

## Carcinome hépatocellulaire dans l'Ouest Algérien : profil épidémiologiques et clinico-pathologiques

### *Hepatocellular carcinoma in western Algeria: epidemiological and clinicopathological profile*

N. Harir (1), S. Zeggai (1)\*, A. Tou (2), Dj. Yekoru (3)

(1) Laboratoire de Microbiologie Moléculaire, Proteomics et Santé, Département de Biologie, Université Djillali Liabes-Sidi Bel Abbès Algérie

(2) Département de pathologie, Centre Hospitalier Universitaire-Sidi Bel Abbès Algérie

(3) Département d'oncologie, Centre Hospitalier Universitaire-Sidi Bel Abbès Algérie

#### Résumé

Le carcinome hépatocellulaire est le cancer primitif le plus fréquent du foie. Son pronostic est très sévère. Les objectifs de ce travail étaient de dresser le profil épidémiologique, clinico-pathologique pour le carcinome hépatocellulaire dans la région de Sidi Bel Abbès (Ouest d'Algérie). Pour ce faire, nous avons réalisé une étude épidémiologique rétrospective de 2005 à 2014 en incluant 56 cas de carcinome hépatocellulaire diagnostiqués et suivis au sein des services de gastro-entérologie et d'oncologie du centre hospitalo-universitaire Abdelkader Hassani de Sidi Bel Abbès. L'âge moyen de nos patients était de 62,35 ans, la fréquence maximale est représentée avec 32,14 % (n=18/56) par la tranche d'âge [61-70 ans] et une prédominance masculine a été observée (sex-ratio : 1,32). Le foie était le plus souvent cirrhotique (62,5%) (n=35/56) et le rôle des virus des hépatites B et C, et de l'alcool était prépondérant 37,50% (n=12/32); 18,75% (n=6/32). L'hépatomégalie, l'ascite et la douleur de l'hypochondre droit étaient les signes cliniques les plus fréquents représentant respectivement 87,50% (n=49/56); 67,85% (n=38/56); 78,57% (n=44/56) et la localisation tumorale était le plus souvent bilobiale. Pour une meilleure compréhension des mécanismes d'hépatocarcinogénèse, d'autres études sont nécessaires.

**Mots-clés :** carcinome hépatocellulaire, profil épidémiologie, clinico-pathologique, Ouest Algérien

#### Abstract

Hepatocellular carcinoma is the most frequent primary liver cancer. Its prognosis is very severe. The objectives of this study were to establish the epidemiological profile, clinico-pathological for hepatocellular carcinoma in the region of Sidi Bel Abbès (west of Algeria). To do so, we conducted a retrospective epidemiological study of 2005 to 2014 including 56 cases of hepatocellular carcinoma diagnosed and monitored in gastroenterology and oncology services of the university hospital Abdelkader Hassani Sidi Bel Abbès. The average age of our patients was 62.35 years, the maximum frequency is represented with 32.14% (n= 18/56) in the age group [61-70 years] and a male predominance was observed (sex-ratio: 1, 32). The liver was cirrhotic (62.5%) (n=35/56) and most often the role of hepatitis B and C, and alcohol were predominant (37.50% (n=12/32); 18.75%(n=6/32)). The hepatomegaly, ascites and right upper quadrant pain were the most frequent clinical represent 87.50% (n=49/56); 67.85% (n=38/56); 78.57% (n=44/56) respectively and tumor location was most often bilobiale. For a better understanding of hepatocellular carcinogenesis mechanisms, further studies are needed.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, epidemiology profile, clinicopathological, West Algeria

## Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la tumeur maligne primitive du foie la plus fréquente (représentant 90 à 95% de l'ensemble de ces tumeurs chez l'adulte) et l'un des cancers les plus répandus dans le monde (avec un peu plus de 5% de l'ensemble des cancers), de distribution géographique très variable [1]. Il s'agit respectivement du 7<sup>ème</sup> et du 9<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme et la femme et représente l'affection maligne la plus fréquente dans plusieurs régions d'Afrique et d'Asie [1]. En effet, 80% des patients porteurs de CHC sont originaires des pays en voie du développement [2]. L'incidence mondiale de la tumeur est estimée entre 250 000 et 1 million de cas par an, variant entre 1 et 5 cas pour 100 000 habitants par an en Europe du Nord et en Amérique du Nord et 20 à 150 cas pour 100 000 en Afrique Noire et en Asie du Sud-Est [3]. Plusieurs études épidémiologiques, cliniques et expérimentales ont depuis longtemps établi un lien étroit entre l'infection par le virus de l'hépatite B et le carcinome hépatocellulaire [4]. Cette infection virale sévit de façon endémique, avec une prévalence supérieure à 8% [5]. Des études plus récentes ont montré le rôle étiologique potentiel du virus de l'hépatite C dans le développement du cancer primitif du foie. Cependant, d'autres facteurs non viraux peuvent potentiellement interagir entre eux ou avec ces facteurs viraux, probablement avec une importance variable d'une région à une autre [6,7]. Plusieurs arguments suggèrent que la cirrhose, qu'elle qu'en soit l'étiologie, est un facteur de risque majeur pour l'apparition du CHC. Ces dernières années ont été marquées par le développement des techniques d'imagerie médicale, contribuant à faciliter le diagnostic du CHC, et par la diversification des moyens thérapeutiques amenant à une évolution des stratégies diagnostiques et thérapeutiques [8,9]. Malgré ces avancées, le CHC reste une complication redoutable de la cirrhose associée à une lourde mortalité. Les données épidémiologiques du cancer du foie restent incomplètes en Algérie. Le but de ce travail était de décrire le profil épidémiologique et les caractéristiques clinico-pathologiques du carcinome hépatocellulaire dans la région de Sidi Bel Abbès (Ouest d'Algérie).

## Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur les cas de carcinomes hépatocellulaires ayant été suivis au sein des services de gastro-entérologie et d'oncologie du centre hospitalo-universitaire Abdelkader Hassani de Sidi Bel Abbès entre Janvier 2005 et

Décembre 2014. Ont été inclus les patients suspects de tumeur hépatique et ayant bénéficié d'une exploration échographique, d'un dosage du taux d'alphafoetoprotéine, d'une recherche sérologique de hépatite B (AgHBs) et C (Ac antiVHC), et d'un examen histologique hépatique. Le diagnostic était basé sur un taux élevé de l'alphafoetoprotéine (>500 ng/mL), sur les caractères échographiques des tumeurs et sur la preuve histologique de CHC. Les critères d'inclusion pour la cirrhose étaient l'histologie (biopsie hépatique) et/ou échographie.

Le recueil des données a été effectué à partir des dossiers médicaux. Les patients dont les dossiers ont été jugés exploitables ont été retenus, soit un total de 56 patients dont la consommation du tabac variant entre 4 et 57 paquets / année pour les fumeurs et la consommation d'alcool était occasionnelle.

Les variables étudiées étaient : l'âge, le sexe, le siège de la tumeur, la symptomatologie révélatrice, le stade tumoral selon la classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), la présence des facteurs de risques. Le traitement statistique et l'analyse des données ont été réalisés à l'aide du logiciel SPSS, version 20.0.

## Résultats

La courbe de l'évolution annuelle des cas de carcinomes hépatocellulaires recensés sur les 10 années de notre étude montre une variation d'année en année avec les taux les plus bas en 2005 et 2006 respectivement, 5,35% (n=3) et 3,57% des cas (n=2) sur le total de 56 patients et un pic en 2007 avec 14,28 % des cas (n=8/56) (Figure 1).

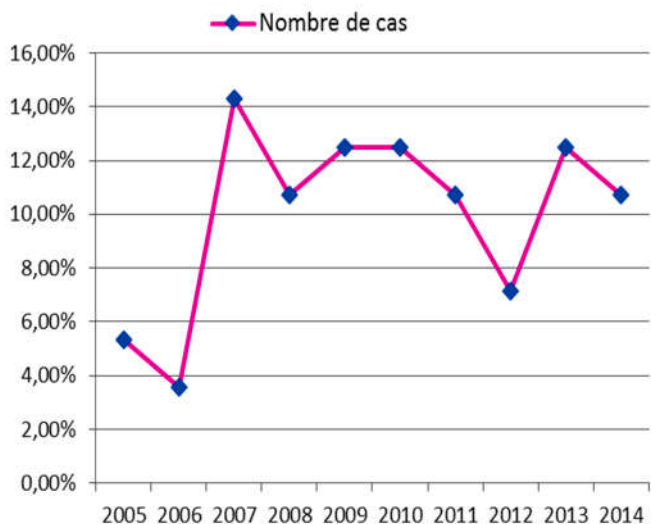


Figure 1. Répartition des cas selon l'année du diagnostic (n = 56).

L'âge médian de survenue du carcinome hépatocellulaire dans notre population d'étude était de 63 ans et l'âge moyen de survenue était de 62,35 ans. Le plus jeune patient avait 31 ans et le patient le plus âgé avait 87 ans.

La tranche d'âge qui comptait le plus grand nombre de patients est [61-70 ans] avec un taux de 32,14% des cas (n=18/56), suivie par la tranche [71-80 ans] avec un taux de 25%, (n=14/56) et la tranche [51-60 ans] avec 17,86 % des cas (n=10/56). Les patients jeunes âgés de moins de 40 ans représentaient 7,14% des cas (n=4/56) (Figure 2).

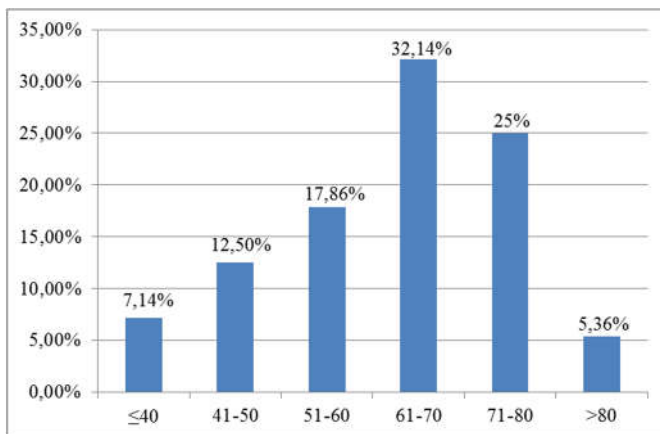


Figure 2. Répartition des cas selon l'âge des patients inclus (n = 56).

Notre population d'étude était caractérisée par une prédominance masculine avec 32 hommes soit 57% et 24 femmes soit 43%, et un sex-ratio de 1,32.

Aucun facteur de risque n'avait été déclaré pour 42,86 % des cas (n=24/56). Un taux de 37,50% (n= 12/32) avait été déclarés positif pour l'hépatite B ou C ; 37,50 % (12/32) d'entre eux étaient fumeurs ; 18,75% (n=6/32) d'entre eux avaient signalé une consommation d'alcool et 6,25% (n=2/32) d'entre eux étaient diabétiques. 62,5% (n=35/56) des patients avaient un carcinome hépatocellulaire sur foie cirrhotique alors que 7,14% (n=4/56) avaient un foie non cirrhotique (Tableau I).

Tableau I. Répartition des cas selon l'âge des patients inclus (n = 56).

Facteurs de risques	Nombre (%)
Hépatite B ou C	12 (37,50)
Diabète	2 (6,25)
Alcool	6 (18,75)
Tabac	12 (37,5)
Cirrhose	35 (62,5)
Aucun	24 (42,85)

Tableau II. Répartition des cas selon les signes clinico-biologiques et radiologiques (n = 56).

Caractéristique du CHC	Nombre (%)
Douleur de l'hypochondre droit	38 (67,85)
Découverte fortuite	5 (8,92)
Hépatomégalie	49 (87,50)
Ascite	44 (78,57)
Altération de l'état général	35 (62,5)
Ictère	21 (37,50)
Syndrome d'hypertension portale	9 (16,07)
Alpha fœtoprotéine élevée	20 (62,5)
<b>Imagerie</b>	
Echographie abdominale	50 (89,28)
Tomodensitométrie	43 (76,78)
Imagerie par résonance magnétique	3 (5,35)

Le carcinome hépatocellulaire était découvert de manière fortuite dans 8,93% des cas (n=5/56). Le plus souvent, il se manifestait par des symptômes cliniques, ce qui prouve un diagnostic tardif. L'hépatomégalie a été le signe le plus retrouvé chez les patients avec 87,50% des cas (n=49/56), suivie de l'ascite avec 78,57% des cas (n=44/56), puis la douleur de l'hypochondre droit avec 67,85% des cas (n=38/56), ensuite l'altération de l'état général et l'ictère avec respectivement, 62,5 % (n=35/56) et 37,50% (n=21/56), suivies du syndrome d'hypertension portale avec 16,07% (n=9/56) des cas (Tableau II).

L'AFP a été dosée chez 32 patients (55,17%). Elle variait de 1 à 3456 ng/mL. L'AFP était normale (taux inférieur à 10 ng/mL) chez 12 patients (37,5%). Elle était élevée à un taux compris entre 10 et 500 ng/mL dans 17 cas (53,2%) et s'élevait à plus de 500 ng/mL chez 3 patients (9,3%).

Tableau III. Différents aspects hépatiques observés à l'échographie (n = 50).

Paramètres hépatiques	Nombre (%)
<b>Taille</b>	
Normale	01 (2%)
Hépatomégalie	49 (98%)
<b>Parenchyme</b>	
Homogène	01 (2%)
Hétérogène	49 (98%)
<b>Nombre de tumeur</b>	
Unique	19 (38%)
Multiple	29 (58%)
Diffuse	2 (4%)
<b>Taille de la tumeur</b>	
<3	26 (52%)
3-5	16 (32%)
>5	8 (16%)

Une échographie abdominale a été réalisée chez tous les patients et a montré un ou plusieurs nodules hépatiques dans 89,28% des cas (n=50/56). Une tomodesitométrie (TDM) abdominale et IRM ont été réalisées pour 76,78% (n=43/56), 5,35% (n=3/56) de l'ensemble des patients. Les différents aspects hépatiques observés à l'échographie sont représentés dans le tableau III.

Selon le stade BCLC, le stade précoce (A) était retrouvé dans 10,72% des cas (n=6/56), le stade intermédiaire (B) dans 14,28% des cas (n=8/56), le stade avancé (C) dans 48,22% des cas (n=27/56) et le stade terminal (D) dans 26,78% des cas (n=15/56) (Tableau IV).

**Tableau IV.** Classifications BCLC (n = 56).

Classification BCLC	N (%)
Stade précoce (A)	6 (10,72)
Stade intermédiaire (B)	8 (14,28)
Stade avancé (C)	27 (48,22)
Stade terminal (D)	15 (26,78)

## Discussion

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur très fréquente représentant 5 % de tous les cancers dans le monde (80% des cas étant situés dans les pays en voie du développement). L'incidence mondiale est estimée à un million de nouveaux cas par an et le nombre de décès annuel à 500 000 [10]. Deux faits épidémiologiques le caractérisent : il survient habituellement sur une maladie de foie préexistante et la cause de cette maladie du foie est variable en fonction de la zone géographique. En Algérie, il n'existe pas de chiffre de fréquence concernant le CHC. Son incidence est couplée à celle des cancers des voies biliaires. Selon les données du registre des tumeurs d'Alger de l'année 2007 [11], l'incidence annuelle standardisée est de 2,4 pour l'homme et 1,3 pour la femme/100000 habitants.

Notre étude de type rétrospective a consisté en l'analyse des données épidémiologiques, clinico-pathologiques du carcinome hépatocellulaire des adultes sur une période de 10 ans au niveau des services de gastro-entérologie et d'oncologie du centre hospitalo-universitaire Abdelkader Hassani de la région de Sidi Bel Abbès (Ouest d'Algérie).

Le sexe masculin était significativement plus touché que le sexe féminin, avec un sex-ratio de 1.32. Ce résultat semble être en concordance avec ceux d'une étude réalisée au Burkina Faso par Nikiéma *et al.*, dans

laquelle une prédominance masculine avait aussi été observée [12]. De même, une étude réalisée dans la région du golfe (Bahreïn, Koweït, Qatar, Arabie Saoudite, Oman et Émirats Arabes Unis) a révélé une prédominance masculine avec un sex-ratio (3:1 en faveur des hommes)[13] plus élevé que celui noté dans notre étude. Ceci pourrait être lié à l'exposition prolongée de l'homme au virus de l'hépatite B [14].

L'âge de survenue du carcinome hépatocellulaire est plus jeune dans les zones à hautes incidences [15]. En effet, dans notre étude l'âge moyen est de 62,35 ans, ce qui rejoint selon la littérature l'âge des zones où l'incidence est faible du carcinome hépatocellulaire [16].

La présence de signes cliniques témoigne le plus souvent d'un stade évolué de CHC [17], les signes les plus fréquemment rencontrés sont l'altération de l'état général, l'hépatomégalie et l'ascite [17]. Ainsi dans notre série on trouve une altération de l'état générale (62,5%), une hépatomégalie (87,5%) et une ascite (78,57%).

L'alpha-foetoprotéine est une protéine qui est présente chez le fœtus et qui augmente en cas de différenciation cellulaire (en particulier lors de certains cancers). Elle a été positive dans 62,5% (n=20/32) dans notre série et se rapproche de celle de Diarra *et al.* (82,5%) [14], mais inférieure à celle rapportée par Ada *et al.* (94%) [18]. Cependant, il y avait peu d'intérêt clinique de ce marqueur qui pourrait être abandonné et permettaient une exploration échographique et /ou un examen histologique hépatique. La sensibilité est faible, car la concentration sérique est directement corrélée à la masse tumorale : ainsi il est rare qu'une augmentation isolée de l'AFP sans anomalie visible à l'échographie, fasse découvrir un CHC (80% des petits CHC ne s'accompagnent pas d'une augmentation de la concentration sérique de l'AFP [19]). La spécificité est également faible : une augmentation de la concentration sérique de l'AFP, habituellement modérée et souvent fluctuante, peut se rencontrer en cas de maladie active du foie, comme une poussée d'hépatite chronique virale.

62,5 % des patients (n=35/56) étaient touchés aux deux lobes. Nos résultats sont supérieurs de ceux de Even *et al* [20] qui a rapporté seulement 37% des cas dans sa série d'étude.

Dans notre étude, 7,14% des cas (n=4/56) de CHC survenaient sur foie sain prouvé histologiquement. La fréquence du CHC sur foie non cirrhotique, incluant foie sain et hépatite chronique, varie de 5 à 20% selon les séries Européennes [21], mais la preuve histologique est rarement rapportée. Le carcinome hépatocellulaire sur foie sain à la particularité d'être découverte

à un stade plus tardif. Ce retard diagnostique est dû en partie à l'absence de signe spécifique. Cependant, Nos résultats montrent un taux de carcinome hépatocellulaire sur foie cirrhotique (62,5 %) plus faible que celui révélé par Bruel qui a déclaré que le cancer du foie survenait dans 80% à 90% des cas sur un foie cirrhotique [22]. Il est possible que ce faible taux dans notre étude soit lié au grand pourcentage de cas non mentionnés.

Les hépatites virale B et C sont connues comme représentant un risque de survenue du CHC estimé respectivement de 50 à 80% et de 10 à 25% dans le monde. Dans les pays en voie de développement le principal risque est constitué par le VHB, tandis qu'aux USA et en Europe occidentale, les principaux facteurs de risque sont constitués par la consommation excessive d'alcool et l'infection par le virus de l'hépatite C [23,24]. D'autres facteurs de risque sont connus notamment le diabète, l'obésité, l'hémochromatose génétique aux USA et l'aflatoxine en Afrique surtout dans les régions où l'on consomme beaucoup d'arachides. L'aflatoxine est responsable de 5 à 25% des cas de cancers du foie [25]. Le rôle carcinogène du tabac reste encore controversé car peu d'études ont montré une association du tabac au CHC et d'autres n'en ont trouvée aucune [26]. Dans notre étude, le facteur de risque le plus fréquemment observé était l'hépatite virale B et C (37,5%) (n=12/32) suivie par le Tabagisme chez 37,5% des cas.

## Conclusion

Il ressort de cette étude que la survenue du carcinome hépatocellulaire dans la région de Sidi Bel Abbès apparaît liée à l'existence d'une cirrhose, au sexe masculin, et à un âge supérieur à 60 ans, qui pourraient donc constituer des critères de sélection pour un dépistage ciblé.

## Références

- Semella D, Hei M. Carcinome hépatocellulaire: dépistage, diagnostic et traitement. *Forum Med Suisse* 2008 ; 8(22): 404-8.
- Noah D, Nko'ayissi G, Ankouane Andoulo F, et al. Présentation clinique, biologique et facteurs de risque du Carcinome hépatocellulaire : une étude Cas-Témoins à Yaoundé au Cameroun. *Rev Méd Pharm* 2014; 4(2).
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1994; 54: 594-606.
- Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 6: 1942-56.
- Machiels JP. Quand est-il utile de doser un marqueur tumoral ? Correspondance, université Catholique de Louvain. *Louvain medical* 2006; 125(5): 140-3.
- Ikeda K, Saitoh S, Koida I, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis : a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18: 47-53.
- Okuda K. Hepatocellular carcinoma : recent progress. *Hepatology* 1992; 15: 948-63.
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30.
- Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
- Llovet JM, Beaugrand M. Hepatocellular Carcinoma : Present Status And Future Prospects. *J Hepatol* 2003; 38: S136-S149.
- Registre des tumeurs d'Alger, source LNSP 1999-2008.
- Nikiéma Z, Sawadogo A, Kyelem CG, et al. Carcinomes hépatocellulaires en milieu africain burkinabé: contribution de l'échographie à propos de 58 cas. *Pan Afr Med J* 2010; 7: 10.
- Rasul Ki, Al-AzawiSh, Chandra P, et al. Status of hepatocellular carcinoma in Gulf region. *Chin Clin Oncol* 2013; 2(4): 42.
- Diarra M, Konaté A, Dembélé M, et al. Carcinome hépatocellulaire : aspects épidémiologiques cliniques et évolutifs. *Méd Afr Noire* 2006; 53(1): 23-7.
- Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010; 30(1): 3-16.
- El-serag HB, Rudolph L. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132(7): 2557-76.
- Deugnier Y, Duvauferrier R, Guyader D, et al. Carcinome hépatocellulaire : épidémiologie, physiopathologie, pathologie, expression et diagnostic. *EM-C* 1990;7-083-A10.
- Ada A, Djibrillou M, Soly I. Intérêt du dosage de l'alpha-foetoprotéine plasmatique dans deux hépatopathies fréquentes en Afrique Noire: Cirrhose et carcinome hépatocellulaire. *Méd Afr Noire* 1998; 45(7): 464-6.
- Beaugrand M. Dépistage du carcinome hépatocellulaire sur cirrhose. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: 382-94.
- Even C, Launoy G, Collet T, et al. Épidémiologie du carcinome hépatocellulaire dans le département du Calvados. *Gastroentérol Clin Biol* 1997; 21: 450-8.
- Giannini EG, Marengo S, Bruzzone L, et al. Hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis in Italy. *Dig Liver Dis* 2012; 45: 164-9.
- Bruel JM. Imagerie des nodules sur cirrhose : quels nodules, quelle imagerie, quelle conduite? *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: 97-100.
- Block TM, Mehta AS, Fimmel CJ, et al. Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2003; 22: 5093-107.
- Anthony PP. Hepatocellular carcinoma: An overview. *Histopathology* 2001; 39: 109-18.
- WHO. Burden: Mortality, morbidity and risk factors. Geneva 2011.
- Chuang SC, Lee YC, Hashibe M, et al. Interaction between cigarette smoking and hepatitis B and C virus infection on the risk of liver cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1261-8.