/ou scanner), évocatrices d'une récurrence de CHC, en dehors d'un autre contexte néoplasique, avec ou sans preuve anatomopathologique.

## **3- Paramètres pré opératoires:** (Tableau III)

Les données préopératoires analysées étaient les données démographiques (age, sexe, index de masse corporelle( IMC), date de diagnostic ( date d'imagerie évoquant le diagnostic du CHC)) et les comorbidités (ASA et les antécédents).

Les circonstances de découverte ont été précisées, il s'agissait soit d'une découverte asymptomatique (fortuite) ou symptomatique devant: des douleurs abdominales, un ictère, une altération de l'état général ou une rupture hémorragique.

Les facteurs de risques, discutés dans la littérature, ont été recensés: une consommation excessive d'alcool, une hépatite chronique B ou C, un adénome, une hémochromatose, un syndrome métabolique.

Les données biologiques comportaient les tests habituels (Hb, TP, ASAT, bilirubine T, albumine et Alpha Foeto-Protéine (AFP)).

Sur l'imagerie pré-opératoire, ont été recensés: le nombre de nodules hépatiques, le diamètre du plus grand nodule tumoral, l'existence d'un «wash-out» et la localisation des nodules du CHC au niveau hépatique (droite, gauche ou bilatérale).

Le pourcentage de réalisation de la volumétrie hépatique avait été noté ainsi que les indications de l'embolisation.

Quant les biopsies hépatiques du foie tumoral avaient été réalisées, leurs résultats ont été comparés à l'analyse définitive de la pièce opératoire pour étudier la sensibilité de la biopsie percutanée. Si une biopsie sur le foie non tumoral avait été réalisée, le degré de fibrose était noté.

Tableau III: Paramètres pré opératoires

Variables pré opératoires recueillies
-Démographique (age, sexe, IMC, date du diagnostic)
-Comorbidités (antécédents, score ASA,HTA,diabète)
-Facteurs de risque (éthylisme, hépatite chronique B ou C, hémochromatose, adénome,syndrome métabolique)
-Biologiques: Hb,TP,ASAT, Bili T, Albumine, AFP)
-Imagerie: nombres des nodules, taille maxi, wash-out(oui/non), localisation( droite, gauche ou bilatérale)
-Volumétrie: oui/non
-Embolisation: oui/non

#### **4-Paramètres opératoires:**(tableau IV)

Les principaux paramètres analysés étaient: les délais entre le diagnostic et la chirurgie, le type d'hépatectomie réalisée, la durée de l'intervention, les pertes sanguines totales et la nécessité d'une transfusion sanguine. D'autres paramètres ont été également recueillis: le mode de transection parenchymateux, le mode de traitement de la tranche, la réalisation d'un clampage du pédicule hépatique selon la technique de Pringle<sup>44</sup>, la durée de celui-ci et la réalisation d'un geste associé éventuel. La réalisation d'un test au bleu de méthylène n'a été pas considéré comme un geste associé.

Si un drainage était laissé en place, la production de celui-ci était analysée.

Si une transfusion était réalisée, le nombre des culots globulaires (CG) ou des plasmas frais congelés (PFC) était recueilli. Les transfusions réalisées à la salle de réveil étaient prises en compte dans les paramètres per opératoires.

Tableau IV: Paramètres opératoires

Variables per opératoires
Délais entre le diagnostic et la chirurgie.
Voie d'abord.
Durée de l'intervention.
Type de l'hépatectomie: réglée ou non mineure/ majeure.
Radiofréquence associée.
Clampage pédicule hépatique: si oui: durée de celui-ci
Pertes sanguines
Transfusion per opératoire: si oui: le nombre des culots.
Gestes associés.
Moyen de transection hépatique
Traitement de la tranche hépatique
Drainage: oui /non

Le premier temps opératoire consistait en une exploration de la cavité péritonéale, afin de rechercher une contre indication à la chirurgie (carcinose péritonéale, métastases à distance) ou une extension loco-régionale plus importante, pouvant modifier l'intervention prévue. Si besoin, un examen anatomopathologique extemporané était demandé.

Une échographie hépatique était réalisée chez presque tous les patients afin de détecter de nouvelles lésions, et de réaliser une cartographie vasculaire du foie permettant d'orienter le geste chirurgical.

Les différents moyens de transsection hépatique utilisés étaient: la «kellyclasié», la coagulation monopolaire avec ou sans irrigation, la pince bipolaire, les outils utilisant la cavitation ( dissectron®, cavitron®), dissecteur ultrasonique(ultracision®) ou la thermofusion( ligasure®).

Les différents type de traitement de la tranche de l'hépatectomie étaient: la coagulation monopolaire ou au bistouri argon, les compresses hémostatiques (type : Tachosyl®, Algostérial®, Surgicel®) ou les colles biologiques.

Une hépatectomie réglée ( ou anatomique) correspondait à l'exérèse d'un ou plusieurs segments hépatique selon la segmentation hépatique définie par Couinaud ( Annexe 1).

Une hépatectomie majeure correspondait à une hépatectomie touchant au moins trois segments, en continuité ou non. Une hépatectomie mineure emportait un ou deux segments.

## **5- Paramètres post-opératoires:** ( Tableau V)

Les variables analysées correspondaient à la morbi-mortalité post opératoire, la durée de séjour normal ou unité de soin intensif.

Ont été également analysés : la durée de conservation du drainage, l'administration

de sérum albumine ou des ampoules de vitamine K, le volume de transfusion.

Tableau V: Paramètres post-opératoires

Variables post-opératoire
Mortalité précoce (nombre, causes).
Morbidité (type, score de de Dindo Clavien).
Reprise chirurgicale ou drainage radiologique (délais, causes).
Durée de séjour (totale, réanimation et/ou USCC).
Ré hospitalisation précoce(délais , causes).
Transfusion de CG, PFC.
Administration de vitamine K, albumine.
Durée et quantité des drainages.
Insuffisance hépato- cellulaire ( oui/non).
Retard du reprise du transit ( oui/non).
Abcès de paroi ou profond (oui/non).
Bilome.
Autres complications.

CG: Culot Globulaire; PFC: Plasma Frais Conglé; USCC: Unité Surveillance Continue Chirurgicale.

## **6- Paramètres des résultats anatomopathologiques de la pièce**

### **opératoire:** Tableau VI

Tous les compte-rendus anatomopathologiques des pièces opératoires étaient relus à la recherche des paramètres notés dans le tableau suivant.

Tableau VI: Paramètres anatomopathologies

Variables anatomopathologiques
Poids de la pièce.
CHC:nombre
diamètre de le plus gros nodule( taille maxi)
degré de différenciation
existence de nodules satellites
résection R0, R1ou R2
marge de résection
invasion vasculaire (micro ou macrovasculaire)
existence d'une capsule ,si oui: rupture ou non de celle ci.
le parenchyme non tumoral:
degré de la fibrose( F0/F1/F2/F3)
degré de la stéatose
degré de la hépatosidérose
stéatohépatite: oui/non

### **7-Paramètres de la survie et durée du suivi:**

La durée de surveillance était notée ainsi que les patients perdus de vue, qui étaient considérés en échec de traitement.

En cas de récurrence, ont été recueillis: les délais de celle ci par rapport au traitement chirurgical initial, leurs localisation ( hépatiques ou extra-hépatique), leurs nombre et taille, leurs prise en charge thérapeutique.

Dans de rares cas où une deuxième récurrence était relevée, les délais ainsi que le type du traitement étaient analysés.

La date et la cause du décès étaient notées. Si la cause était inconnue, nous avons considéré que le patient était décédé de la maladie initiale, si une récurrence avait été diagnostiquée auparavant.

L'analyse des survies globale et sans récurrence étaient stratifiées à 1, 3 et 5 ans .

## **8 -Analyse statistique:**

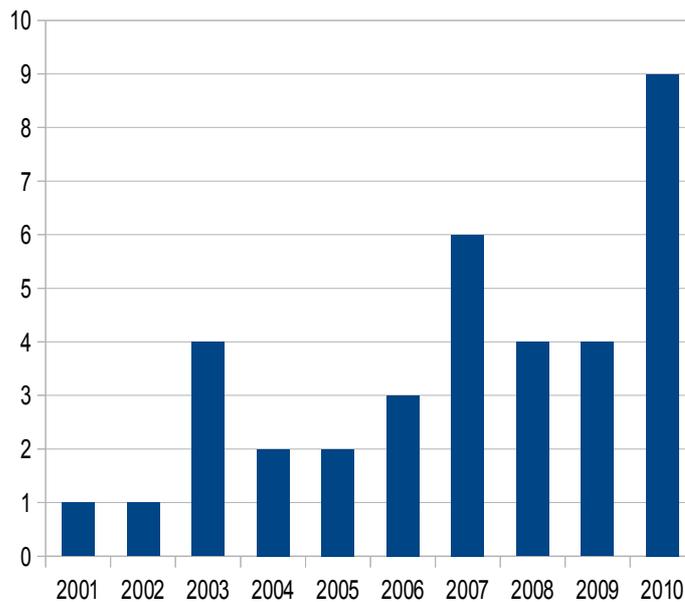
L'analyse statistique des résultats, était réalisée en utilisant le logiciel R® avec l'aide d'un biostatisticien. les données étaient exprimées en valeur absolue, en pourcentage, en moyenne ou encore en médiane avec écart type. La comparaison entre deux groupes était faite en utilisant le test de corrélation de Pearson. Une différence était considérée statistiquement significative, si le  $p < 0,05$  avec un intervalle de confiance de 95%. Un test de  $\chi^2$  a été utilisé pour l'analyse univariée des facteurs pronostiques. Les paramètres qui avaient une différence significative ou proche ( $p < 0,1$ ), en analyse univariée étaient testés en analyse multivariée, en utilisant le modèle de régression logistique généralisé, adapté aux paramètres binaires.

# RESULTATS

Selon nos critères de sélection, 36 patients consécutifs ayant eu une hépatectomie pour CHC sur foie non cirrhotique, réalisée au C.H.R.U de Tours sur une période de 10 ans, entre le 01/01/2001 et le 31/12/2010, ont été inclus dans notre étude.

Notre activité, concernant les hépatectomies pour CHC sur foie non cirrhotique, était globalement croissante au cours des années (figure 1).

Figure 1: Répartition du nombre d'hépatectomie réalisées pour CHC sur foie non cirrhotique en fonction des années



## **1-Résultats des données pré-opératoire:**

### 1-1- Démographie:(Tableau VII)

Parmi les 36 patients opérés, il y avait 31 hommes et 5 femmes avec un sexe ratio M/F à 6,2.

L'âge moyen des patients était de 67 ans (limites: 41-85 ans) avec une médiane qui était de 70 ans, la moyenne de leurs IMC était de 28,68 kg/m<sup>2</sup> (14-48 kg/m<sup>2</sup>).

Tableau VII: Caractéristiques démographiques

Caractéristiques démographiques	Tous les patients
Age, ans(moyenne±ET; limites)	67,4±9,9 ; 41-85
Sexe, M/F	31/05
IMC,kg/m <sup>2</sup> (moyenne±ET;limites)	28,6±6,3; 14-48

### 1-2- Co-morbidité associée:(Tableau VIII)

Dans notre série, tous les patients, opérés à froid, avaient un état général conservé avec un score OMS=0 pour 32/35 patients soit 91,4%, les trois autres patients, avaient un score OMS=1.

Le score ASA: 24/36 patients (66,6%) avaient un score à 1-2, 10 patients (27,7%) avaient un score à 3 et deux patients avaient un score à 4 dont un patient opéré en urgence, pour choc hémorragique, sur rupture d'un CHC et un patient chez qui avait été réalisé une double tumorectomie pour deux nodules du CHC.

Chez 12 patients (33,3%), un syndrome métabolique était présent.

Tableau VIII: Résultats des co-morbidité associées

Morbidité	Tous les patients n/nr(%)
ASA I	03/36 (08,3)
ASA II	21/36 (58,3)
ASA III	10/36 (27,7)
ASA IV	02/36 (05,5)
HTA	25/36 (69,0)
Dyslipidémie	15/35 (42,8)
Diabète	15/36 (41,6)
Obésité (BMI>30)	14/34 (41,1)
Syndrome métabolique	12/36 (33,3)

nr: non renseigné

### 1-3- Facteurs de risque: (Tableau IX)

-*Alcool*: parmi les 35 patients opérés à froid, dix patients avaient été étiquetés «éthyliques chroniques».

- *Cause virale*: Ces données manquaient chez 13 patients (36%). Chez 23 patients, le statut viral était connu. Parmi eux, 17 patients étaient indemnes de virus hépatite B et C, 4/23 patients (17%) avaient une infection hépatite chronique C, 2/23 patients (8%) avaient une hépatite chronique B.

- *la mutation homozygote d'hémochromatose* ou le dosage de la ferritinémie, n'ont pas été recensés car aucun patient n'était connu porteur d'hémochromatose dans notre étude.

Ainsi, 20/36 patients( 55,5%) n'avaient pas de facteur de risque clairement identifié .

Tableau IX: Facteurs de risque

Facteurs de risque	nb.patients/nb. renseigné (%)
OH chronique	10/35 (28,5%)
VHB	02/23 (08,6%)
VHC	04/23 (17,3%)
Inconnu	20/36 (55,5%)

#### 1-4-Modes de découverte:( Tableau X)

Chez 20 patients (55%), le mode de révélation était *fortuit*, soit au cours d'une surveillance systématique d'une hépatite chronique ou à l'occasion d'un bilan (biologique ou d'imagerie) réalisé en dehors de symptômes en rapport avec le CHC.

Chez 10 patients (27%), la *douleur* était le symptôme le plus fréquent faisant découvrir un CHC. Chez 3/36 patients (8%), une *altération de l'état général* (AEG) était en premier plan.

Chez quatre patients (11%), la découverte était dans un contexte de *rupture* du CHC avec un hémopéritoine: un patient, de 81 ans, était en choc hémorragique avec 5,4 g/dl d'hémoglobine, sous anti-vitamine K.

Les trois autres étaient traités initialement: une fois par ligature chirurgicale de l'artère hépatique propre, une par une embolisation radiologique et une autre fois l'évolution était favorable sous surveillance médicale avec un arrêt spontané du saignement.

Chez un patient de mode de révélation était combiné, dans un contexte de rupture avec une AEG récente.

Tableau X: Modes de découverte

Mode de découvert	Nombre des patients (%)
Asymptomatique	20 (55,5%)
douleur	10 (27,7%)
AEG	03 (08,3%)
Rupture	04 (11,1%)

#### 1-5-Résultats des données biologiques pré-opératoires: (Tableau XI)

11/35 des patients (31,4%) avaient un taux *d'hémoglobine* < 12,5g/dl au moment du diagnostic. Chez 2/33 patients (6%), le taux de *TP* était < 70%. Chez 1/29 patients, le taux bilirubinémie total était >17µmol/l.

6/29 patients avaient une *cytolyse hépatique* (ASAT>32UI/l), cette dernière ne dépassait pas deux fois la normale. Une *hypoalbuminémie* était constatée chez 8/26 patients (30,7%).

*Le marqueur sérique d'AFP* n'était pas connu chez 2 patients. Il était normal (<10 µg/l) chez 24/34 patients (70,6%) et élevé chez 10/34 patients (29,4%) dont 6 patients avaient une valeur d'AFP>10N. Chez une patiente, l'AFP était à 50000 µg/l, cette dernière, avait une seule lésion de 7 cm à l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire avec une effraction capsulaire . Il y avait pas de corrélation positive significative entre le taux de l'AFP d'une part, la taille et nombre des nodules hépatiques d'autre part.

Tableau XI: Résultats des données biologiques pré-opératoires:

Examens biologiques pré-opératoires	Moyenne±ET; (limites)
Taux de prothrombine:TP	90,0% ± 10,6;(51-101)
Hémoglobine	13,2g/dl ± 1,7;(5,4-15)
Bilirubinémie totale	10,2µmol/l ± 4,0;(3-26)
ASAT	29,8UI/l ± 15,6;(10-65)
Albuminémie	41g/l ± 4,6;(30-48)
AFP	1544 µg/l ± 8563;(2-50000) médiane= 5µg/l

#### 1-6-Résultats des données radiologiques pré-opératoires:

27 patients (75%) avaient une lésion hépatique unique au bilan radiologique pré-opératoire, mesurant 78,6 mm de moyenne (médiane= 60 mm) pour le diamètre du plus gros nodule.

9/36 patients ( 25%) avaient un «wash-out» positif .

Chez 19 patients, le CHC était localisé au niveau du lobe droit (52,7%). Chez 13

patients (36,1%), la tumeur était dans le lobe gauche. Chez 4 patients (11,1%) les nodules étaient bilatéraux(11,1%).

### 1-7- Résultats des biopsies:

En pré-opératoire, *la biopsie de la tumeur* était réalisée chez 19 patients (52,7%). Elle était positive chez 15 patients: soit une sensibilité de 78,9%.

Chez 18/19 patients, le «wash-out» était négatif et/ou le taux AFP était normal.

Chez un /19 patients, la biopsie de la tumeur avait été réalisée malgré un «wash-out» positif et un taux AFP franchement élevé.

Parmi les 20 patients dont la tumeur était hypervasculaire (mais sans wash-out ) et le taux d'AFP était normal, 14 patients (70%) n'avaient pas eu une biopsie de la tumeur.

En dehors de l'urgence, *la biopsie du foie non tumorale* était réalisée chez 15/35 patients (42,8%). Les résultats étaient les suivants:

- 8 patients avaient une fibrose F0
- 3 patients avaient une fibrose F1
- 2 patients avaient une fibrose F2
- 2 patients avaient une fibrose F3

Chez 11/15 patients (73,3%), il y avait une corrélation entre la biopsie et l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire pour préciser le degré de la fibrose.

Chez les autres 4 patients, le manque de corrélation était en sus ou sous évaluation de la fibrose de manière égale:

- Chez 2 patients, le score était de F1 sur la biopsie contre un score de F0 à l'examen définitif.
- Chez un patient, le score était de F0 contre un score de F1 à l'examen définitif.

-Chez un patient, le score était de F0 sur la biopsie contre un score de F2 sur l'examen définitif.

### 1-8-Résultats de la volumétrie et d'embolisation:

Chez 8 patients (22,8%), une volumétrie était effectuée, tous avaient eu une hépatectomie majeure ( 72,2% des hépatectomies majeures) avec un volume moyen à 30% du foie restant. L'embolisation portale était réalisée chez trois patients, avant: une lobectomie droite chez un patient, une hépatectomie droite chez un autre patient et une hépatectomie droite associée à une tumorectomie au niveau du segment III chez un dernier patient.

Une chimio-embolisation artérielle était réalisée chez 3 patients, dont une avait été associée à une embolisation portale.

## **2- Résultats des données opératoires:**

### 2-1- Délai entre le diagnostic et la chirurgie:

Le délai moyen, entre le diagnostic et la chirurgie, était de l'ordre de 5,4 mois  $\pm$ 4,9 avec une médiane de 4 mois (limites 0-22M). Un patient était opéré en urgence, pour hémopéritoine, avec réalisation d'une segmentectomie.

Des délais supérieurs à 10 mois étaient constatés pour 5 patients: 3 avaient un autre cancer récent faissant suspecter une métastase. Le délai de 22 mois était dû au refus initial d'une la prise en charge chirurgicale. Un autre patient avait un délai de 11 mois en raison de la réalisation de 4 cures de chimio-embolisations artérielles avant l'hépatectomie droite élargie pour une tumeur de 15 cm de diamètre.

### 2-2-Procédures chirurgicales:( Tableau XII)

3 patients étaient opérés en coelioscopie (8,6%) (2 patients avaient eu une lobectomie gauche et une segmentectomie IV ). 33 patients qui étaient opérés par laparotomie (91,4%).

11 patients (30,5%) ont eu une hépatectomie majeure pour CHC sur foie non cirrhotique: 9 hépatectomies droite et droite élargies, une hépatectomie gauche et une trisegmentectomie.

6 patients ont eu une résection non anatomique, dont 2 associées à une résection majeure type hépatectomie droite qui n'autorisait pas une résection anatomique controlatérale. Les 4 autres résections non anatomiques étaient réalisées dans un contexte de: localisations multiples, patient fragile ASA IV ou découverte fortuite au cours d'une cholécystectomie.

On avait recours à la radiofréquence complémentaire à 2 reprises (pour une lésion à chaque fois) en raison de l'épargne parenchymateuse chez deux patient porteurs d'hépatite chronique avec multiple lésions de CHC.

Tableau XII : Les différentes procédures chirurgicales.

Procédure chirurgical	n. patients	%
>Résection anatomique	32	84,2
-Résection droite partielle	11	28,9
.1 segment	4	10,5
.2 segments	6	15,7
.3 segments	1	02,6
-Hépatectomie droite	6	15,7
-Hépatectomie droite élargie	3	07,9
-Résection gauche partielle	0	0
.1 segment	0	0
.2 segments	0	0
-Lobectomie gauche	11	28,9
-Hépatectomie gauche	1	02,6
>Résection non anatomique	6	15,7

Deux patients ont eu à la fois un geste de résection anatomique et non-anatomique combinés.

En cas de localisation lobaire gauche isolée (13patients), une lobectomie gauche était réalisée chez 11 patients pour: un nodule unique gauche chez 9/11 patients et deux nodules chez les deux autres patients. Chez 2/13 patients, une tumorectomie était réalisée.

Un patients a eu une résection diaphragmatique associée.

Les cholécystectomies pour test au bleu n'était pas considérées comme des gestes associés dans notre étude.

### 2-3-Durée opératoire et paramètres du clampage:

La durée moyenne de l'intervention était de l'ordre de 200 min  $\pm$ 88(limites 60-380).

Chez 5 patients (13,9%), il n'y avait pas de clampage.

Chez 31 patients (86,1%), un clampage a été effectué. Parmi eux, 5 (16,1%) étaient sélectifs. Chez 26 patients (72,2%), le clampage avait été pédiculaire intermittent, avec des durées de clampage de 15 minutes et des périodes de déclampage de 5 minutes.

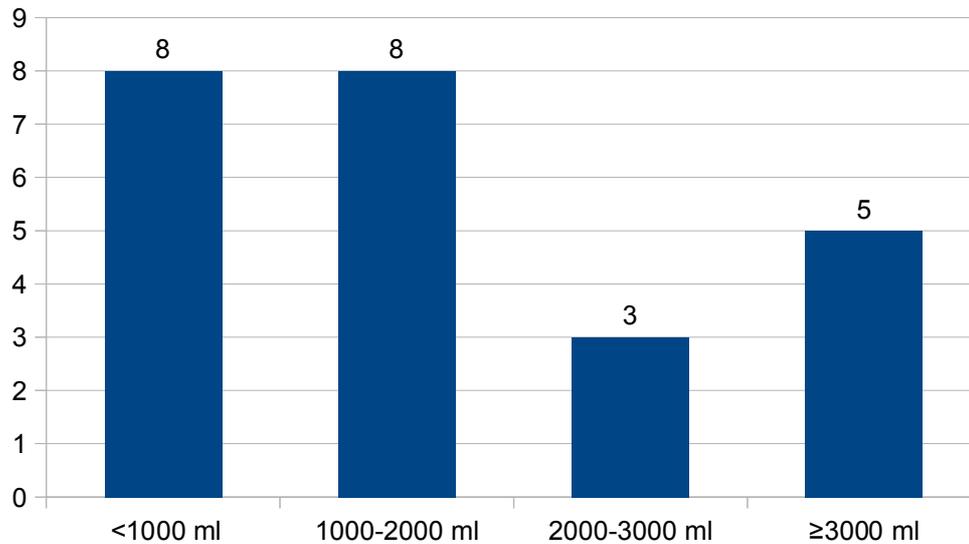
La durée moyenne du clampage pédiculaire intermittent était de 35 mn $\pm$  22 (limites 0-90).

### 2-4- Transfusions et pertes sanguines per-opératoire:(Figure 2)

Le volume médian des pertes sanguines per-opératoires était de 600 ml $\pm$  2280 ( limites 200-13000 ml).

La figure suivante représente la quantité des pertes sanguines per-opératoires

Figure 2: Quantités des pertes sanguines per-opératoires



Une transfusion sanguine per-opératoire a été faite chez 14 patients (38,8%) avec en moyenne 5 CG et 3 PFC.

#### 2-5-Transsection et traitement de la tranche hépatique:(tableau XIII)

L'outil de la transsection du parenchyme hépatique le plus utilisé était la coagulation monopolaire qu'elle soit irriguée ou non (chez 19/36 patients; 52,7%). chez 8 patients, ont été utilisés deux moyens de transsection différents. À noter, que la «Kellyclasié» était utilisée chez 2 patients (5,5%).

La tranche d'hépatectomie a été traitée par les colles biologiques chez 15/36 patients (41,6%).

Tableau XIII: Outils de la transection et moyens de traitement de la tranche d'hépatectomie

Tanssection et traitement de la tranche d'hépatectomie	Nombre	%
<b>Outils de transection</b>		
-Kellyclasié	2	05,5
-Monopolaire	19	52,7
-pince bipolaire	2	05,5
-outil de cavitation	6	16,6
-dissecteur ultrasonique	5	13,8
-pince de thermofusion	10	27,7
<b>Traitement de la tranche d'hépatectomie</b>		
-Monopolaire	14	38,8
-compresse hémostatique	7	19,4
-Argon	2	05,5
-Colles biologiques	15	41,6

#### 2-6 Complications per-opératoires:

Outre le patient opéré en urgence pour choc hémorragique en raison d'un CHC rompu, 4 patients (11,1%) ont eu des complications per-opératoires, en dehors du saignement per-opératoire maîtrisable:

- Chez un patient, une instabilité hémodynamique au cours d'une mobilisation du foie pour une hépatectomie droite qui a nécessité d'interrompre l'intervention pour une reprise ultérieure.
- Chez un patient, un saignement important, sur la tranche d'une hépatectomie droite élargie, après 4 cures de chimio-embolisation artérielles en pré-opératoire. Le saignement était responsable d'une CIVD et avait nécessité un tamponnement hémostatique type: «packing». Au moment de la reprise à 48h, pour ablation de ce dernier, une embolie gazeuse avec arrêt cardio-respiratoire était survenue. Les suites étaient léthales à J4 de la réintervention par oedème cérébral et engagement.

- Chez un patient, un choc hémorragique avec hémolyse post-transfusionnelle, au décours immédiat d'une trisegmentectomie (IV-V-VI) en salle de réveil, qui a nécessité un séjour de 7 jours en réanimation. Le patient est sorti à J 20.
- Chez un patient, une plaie per-opératoire d'une veine diaphragmatique, au cours d'une lobectomie gauche cœlioscopique, responsable d'une petite embolie gazeuse sans conséquences.

### **3-Résultats des données post-opératoires:**

#### **3-1-Durée d'hospitalisation et durée du drainage:**

La moyenne de la durée totale de l'hospitalisation était de  $10,6 \pm 7j$  avec ( limites entre 3 à 47j). Tous les patients étaient restés moins de 20 jours, sauf un patient qui avait séjourné à l'hôpital 47j en raison d'une fistule biliaire compliquée d'un bilome. Ce patient avait été réopéré à J22.

Chez 7/36 patients (19,4%), un séjour en réanimation et/ou USCC était nécessaire avec une moyenne de séjour de 4,4j.

#### **3-2-Mortalité:**

2/36 patients (5,5%) étaient décédés en post-opératoire au cours de la période de notre étude:

- Le premier patient avait 82 ans avec ASA IV. Il était opéré en urgence pour rupture de CHC compliquée d'un choc hémorragique en raison d'un surdosage en anti-vitamine K avec un INR à 6. Une segmentectomie IV était réalisée. Les suites post-opératoires étaient marquées par son décès à J 20 en raison d'une défaillance multi-organes.
- Le deuxième patient avait 72 ans, ASA I. Il avait un CHC sur foie sain sans fibrose, de 15 cm de diamètre au niveau du foie droit, découvert suite à des douleurs abdominales.

Il avait eu en pré-opératoire, 4 cures de chimio-embolisations artérielles.

L'intervention a été compliquée d'un choc hémorragique, sur saignement non contrôlable sur la tranche de l'hépatectomie droite élargie. Au moment de la reprise à 48h, pour ablation de ce dernier, une embolie gazeuse avec arrêt cardio-respiratoire était survenue. Les suites étaient léthales à J4 de la réintervention par oedème cérébral et engagement.

### 3-3-Morbidité:(Tableau XIV et XV)

Outre les 2 patients décédés, 17/34 (50%) n'ont pas eu de complication post-opératoire. 17 patients ( 50%) ont eu des complications post-opératoires non mortelles ( grade I à IV). Parmi eux, 10/17 patients (58,8%) avaient eu une résection mineure. Chez les 7 autres patients, la résection était majeure. Entre ces deux types de résections, il n'y avait pas de différence significative concernant les différents grades de morbidité (p=0,11).

Tableau XIV: Incidence des morbidités et type de résection.

Incidence des morbidité	Tous les patients (n=36)	Résection mineure n	Résection majeure n
Taux de mortalité	2	1	1
Taux de morbidité	17	10	7
Pas de complication	17	14	3
Complications grade I à II	11	7	4
-Grade I	4	4	0
-Grade II	7	3	4
Complications grade III à IV	6	3	3
-Grade III	4	2	2
-Grade IV	2	1	1

Il n'y avait aucun insuffisance hépatocellulaire ni d'abcès de la paroi nécessitant un drainage.

Le tableau XV résume les différentes causes des complications post-opératoires

non mortelles. 9 patients ont eu plusieurs ( deux ou trois) types de complications simultanées.

Tableau XV : les différentes causes de morbidité post-opératoire

Cause de morbidité	nombre	%
Hémorragie	2	05,5
Décompensation oedémato-ascitique	9	25,0
Fuite biliaire	3	08,3
bilome	3	08,3
Abcès profond hors bilome	1	02,7
Complications pulmonaires (OAP/pneumopathie)	4 (1/3)	11,1
Infection urinaire	4	11,1
Insuffisance rénale	1	02,7
Confusion	3	08,3

La principale cause de morbidité était la décompensation oedémato-ascitique sans insuffisance hépatocellulaire (9/36 patients (25%)).

Deux patients, ont été repris pour bilome, un par drainage chirurgical à J22 et l'autre par voie radiologique à J5.

### 3-4-Résultats anatomopathologiques:

La pièce opératoire pesait en moyenne  $774g \pm 648$  (limites 28-2100g).

Cette tumeur était unique chez 29/36 des patients (80,5%). Elle mesurait en moyenne, pour le plus grand diamètre (Taille maxi),  $87mm \pm 52$  (limites 20-190). Des nodules satellites étaient retrouvés chez 8 patients (22,2%)

. Analyse de la différenciation: Outre deux patients chez les quels le degré de différenciation n'était pas analysé, la tumeur était:

- Bien différenciée: chez 20/34 patients (58,8%).
- Moyennement différenciée: chez 10/34 patients (29,4%).

- Peu différencié: chez 04/34 patients (11,4%).

. Analyse des marges de la résection: La résection était:

- R0: chez 30/36 des patients (83,3%)
- R1: chez 06/36 des patients (16,6%)
- Il était pas constaté de résection R2.

La moyenne de la marge de résection était  $8,4\text{mm} \pm 7,2$  (limites 1-25mm), la médiane de la marge était à 5mm.

. Analyse de l'invasion vasculaire: Il existait une invasion vasculaire chez 8/35 patients (22,8%). parmi eux:

- Sept patients (20%) avaient une invasion macrovasculaire.
- Un patient (8,5%) avait une invasion microvasculaire.

. Analyse de la fibrose:

- Chez 26/36 patients (72,2%), le tissu hépatique juxta-tumoral était sans fibrose (F0).

La fibrose était classée:

- F1: chez 3/36 patients (8,3%).
- F2: chez 5/36 patients (13,8%)
- F3: chez 2/36 patients (5,5%). Ces deux derniers étaient porteurs

d'hépatite.

. Analyse de la stéatose:

- Chez 22/36 patients (61,1%), il n'y avait pas de signes de stéatose grade 0.
- Chez 09/36 patients (25,0%), la stéatose était de grade 1.
- Chez 03/36 patients (08,3%), la stéatose était de grade 2.
- Chez 02/36 patients (05,5%), la stéatose était de grade 3 (>50%) .

. Analyse de l'hépatosidérose:

- Chez 24/36 patients (66,6%), il existait pas d'hépatosidérose.
- Chez 07/36 patients (19,4%), l'hépatosidérose était de grade 1.
- Chez 04/36 patients (11,1%), l'hépatosidérose était de grade 2.
- Chez 01/36 patients (02,7%), l'hépatosidérose était de grade 3.

Le tissu juxta-tumoral était totalement sain ( sans fibrose, ni stéatose, ni hépatosidérose) chez 13 patients ( 33%).

3-5-Durée de suivi et perdus de vue:

La moyenne de la durée de suivi était 39,4 mois $\pm$ 28,6 (limites 6-119 mois). En considérant les 5 premières années post-opératoires, la durée moyenne de surveillance était de 34,4 mois (limites 6-60 mois).

Outre les deux patients décédés, 4 patients sur 34 vivants en post-opératoire étaient perdus de vu (11,1%).

En intention de traiter, ces patients étaient considérés en échec de traitement. Les délais de suivi étaient de: 6,8,13 et 19 mois, respectivement.

3-6-Récidives:

Le taux de récurrence dans notre étude était de 70,5% ( chez 24 patients sur les 34 patients qui vivaient après l'intervention chirurgicale). Cette récurrence survenait dans un délai moyen de 18,9 mois $\pm$ 19,2 (limites 3-72mois), la médiane était de 11,5 mois. Un patient parmi les 24, avait récidivé dans un délai > 5 ans (72 mois).

Chez 13/24 patients ( 54,1%), la récurrence était d'abord hépatique. Parmi eux, 9/13 patients (69,2%) avaient une récurrence hépatique multiple, contrairement au mode de

découverte initiale où la tumeur était unique. Le diamètre moyen du plus grand

nodule hépatique était de  $32,5\text{mm} \pm 26,8\text{ mm}$  (limites 9-100mm).

Chez 11/24 patients (45,8%), la récurrence était d'emblée métastatique (poumon, péritoine, ganglions et surrénale). Parmi eux, un patient avait d'abord pulmonaire à 6 mois puis hépatique à 9 mois.

Parmi les 13 patients qui avaient une récurrence uniquement hépatique, 4 patients (30,7%) ont été réopérés. Il s'agissait d'une résection hépatique itérative associée à une radiofréquence chez un patient. 9 patients (26,7%) n'ont pas été opérés.

En absence de reintervention, les premières récurrences étaient traitées par:

- La chimio-embolisation: chez 4/24 patients (16,6%).
- Radiofréquence: chez 2/24 patients (08,3%).
- Cyberknife: chez 1/24 patients (04,1%).
- Nexavar®: chez 9/24 patients (37,5%).
- Chimiothérapies systémiques: chez 4/24 patients (16,6%).
- Soins de confort: chez 2/24 patients (08,3%).

4 patients ont eu plusieurs traitements.

Les 4 patients qui avaient été opérés pour première récurrence, ont eu une deuxième récurrence précoce (à 3,5,6 et 12 mois) respectivement. Cette deuxième récurrence à été traitée soit par chimio-embolisation ou par Nexavar®.

### 3-7-Survie globale et sans récurrence:(Tableau XVI)

outre les deux patients décédés en post-opératoire immédiat, deux patients sont décédés d'une autre cause sans rapport avec le CHC (un par un carcinome

thyroïdien anaplasique compressif et l'autre par cancer pancréas métastatique).

En excluant ces 4 patients, les taux de survie globale et sans récurrence stratifiés à 1,3 et 5 ans ont été résumés dans le tableau XII:

Tableau XVI : Taux de survies globale et sans récurrence à 1,3 et 5 ans :

Taux de survie	À 1 an	À 3 ans	À 5 ans
Globale	87,80%	59,20%	40,90%
Sans récurrence	54,50%	37,00%	21,70%

### 4-Facteurs pronostiques de la survie globale et sans récurrence (analyse univariée et multivariée):(Tableau XVII,XVIII)

Tableau XVII : Analyse univariée des facteurs de mauvais pronostic cliniques et biologiques sur la survie globale et sans récurrence à 3 et 5 ans

Caractéristiques cliniques	Effectif		Survie globale (p)		Survie sans récurrence ( p)	
	nb	%	À 3 ans	À 5 ans	À 3 ans	À 5 ans
Sexe			0,48	0,78	0,58	0,31
- Homme	31	86%				
-Femme	5	14%				
Age			0,7	0,24	0,45	0,4
- ≤ 67 an	20	76%				
- >67 ans	16	24%				
Alcoolisme chronique			0,26	0,25	0,77	0,78
-oui	10	28%				
-non	25	72%				
BMI			0,78	0,93	0,87	0,4
- ≤27	16	47%				
- >27	18	53%				
Diabète			0,13	0,51	0,21	0,78
-oui	15	42%				
-non	21	58%				
Syndrome métabolique			0,28	0,13	0,18	0,82
-oui	12	33%				
-non	24	67%				
Hépatite chronique			0,11	0,11	0,11	0,11
-oui	6	21%				
-non	23	79%				
Découverte symptomatique			<b>0,01</b>	0,06	0,24	0,69
-oui	16	44%				
-non	20	56%				
AFP			0,06	0,19	<b>0,03</b>	0,38
-N	10	29%				
->N	24	71%				

Le seul facteur pronostique significatif en analyse univariée, sur la survie globale, était la découverte symptomatique (sur la survie globale à 3 ans ) (p=0,01).

Le taux AFP>N était le seul facteur significatif de mauvais pronostic, à 3 ans en analyse univariée sur la survie sans récurrence (p=0,03).

Tableau XVIII : Analyse univariée des facteurs de mauvais pronostic opératoires et histopathologiques sur la survie globale et sans récurrence à 3 et 5 ans :

Caractéristiques	Effectif		Survie globale (p)		Survie sans récurrence (p)	
	nb	%	À 3 ans	À 5 ans	À 3 ans	À 5 ans
Délais ->4mois -≤4mois	17 19	47% 53%	0,81	0,34	0,51	0,86
Résection majeure -oui -non	11 25	30% 70%	0,13	0,42	0,97	0,6
Transfusion per-op -oui -non	14 22	39% 62%	0,67	0,25	0,95	0,78
Taille ->8 cm -≤8 cm	18 18	50% 50%	0,18	0,42	0,14	0,10
Nombre -unique -multiple	29 7	80% 20%	0,06	<b>0,008</b>	0,09	0,24
Fibrose -F0/F1 -F2/F3	29 7	80% 20%	0,48	0,78	0,56	0,31
Résection -R0 -R1	30 6	83% 17%	0,68	0,12	0,58	0,24
Marge -<1 cm -≥1cm	17 14	55% 45%	0,43	0,76	0,94	0,86
Nodules satellites -oui -non	8 28	22% 78%	<b>0,04</b>	0,27	0,05	0,18
Différenciation -bien différencié -autres	20 15	57% 43%	<b>0,007</b>	<b>0,02</b>	<b>0,008</b>	0,27
Invasion vasculaire -oui -non	8 27	23% 78%	<b>0,03</b>	0,23	0,86	0,34
Rupture de la capsule -oui -non	10 26	28% 73%	0,33	0,28	0,38	0,91
Stéatose -0/1 -2/3	31 5	86% 14%	0,68	0,77	0,58	0,32
Hépatosidérose -0/1 -2/3	31 5	86% 14%	0,14	0,28	0,06	0,18

En analyse univariée, les caractéristiques opératoires et anatomopathologiques de mauvais pronostic sur la survie globale à 3 ans avec une différence significative étaient: -l'existence des nodules satellites (p=0,04).

-le caractère moyennement à peu différencié (p=0,007).

-l'existence d'un envahissement vasculaire (p=0,03).

Pour la survie sans récurrence à 3 ans, un seul critère était de mauvais pronostic: le caractère moyennement à peu différencié (p=0,008). Les caractéristiques suivantes: nodules satellites et l'existence d'hépatosidérose étaient proches de la significativité (p=0,05 et p=0,06, respectivement). De ce fait, ces deux dernières caractéristiques ont été incluses dans l'analyse multivariée.

Pour que l'analyse multivariée ne soit pas trop restrictive, nous avons analysé toutes les caractéristiques ayant un p<0,1 en analyse univariée.

Tableau XIX : Analyse multivariée les facteurs pronostiques sur la survie globale et sans récurrence à 3 ans:

Survie globale à 3 ans		Survie sans récurrence à 3 ans	
Caractéristiques	p	Caractéristiques	p
-AFP(>N vs N)	0,32	-AFP(>N vs N)	0,30
-symptômes (oui vs non)	0,07	-nb (multiple vs unique)	0,74
-nb (multiple vs unique)	0,66	-nodules satellites ( oui vs non)	0,74
-nodules satellites ( oui vs non)	0,66	- moyennement ou peu différencié (oui vs non)	<b>0,03</b>
-moyennement ou peu différencié (non vs oui)	0,15	-hépatosidérose ( oui vs non)	<b>0,04</b>
-invasion vx (oui vs non)	0,06		

En analyse multivariée, aucun facteur n'apparaissait statistiquement significatif sur la survie globale. Les deux facteurs suivants étaient très proche de la significativité: la découverte symptomatique de la tumeur ( $p=0,07$ ) et l'invasion micro ou macro vasculaire sur la pièce opératoire ( $p=0,06$ ).

Concernant, la survie sans récurrence, deux facteurs de mauvais pronostic étaient statistiquement significatifs dans l'analyse multivariée: le caractère moyen à peu différencié du CHC ( $p=0,03$ ) et une hépatosidérose ( $>20\%$ ) ( $p=0,04$ ).

## ***DISCUSSION***

---

Le but de cette étude était d'évaluer les pratiques dans notre service, concernant les résections hépatiques sur foie non cirrhotique.

Nous avons comparé ces résultats avec ceux d'autres études sur le sujet (notamment le rapport de l'AFC<sup>35</sup>), telles que les caractéristiques démographiques, étiologiques, les procédures chirurgicales et la morbi-mortalité des résections hépatiques, ainsi que les facteurs pronostics de survie globale et sans récurrence.

Le caractère rétrospectif peut être une source de biais, cependant à ce jour aucune étude prospective n'a été publiée sur le sujet.

Le nombre restreint des patients est habituel dans les séries occidentales, quelques études étaient publiées dont le nombre était équivalent<sup>36,37,45</sup>. La principale raison, outre la rareté du diagnostic, est la période d'inclusion limitée à 10 ans afin d'avoir une homogénéité dans les pratiques diagnostiques et thérapeutiques. D'autres études françaises ont une période d'inclusion qui varie de 5 ans, pour l'étude de Rennes, à 18 ans pour l'étude de Laurent C et al<sup>29</sup> ainsi que l'étude de Bége et al<sup>34</sup>.

Parmi les 22 centres ayant participé au rapport de l'AFC, seulement 586 cas de CHC sur foie sain opérés avaient été colligés avec une moyenne de 26 patients par centre, sur une période de 15 ans<sup>35</sup>.

Dans notre série, 61% des patients suspects ou atteints de CHC sur foie sain, avaient été traités par résection chirurgicale. Une proportion qui reste analogue aux données de la littérature (63% selon l'étude de Wörns<sup>24</sup>).

## **1-Caractéristiques démographiques dans notre série:**

Il existait une nette prédominance masculine avec un *sexe ratio* à 6,2. Dans la littérature, le sexe ratio varie (le sexe ratio entre 3 et 8,1<sup>8,30,34,35,46,47</sup>). Cette répartition est aussi celle des patients atteints de CHC sur cirrhose. Cependant quelques d'autres études rapportent un sexe ratio entre 1,3 et 2,1<sup>10,20,23,48,49</sup>, avec un rapport qui s'équilibre au-dessous de 50 ans<sup>35,48</sup>.

L'âge moyen était de 67 ans, similaire à certains rapports<sup>29,32,37</sup>. Dans autres études, il est de 60 ans<sup>30,34,35</sup>. Cela est probablement expliqué par le fait que plusieurs études avaient inclus les CHC fibrolamellaires, qui présentent la caractéristique d'apparition entre la deuxième et troisième décennie<sup>8</sup>.

Quelques séries ont trouvé que les femmes étaient plus jeunes que les hommes au moment du diagnostic. Les raisons restent spéculatives; notamment à cause de manque des données concernant le rôle des contraceptifs oraux comme facteur de risque pour l'hépatocarcinogénèse<sup>50,51</sup>.

## **2-Facteurs de risque de survenue de CHC dans notre série:**

Parmi les 36 patients inclus, les sérologies virales d'hépatite B et C n'étaient pas retrouvées dans 13 dossiers (36%).

Le taux d'infection chronique à *hépatite B* était de 8,6%. Ce dernier se situe dans les mêmes proportions que celles trouvées dans les séries occidentales (9,1% dans le rapport de l'AFC<sup>35</sup>). Contrairement, aux quelques séries asiatiques où le taux infection hépatite B peut atteindre jusqu'à 65-70%<sup>30,31</sup>.

Le taux d'infection *hépatite C* était de 17%. Celui-ci est peut être faussement élevé à cause de la proportion des données manquantes. Dans la plupart des études, le taux d'infection hépatite C étant variable selon les zones géographiques, mais il reste

inférieur a celui de hépatite B. Probablement, ce fait est expliqué par le mécanisme direct oncogénétique de VHB en dehors de la cirrhose<sup>11</sup>. Le VHC présente un plus faible potentiel oncogénique comparativement au VHB<sup>12,13</sup>.

Bien que l'*alcool* soit pas reconnu comme un facteur de la genèse du CHC sur foie non cirrhotique<sup>15</sup>, nous avons signalé un taux important de consommation abusive d'alcool dans notre étude (28%). Ce pourcentage est similaire à ceux retrouvés dans la littérature: 24% dans le rapport de l'AFC<sup>35</sup> voire 53% dans l'étude de Trevisani et al<sup>10</sup>. L'alcool pourrait être un facteur de risque du développement du CHC sur foie non cirrhotique bien que les mécanismes de causalité ne soient pas clairement identifiés.

Comme dans le rapport de l'AFC, le *syndrome métabolique* était retrouvé chez 1/3 de nos patients ( sa prévalence était de 22% chez les hommes et 18% chez les femmes). Plusieurs facteurs composants ou liés au syndrome métabolique (diabète, obésité, résistance à l'insuline et stéatose), éventuellement associés à une stéato-hépatite non alcoolique (NASH), semblent être associés au développement du CHC sur foie cirrhotique<sup>52,53</sup>. Dans plusieurs études, le CHC dans un contexte de syndrome métabolique, a été décrit comme étant une complication tardive de NASH liée à la cirrhose<sup>54,55</sup>. Mais plus récemment, Paradis et al<sup>56</sup> a montré que le syndrome métabolique était lié à l'apparition du CHC indépendamment de la cirrhose. Il y avait moins de fibrose dans le groupe présentant comme seul facteur de risque un syndrome métabolique, par rapport au groupe présentant les autres facteurs de risque. Parmi les différents paramètres définissant le syndrome métabolique, certains ont déjà été reconnu comme facteurs de risque de développement des tumeurs, y compris des tumeurs malignes gastro-intestinales. Ainsi, le risque relatif de développement du CHC, chez des cohortes de patients obèses, varie entre 2 et 4,5 selon les études<sup>53,57-59</sup>. De plus, une augmentation du risque de CHC était trouvé chez les patients

diabétiques notamment diabète type 2 avec un risque relatif de 2,16 selon une large étude prospective de cohortes<sup>60</sup>.

52% des patients de notre série, souffraient d'obésité et/ou diabète, cette proportion élevée coïncide avec le sens des études citées.

La *stéato-hépatite non alcoolique* (NASH) est étroitement liée au syndrome métabolique ainsi que ses éléments. Dans notre série, il n'a pas été retrouvé de NASH. Mais, selon quelques études, une part non négligeable des patients dont le diagnostic étiologique reste inconnu, présentent probablement un NASH<sup>19,61,62</sup>.

Aucun contexte d'*hémochromatose* n'était retrouvé. Cette dernière reste une cause controversée. Il n'existe que 15 cas dans la littérature entre 1980 et 2009, selon Singh P et al<sup>63</sup>.

La forme particulière de *dégénérescence d'un adénome* n'était pas retrouvée dans notre série, sachant, que cette entité représente probablement une part infime dans le CHC sur foie non-cirrhotique. La transformation maligne de l'adénome est rare (moins de 5 à 8%)<sup>64</sup> et semble liée à une mutation de la betacatenine<sup>65</sup>.

### **3-Diagnostic:**

#### **3-1-Circonstances de découverte:**

Dans la littérature, la découverte asymptomatique est moins fréquente en cas de CHC sur foie non cirrhotique par rapport au CHC sur foie cirrhotique, elle représente entre 20 à 40% des cas, selon les études et l'extensivité des signes recherchés<sup>10,28,34,35</sup>, vs 66%<sup>35</sup>. Dans notre série, ce mode de diagnostic représente environ 50% des cas, légèrement plus élevé par rapport aux résultats des autres études.

Le dépistage systématique, selon les recommandations<sup>13,66</sup>, de CHC sur hépatopathie hépatique chronique (avec ou sans cirrhose), permet de faire le diagnostic de façon

précoce avant toute manifestation clinique.

La douleur était le symptôme le plus fréquent incitant les patient a consulter (27%). Le contexte de rupture était rare, 11% (4 patients), il est de l'orde de 5%<sup>35,67</sup> dans la littérature.

### 3-2- Alpha Foetoprotéine (AFP):

l'AFP n'était positive que chez 30% des patients (moyenne 1544µg/l; médiane 5µg/l) vs 40% dans la littérature<sup>20</sup>. Ce taux témoigne la sensibilité médiocre de AFP pour le diagnostic du CHC. À un seuil de 20µg/l, la sensibilité varie entre 59-84% en cas de cirrhose vs 31-67% en absence de cirrhose<sup>10,20,23,47</sup>. Ce phénomène révèle le rôle de la cirrhose dans l'élévation de l'AFP, plutôt qu'une différence de sécrétion entre un CHC selon que le foie est cirrhotique ou non<sup>10</sup>.

### 3-3-Diagnostic radiologique:

La proportion de «wash-out» positif devant un CHC sur foie non-cirrhotique n'apparait pas isolément dans les études. Dans notre série, ce signe n'était positif que dans 25% des cas. Le «wash-out» est un signe très spécifique mais de sensibilité médiocre(33%)<sup>68</sup>, en cas de nodules de CHC sur foie cirrhotique.

### 3-4-Biopsie percutanée:

Dans le rapport de l'AFC, la biopsie de la tumeur était réalisée dans environ ½ des cas, approximativement identique au pourcentage de notre série (52%). Sa valeur prédictive positive était de 79% contrairement à l'étude de Lubano J et al<sup>36</sup> où elle n'était que de 60%. L'intérêt de la biopsie du foie tumoral doit être discuté devant le risque hémorragique d'une part et le risque d'essaimage sur le trajet de la ponction, voir l'extravasation de cellules tumorales dans la circulation sanguine et lymphatique à l'origine de métastase à distance<sup>69</sup>. Le risque d'essaimage sur le trajet de la ponction oscille entre 1 et 5,1%<sup>35,70</sup>.

Dans notre série, nous avons eu recours à la *biopsie de la tumeur* dans 54% des cas. Le taux de faux négatif dans notre série était de 21%. Il est de l'ordre de 30% dans certaines séries<sup>35,71</sup> soit parce que le prélèvement n'avait pas intéressé la tumeur, qui était trop petite, soit en raison de la qualité de échantillon recueilli (tissu nécrotique, caractéristiques néoplasiques parfois très focalisées dans le CHC précoce et donc non visualisables sur le prélèvement), soit en raison d'une différenciation très importante proche du foie sain<sup>72,73</sup>. Ainsi, un résultat négatif ne permet pas d'écarter complètement la malignité.

La *biopsie du foie non tumoral* était réalisée moins fréquemment que la biopsie tumorale (43% dans notre série et 35% dans le rapport de l'AFC<sup>35</sup>), son intérêt est de s'assurer de l'absence de la cirrhose infra clinique et d'évaluer le degré de la fibrose. Dans notre série la concordance entre l'évaluation de la fibrose en pré opératoire et sur la pièce opératoire était de 73%. La biopsie du foie non tumoral peut être remplacée par des méthodes d'évaluations moins invasives dans certaines mesures (Fibroscan® et Fibrotest®).

#### **4-Traitements pré-opératoires :**

Chez 31/36 patients (87%) , aucun traitement n'était administré avant la résection. Chez 5 patients, on avait recours à l'embolisation portale et/ou chimio embolisation artérielle .

3 patients (8%) ont eu une embolisation portale en vue d'une hépatectomie droite ou droite élargie, soit 33% des patients qu'avaient eu ces deux procédures chirurgicales (3 patient sur 9). Dans le rapport de L'AFC, 39%<sup>35</sup>des patients qui avaient eu une hépatectomie droite ou droite élargie, ont eu une embolisation portale dans les premiers six mois de l'année 2005.

Le taux d'embolisation portale pour tous les patients, dans le rapport de AFC, n'était que de 3% por les foie sains, sachant que les hépatectomies droites et droites élargies représente 41% des procédures chirurgicales. Ce rapport concerne des patients opérés

entre 1990 et 2005, l'embolisation portale n'a connu un essor important seulement à partir de début des années 2000. Notre série est plus récente, la première embolisation était réalisée en 2003.

### **5-La résection chirurgicale:**

La grande majorité des résections était de type anatomique par rapport à la résection non-anatomique ( 84% vs 16%)

Une résection non anatomique était réalisée chez 10% de l'ensemble des résections. Cela témoigne de la volonté de réaliser une résection emportant le territoire portal de la tumeur comme le recommandent plusieurs publications<sup>74,75</sup>.

Une résection majeure était réalisée dans 30% des nos cas contre 59% dans la série de L'AFC.

Le clampage pédiculaire était réalisé chez 31 patients (86%), il était toujours intermittent lorsqu' il était pédiculaire. Le clampage intermittent ne représentait que 73% des clampages en 2005 dans la série de l'AFC. Nous avons ainsi suivi les recommandations des publications apparue à la fin des années 1990<sup>76</sup>.

La durée moyenne totale des clampages était courte, elle n'était que de 35mn.

Le saignement per-opératoire était inférieur de 600ml chez 50% des patients. Conformément aux recommandations, notre objectif était de limiter les pertes sanguines qui apparaissent comme un facteur de mauvais pronostic<sup>32</sup>.

Malgré plusieurs études ayant indiqué l'absence d'utilité de drainage, voir un effet délétère sur le foie pathologique, un drainage était laissé en place dans 31/36 patients (86%).

### **6-Morbi-mortalité opératoire :**

En effet, la mortalité opératoire était de 5,5% dans notre série (2 patients), proche des chiffres rapportés dans la littérature où ce taux varie entre 0 à 6%<sup>27-29,34,46,48,77</sup>.

Certaines équipes spécialisées font état d'une mortalité inférieure à 3% sur foie sain. Dans notre étude, un décès sur les deux était «inévitable», il résultait d'un choc hémorragique suite à une rupture d'un CHC chez une patiente âgée fragile, il n'était pas dû à la résection elle-même.

Le taux de morbidité était de 47% ( de 8 à 40% dans la littérature<sup>27,34,46,48,77</sup>), il était à 34% dans la série de L'AFC. Cette différence peut être expliquée par le fait que la proportion des sujets âgés était plus importante ( la moyenne d'âge à 67 ans vs 60 dans la série de L'AFC). Dans cette série, tous les patients avaient une fibrose F0-F1. Dans notre série, 2 patients avaient une fibrose F3 et un score de morbidité à 1, ainsi, l'inclusion de la fibrose F3 ne semblait pas responsable de l'augmentation de la morbidité. Les stades III–IV de la classification de Dindo et Clavien ne représentaient que 17%.

La durée d'hospitalisation était de 10j en moyenne contre 15j dans la série de L'AFC. Cette durée d'hospitalisation moins longue est aussi expliquée par le pourcentage des résections majeures moins important et la période plus récente de notre étude.

### **7-Résultats anatomopathologiques:**

La proportion des patients ayant un CHC sur foie non cirrhotique, présentant un tissu hépatique extra-tumoral totalement sain en dehors de toute fibrose, stéatose et hépatosidérose, varie dans la littérature entre 4 et 30%<sup>10,19,24,29,78</sup>. Dans notre série, cette proportion était de 30%.

Dans notre étude, le poids moyen de la pièce opératoire de 774g, témoignant de l'importance de la résection majeure en cas de CHC sur foie non cirrhotique.

La masse unique de grande taille est la caractéristique macroscopique la plus commune entre les différentes études. Elle était unique dans 80% des cas dans notre série, mesurant en moyenne 87 mm. Ces résultats sont concordants avec la littérature, le caractère unique est présent dans 49 à 85% selon les séries<sup>10,23,35,48</sup>. La taille moyenne retrouvée dans l'étude de Dupont-Bierre et al<sup>28</sup> était de 85 mm. En effet, la taille de la tumeur est plus grande dans le foie non cirrhotique que dans le foie cirrhotique. Cela est probablement dû à la fois au diagnostic tardif et aux différents mécanismes de hépatocarcinogénèse. La tumeur était bien différenciée dans 60% des cas dans notre série contre 58% dans le rapport de l'AFC, souvent de type trabéculaire.

La résection était R0 dans 83% des cas avec une marge supérieure à 1cm chez 14/36 patients (39%), ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans la série de l'AFC.

Les nodules satellites étaient retrouvés dans 22% des cas. Respectivement dans 23% et 28%, il existait un envahissement vasculaire ou une rupture capsulaire.

Deux grandes séries ont rapporté la grande fréquence de l'encapsulation du CHC sur foie non cirrhotique par rapport au foie cirrhotique<sup>35,38</sup>, mais cette différence n'était pas rapportée dans d'autres séries<sup>30,46</sup>. L'existence ou non d'une capsule tumorale n'était pas recueillie dans notre étude à la différence de la rupture capsulaire.

Certains auteurs ont rapporté une moindre différenciation de la tumeur et une invasion des veines plus précoce en cas de CHC sur foie non-cirrhotique que sur foie cirrhotique<sup>38,46</sup>, Nzeako VC et al<sup>20</sup> ont montré qu'il y avait un risque d'avoir une tumeur grade 3-4 multiplié par 1,7 fois lorsque le foie était non-cirrhotique.

Trevisani F et al<sup>10</sup> ont montré que l'extension extra hépatique (métastases, structures avoisinantes) du CHC était plus fréquente en cas d'absence de cirrhose que dans le cas contraire (20,5% vs 6,5%).

Ces données sont controversées, puisque d'autres auteurs ont rapporté des données comparables entre CHC sur foie cirrhotique ou non, concernant la différenciation tumorale et l'envahissement portal<sup>10,35</sup>.

## **8-Récidive et taux de surveillance:**(Tableau XX)

### **8-1-Récidive:** (Tableau XX)

Dans notre étude, le taux de récidive était de 70% sur la durée de surveillance qui était de 40 mois en moyenne (la médiane était de 34 mois) . Le délai de récidive était de 19 mois en moyenne ( médiane de 12 mois). Plus de 50% de ces récidive était dans la première année suivant la résection et 75% dans les deux premières années.

Dans la littérature, le taux de récidive varie entre 27% et 73%( voir tableau XX), elle représente un facteur prédictif indépendant de la survie globale selon Lubrano et al<sup>36</sup>. La plupart des récidives (2/3) se développe dans les deux premières années<sup>9</sup>, mais peuvent survenir au delà de 10 ans. On note dans notre série une seule récidive à plus de 5 ans (72 mois).

Tableau XX: Durée de surveillance et délais de récurrence des CHC sur foie non cirrhotique après résection chirurgicale: (relevé de la littérature)

Référence	Délais de récurrences	Taux de récurrence (médiane de la durée de surveillance)
Bismuth et al. <sup>27</sup>	n.r	44% (n.r)
Chen et al. <sup>31</sup>	limites 1-11 ans	59% (n.r)
Nagasue et al. <sup>32</sup>	moyenne: 2,4 ans limites 1M-11 ans	51% (n.r)
Grazi et al. <sup>46</sup>	n.r	30% (28M)
Chang et al. <sup>30</sup>	limites 6-108 M	59% (52M)
Dupont-Bierre et al. <sup>28</sup>	moyenne:14 M limites 1-36 M	41% (25M)
Bège et al. <sup>34</sup>	médiane: 14 M limites 2-155 M	65% (79M)
Laurent et al. <sup>29</sup>	médiane: 23 M limites 0-180 M	52% (23M)
Lang et al. <sup>37</sup>	médiane: 8 M limites : 2-54 M	63% (25M)
Lubrano et al. <sup>36</sup>	médiane : 15 M limites : 2-70 M	40% (n.r)
Xu et al. <sup>48</sup>	n.r	73% (57M)
AFC <sup>35</sup>	n.r	60% (n.r)
<b>notre série</b>	<b>médiane : 11,5 M</b> <b>moyenne : 18,9M</b> <b>limites : 3-72 M</b>	<b>70% (34M)</b>

n.r : non rapportés; M:mois.

## 8-2-Survie:

La survie globale varie à 5 ans varie entre 25 à 64% selon les études (voir tableau XXI). Elle était à 41% dans notre étude. Sur foie sans fibrose, la survie globale à 5 ans est meilleure, elle est de 60 à 64%<sup>15,36</sup>

Tableau XXI : Taux de survie globale après résection du CHC sur foie non cirrhotique :(relevé de la littérature)

Référence	Nombre des patients	Survie globale		
		À 1 ans	À 3 ans	À 5 ans
Bismuth <sup>27</sup> a	68	74%	52%	40%
Chen <sup>31</sup>	254	62%	46%	36%
Nagasue <sup>32</sup> a	100	97%	76%	50%
Smalley <sup>23</sup> a	29	n.r	n.r	25%
Grazi <sup>46</sup> a	135	84%	68%	51%
Chang <sup>30</sup>	222	n.r	n.r	53%
Dupont-Bierre <sup>28</sup> a	84	78%	55%	44%
Bège <sup>34</sup> a	116	72%	54%	40%
Laurent <sup>29</sup> a	108	n.r	43%	29%
Lang <sup>37</sup> a	83	77%	48%	30%
Lubrano <sup>36</sup> b	20	80%	70%	64%
Xu <sup>48</sup> a	96	84%	62%	48%
AFC <sup>35</sup>	586	85%	66%	53%
<b>Notre série a</b>	<b>36</b>	<b>88%</b>	<b>59%</b>	<b>41%</b>

n.r : non rapporté ; a: foie non cirrhotique ; b : foie non cirrhotique non fibrotique.

La survie sans récurrence à 5 ans varie dans la littérature entre 24 et 58%. Dans notre série, elle était de 27,7% ( voir tableau XXII). Chez les patients porteurs d'un CHC sur foie totalement sain, la survie sans récurrence est de 58% selon Lubrano et al<sup>36</sup> ,51% selon Young<sup>15</sup> .

Tableau XXII: Taux de survie sans récurrence après résection d'un CHC sur foie non cirrhotique: (relevé de la littérature)

Référence	Nombre des patients	Survie sans récurrence		
		À 1 an	À 3 ans	À 5 ans
Bismuth <sup>27</sup> a	68	70%	43%	33%
Chen <sup>31</sup>	245	49%	31%	24%
Nagasue <sup>32</sup> a	100	79%	38%	31%
Grazi <sup>46</sup> a	135	78%	58%	46%
Chang <sup>30</sup>	222	n.r	n.r	37%
Bège <sup>34</sup> a	116	n.r	55%	43%
Dupont-Bierre <sup>28</sup> a	69	73%	49%	49%
Capussotti <sup>45</sup> a	47	n.r	37%	34%
Lubrano <sup>36</sup> b	20	84%	66%	58%
Xu <sup>48</sup>	96	56%	40%	33%
AFC <sup>35</sup>	586	n.r	n.r	30%
<b>notre série</b>	<b>36</b>	<b>54%</b>	<b>37%</b>	<b>28%</b>

n.r : non rapporté ; a : foie non cirrhotique ; b : foie non cirrhotique non fibrotique.

### 8-3- Ré-hépatomie:

Une ré-hépatomie était faite chez 4/24 patients ayant eu une récurrence (16,6%) avec des résultats non encourageants puisque ces 4 patients ont eu une deuxième récurrence dans un délai moyen de 6,5 mois. Dans la littérature, le taux d'accessibilité à la ré-hépatomie après une récurrence varie entre 11 à 39% selon les délais de surveillance, avec des résultats sur la survie meilleure surtout lorsque les récurrences sont détectées précocement <sup>9,23,32,34,36,48,71</sup>(69% de survie à 5 ans de la première résection selon Bège T et al<sup>34</sup>après re-hépatomie). Ces éléments soulignent l'intérêt d'une surveillance accrue dans les deux premières années à l'image du cancer coloproctal ( tous les 3 mois), pour détecter des éventuelles récurrences à un stade où la

chirurgie est possible.

Dans notre série, chez 11/24 patients (45%) la récurrence était d'emblée métastatique et multifocale chez 69% des patients ayant eu une récurrence uniquement hépatique.

Des récurrences sont observées au delà de 5ans. Il apparaît nécessaire de poursuivre la surveillance selon des modalités qui restent à définir.

Récemment selon Wu et al<sup>80</sup>, il n'avait pas de différence significative sur la survie globale et la survie sans récurrence, entre une première résection du CHC ( cirrhose ou non) et une deuxième résection pour récurrence, et même pour une troisième résection. À partir de 1117 patients résectionnés pour la première fois, 149 (13%) avaient eu une résection secondaire et 35 patients (3%) une troisième résection. Les taux de survie globale à 5 ans étaient respectivement de 52%, 56% et 59%. La survie sans récurrence à 5 ans après une première résection puis une deuxième et troisième était respectivement de 43%, 32% et 34% sans différence significative. Ces résultats sont à interpréter avec prudence puisque l'étude inclus les CHC sur foie cirrhotique ou non et le taux de la ré-hépatomie secondaire n'est que à 13% suggérant un probable biais par sélection des patients avec un bon pronostic .

#### 8-4- Traitements adjuvants :

Devant le taux de récurrence important de cette maladie, il est légitime de penser à l'opportunité d'un traitement adjuvant, notamment des patients présentant des facteurs de mauvais pronostic. Le CHC est une tumeur peu chimio sensible, il n'existe pas de traitement adjuvant recommandé après la résection car aucun n'a prouvé son efficacité, notamment dans le cadre de CHC sur foie non cirrhotique. Aucun patients dans notre série n'a eu ce genre de traitement. Seule l'injection intra-artérielle post-opératoire de lipiocis® semble avoir amené un bénéfice dans l'étude de Rennes<sup>34</sup> (un facteur de bon pronostic:  $p=0,03$  pour la survie globale et  $p=0,04$  pour la survie sans récurrence).

Devant les résultats du Sorafenib® dans le traitement du CHC non résectable<sup>81</sup>, une

étude phase 3 (STORM) est en cours pour l'évaluation de cette molécule en prévention de récurrence après une résection hépatique d'un CHC.

### **9-Facteurs de mauvais pronostics de survie:** (Tableau XXIII)

Les facteurs de mauvais pronostic, qui étaient analysés dans notre étude ont été extraits de la littérature.

Pour les paramètres qualitatifs, on avait divisé la population en deux groupes: «oui» ou «non» pour le paramètre étudié.

Pour les paramètres quantitatifs, la question était de déterminer une limite pour chaque paramètre, pour délimiter les deux groupes:

- Dans la littérature, la limite d'âge analysée était soit de: 60 ans<sup>15,35</sup>, 65 ans<sup>29</sup> ou 67ans selon l'étude de l'équipe de Rennes<sup>28</sup>. Dans notre étude, c'était notre moyenne d'âge, qui était de 67 ans.

- La limite du BMI, qui était prise pour déterminer les deux groupes: soit certain à 30<sup>36</sup>, soit à 27<sup>15,29</sup>. Dans notre étude, la limite était de 27, notre médiane de BMI était à 27.

-Concernant la taille de la tumeur, trois études ont permis de mettre en évidence un effet de mauvais pronostic sur la survie pour une taille supérieur à: 9 cm<sup>27</sup>, 10 cm<sup>77</sup> et plus récemment l'équipe de Lille ont mis en évidence un effet de mauvais pronostic à 8 cm<sup>82</sup> (survie globale de 43% vs 89% pour le groupe avec un CHC <8 cm (p=0,0005)). La limite prise en compte dans d'autres études varie entre:5 cm<sup>35,83</sup>, 8 cm<sup>28</sup> et 10 cm<sup>15,29,36</sup>. Dans notre étude, la limite était à 8 cm (moyenne 7,8cm) pour homogénéiser nos deux groupes.

-L'étude de l'effet d'une marge de résection à 1 cm était pris en compte. Il en été de même dans le rapport de l'AFC<sup>35</sup> et l'étude de Laurent<sup>29</sup>.Une autre étude avait

analysée l'effet d'une marge à 5 mm<sup>49</sup> sans mettre en évidence d'influence sur la survie.

-Il n'y pas dans la littérature d'étude analysant le délais, entre le diagnostic et la chirurgie. Nous avons considéré comme limite la médiane de notre série qui était de 4 mois.

La différence de significativité à 3 et 5 ans, sur la survie globale ainsi que la survie sans récurrence, est expliquée par le manque de la puissance du test à 5 ans dû à la baisse l'effectif inclus entre les deux périodes: moins de 19% des patients (27 patients étaient comptabilisés à 3 ans contre 22 à 5 ans). Pour cette raison, nous avons préféré prendre en considération les facteurs significatifs, en analyse univariée, à 3 ans plutôt que à 5 ans pour l'analyse multivariée.

En analyse univariée, les facteurs de mauvais pronostic retrouvés dans notre série étaient: -La découverte symptomatique (p=0,01).

-Un taux AFP >N (p=0,03).

- L'existence des nodules satellites (p=0,04).

-Le degré de différenciation (p=0,007).

-L'invasion vasculaire (p=0,03).

*La découverte symptomatique et l'envahissement vasculaire* étaient à la limite de la valeur significative (p=0,07 et 0,06 respectivement). L'envahissement vasculaire était retrouvé plusieurs fois dans la littérature. La découverte symptomatique n'était pas retrouvée comme un facteur significatif de mauvais pronostic. Dans notre série parmi les patients qui étaient symptomatique au moment du diagnostic, 41 % avaient une AEG ou une rupture de CHC connus comme étant de mauvais pronostic.

En analyse multivariée les facteurs de mauvais pronostic sur la survie sans récurrence étaient: le type *moyennement à peu différencié* ( vs bien différencié) avec un  $p=0,03$  et l'*existence d'hépatosidérose supérieure à 20%* ( vs  $< 20\%$ ) avec un  $p=0,04$ . Le degré de différenciation de la tumeur a été retrouvé dans le rapport de L'AFC<sup>35</sup> comme un facteur pronostic et dans l'étude de Lang et al<sup>37</sup>. Une seule étude a mentionné l'hépatosidérose comme un facteur pronostic la survie globale<sup>24</sup>. Dans la littérature, il n'est pas retrouvé d'autres facteurs pronostiques concernant les autres caractéristiques histologiques du foie juxta-tumoral.

Ainsi, notre étude confirme le caractère de mauvais pronostic du degré de différenciation trouvé par d'autres études et soulève la question de l'effet pronostique probable de l'hépatosidérose, notamment sur la récurrence. Cette supposition reste à confirmer par d'autres études avec un effectif plus important.

Le tableau suivant (tableau XXIII)résume les différents facteurs pronostiques retrouvés dans la littérature. Le rapport de L'AFC<sup>35</sup> confirme l'effet pronostique de la taille et nombre des tumeurs, de l'envahissement vasculaire et le degré de différenciation. Il n'avait pas d'analyse multivariée dans ce rapport. Pour cette raison que ces résultats ne sont pas mentionnés dans le tableau.

Tableau XXIII : les différents facteurs pronostics retrouvés dans la littérature

Référence	n(% de résection)	parenchyme hépatique	survie globale à 5 ans	facteurs pronostiques (analyse multivariée)
<b>Séries de l'est</b>				
Shimada, 2000	65 (13)	F0	65%	-
Nagasue, 2001	100 (36)	Non-cirrhotique	50 % <sup>a</sup>	Perte saugine, résection R1-R2, nodules satellites, invasion vasculaire, résection majeure.
Chen, 2003	254 (42)	Non-cirrhotique	36%	Albumine, transfusion, résection R1-R2 , tumeurs multiple.
Chang, 2004	223 (50)	Non-cirrhotique	53%	-
<b>Série de l'ouest</b>				
Bismuth, 1995	68 (47)	Non-cirrhotique	40% <sup>a</sup>	Taille >9 cm, absence de la capsule.
Laurent, 2005	108(n.r)	Non-cirrhotique	43% <sup>a</sup>	Transfusion, absence de la capsule, nodules satellites, marge<1cm.
Dupont-Bierre, 2005	84 (41)	Non-cirrhotique	44%	Tumeurs multiples, envahissement vasculaire, pas de traitement adjuvant I <sup>131</sup> .
Capussoti, 2006	47 (n.r)	Non-cirrhotique	30%	Taille >10 cm, nodules satellites.
Lang, 2007	83 (n.r)	Non-cirrhotique	30%	Stade UICC, envahissement vasculaire, grade tumoral.
Bège, 2007	116 (42)	F0 à F2	40%	Résection R1-R2, envahissement vasculaire, infection VHB
Lubrano, 2008	20 (n.r)	F0	64%	Récidive, cytolysé pré-op, soins intensifs
Young, 2012	81(n.r)	F0	60%	Âge>65ans, transfusion.
Wörns, 2012	67 (64%)	Non-cirrhotique	42%	Sidérose, stade C, hépatite virale, envahissement macrovasculaire.
<b>Notre série</b>	<b>36 (61%)</b>	<b>Non-cirrhotique</b>	<b>41%</b>	<b>Dergé de différenciation et de l'hépatosidéros. b</b>

- a : résections R0 seulement. n.r: non renseigné b : facteurs pronostiques sur la survie sans récidive

## **10-Les indications de la transplantation hépatique en cas de CHC sur foie non-cirrhotique:**

Dans notre série, aucun patient n'a eu de transplantation hépatique dans la période d'étude.

La place de la transplantation hépatique (TH) est discutée dans le traitement du CHC sur foie non cirrhotique.

Aujourd'hui les critères de Milan sont la référence concernant la TH en cas de CHC sur foie cirrhotique. En suivant ces critères, la survie globale à 5 ans est de 65-78% dans différentes études<sup>84</sup> par rapport à 70-82% de survie dans les indications non-tumorales selon plusieurs registres.

Ces critères de Milan ne sont pas applicables dans le contexte d'un CHC sur foie non cirrhotique.

Devant la pénurie des greffons et selon les recommandations du comité de foie-transplantation<sup>85</sup>, l'indication d'une TH doit assurer un taux de survie globale estimé à au moins 50% à 5 ans.

La grande série dans ce contexte est l'étude de Mergental et al<sup>86</sup>. Les auteurs avaient identifié 105 greffés pour CHC sur foie sans fibrose, dans le registre européen de transplantation hépatique. À partir des données recueillies rétrospectivement, chez 62 patients transplantés en première intention et 43 TH de sauvetage, la survie globale à 5 ans était estimée à 49% chez tous les patients, 43% en cas de TH en première intention et 58% pour les TH de sauvetage. En analyse multivariée, le nombre et la taille de la tumeur n'influençaient pas la survie de manière significative. Par contre, l'envahissement vasculaire et ganglionnaire ainsi que la récurrence dans un délai < 12 mois après la résection initiale pour la TH de sauvetage, étaient des facteurs prédictifs indépendants de mauvais pronostic sur la survie globale à 5 ans.

Selon la même étude, la survie globale à 5 ans en l'absence d'envahissement vasculaire et ganglionnaire, était de 59% et elle de 83% en cas de TH de sauvetage

pour une récurrence dans un délai > 12 mois de la résection initiale.

Suivant cette étude, les recommandations internationales publiées en 2012<sup>87</sup> sont les suivantes ( recommandations 15,16):

-Les critères de Milan et ses modifications ne sont pas applicables aux patients atteints de CHC sur foie non cirrhotique. Les patients souffrant d'un CHC non résecable et en l'absence d'envahissement vasculaire et ganglionnaire, peuvent être considérés comme des candidats potentiels pour une TH.

-Les patients atteints de CHC sur foie non cirrhotique, qui ont une récurrence intra-hépatique après résection initiale de leur CHC, en l'absence de preuve d'envahissement macrovasculaire et de propagation extra-hépatique, peuvent faire discuter l'indication de TH.

Decaens T<sup>88</sup> et al ont conclu, qu' à l'heure actuelle, il n'est pas possible de recommander une TH en première intention pour un CHC sur foie non-cirrhotique, quels que soient le nombre et la taille de la tumeur. La TH peut être réservée pour les récurrences tardives ou en cas d'un CHC non résecable mais en l'absence de facteurs de mauvais pronostic: AFP> 100 ng/ml, >4 nodules, taille maximale > 5cm et l'envahissement vasculaire et ganglionnaire.

## ***CONCLUSION***

---

Le CHC sur foie non cirrhotique est une pathologie rare, présentant des caractéristiques différentes de celles du CHC sur foie cirrhotique, en termes épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques.

Nous avons inclus rétrospectivement 36 patients, opérés d'un CHC sur foie non-cirrhotique, sur une période de 10 ans.

Chez un patient sur deux, le diagnostic était fait au stade symptomatique avec découverte d'une grande masse tumorale (87mm de grand diamètre), souvent unique ( 80%). Devant la proportion importante des patients dont le facteur de risque reste inconnu (55% dans notre série), un effort doit être conduit afin d'identifier d'autres étiologies, ainsi que leurs mécanismes oncogénétiques.

La mortalité post-opératoire était de 5,5%. La morbidité était de 47% essentiellement de faible grade. La survie globale à 1, 3 et 5 ans était successivement de 88%, 59% et 41%. Le taux de récurrence était important (70%), d'emblée métastatique chez 11/24 patients (45,8%). Dans 2/3 des cas, les récurrences survenaient dans les deux premières années, dû la nécessité d'une surveillance rapprochée dans cette période, selon des modalités qui restent à définir.

La place des traitements adjuvant et néo-adjuvant doit continuer à être évaluée, les données étant ce jours trop limitées. Ces traitements doivent probablement cibler les patients présentant les facteurs de mauvais pronostic .Dans notre étude, deux

facteurs étaient identifiés, en analyses multivariées: le degré de différenciation ( $p=0,03$ ) et l'existence de l'hépatosidérose ( $p=0,04$ ). Ce dernier doit être confirmé par d'autres études, il reste la seule caractéristique anatomopathologique du foie juxta-tumoral présentant un probable effet pronostic sur la survie.

Deux autres facteurs étaient proches de la significativité, sur la survie globale: découverte symptomatique (0,07) et l'invasion vasculaire (0,06).

La transplantation hépatique garde une place exceptionnelle dans la démarche thérapeutique du CHC sur foie non cirrhotique.

## ***REFERENCES***

---

- 1 Ferlay J, ShinHR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
- 2 McGlynn KA, London WT. Epidemiology and naturel history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:3-23.
- 3 Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis* 2005; 25:143-54
- 4 Bosh FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 191-211.
- 5 El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132: 2557-76.
- 6 Okuda K, Nakashima T, Kojiro M, et al. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in japanese patients. *Gastroenterology* 1989;97:140-6.
- 7 National Coordination Group of Pathology of Liver Cancer. Relationship between hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, and hepatitis B : a pathological study. *Nati Med J China* 1982;62:257-61.

- 8 Borie F, Bouvier AM, Herrero A, et al. Treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma: a population based study in France. *J Surg Oncol* 2008;98:505-9.
- 9 Trevisani F, Frigetio M, Santi V, Grignaschi A, Bernardi M. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A reappraisal. *Dig and liver Disease* 2010;341-7.
- 10 Trevisani F, D'intino PE, Caraceni P, et al. Etiologic factors and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. Difference between cirrhotic and noncirrhotic Italian patients. *Cancer* 1995; 75:2220-32.
- 11 Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006;6:674-87.
- 12 Yushida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and non cirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by interferon Therapy. *Ann Intern Med* 1999;131:174-81.
- 13 Briux J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical Management of hepatocellular carcinoma : conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001; 35:421-30.
- 14 De Mitri MS, Poussin K, Baccarani P, et al. HCV-associated liver cancer without cirrhosis. *Lancet* 1995; 345:413-5.
- 15 Young AL, Adair R, Rajendra Prasad KR et al . Hepatocellular carcinoma within a noncirrhotic, nonfibrotic, seronegative liver: surgical approaches and outcomes. *J Am Coll Surg* 2012;214:174-183.

- 16 Tannapfel A, Witterkind C. Genes involved in hepatocellular carcinoma: deregulation in cell cycling and apoptosis. *Virchows Arch* 2002;440:345-52.
- 17 Chiappini F, Goss-Goupil M, Saffroy R et al. Microsatellite instability mutator phenotype in hepatocellular carcinoma in non-alcoholic and non-virally infected normal livers. *Carcinogenesis* 2004;25:541-7.
- 18 Togni R, bagla N, Muiesan P et al. Microsatellite instability in hepatocellular carcinoma in non cirrhotic liver in patients older than 60 years. *Hepatol Res* 2009;39:266-73.
- 19 Bralet MT, Regimbeau JM, Pieneau P, et al. Hepatocellular carcinoma occurring in non-fibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology* 2000;32:200-4.
- 20 Nzeako VC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non-cirrhotic livers. A clinico-histopathologic study of 804 North American patients. *Am J Clin Pathol* 1996;105:65-75.
- 21 Verhoef C, de Mar RA, Zondervan PE, et al. Good outcomes after resection of large hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver. *Dig Surg* 2004;21:380-6.
- 22 Makuuchi M, Mori T, Gunven P, et al. Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164:155-8.
- 23 Smalley SR, Moertel CG, Hilton JF, et al. Hepatoma in the noncirrhotic liver. *Cancer*.1988;62:1414–24.

- 24 Wörns MA, Bosslet T, Victor A, et al. Prognostic factors and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver. *Scand J Gastroenterology* 2012;27:718-728.
- 25 Alkofer B, Lepennec V, Chiche L. Hépatocarcinome sur foie non cirrhotique. *J Visce Surg* 2011;14:3-11.
- 26 Hu RH, Lee PH, Yu SC, et al. Surgical resection for recurrent hepatocellular carcinoma: prognosis and analysis of risk factors. *Surgery* 1996;120:23-9.
- 27 Bismuth H, Chiche L, Castaing D. Surgical treatment of hepatocellular carcinomas in noncirrhotic liver: experience with 68 liver resections. *World J Surg* 1995;19:35-41.
- 28 Dupont-Bierre E, Compagnon P, Raoul JL, Fayet G, De Lajarte-Thirourard AS, Boudjema K. Resection of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: Analysis of risk factors for survival. *J Am Coll Surg* 2005;201:663-672.
- 29 Laurent C, Blanc JF, Nobili S, Sa Cunha A, le Bail B, Bioulac-Sage P et al. Prognostic factors and longterm survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma from non cirrhotic liver. *J Am Coll Surg* 2005; 201: 656-662.
- 30 Chang CH, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Wu CW. Long-term results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma from the noncirrhotic liver. *Arch of Surg* 2004;138:320-325.

- 31 Chen MF, Tsai HP, Jeng LB, Lee WC, Yeh CN, Yu MC et al . Prognostic factors after resection for hepatocellular carcinoma in non cirrhotic liver: Univariate and multivariate analysis. *World J of Surg* 2003; 27:443-447.
- 32 Nagasue N, Ono T, Yamanoi A, Kohno H, El-Assai ON, Tanuira H et al. Prognostic factors and survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *Br J Surg* 2001;88:515-522.
- 33 Le Treut YP, Pons J, Hardwigsen J, Castellani P et al. Carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique. Présentation d'une série de 77 patients opérés. *Chirurgie* 1999; 124:485-93.
- 34 Bège T, Le Treut YP, Hardwigsen J, Ananian P et al. Prognostic factors after resection for hepatocellular carcinoma in nonfibrotic or moderately fibrotic liver: A 116-case european series. *J Gastrointest Surg* 2007;11:619-625.
- 35 Boudjema K, Cherqui D. Le carcinome hépatocellulaire. Monographie de l'association française de chirurgie. Arnette, 2006.
- 36 Lubrano J, Huet E, Tsilividis B, François A et al. Long-term outcome of liver resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic nonfibrotic liver with no viral hepatitis or alcohol abuse. *World J Surg* 2008;32:104-109.
- 37 Lang H, Sotiropoulos GC, Domland M, Fruhauf NR et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg* 2005;92:198-202.

- 38 Shimada M, Rikimaru T, Surgimachi K, Hamatsu T et al. The importance of the hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from nonfibrotic liver. *J Am Coll Surg* 2000;19: 531-7.
- 39 Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The french METAVIR cooperative study group. *Hepatology* 1994; 30: 15-30.
- 40 Expert panel in detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report on the National cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001;285:2486-97.
- 41 Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL, et al. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 1978; 49:239-43.
- 42 Dindo D, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205-13.
- 43 Paugam-Burtz C, Janny S, Delafosse D, et al. Prospective validation of the «fifty-fifty» criteria as an early and accurate predictor of death after liver resection in intensive care unit patients. *Ann Surg* 2009;249:124-8.
- 44 Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, et al. Perioperative blood transfusion and determination of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1992;216:493-504.

- 45 Capussotti L, Muratore A, Amisano M, et al. Liver resection for large-size hepatocellular carcinomas in 47 non-cirrhotic patients: non mortality and long-term survival. *Hepatogastroenterology* 2006;53:768-72.
- 46 Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotics and noncirrhotics. Evaluation of clinicopathologic features and comparison of risk factors for long-term survival and tumour recurrence in a single center. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:119-29.
- 47 Stroffolini T, Sagnelli E, Mariano A, et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy. *J Hepatol* 1998;29:944-52.
- 48 Xu L, Huang L, LI BK, et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of chinese patients with hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver. *Dig Surg* 2008;25:376-82.
- 49 Ardiles V, Sanchez CR, Mazza OM, et al. Prognostic factors after resection of hepatocellular carcinom in the non-cirrhotic liver: Presentation of 51 cases. *Cir Esp.*2010;87:148-154.
- 50 Neuberger J, Forman D, Doll R, et al. Oral contraceptives and hepatocellular carcinoma. *Br Med J* 1986;292:1355-7.
- 51 Forman D, Vincent TJ, Doll R, et al. Cancer of the liver and the use of oral contraceptives. *Br Med J* 1989;292:1357-61.
- 52 Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long -term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-873.

- 53 Caldwell SH, Crespo DM, Kang HS, et al. Obesity and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:97-103.
- 54 Merrero JA, Fontana RJ, Su GL, et al. NALFD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002;36:1349-54.
- 55 Ratzui V, Bonyhay L, Di Marrino, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002;35:1485-93.
- 56 Paradis V, Zalinski S, Chelbi N, et al. Hepatocellular carcinoma in patient with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis : A pathological analysis. *Hepatology* 2009;49:851-9.
- 57 Wolk A, Gridley G, Svensson M, et al. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2001;12:13-21.
- 58 Moller H, Mellemgard A, Lindving K, et al. Obesity and cancer risk : a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer* 1994;30:344-50.
- 59 Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Eng J Med* 2003;348:1625-38.
- 60 El-Serrag HB, Tran T, Everhart JE, et al. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460-8.

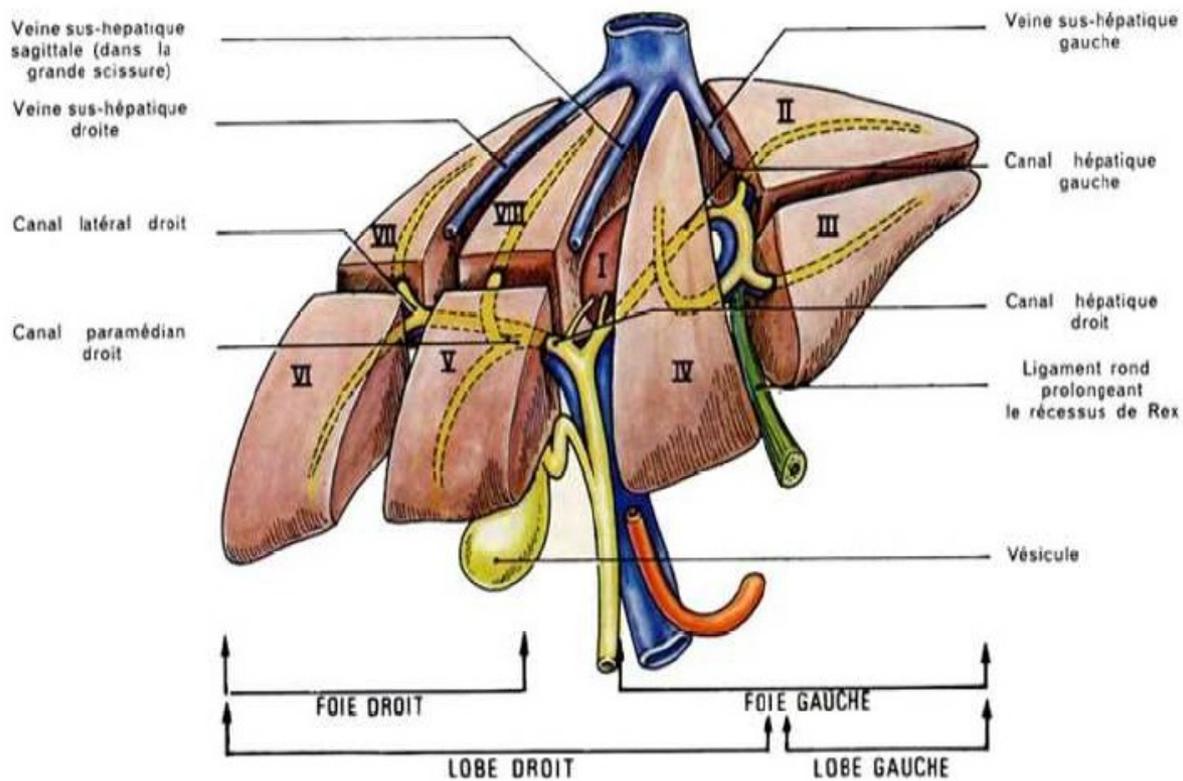
- 61 Baffy G, Brunt EM, Caldwell. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: An emerging menace. *J Hepatol* 2012;56:1384-91.
- 62 Sanyal A, Poklopovic A, Moyneur E, et al. Population-based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2183-91.
- 63 Singh P, Kaur H, Lerner RG, et al. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without evidence of iron overload in a patient with primary hemochromatosis. Review. *J Gastrointest Cancer* 2012;43:36-9.
- 64 Farges O, Dokmak S. Malignant transformation of liver adenoma an analysis of the literature. *Dig Surg* 2010;27:32-8.
- 65 Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006;43:515-24.
- 66 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
- 67 Akriviadis EA. Hemoperitoneum in patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 1997;92:567-75.
- 68 Colombo M. Screening and diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2009;29:143-7.

- 69 Louha M, Nicelet J, Zylberberg H, et al. Liver resection and needle liver biopsy cause hemagenous dissemination of liver cells. *Hepatology* 1999;29:879-82.
- 70 Shuto T, Yamamoto T, Tanaka S, et al. Resection of needle-tract implantation after percutaneous puncture for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2004;39:907-8.
- 71 Stewart ET. Is a single negative core biopsy, clearly obtained from a suspicious lesion in the cirrhotic liver, sufficient to exclude the diagnosis of hepatocellular carcinoma as the cause of lesino? *Am J Roentgenol* 1994;163:1525.
- 72 Kuo FY, Chen WJ, Lu SN, et al. Fine needle aspiration cytodiagnosis of liver tumors. *Acta Cytol* 2004;48:142-8.
- 73 Shermann M. Diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:14-6.
- 74 Regimbeau JM, Kianmanesh R, Farges O, et al. Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2002;131:311-7.
- 75 Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2005; 242: 252-9.
- 76 Belghiti J, Noun R, Malafosse R, et al. Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study. *Ann Surg* 1999;229:369-75.

- 77 Capussotti L, Muratore A, Amisano M, et al. Liver resection for large-size hepatocellular carcinomas in 47 non-cirrhotic patients no mortality and long-term survival. *Hepatogastroenterology* 2006;53:768-72.
- 78 Grando-lemaine V, Guettier C, Chevret, et al. Hepatocellalr carcinoma without cirrhosis in the west : epidemiological factors and histopatholgy of the non-tumorous liver. Groupe d'etude et de traitement du carcinome hepatocellulaire. *J Hepatol* 1999;31:508-13.
- 79 Taura K, Ikai I, Hatano E, et al. Influence of coexisting cirrhosis on outcomes after partial hepatic resection for hepatocellular carcinoma fullfiling the Milan criteria : an analysis of 293 patients. *Surgery* 2007; 142:685-94.
- 80 WU CC, Cheng SB, Yeh DC, et al. Second and third hepatectomies for recurrent hepatocellular carcinoma are justified. *Br J Surg* 2009;96:1049-57.
- 81 Edeline J, Raoul JL, Vauleon E, et al. Systematic chemotherapy for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a retrospective study. *World J Gastroenterol* 2009;15:713-6.
- 82 Truant S, Boleslawski E, Duhamel A, et al. Tumor sizeof hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: A controversial predictive factor for outcome after resection. *Eur J Surg Oncol* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/J.ejso.2012.07.112>.
- 83 Lang H, Sotiropoulos GC, Brokalaki EI, et al. Survival and recurrence rates after resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic livers.*J Am Coll Surg* 2007;205:27-36.

- 84 Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, , et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011;17 :S44–S57.
- 85 Neuberger J, James O. Guidelines for selection of patients for liver transplantation in the era of donor-organ shortage. *Lancet* 1999;354:1636–39.
- 86 Mergental H, Adam R, Ericzon BG, et al. Liver Transplantation for Unresectable hepatocellular carcinoma in normal livers. *J Hepatol* 2012;57:297-305..
- 87 Clavien PA, Lasurtel M, Bossuyt PM, et al. Recommendations for liver transplantation for HCC: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13:11-22.
- 88 Decaens T, Laurent A, Luciani A, et al. Liver transplantation for HCC in non-cirrhotic livers regardless of the number and size of tumours?. *J Hepatol* 2012;57:235-6..

# Annexe 1 : Segmentation hépatique selon Couinaud



# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon  
travail.

Admis dans 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 le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

## **RESUME**

---

**Objectif:** Le but de cette étude était d'identifier les facteurs de mauvais pronostic après une résection hépatique d'un CHC sur foie non-cirrhotique, ainsi que d'analyser la morbi-mortalité post-opératoire spécifique.

**Méthodes:** Une analyse uni et multivariée des facteurs pronostiques ont été réalisées rétrospectivement, chez 36 patients consécutifs ayant eu une résection hépatique pour CHC sur foie non-cirrhotique, entre 2001 et 2010 au CHRU de Tours.

**Résultats:** La mortalité post-opératoire était de 2/36 patients (5,5%). La morbidité était de 47%, souvent de faible grade (30% grade I ou II). La survie globale à 1,3 et 5 ans était successivement de 87,8%, 59,2% et 40,9%. Le taux de récurrence était de 70% (24/34 patients) dans un délai de 18,9 mois en moyenne. Les récurrences étaient d'emblée métastatiques chez 11 patients (45,8%). En analyse multivariée, nous n'avons pas retrouvé des facteurs de mauvais pronostic significatifs sur la survie globale, par contre, le degré de différenciation du CHC ainsi que l'importance de l'hépatosidérose du foie juxta-tumoral étaient significatifs sur la survie sans récurrence.

**Conclusions:** Dans notre étude, les caractéristiques démographiques, étiologiques et diagnostiques sont comparables à celles de la littérature.

La morbi-mortalité est faible autorisant des résections hépatiques majeures. Le taux de récurrence important incite à évaluer la place des traitements néo-adjuvants et adjuvants, ciblant les patients présentant des facteurs de mauvais pronostic. Dans notre étude, ces facteurs étaient: le degré de différenciation et de l'hépatosidérose. Ce dernier doit être confirmé par d'autres études.

---

**Jury:**

PRESIDENT DU JURY:

**Monsieur le Professeur Loïc de la LANDE de CALAN**  
**Monsieur le Professeur Noël HUTEN**  
**Monsieur le Professeur Ephrem SALAME**  
**Monsieur le Docteur Zine Abidine BENCHELLAL**  
**Monsieur le Docteur Pascal BOURLIER**

**Mots clés:** CHC sur foie non-cirrhotique, fibrose hépatique, résection hépatique, hépatosidérose.