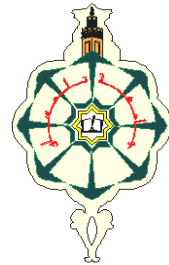
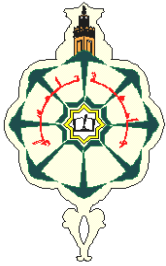


République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique  
**UNIVERSITE ABOUBAKR BELKAÏD - TLEMCEM**  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de  
l'Univers

**Département d'Ecologie et Environnement**

*Laboratoire de recherche*

Valorisation des Actions de l'Homme pour la Protection de  
l'Environnement et  
Application en Santé Publique



**Mémoire**

Présenté par  
**NOUALI Abir**

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme De Master**

En génétique des populations

**Thème**

**Caractérisation des populations de Tlemcen par  
carcinome hépatocellulaire étude comparative dans  
le bassin méditerranéen**

Soutenu le 10/ 07/2021, devant le jury composé de :

Examineur Moussouni Abdelatif	Maître de recherche CNRPAH	Université de Tlemcen
Examineur Sidi yakhlef Adel	M.C.A	Université de Tlemcen
Encadreur BELKHATIR Amel,	Professeur	Université de Tlemcen
Co-encadreur BOUAZZA Hayat	M.A.A	Université de Tlemcen

Année Universitaire : 2020 – 2021

## Remerciements

Ce mémoire a été rendu possible grâce à l'aide de plusieurs personnes à qui je tiens à exprimer ma gratitude.

Je voudrais dans un premier temps remercier, Mme **AOUAR Amaria** professeur à la faculté SNV-STU de l'université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, pour m'avoir donné la possibilité d'étudier la science et pour la qualité de ma formation.

Je remercie également mon Encadreur **BELKHATIR Amel** pour l'aide qu'elle m'a portée ,et son encouragement à parfaire le travail.

Je tiens à remercier mon Co -Encadreur **BOUAZZA Hayet**, Ses qualités pédagogiques extraordinaires m'ont permis de profiter de lui connaissances et contribué au développement de mon travail à travers eux sans négliger ses conseils avisés et ses critiques constructives.

Je remercie également Mme **CHABNI Nafissa** pour sa patience et pour m'avoir aidé à prendre des données du RCT.

Je remercie mes collègues de la promo « Master Génétique et Dynamique des Populations »

## Dédicaces

Je remercie Allah, Le très miséricordieux de m'avoir donnée la force  
de mener à bien ce travail.

A la femme qui souffrent sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit mon âmes exigences  
et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse  
mon adorable mère « Nacira ».

A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie ma réussite et tout mon respect  
Mon père «Mustapha ».

A mes très chères frères « Oussama » et « Abdelillah » qui n'ont pas cessée de me conseiller,  
encourager et soutenir tout au long de mes études.

Que dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A mon petite frère « Adem » qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur  
pour toute la famille

A ma famille, mes proches et à ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité .

A tous mes amis qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.

A tous ceux que j'aime.

## Liste des abréviations :

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

ARN : Acide Ribonucléique.

CHC : Carcinome Hépatocellulaire.

CTNNB1 : Caténine (Protéine Associée à la cadhérine), Bêta.

Echo : Echographie.

FDG : Fluorodésoxyglucose.

ICD : International Classification of Diseases.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

NAFLD : Non alcoholicFattyLiverDisease.

NASH : Non AlcoholicsteatoHepatitis.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PBH : Ponction Biopsie Hépatique.

RCT : Registre des Cancers de Tlemcen.

STAT3 : Transducteur de signal et activateur de transcription 3.

TDM : Tomodensitométrie.

TERT : Transcriptase inversede la télomérase.

VHB : Virus de L'HépatieB .

VHC : Virus de L'Hépatite C .

.

## Liste des figures :

Figure1 : Répartition des cas et des décès par zone mondiale en 2020 pour les deux sexes.

Figure2 : Répartition des cas et des décès pour les 10 cancers les plus courantes pour les deux sexes.

Figure3 : Anatomie et vascularisation du foie.

Figure 4 : Taux d'incidence standardisé du cancer du foie dans le monde .

Figure 5 : Proportion de malades avec CHC en relation à une infection par le VHC.

Figure 6 : Ratios de CHC en relation avec la consommation d'alcool et l'infection  
Par le VHB et le VHC.

Figure 7 : Evolution de la NAFLD vers le CHC .

Figure 8 : Stratégie de dépistage du carcinome hépatocellulaire.

Figure 9 : Concepts thérapeutiques du carcinome hépatocellulaire .

Figure 10 : Mécanisme de transformation maligne en CHC .

Figure 11 : La classification moléculaire des CHC.

Figure 12 : Localisation géographique de la wilaya de Tlemcen.

Figure 13 : Fréquence du carcinome hépatocellulaire en fonction de sexe.

Figure 14 : Nombre de cas du carcinome hépatocellulaire par tranche d'âge.

Figure 15 : Répartition de la fréquence de carcinome hépatocellulaire par année et par sexe.

Figure 16 : Répartition de cas de carcinome hépatocellulaire selon le stade.

Figure 17 : Répartition des patients par lieu de résidence.

Figure 18 : Comparaison à l'échelle mondiale du taux d'incidence de carcinome hépatocellulaire à Tlemcen.

Figure 19 : Comparaison à l'échelle du Maghreb du taux d'incidence de carcinome hépatocellulaire à Tlemcen .

Figure 20 : Comparaison à l'échelle méditerranéenne du taux d'incidence de carcinome hépatocellulaire à Tlemcen

Figure 21 : Répartition des cas selon l'âge des patients par carcinome hépatocellulaire.

### **Liste des tableaux :**

Tableau 1 :L'incidence mondiale du CHC.

Tableau 2 :Répartition des cas selon la base de diagnostic .

Tableau 3 : Répartition des cas selon la morphologie de carcinome hépatocellulaire.

## TABLE DES MATERES

Introduction générale	2
<b>Chapitre 1 : synthèse bibliographique</b>	
1- Généralité sur le cancer .....	5
2- Le foie .....	7
2-1- Description anatomique .....	7
2-2- Vascularisation .....	7
2-3-Histologie.....	8
2-4- Les différents types de cancer du foie.....	8
3- Le carcinome hépatocellulaire.....	9
3-1- Définition et historique.....	9
3-2- Epidémiologie du carcinome hépatocellulaire.....	9
4-2-1- Dans le monde.....	9
4-2-2- En Algérie.....	10
3-3- Facteurs de risque .....	11
3-3-1-Cirrhose.....	11
3-3-2-L'âge.....	11
3-3-3-Le sexe masculin.....	11
3-3-4-Le virus de l'hépatite B.....	12
3-3-5-Le virus de l'hépatite C.....	12
3-3-6-L'alcool.....	13
3-3-7-Le tabac.....	14
3-3-8-Les maladies métaboliques.....	14
3-3-9-Aflatoxine.....	15
4-3-Diagnostic.....	16
4-4- Traitement.....	17
4-4-1-L'ablation percutanée.....	18
4-4-2-La transplantation hépatique.....	18
4-4-3-La résection tumorale.....	18
4-4-4-La chimioembolisation.....	19
4-4-5-Sorafénib.....	19
4-Patogenèse et mécanisme moléculaire.....	19
4-1-Altérations génétique somatiques du carcinome hépatocellulaire.....	19
4-1-1-Transformation maligne de l'épatocellulaire adénome.....	22
4-2-Classes moléculaires.....	22
4-2-1-Sous –classes de prolifération.....	22
4-2-2-Classe de non-prolifératio.....	24
<b>Chapitre 2 : matériel et méthodes</b>	
1- Objectif d'étude.....	27
2- Localisation géographique et démographique de la population de Tlemcen.....	27
3- Type d'étude.....	28
4- Recueil des données.....	28
5- Critères d'inclusion.....	28
6- Critères d'exclusion.....	28
7- Analyse statistique .....	28

	<b>Chapitre 3 : Résultats et Interprétation</b>	<b>31</b>
	<b>Chapitre 4 : Discussion</b>	<b>42</b>
<b>Conclusion</b>		<b>45</b>
<b>Référence</b>		<b>47</b>
<b>Annexes</b>		<b>53</b>
<b>Résumé</b>		<b>58</b>



# *Introduction générale*

### Introduction générale

Le cancer est une maladie laborieuse et onéreuse et est considérée comme la maladie de ce siècle , elle constitue la deuxième cause de mortalité en Algérie et dans le monde . Le cancer touche toutes les catégories quels que soient leurs âges ,leurs sexes ou leurs niveaux socioéconomique (**Maamri ,2015**).

Dans de nombreux cas , les causes exactes du cancer sont inconnues , mais il reste clair que c'est le cas est l'action combinée de facteurs environnementaux et génétiques travaillant ensemble pour initiation (modification initiale de l'ADN) ou promotion (prolifération de cellules initiées) du cancer (**Sylvie ,2010**).

Selon l'organisation mondiale de la santé(OMS) ,prés de 25 millions de personnes vivent avec le cancer . En 2012,L'OMS avait une population de 14,1 millions de nouveaux cas sur 8.2 millions de décès signalés la même année , 70% de ces cas ont été signalés dans des pays en développement . Bien que son incidence augmente dans la plupart des régions du monde . dans les régions les plus développées ,l'incidence est toujours la plus élevée. pourtant la mortalité est élevée dans les pays en développement en raison du manque de détection précoce et accès au traitement(**plan national 2015 ,2019**) .

Selon Globocan 2018, le nombre de nouveaux cas 18,8 millions de nouveaux cas durant l'année 2018 avec 9,6 millions de décès affirmés dans la même année (**Ferlay et al.,2019**) .

En Algérie . Au cours des 25 années , une augmentation significative de l'incidence des principaux types des cancers a été observée chez les 2 sexes .De plus , le taux de survie à 5 ans est faible pour les tumeurs sévères en raison de la difficulté d'accès (**Hamdi et al.,2014**).

Parmi les cancers, les plus fréquents c'est Le carcinome hépatocellulaire (CHC) (**Biogee et al.,2008**) . Il se classe au cinquième rang au monde avec une incidence en constante augmentation ( **Boudjemaet al.,2005**) .Il se produit dans 90% des cas avec cirrhose du foie ,qui une véritable condition précancéreuse , dont l'étiologie est représentée par les hépatites B et C dans 80% des cas , l'alcoolisme rarement pour l'hémochromatose ou la cirrhose biliaire primitive , sans parler d'autres facteurs de risque de CHC en association avec une hépatite virale : par exemple l'obésité , le diabète , le tabac et l'aflatoxine B1 (**Taleb et Krati.,2009**).

L'objectif de cette étude est de déterminer le profil épidémiologique du carcinome hépatocellulaire dans la population de tlemcen avec l'étude de la variabilité par rapport aux autres populations nationales et méditerranéennes .

Pour répondre à notre objectif ,un plan de travail est réparti comme suite.

- Le premier chapitre : Une synthèse bibliographique sur le cancer en général , puis le carcinome hépatocellulaire .
- Le deuxième chapitre : Matériel et méthode
- La troisième chapitre : Résultats , Interprétation
- La quatrième chapitre : Discussion

# *Chapitre I*

## *Synthèse bibliographique*

## 1-Généralité sur le cancer

le cancer est une maladie qui ,de par le monde ,pèse énormément tant du point de vue souffrance humaine que du point de vue économie de la santé .Il est une cause majeure de décès dans le monde ,dont plus de 70% surviennent dans les pays à faible revenu intermédiaire (OMS ,2006) .Il est à l'origine de 7,4 millions de décès en 2004,soit 13% de la mortalité mondiale , ce nombre devrait augmenter pour atteindre ,12 millions en 2030 à l'échelle mondiale (OMS ,2009)

La distribution de l'incidence tous cancers et mortalité selon la région du monde pour les deux sexes combinés. la moitié de tous les cas et 58,3 % des cancers les décès devraient se produire en Asie en 2020 (Figure 1), où réside 59,5% de la population mondiale . L'Europe représente 22,8 % du total des cas de cancer et 19,6% des décès par cancer, bien que cela représente 9,7% de la population mondiale, suivi des 20,9% des Amériques d'incidence et 14,2 % de mortalité dans le monde. Contrairement à d'autres régions, la part des décès par cancer en Asie (58,3 %) et l'Afrique (7,2 %) sont supérieures à la part des incidence (49,3 % et 5,7 %, respectivement) en raison de la répartition différente des types de cancer et taux de létalité plus élevés dans ces régions( **Bray et al .,2018**).

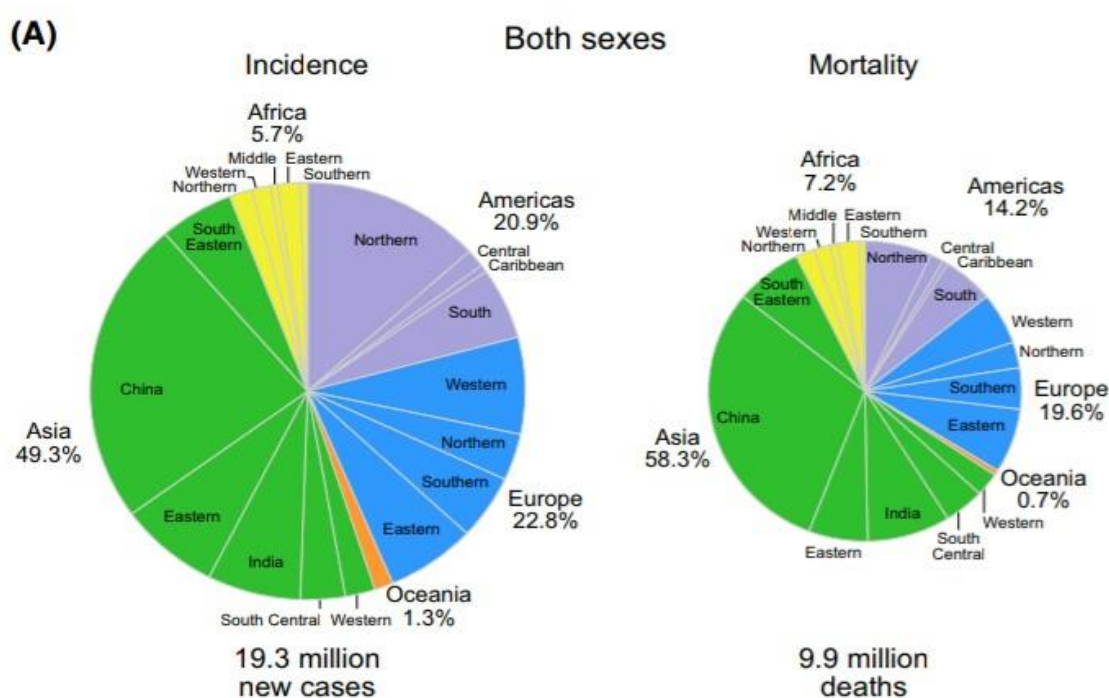


Figure 1 : Répartition des cas et des décès par zone mondiale en 2020 pour les deux sexes, (GLOBOCAN 2020)

Les principaux types de cancer dans le monde pour les deux sexes combinés, les 10 principaux types de cancer représentent plus de 60% des nouveaux cas de cancer diagnostiqués et 70% des décès pour cancer. Le cancer du sein féminin et le cancer le plus souvent diagnostiqué (11,7% du total des cas), suivi de près par le poumon (11,4), le colorectal (10,0%), cancers de la prostate (7,3%) et de l'estomac (5,6%).

Cancer du poumon est la principale cause de décès par cancer (18,0% du total décès par cancer), suivi par colorectal (9,4%), foie (8,3%) ( **Brayetal .,2018**).

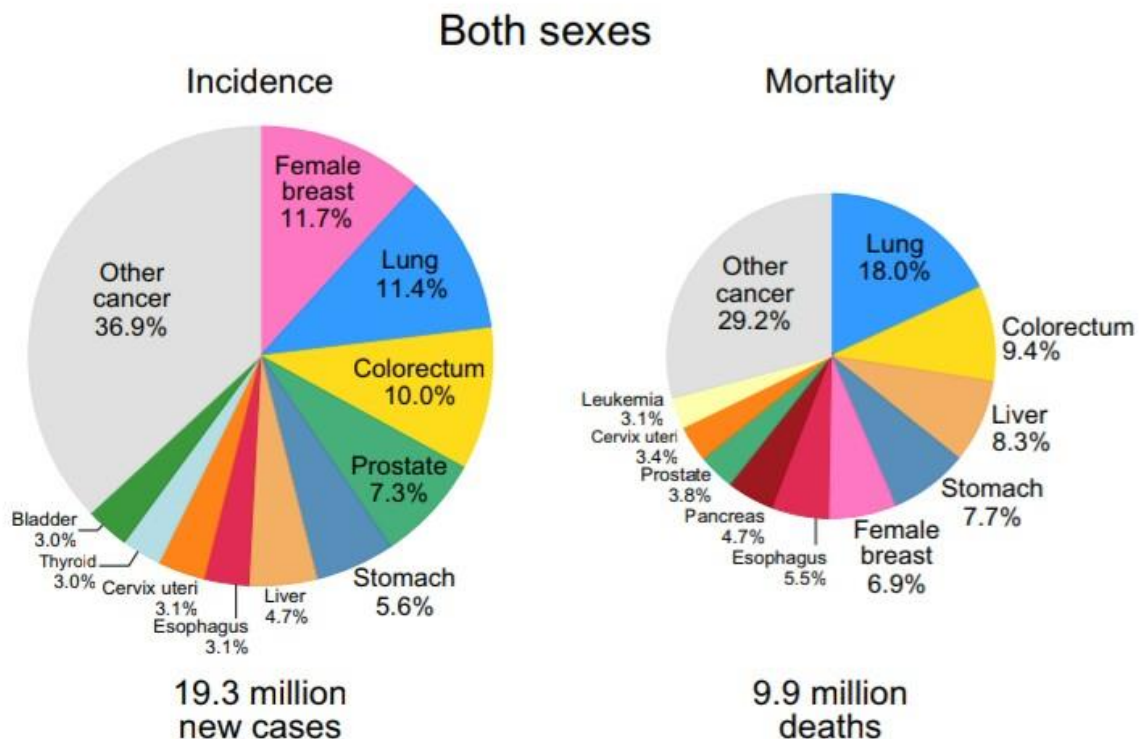


Figure 2 : Répartition des cas et des décès pour les 10 cancers les plus courantes pour les deux sexes (**GLOBOCAN 2020**)

## 2 - Le foie

### 2-1 description anatomique

Le foie est un gros organe abdominal unique et asymétrique ; situé dans l'hypocondre droit . Il se situe dans la loge sous – phrénique droite pour atteindre la partie supérieure du creux épigastrique ou parfois déborder dans l'hypocondre gauche (Lafortune ; et al.,2007) ; Il est divisé en quatre lobes par des septa fibreux(Monge ,2006)

### 2-2 vascularisation

Le foie est un organe à la vascularisation très riche (60% de son poids est lié au sang qu'il contient .

L'apport sanguin hépatique est double : par la veine porte qui draine le territoire splanchnique ( veine splénique ; veine mésentérique supérieure ; et veine mésentérique inférieure ) et fournit 2/3 du volume sanguin hépatique et par l'artère hépatique issue du tronc coelique(stevens et al. ,2004)

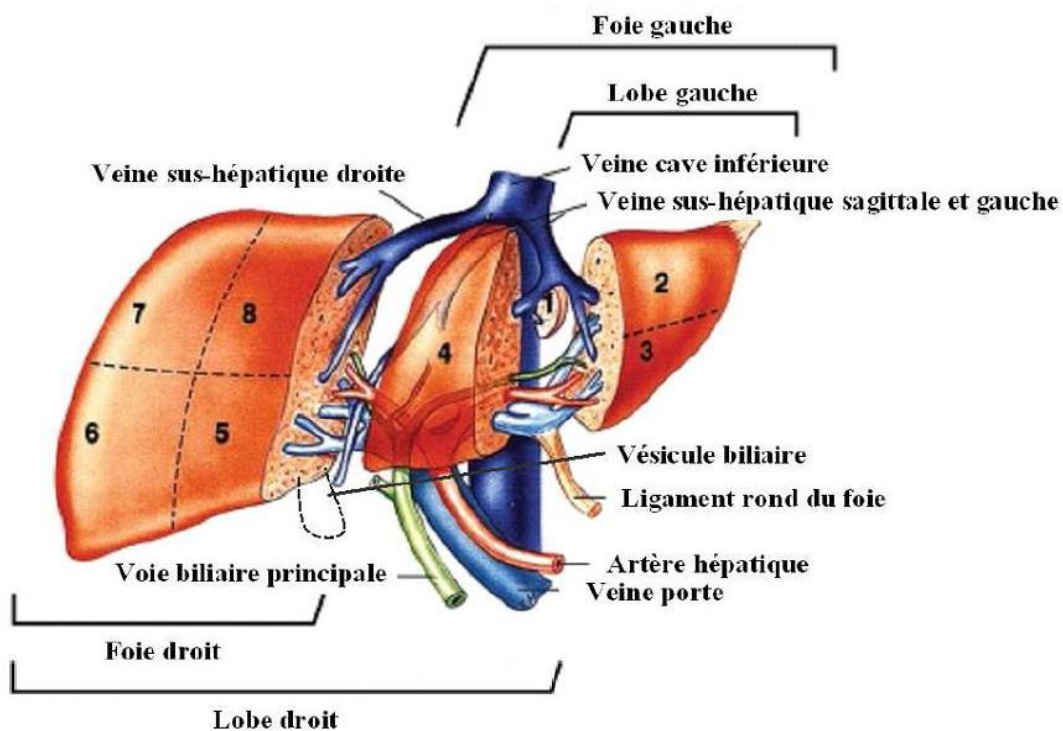


Figure 3: Anatomie et vascularisation du foie (walter et al.,2008)

### 2-3 Histologie

Le foie est composé d'hépatocytes (hépatocytes) couvrant les tissus autour de la courbe sinusoidale. L'unité fonctionnelle du foie est le lobule hépatique. Sa communication avec la plupart des autres parties du corps sont alimentées par son sang double (veineux Veine porte et artère hépatique) avec de nombreux capillaires vers l'intérieur à la fin Foie, 80% des cellules hépatiques sont des hépatocytes, mais il en existe d'autres types Cellules : cellules des voies biliaires ; cellules de Küppfer (macrophages); cellules Endothélium; Cellules Ito (fonctions métaboliques de la vitamine A et des lipides, et Matrice extracellulaire entourant les cellules endothéliales); lymphocytes Hépatocytes avec fonction de régénération, cellules ovales (cellules pluripotentes) Hépatocytes et cellules endothéliales(Lovet et al.,2003).

### 2-4 Les différents types de cancer du foie

La classification internationale des maladies (ICD, International Classification of Diseases) publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) distingue les différents types de tumeurs malignes du foie sur des critères histologiques :

- ✓ Le carcinome hépatocellulaire (CHC) (C22.0) touchant les hépatocytes
- ✓ Le cholangiocarcinome (CCA) (C22.1) touchant les cellules des canaux biliaires intra- hépatiques
- ✓ L'hépatoblastome (C22.2) touchant des cellules embryonnaires du foie
- ✓ L'angiosarcome du foie (C22.3) touchant des cellules des vaisseaux hépatiques
- ✓ Les autres sarcomes du foie (C22.4)
- ✓ Les autres carcinomes du foie précisés (C22.7)
- ✓ Les tumeurs du foie, sans précision (C22.9)
- ✓ Les tumeurs malignes secondaires (métastases) ont été classées dans une catégorie à part (C78.7).

La forme histologique dans la grande majorité des cas de cancer primitif du foie le carcinome hépatocellulaire (environ 85 % des cas) et le cancer des voies biliaires prédominant (environ 15% des cas). Les autres cas de tumeurs hépatiques sont considérés comme rares (**Amon et al.,2005**)



### 3-Le carcinome hépatocellulaire

#### 3-1 Définition et historique

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur maligne du foie qui survient il se développe à partir des hépatocytes et représente 85 à 90 % des tumeurs primitives foie (**El Serag et Rudolph ,2007**) .

Les premiers cas possibles de CHC ont été décrits au début du 20ème siècle, en 1901 par Eggel, un médecin allemand qui a examiné une série de vingt "tumeurs" foie » identifié dans la littérature. Différentes classifications ont développé successivement, séparant initialement les tumeurs malignes et bénignes, puis diverses tumeurs primitives du foie. Seulement en 1976 que l'IASL a proposé le terme carcinome hépatocellulaire et carcinome biliaire, termes encore utilisé aujourd'hui puis déterminé par la classification japonais, principalement basé sur l'aspect anatomopathologique, mais également sur l'évolution du profil tumoral. Arrivée d'une dose alfafoetoprotéine en 1963 et échographie actuelle dépistage dans les pays asiatiques dans les années 1970, pratique adoptée par continué dans les pays occidentaux, a révélé un grand nombre de CHC et donc une meilleure connaissance de cette maladie(**Cottoneet al.,1994**).

#### 3-2 Epidémiologie du carcinome hépatocellulaire

##### 3-2-1 Dans le monde

A l'échelle mondiale , l'épidémiologie du CHC est très contrastée (Figure 5) , à cause de grande variabilité dans la distribution géographiques de ses facteurs étiologiques , En particulier , des taux d'incidence sont observés particulièrement élevé dans les zones d'endémie pour les infections à hépatite virale en particulier l'Asie et l'Afrique subsaharienne ,qui ont une incidence élevée de infectios à VHB et exposition aux aflatoxines ( **Bray etal .,2018**).

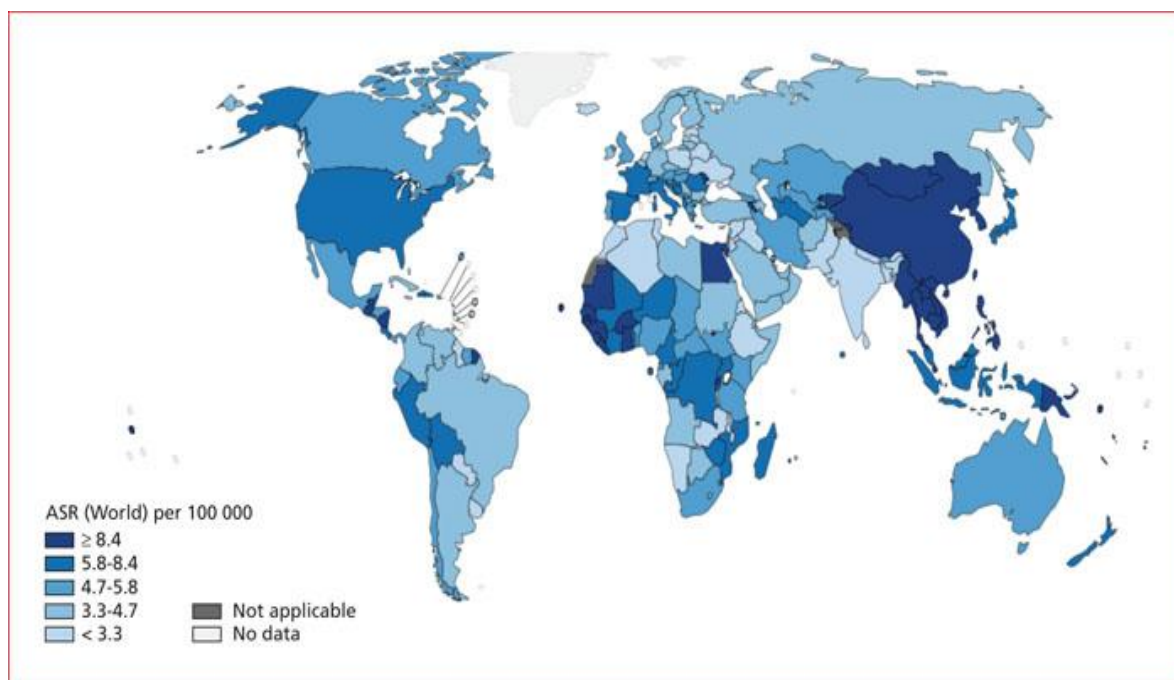


Figure 4 : Taux d'incidence standardisé du cancer du foie dans le monde

(Globcan, 2018).

Les taux d'incidence et de mortalité sont à peu près équivalents . En 2018, le taux d'incidence mondial estimé du cancer du foie pour 100 000 personnes - années était de 9,3 alors que le taux de mortalité correspondant était 8,5 (McGlynet al.,2021).

La Mongolie a l'incidence la plus élevée de cancer du foie à 93,7 pour 100 000 , mais la Chine a le plus grand nombre de cas , attribuables à la fois à un taux élevé (18,3 pour 100 000) et au plus grand nombre de cas au monde (McGlynet al.,2021).

En Europe du Nord et en Amérique du Nord et 20 à 150 cas pour 100 000 , la prévalence est actuellement en augmentation en Occident et au Japon , en rapport avec l'augmentation des taux d'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) (Girard et Mornex.,2011) .

En France , Le nombre de nouveaux cas de CHC est passé 1500 à 5000 cas par an en 20 ans. L'alcool est responsable de 60% de tous les CHC dans les 10 dernières années (Llovetetal.,2003).

### 3-2-2 En Algérie

Il n'existe pas de chiffre de fréquence concernant le CHC ,Son incidence est couplée à celle des voies biliaires selon les données de registre des tumeurs d'alger de l'année 2007(Registre

des tumeurs d'Alger, 1999-2008), L'incidence annuelle standardisée est de 2,4 pour 100 000 l'homme et 1,3 pour 100 000 femme (Nikième et al., 2010).

### 3-3 Facteurs de risque

L'étude des variations géographiques de l'incidence du CHC, grâce aux registres de cancers et aux observations cliniques, a permis, durant la deuxième moitié du vingtième siècle, de mettre en relief plusieurs facteurs de risque, les principaux sont (Noah et al., 2014)

#### 3-3-1 Cirrhose

Le CHC se développe principalement dans le foie cirrhotique. Cirrhose de toute étiologie peut se compliquer de CHC, mais le risque est plus élevé chez les patients de hépatite virale chronique. Réplication virale active et inflammation active chronique conduisant à une cirrhose du foie sont les principaux facteurs de risque à long terme du CHC (Pham, 2019). Pendant la cirrhose, la synthèse de l'ADN est accélérée dans les nodules régénératifs et ainsi les réarrangements de séquences d'ADN dans les chromosomes sont plus fréquents (Tiribelli, 1989).

#### 3-3-2 L'âge

Le vieillissement est un facteur de risque majeur de cirrhose et de CHC. Taux d'incidence augmente avec l'âge, culminant avant de chuter. Répartition par âge des patients des CHC varie selon la région et le pays. Le CHC est rarement diagnostiqué plus tôt à l'âge de 40 à 50 ans (Pham, 2019).

#### 3-3-3 Le sexe masculin

Dans toutes les régions du monde, les hommes sont plus susceptibles que les femmes de développer un CHC. Il est au cinquième rang en termes d'incidence chez les hommes et est la deuxième cause de décès lié au cancer dans le monde. En revanche, chez les femmes, il est le septième cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la sixième cause de décès par cancer (Jemal et al., 2011). La raison des différences entre les sexes dans les taux d'incidence du CHC n'est pas bien comprise. Les hormones sexuelles semblent être un facteur de risque majeur pour le CHC. Différences entre les hormones sexuelles les stéroïdes, l'épigénétique et la réponse immunitaire peuvent contribuer à des niveaux plus élevés chez les hommes. La testostérone est un régulateur stimulant positivement le cycle cellulaire des hépatocytes, ce

qui accélère la carcinogenèse du foie. Inversement, l'estradiol réduit l'activation du cycle cellulaire, ce qui en fait un facteur protecteur et cela explique pourquoi l'âge du diagnostic est plus élevé chez les femmes(Pham,2019).

### 3-3-4 Le virus de l'hépatite B (VHB)

A ce jour ,on estime qu'environ 350 millions de personnes sont chroniquement infecté par le VHB (Merle,2005) .Le risque de développer un CHC dans ces les individus est 5 à 15 fois plus élevé que les individus non infectés (El serag et Rudolph.,2007).

Le VHB est un petit virus hépato trope enveloppé responsable d'infections chroniques pouvant évoluer vers une cirrhose (Patient et al .,2008),Le génome de ce virus est un ADN contenu dans ce capsid de symétrie icosaédrique et bien qu'il ne s'agisse pas un rétrovirus , la réplication de son génome fait intervenir une étape de transcription inverse (wagneretal.,2004).

### 3-3-5-Le virus de l'hépatite C (VHC)

L'infection par le VHC est désormais un facteur majeur développement du CHC plus que du VHB dans les pays occidentaux . Probabilité d'occurrence le CHC chez les individus infectés par le VHC varie de 1 à 3 % après 30 ans d'évolution(Elserag et Rudolph.,2007).

Le HCV est un virus a ARN monocaténaire linéaire de polarité positive , doté d'une capsid icosaédrique et d'une enveloppe , son génome comporte un cadre de lecture ouvert unique , traduit en une poly protéine précurseur secondairement clivée pour donner naissance aux protéines virales structurales et non structurales . les cinétiques de réplication du VHC sont très rapides et caractérisées par une état d'équilibre au stade d'infection chronique . le HCV est un virus variable (Pawlotsky.,2002).

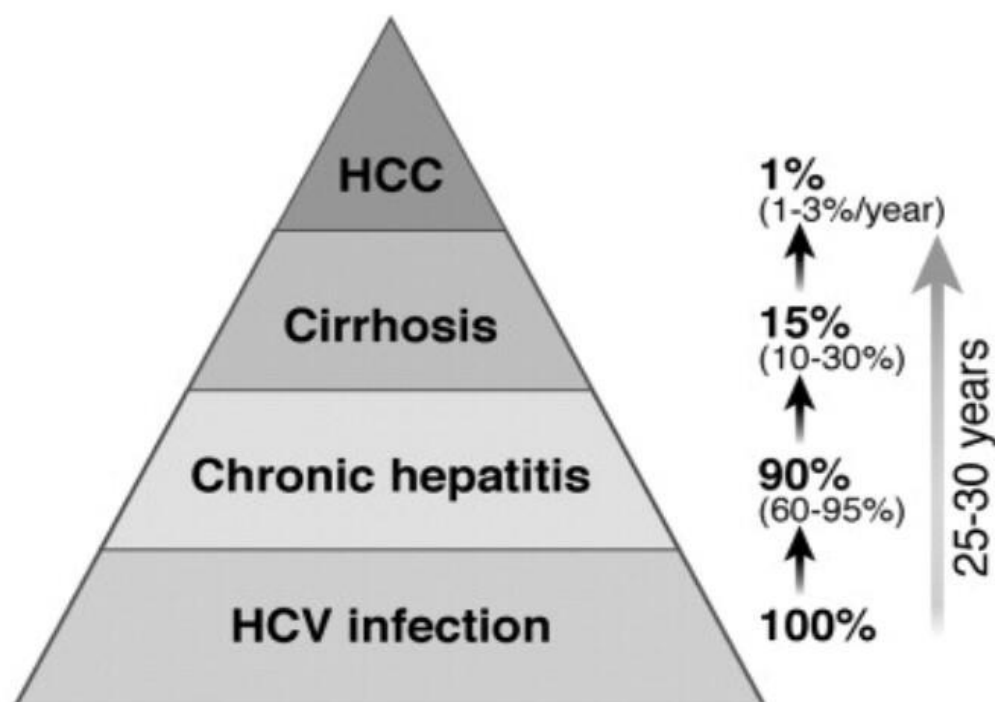


Figure 5 :Proportion de malades avec CHC en relation à une infection par le VHC . (El Serag et Rudolph ,2007) .

### 3-3-6-L'alcool

Une consommation excessive et régulière d'alcool peut provoquer l'apparition de la fibrose foie ,qui , avec le temps , se transforme en cirrhose (Fattovich et al .,2004),Par ailleurs, le métabolisme de l'éthanol dans le foie entraîne la formation de molécules toxiques pour les tissus hépatiques et très réactifs comme l'acétaldéhyde et les radicaux libres qui sont capable , entre autres ,hépatocytes .la conséquence est un augmentation du rapport NADH/NAD<sup>+</sup> dans le cytosol et les mitochondries des hépatocytes ,ce qui perturbe ainsi de nombreuses réactions métaboliques et qui conduit à terme à une altération métabolisme des lipides , des glucides ,des protéines ,du lactate et de l'acide urique (Maurel.,2012).

La consommation d'alcool peut également agir de façon synergique avec une infection par le virus de l'hépatite (B ou C )dans le développement d'un CHC (Figure 5) (Morgan etal.,2004).

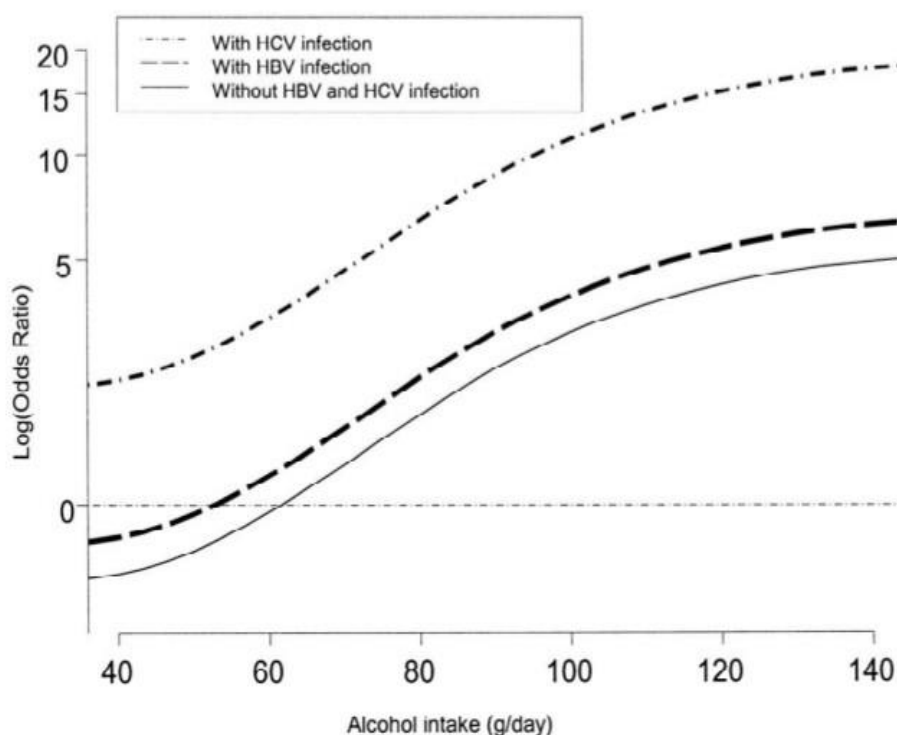


Figure 6 :Ratios de CHC en relation avec la consommation d'alcool et l'infection Par le VHB et le VHC (**Donato et al.,2002**)

### 3-3-7 Le tabac

Dans une revue de 113 études, le rapport du Surgeon General des États-Unis de 2014 a révélé que le tabagisme actuel était associé à un risque accru de 70 % de cancer du foie, alors que l'ancien tabagisme était associé à un risque accru de 40 %. Cependant, une étude récente a rapporté que les années écoulées depuis l'arrêt du tabac étaient inversement associées au risque de CHC, les personnes ayant arrêté de fumer il y a plus de 30 ans ayant un risque de CHC similaire à celui des non-fumeurs(**McGlynn et al.,2021**)

### 3-3-8 Les maladies métaboliques

De à l' plus en plus de preuves suggèrent que le syndrome métabolique , un ensemble de conditions telles que la résistance à l'insuline , l'obésité abdominale , la dyslipidémie athérogène et l'hypertension ,augmente le risque de CHC .Une méta-analyse de 2014 a estimé que le syndrome métabolique était associé à un risque accru de 81% (**Jinjuvadiaet al.,2014**)

Le diabète et l'obésité entraînent une production accrue de nombreuses procytokines maladies inflammatoires qui conduisent à l'accumulation d'acides gras libres dans les hépatocytes (**Starley et al.,2010**). Il s'agit d'une accumulation de lipides dans les hépatocytes appelée stéatose le foie est défini comme une (stéatose hépatique non alcoolique) "NAFLD", cette pathologie peut compliquer et provoquer une inflammation chronique ,(sans alcool steatoHepatitis) "NASH" suivie de la cirrhose et du CHC .De son côté ,il y a l'hémochromatose une maladie héréditaire caractérisée par une absorption excessive fer dans les hépatocytes .L'augmentation des niveaux de fer dans le foie entraîne la production de radicaux libres modifications de l'ADN génomique (**Asareet al.,2006**).

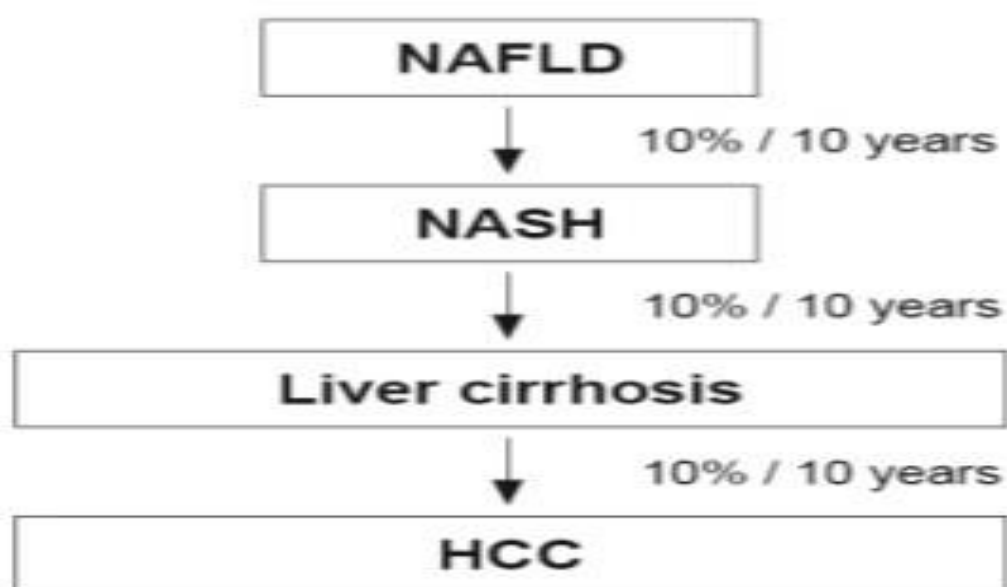


Figure 7 : Evolution de la NAFLD vers le CHC

### 3-3-9 Aflatoxine

Une aflatoxine est une substance toxique produite par un moisissure qui se développe lors du stockage inapproprié d'aliments tels que cacahuètes ,noix ,riz ou céréales ( **Berne ,2009**).Elle métabolisée au niveau du foie humain par les cytochromes (**kandemet al.,2006**) Après ingestion est absorbé par le foie ,qui le transforme en métabolite secondaire toxique responsable des dommages à l'ADN génomique (**Maurel ,2012**) .

Il existe également des zones de forte exposition aux aflatoxines prévalence élevée de l'infection par le VHB. Bien que l'exposition à l'aflatoxine elle-même ou un facteur de risque

important pour le développement du CHC , son association avec l'infection par le VHB multiplie par 60 incidence du CHC (Qian et al.,1994).

### 3-4 Diagnostic

Le carcinome hépatocellulaire est l'une des rares tumeurs à ne pas nécessiter de diagnostic histologique systématique. une tumeur de plus de 1 cm, hyper vascularisée au temps artériel et hypoperfusée au temps portal, survenant dans une cirrhose du foie (ou dans le cadre d'une infection par l'hépatite, est un carcinome hépatocellulaire, même si la dose du marqueur tumoral , l'alpha-foetoprotéine est normale. Dans tous les autres cas une biopsie est nécessaire, mais sa négativité ne l'élimine pas pas de carcinome hépatocellulaire, confiance à prendre le changement n'a jamais été acquis (Figure 8). De même, un diagnostic histologique de cirrhose du foie est facultatif, soit elle est cliniquement évidente lorsque la mesure de l'élastométrie hépatique est supérieure à 14 kPa. Cet algorithme est à la perfection. Même dans les centres experts, les taux d'erreur 5% de l'excédent ou du défaut est satisfait (Compagnon et al. ,2008).

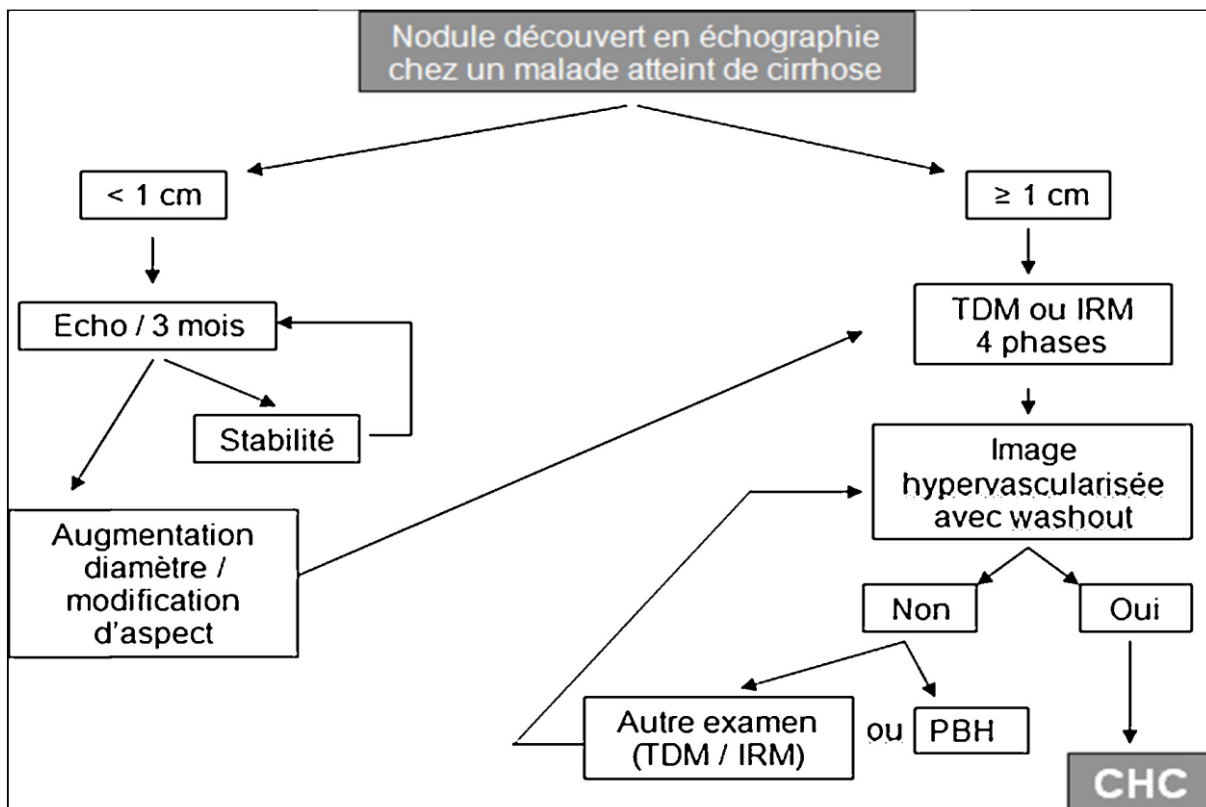


Figure 8 : Stratégie de dépistage du carcinome hépatocellulaire (recommandation de la société nationale française de gastroentérologie , 2014) . Echo :échographie ,TDM :



tomodensitométrie,IRM : imagerie par résonance magnétique , PBH :ponction biopsie hépatique , CHC :carcinome hépatocellulaire.

D'autre part, la cirrhose est également un facteur de risque du cholangiocarcinome et des formes mixtes d'hépto-cholangiocarcinomes sont de plus en plus fréquentes impliquant probablement les cellules souches bipotentes. Le pronostic et les indications sont différents et hors du sujet de cette revue. Enfin, la biopsie donne potentiellement accès à l'étude de marqueurs tumoraux tissulaires qui pourraient être utiles. Certains essais portant sur des thérapies ciblées requièrent pour l'inclusion une biopsie tumorale. La TEP-scanographie n'est pas totalement validée dans le cas du carcinome hépatocellulaire.La TEP-scanographie à la choline est plus sensible que le celle au fluorodésoxyglucose (FDG) qui ne détecte que les formes peu différenciées (**Beizeet al.,2014**).

### 4-4 Traitements

Il est judicieux d'adresser la plupart des patients CHC à un centre d'hépatologie, dans lequel ils pourront être traités par des hépatologues, chirurgiens hépatobiliaires, radiologues interventionnistes, oncologues et spécialistes des transplantations. Le traitement du carcinome hépatocellulaire dépend aussi bien du stade de la tumeur que de la fonction hépatique (Figure 9. ). Les stades d'CHC et les options thérapeutiques envisageables seront présentés ci-dessous.

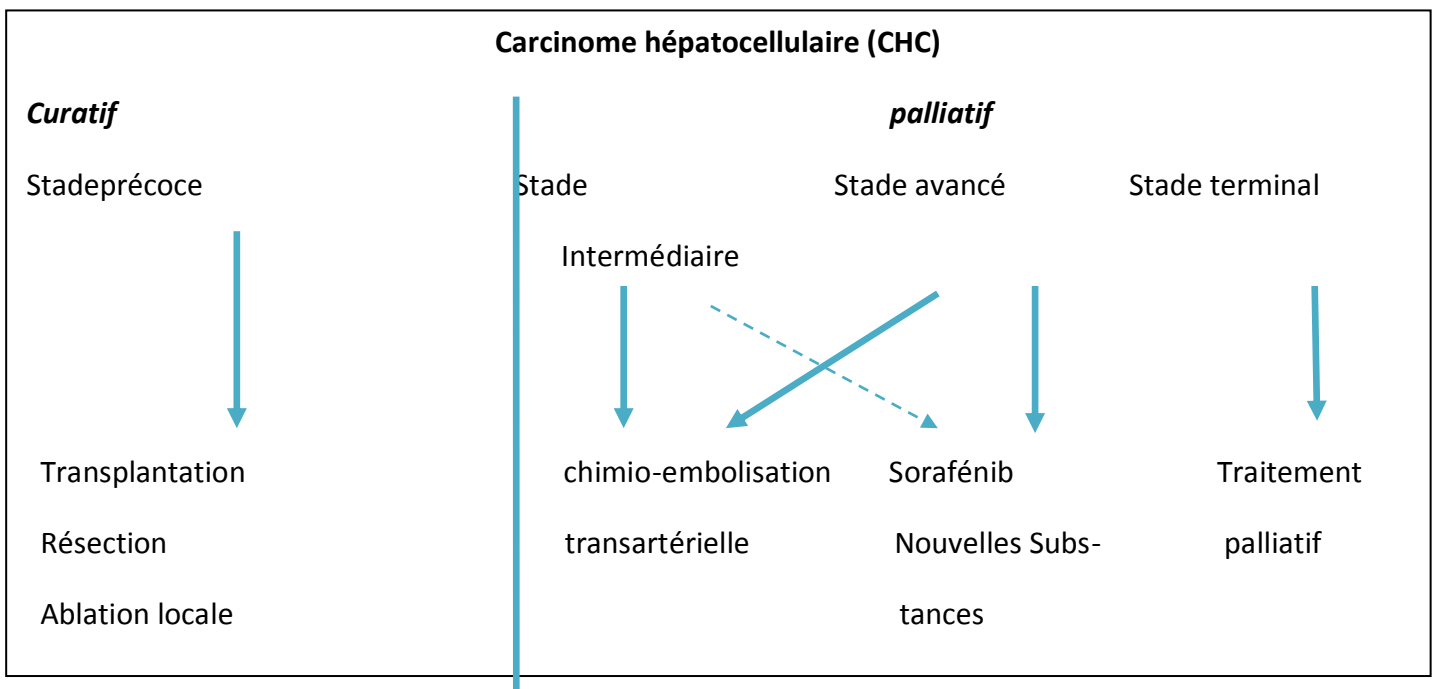


Figure 9 : Concepts thérapeutiques du carcinome hépatocellulaire

- Les traitements curatifs reposent sur :

### 4-4-1 L'ablation percutanée

Implique l'insertion d'une aiguille dans la tumeur pour le soumis à une injection d'alcool ou plus récemment de radiofréquences (**Cho et al.,2009**), permet d'obtenir une proportion de nécroses de 90 à 100% de tumeurs allant jusqu'à 2 cm de diamètre (habituellement après plusieurs injections sur plusieurs jours). L'avantage de cette méthode est une agression minimale des patients ce qui fait qu'elle peut souvent se faire en ambulatoire. Leur inconvénient par contre est qu'il est impossible de garantir une destruction complète des tumeurs et qu'il peut donc y avoir des récurrences d'CHC (**Samela et Heim .,2008**).

Les patients soumis à ce protocole ont un taux de survie à 5 ans de 70% (**Livraghietal.,2008**)

### 4-4-2 La transplantation hépatique

La transplantation hépatique ne connaît pas des deux problèmes, l'organe transplanté est sain et ne présente ni le risque de nouveau CHC ni celui d'insuffisance hépatique post-résection. C'est donc la meilleure option thérapeutique pour les patients ayant une cirrhose et un petit CHC (**Mazzafero et al.,1996**), la masse tumorale soit limitée et qu'il n'existe pas d'extension tumorale ou veineuse, les critères dits milan insistent sur la taille maximale du CHC (moins de 5 cm) et le nombre (moins de 4), la survie à 5 ans de ces patients est de plus de 70% (**Mazzafero et al.,1996**) avec un taux de récurrence réduit (4 à 20%) (**Blanc et al.,2017**).

### 4-4-3 La résection tumorale

Après la transplantation hépatique, c'est la meilleure option. Elle nécessite une fonction hépatique conservée (Score Child-Pugh A) et que l'hypertension portale ne soit pas trop importante (**Bruix et al.,2011**), idéalement réalisée chez les patients atteints avec nodule unique d'un diamètre inférieur à 5 cm (**Forner et al.,2018**). Dans ces conditions, la mortalité postopératoire est de moins de 5%, et le taux à 5 ans de survie globale et sans récurrence sont respectivement d'environ 50% et 30% (**Bruix et al.,2011**). Dans les cas où les tumeurs en faible nombre (moins de 3), de petite taille (moins de 3 cm) (**Ruiz et Feray,2015**) et il existe une hypertension portale notable ou que la fonction hépatique est limitée (Score Child-Pugh B), le taux de survie n'est plus que de 58% et la mortalité postopératoire de 45% (**Ishizawa et al.,2008**).

- Les traitements palliatifs correspondent :

### 4-4-4 La chimioembolisation

Est le traitement recommandé chez les patients atteints d'un CHC de stade intermédiaire de la classification Barcelona Clinic Liver Cancer (**Merle.,2005**), à savoir une tumeur de grand taille ou multifocale avec une fonction hépatique préservée Child –Pugh A ou B7 (**Boulin et al.,2013**), l'injection intra-artérielle est plus ou moins sélective en fonction de la taille des tumeurs à traiter et de leur nombre ainsi que des habitudes locales (**Lopez et al.,2006**), cette option thérapeutique, généralement réalisée 3 à 4 fois en un an, améliore la survie globale de 48,6 mois (contre 16 mois sans traitement). mais le taux de récurrence du CHC est de 72% dans les 9 mois suivant le début du traitement (**Doffoelet al.,2008**)

### 4-4-5 Sorafénib

Est le premier et seul traitement systémique qui ait démontré un allongement significatif de la survie globale (médiane de 10,7 mois contre 7,9 mois) et de la survie sans progression (5,5 mois contre 2,8 mois) chez les malades traités. Cette molécule a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en octobre 2007, et elle est réservée pour l'instant aux patients de grade de performance selon l'OMS n'excédant pas 2 qui ne peuvent pas bénéficier d'aucune autre modalité thérapeutique. La conduite de ce traitement n'est pas aisée avec de nombreux effets secondaires (hypertension artérielle, syndrome pieds main, asthénie), un effet modeste, un coût énorme et une perte de qualité de vie des patients traités. Le sorafénib fait l'objet de plus de dix essais en tant que traitement adjuvant de la radiofréquence ablatif, de la chirurgie ou de la chimioembolisation. Un effet existe en termes de progression tumorale mais la survie n'est pas modifiée. Enfin, aucune autre substance n'a montré de supériorité sur le sorafénib (**Ruiz et Feray,2015**).

## 5-Pathogénèse et mécanisme moléculaire

### 5-1 Altérations génétique somatique du CHC

Au cours de la transformation maligne, un événement clé a lieu dans cirrhose du foie impliquant des cellules endommagées, éventuellement des hépatocytes, entouré de fibrose et vascularisée principalement par le système porte basculant vers des cellules hautement prolifératives, vascularisées par des néovaisseaux artériels avec une invasion incrémentable et le potentiel métastatique. Il s'agit d'un processus en plusieurs étapes défini par une

séquence précise de lésions cirrrose / nodules dysplasiques de bas grade (LGDN) / dysplastique de haut grade nodules (HGDN) / CHC précoce /CHC évolutif et CHC avancé.Plusieurs sources de données ont mis en évidence le rôle clé des télomères dans la pathogenèse de la cirrrose et de l'initiation tumorale . Les télomères sont des séquences répétées d'ADN essentiel pour protéger les extrémités des chromosomes où ils sont localisés.Ils raccourcissent au cours de la division cellulaire conduisant à la sénescence cellulaire et l'apoptose(**Zucmanet al.,2015**) .

La télomérase est nécessaire pour synthèse des télomères et est composé de TERC, l'ARN matrice, et de TERT, l'enzyme à composition limitante ment du complexe .Dans le foie humain, la télomérase n'est pas exprimé dans les hépatocytes matures; tissu cirrhotique exposé raccourcissement des télomères avec sénescence réplivative et mutations germinales de TERT, qui devraient diminuer la télomérase activité, sont associés à un risque plus élevé de cirrrose(**Zucmanet al.,2015**).

A l'inverse, la souris déficiente en télomérase avec les lésions hépatiques développent une cirrrose, montrant que les télomères le raccourcissement favorise la sénescence des hépatocytes .ce modèle a mis en lumière que la réactivation de la télomérase est requis dans un deuxième temps pour assurer le développement du CHC.(**Zucmanet al.,2015**)

Chez l'homme, la télomérase est réactivée dans > 90 % des CHC due à des mutations somatiques du promoteur TERT (54% 60%),Amplification TERT (5% 6%), ou insertion du VHB dans le Promoteur TERT (10% 15%)(**Zucmanet al.,2015**) (Figure 10).

De façon intéressante, les lésions précancéreuses présentent des mutations du promoteur TERT dans 6 % de LGDN et 19 % de HGDN, et fréquence de TERT les mutations du promoteur augmentent considérablement dans le CHC précoce(61%) et reste stable en progression et avancée CHC.(**Nault et al.,2014**) De plus, le séquençage de l'ensemble de l'exome du CHC précoce et des lésions précancéreuses n'ont révélé aucune mutation récurrente supplémentaire dans les gènes moteurs classiques du CHC.(**Schulze et al.,2015**) Ces résultats montrent que la mutation du promoteur TERT est la première récidence altération génétique somatique, se comportant comme un « gardien » pendant la séquence de transformation. Cela suggère également qu'au début Les CHC sont monoclonaux, génétiquement plus proches du LGDN et du HGDN hébergeant des mutations du promoteur TERT par rapport aux pro- a gressé le CHC qui abritait des mutations dans de nombreux

autres cancers gènes. De manière concordante, il existe une proximité phénotypique entre ces lésions, ce qui rend fréquemment pathologique discrimination entre HGDN et CHC précoce une tâche difficile, même parmi les spécialistes des pathologies hépatiques. (Di Tommaso et al., 2013) Ce paradigme suggère que les premiers CHC, LGDN et HGDN hébergeant TERT les mutations du promoteur sont à haut risque de tumeur maligne complète transformation/progression pour faire progresser le HCC, qui nécessite des hits supplémentaires dans d'autres gènes du cancer (Nault et al., 2013)

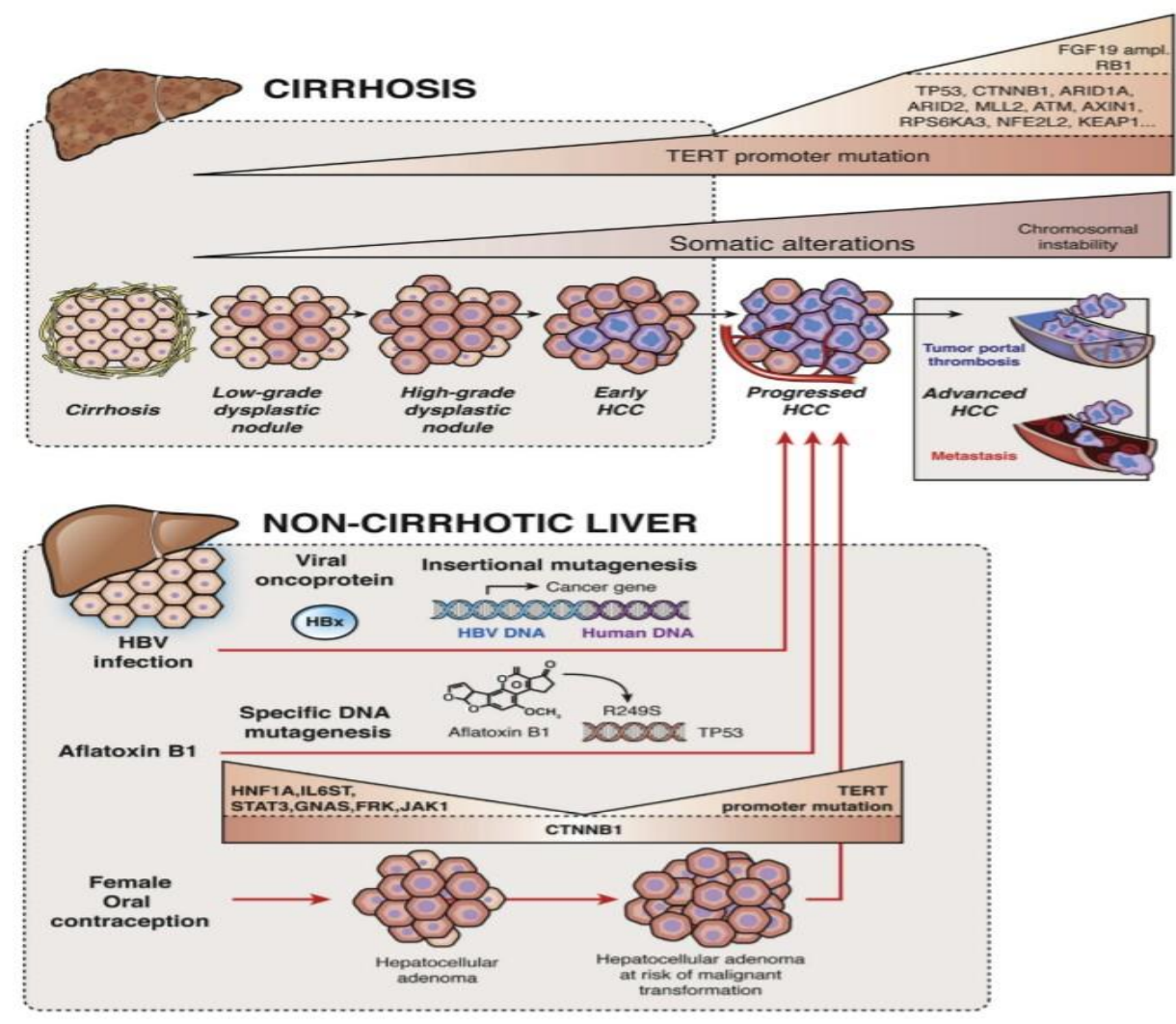


Figure 10 : Mécanisme de transformation maligne en CHC

(Zucman et al., 2015)

### 5-1-1 Transformation maligne de l'hépatocellulaire adénome

Dans le foie normal, le CHC peut parfois résulter de la transformation maligne d'un adénome hépatocellulaire, une maladie rare prolifération bénigne monoclonale des hépatocytes habituellement observés chez les jeunes femmes prenant une contraception orale.(**Nault et al.,2013**) Les adénomes sont classés en 4 sous-groupes moléculaires selon mutations dans HNF1A, CTNNB1(caténine(protéine à la cadhérine) bêta 1) codant pour la b-caténine, ou dans les gènes activant la voie inflammatoire comme IL6ST, FRK, STAT3, JAK1 et GNAS.(**Nault et al.,2013**)(**Rebouissouet al.,2009**) Adénome hépatocellulaire avec l'exon 3, les mutations activatrices de la b-caténine ont un le risque de transformation et la mutation du promoteur TERT sont impliqués à la dernière étape de la transformation maligne en même temps qu'une hypométhylation globale accrue, et aberrations chromosomiques. Cependant, la séquence de événements diffère dans l'adénome hépatocellulaire par rapport à cirrhose : dans les hépatocytes normaux, CTNNB1 activant la mutation est première et associée à une bénigne monoclonale prolifération à risque de transformation, et chez les cirrhotiques hépatocytes, la mutation du promoteur TERT se produit plus tôt.48,55 Probablement, les hépatocytes cirrhotiques pourraient nécessiter une télomérase précoce réactivation pour proliférer et échapper à la sénescence(**Zucmanet al.,2015**) .

### 5-2 Classes moléculaires

Le CHC peut être grossièrement divisé en 2 molécules moléculaires majeures sous-types. L'un se caractérise largement par un enrichissement de signaux liés à la prolifération et à la progression cellulaires dans le cycle cellulaire (classe de prolifération) et est généralement associé avec un phénotype plus agressif, et la deuxième classe conserve généralement des caractéristiques moléculaires ressemblant à des physiologie patique (classe de non-prolifération)(**Zucmanet al.,2015**) (Figure 11)

#### 5-2-1 Sous-classe de prolifération

Les principaux traits de cette classe, qui représentent environ 50% des patients, sont liés à l'activation de cascades de signalisation impliquées dans la prolifération/survie cellulaire, l'enrichissement de signatures de mauvais pronostic et association avec caractéristiques des tumeurs agressives et mauvais résultats. L'activation de la voie de signalisation est remarquablement hétérogène aux niveaux génomique et phénotypique. Ceux-ci inclus AKT/MTOR, MET,TGFB, IGF, RAS/protéine kinase activée par un mitogène, entre autres.

De façon intéressante, cette classe est également enrichie en signaux génomiques qui identifient marqueurs de cellules progénitrices, tels que l'adhésion des cellules épithéliales

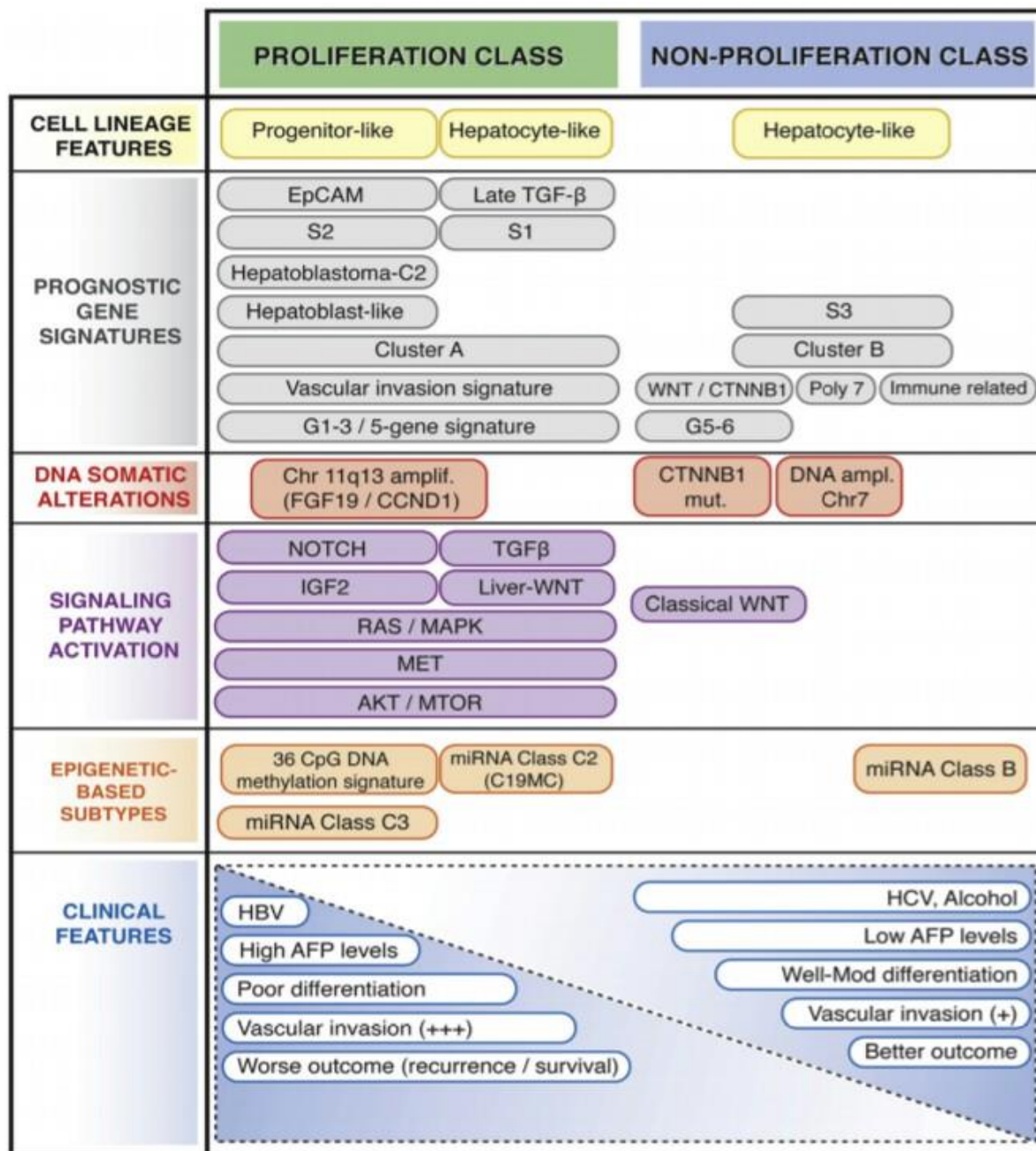


Figure 11 : La classification moléculaire des CHC

(Zucmanet al.,2015)

molécule ou de type hépatoblastome. La cellule d'origine dans Le CHC est une question très controversée, avec des données expérimentales récentes soutenant la reprogrammation oncogène de différentes lignées cellulaires en cellules souches cancéreuses. Une signature

dérivée des hépatoblastomes, la tumeur hépatique pédiatrique primitive la plus fréquente, ainsi que 2 signatures dérivées du cholangiocarcinome, sont également enrichies en cette classe, ainsi que Notch, qui agit comme un maître régulateur de la différenciation biliaire. Au total, ces données renforcent davantage la notion de plasticité cellulaire accrue dans ces tumeurs. Différents facteurs pourraient expliquer l'augmentation hétérogénéité de la classe de prolifération, y compris taux d'instabilité chromosomique ou d'enrichissement en changements épigénétiques. Par exemple, les amplifications d'ADN de haut niveau du chromosome 11q13 (locus pour FGF19, CCND1, ORAOV1, FGF4) sont enrichies dans cette classe, en plus d'une signature pronostique basée sur la méthylation de l'ADN qui est en corrélation avec les signatures des cellules progénitrices. MicroARN la déréglementation est également importante dans cette classe, avec un enrichissement d'une famille de miARN spécifique aux primates localisée dans chromosome 19 et microARN/petit ARN nucléolaire sur chromosome 14 (Zucman et al., 2015).

D'un point de vue clinique, les patients en prolifération classe ont des tumeurs agressives, avec une -foetoprotéine niveaux, différenciation cellulaire moyenne/mauvaise sur l'histologie, et invasion vasculaire fréquente. 81,93 Les CHC liés au VHB sont principalement des tumeurs appartenant à cette classe. Comme prévu, les patients atteints de tumeurs de la sous-classe de prolifération présentent un risque plus élevé de récurrence après résection et survie plus faible (Zucman et al., 2015).

### 5-2-2 Classe de non-prolifération

Cette sous-classe moléculaire contient au moins 2 caractéristiques critiques : moléculairement, elle est dominée par l'activation de Wnt signalisation dans jusqu'à 25% des cas, et d'autres sont caractérisés par réponse immunitaire; et d'un point de vue fonctionnel, le transcriptome des tumeurs ressemble au foie normal physiologie. En termes de signalisation aberrante, les données génomiques suggèrent une double modulation de la signalisation WNT dans CHC, (Lachenmayer et al., 2012) avec représentation différentielle dans les sous-classes de prolifération et de non-prolifération. La signalisation WNT classique, telle que définie par régulation à la hausse de gènes cibles bien connus, tels que GLUL ou LGR5, s'enrichit significativement dans cette classe (Boyault et al., 2006). Ces données sont confirmées lors de l'analyse des mutations de CTNNB1 et translocation nucléaire de la bêta-caténine. Un sous-ensemble de tumeurs au sein de cette classe se caractérise par de larges gains en chromosome 7, associé à une surexpression du récepteur EGF et la prédominance du sexe masculin. (Kenget al., 2012). point de vue clinique, les tumeurs de cette classe sont moins



agressives phénotype, y compris une meilleure différenciation histologique, a-foetoprotéine et manque d'enrichissement en cas de mauvais pronostic signature. En ce qui concerne les facteurs étiologiques, le VHC et l'alcool- Les CHC associés sont plus répandus dans cette classe. L'épine dorsale de la classification CHC repose sur le gène profilage d'expression. Cependant, il y a eu des tentatives récentes pour améliorer la classification du cancer avec des caractéristiques génétiques et épigénétiques combinées. Bien qu'il ne soit pas encore appliqué de manière exhaustive dans CHC , une sélection de environ 500 fonctionnalités, y compris les gains de nombre de copies et pertes, mutations et méthylation activés précis classification du cancer dans 12 types de tumeurs(**Zucmanet al.,2015**) .

***Chapitre II :***  
***Matériel et Méthodes***

### 1-Objectif d'étude

Notre travail a pour objectif d'étudier les caractéristiques épidémiologiques du carcinome hépatocellulaire dans la population de Tlemcen (Nord-Ouest Algérien) et d'étudier les facteurs susceptibles dans l'apparition de cette maladie dans la région. Avec une étude comparative dans le bassin méditerranéen.

### 2- Localisation géographique et démographique de la population de Tlemcen

Notre population d'étude est la population de la wilaya de Tlemcen, celle-ci se situe à l'extrémité Nord-ouest Algérienne. Elle s'étend du littoral (mer Méditerranée) au Nord à la steppe au Sud, sur une superficie globale de 9 100 km<sup>2</sup>. Elle est limitée géographiquement au Nord-Est par la Wilaya de Ain Témouchent, à l'Est par la Wilaya de Sidi Bel-Abbes, à l'Ouest par le royaume du Maroc et au Sud par la Wilaya de Naâma. Elle comprend 20 Daïras 53 communes dont celle de Tlemcen (Figure 13).

La population de la Wilaya de Tlemcen est estimée en 2011 à 993428 habitants pour une densité de 106 habitants au km<sup>2</sup> (ONS).



Figure 12 : Localisation géographique de la Wilaya de Tlemcen (Aouar A *et al.*, 2012).

### 3- Type d'études

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective au niveau CHU de Tlemcen, service épidémiologie.

### 4- Recueil des données

Nous avons recueilli des données à partir de la base de données de registre de cancer de Tlemcen, durant la période 2012-2019.

Le RCT couvre tous les habitants de Tlemcen et constitue une source importante de données pour divers services hospitaliers et équipes de recherche grâce à la création d'une base de données statistique englobant tous les cas de cancer de la wilaya, par une collecte active de tous les cas incidents, auprès de toutes les sources potentielles de la wilaya de Tlemcen, à partir des dossiers médicaux des malades et par le biais d'un questionnaire standard. Il permet de connaître l'importance et l'évolution de la morbidité cancéreuse.

Le recueil des données a été effectué durant la période de (2012-2019) démêlés par âge, sexe, site anatomique, période calendaire et origine géographique.

### 5-Critères d'inclusion :

Les sujets répondant aux critères suivants ont été inclus dans cette étude :

- Carcinome hépatocellulaire pour le sexe masculin et féminin.
- Habiter dans la wilaya de Tlemcen.

### 6- Critères d'exclusion :

- Dans cette étude nous avons exclu
- La population en bonne santé

Tous les patients qui ne sont pas résidents de la wilaya de Tlemcen.

### 7-Analyse statistique :

Les données ont été traitées par le logiciel Excel. Les résultats sont présentés en valeur et en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne pour les variables quantitatives.

### Calcul de l'incidence

La prévalence se définit comme la proportion du nombre de cas d'une maladie observée à un instant donné sur la population dont sont issus ces cas.

**Taux Prévalence** = nombre de cas observés à un instant t / Population à risque à cet instant t

L'incidence exprime le nombre de nouveaux cas pendant une période donnée t.

**Taux d'incidence** = Nombre de nouveaux cas au cours d'une période de temps/ Population à risque de la même période.

Cette mesure donne une estimation directe de la probabilité ou du risque de maladie. Elle est d'une importance fondamentale dans les études épidémiologiques.

Nous avons calculé le taux d'incidence selon m'âge, le sexe, par rapport à la démographie de la population de Tlemcen de l'année 2011. La démographie de la population de Tlemcen estimée par « DPATT » (Direction de Planification et de l'Aménagement du Territoire de Tlemcen) à partir de dernier Recensement Générale de la Population et de l'Habitat(RGPH) de l'année 2008.

***Chapitre III :***  
***Résultats et interprétation***

Afin de caractériser la population de Tlemcen à travers le profil épidémiologique du carcinome hépatocellulaire, nous présentons les résultats de la base de données du cancer du cerveau à Tlemcen de 2012 à 2019.

### 1- Répartition générale du carcinome hépatocellulaire à Tlemcen

Nous avons répartis les 90 cas du carcinome hépatocellulaire dans notre population en fonction des facteurs de risque : L'âge, Sexe et Résidence, et d'autres paramètres fournis par le RCT.

#### 1-1 Répartition des cas selon le sexe :

Cette population comprend 34 sujets féminins (38%) et 56 sujets masculins (62%) (Figure 13), avec un sexe ration (H /F) 1,64.

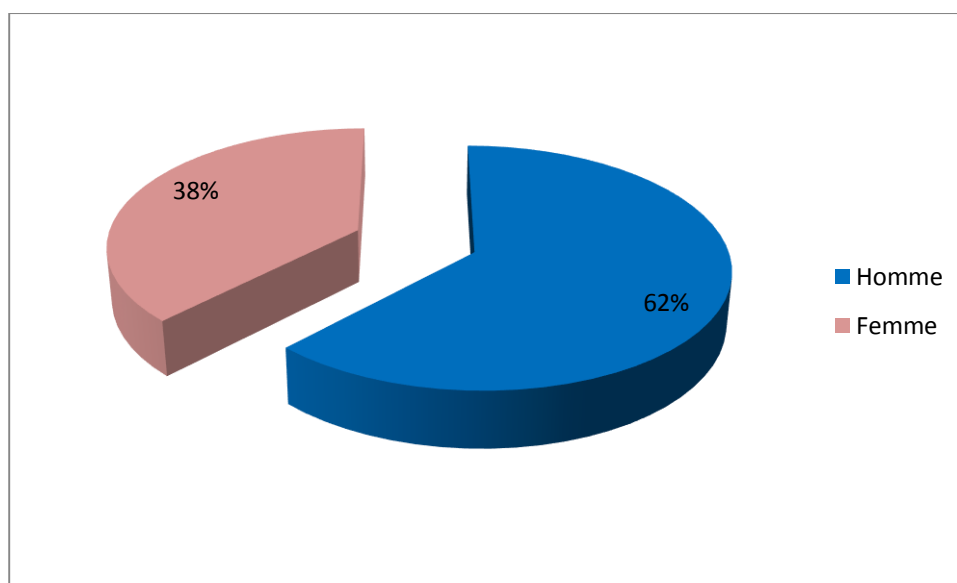


Figure 13 : Fréquence du carcinome hépatocellulaire en fonction de sexe

#### 1-2 Répartition des cas selon les tranches d'âge

Dans notre population l'âge moyen est de 55,15, Nos résultats révèlent une augmentant de nombre des cas progressivement de 50 à 69 ans, il atteint le maximum dans la tranche d'âge (60-69 ans). D'autre part, les enfants âgés de (0-9 ans) sont également à risque de contracter ce cancer malin, donc l'âge est un facteur de risque important dans l'incidence du carcinome hépatocellulaire. Selon la (Figure 14)

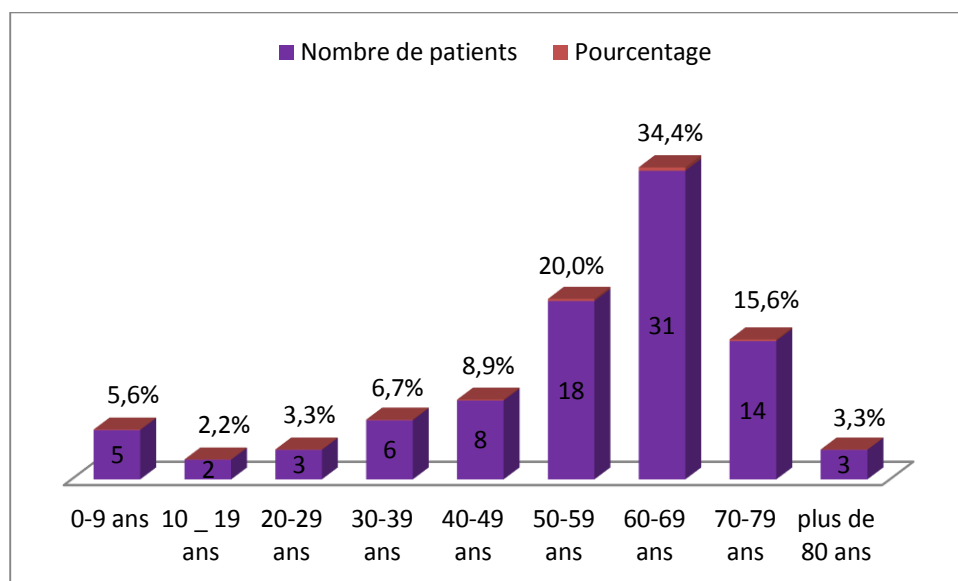


Figure 14 : Nombre de cas du carcinome hépatocellulaire par tranches d'âge.

### 1-3 La fréquence du carcinome hépatocellulaire par année et par sexe:

D'après la (Figure 15), nous notons qu'au cours de la période 2012-2019, il y a eu une fluctuation de nombre des cas de du carcinome hépatocellulaire par année chez les hommes, nous notons une prédominance masculine pour les années 2012, 2015, 2016, 2017 et une prédominance féminin pour les années 2015, 2016.



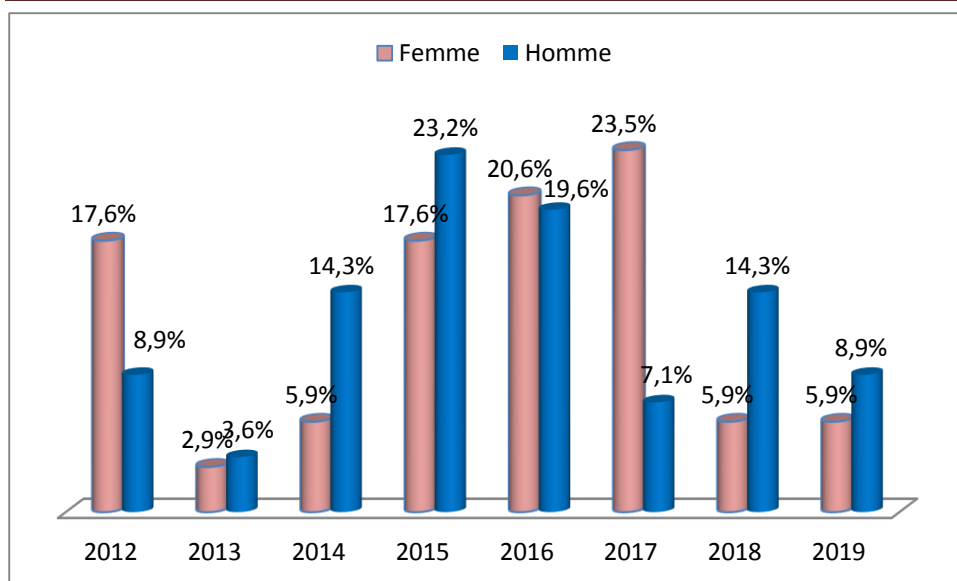


Figure 15 : Répartition de la fréquence de carcinome hépatocellulaire par année et par sexe

#### 1-4 Répartition des cas de carcinome hépatocellulaire selon le stade de diagnostic

Dans cette représentation qui montre les stades de carcinome hépatocellulaire qui sont répartis en quatre groupes: Local (10,3%), Locorégional (0%), Métastases (3,4%). Alors que le stade Indéterminé représente la majorité du ratio (86,2%).

Bien que dans ce cas le RCT ait un manque d'identification de l'information de stade de diagnostic du carcinome hépatocellulaire, le stade reste donc un indicateur essentiel en épidémiologie et en santé publique pour évaluer les politiques mises en œuvre (**Figure 16**).

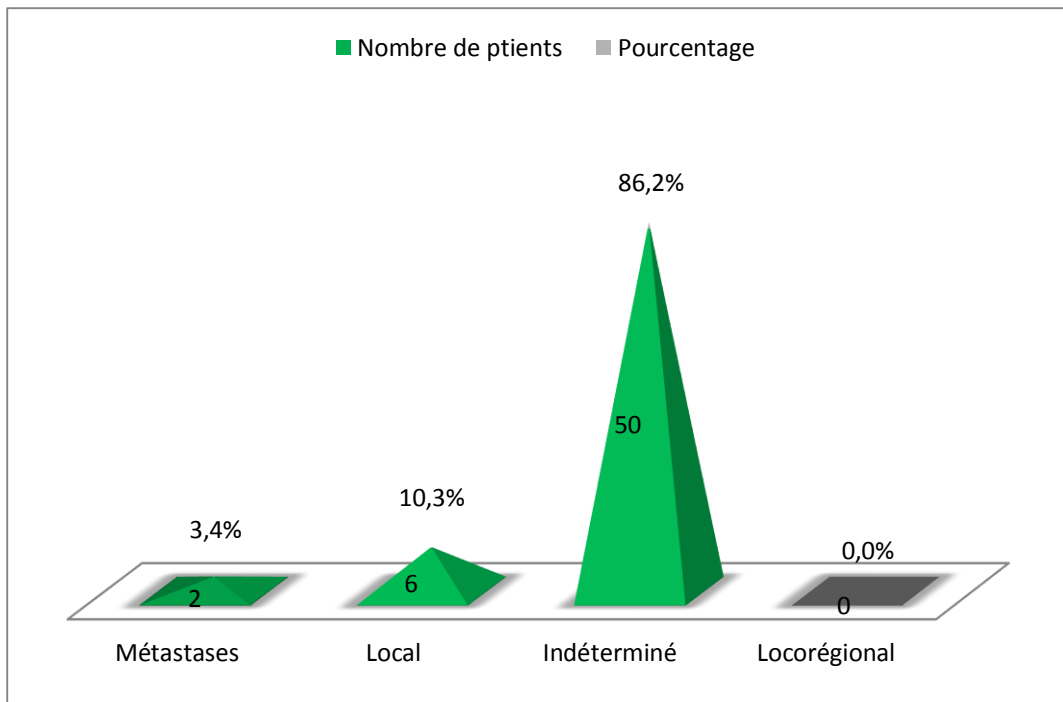


Figure 16 : Répartition des cas de carcinome hépatocellulaire selon le stade.

### 1-5 Répartition de la fréquence du carcinome hépatocellulaire selon la base de diagnostic

Lorsqu'une personne présente des symptômes ou qu'une anomalie est décelée lors d'un examen de dépistage, un certain nombre d'examen doivent être réalisés afin d'établir un diagnostic. La base de diagnostic est l'histopathologie primitive à (100%).

## Chapitre III : Résultats et interprétation

Base de diagnostic	Nombre de patient	Pourcentage
Cert Décès seulement	0	0%
Clinique seulement	0	0%
Clinique et Imagerie	0	0%
Chirurgie /Autopsie exploratrice (laparotomie)	0	0%
Marqueurs Tumoraux spécifique.Biochim/Immunol	0	0%
Cytologie.Exmen cellulaire	0	0%
Histopathologie métastase	0	0%
Histopathologie primitive	368	100%
Autopsie/histologie	0	0%
Inconnue	0	0%

Tableau 02 : Répartition des cas selon la base de diagnostic

### 1-6 La répartition de la fréquence du carcinome hépatocellulaire par lieu de résidence

Selon la répartition par résidence on a 32,64% des patients inconnue et 1,29 Our Wilaya durant période 2013-2019.

Les résultats obtenus montrent que presque des patients (29,87%) proviennent de la Daïra de Tlemcen, suivie par la Daïra de Maghnia avec 14,28% des cas ; vinrent ensuite celle Sebdou avec 2,59%. Les Daïras de Hennaya, SdAbdli, Msirda, Djebala, et Chetouane (1,29). Beni Snous, Hammam Boughrara et Remchi représentent chacune 2,59% des cas. Chetouan, Souahlia, Djebala, Msirda, Remchi, Hennaya, et SdAbdli représentent 1,29% des cas (**Figure 17**).

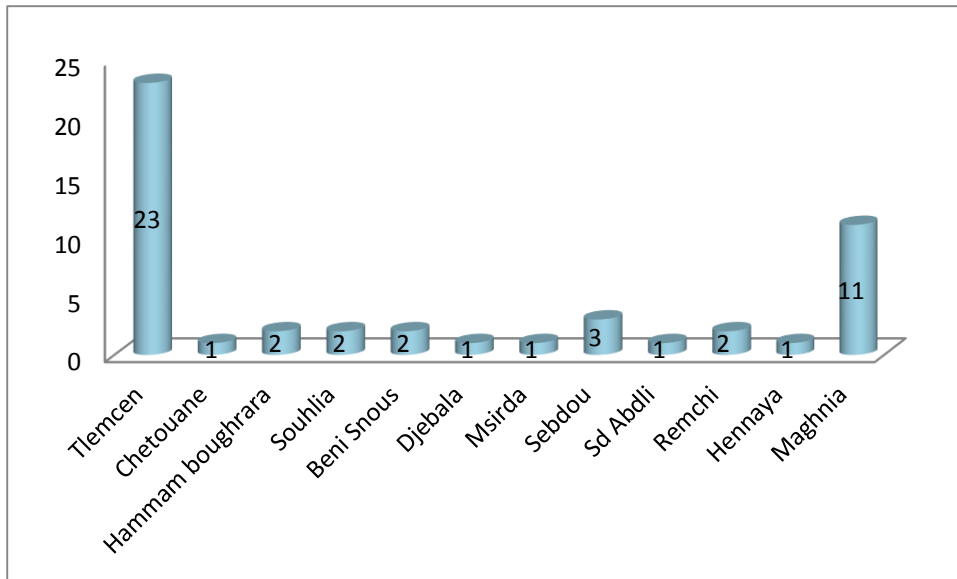


Figure 17 : Répartition des patients par lieu de résidence

### 1-7 Répartition des cas selon la morphologie de carcinome hépatocellulaire

Quant à la morphologie de carcinome hépatocellulaire de notre chantions, la majorité des cas ont un Néoplasm, maligne (28,99%), Carcinomas, NOS (26,63%), et Small cell carcinomas, NOS (17,16%).Suivi par Hépatocellulaire carcinomas, fibrolamellar (8,28%) malignant .Les autres morphologies sont moins faible (Tableau 02).

Type des tumeurs	Nombre de patients	Pourcentage
Néoplasme, malignant	49	28,99%
Carcinome, NOS	44	26,63%
Small cellcarcinome, NOS	29	17,16%
Cholangiocarcinome	3	1,76%
Hépatocellularcarcinome, fibrolamellaire	14	8,28%
Carcinome simple	2	1,18%
Neuroendocrine carcinome, NOS	2	1,18%
A typical carcinoïde tumor	2	1,18%
Hépatoblastome	4	2,37%

Tableau 03 : Répartition des cas selon la morphologie du carcinome hépatocellulaire.

## 2-Comparaison du taux d'incidence du carcinome hépatocellulaire à Tlemcen par rapport à celui des autres populations

### 2-1 Prévalence et incidence du carcinome hépatocellulaire

- Durant la période de 2012 à 2019, le nombre total de CHC notifiés dans notre population est de 90 cas (34 femmes et 56 hommes), avec une prévalence totale estimée à 9,06 pour 100 000 habitants, elle est de 6,96 pour 100 000 femmes, et 11,10 pour 100 000 hommes.
- Le taux d'incidence moyen par an pour les deux sexes est de 1,13 pour 100 000 personnes. Il est de 0,87 pour 100 000 femmes et 1,38 pour 100 000 hommes.

### 2-2 Comparaison à l'échelle nationale du taux d'incidence de carcinome hépatocellulaire à Tlemcen

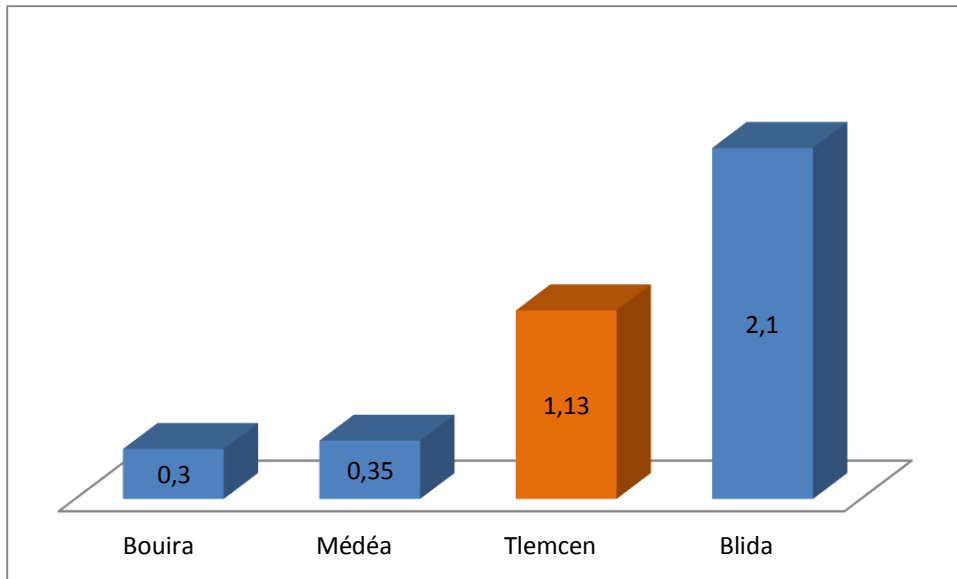


Figure 18 : Comparaison à l'échelle nationale du taux d'incidence de carcinome hépatocellulaire à Tlemcen.

On a comparé le taux d'incidence du carcinome hépatocellulaire de la Wilaya de Tlemcen (1,13) à celui des autres Wilayas (Figure), ce taux est supérieur de celui de Bouira (0,3), de Médéa (0,35), et inférieur que celui de Blida (2,1) pour 100 000 habitats(**registre des tumeurs réseau centre,2017**).

### **2-3 Comparaison à l'échelle du Maghreb du taux d'incidence de carcinome hépatocellulaire à Tlemcen**

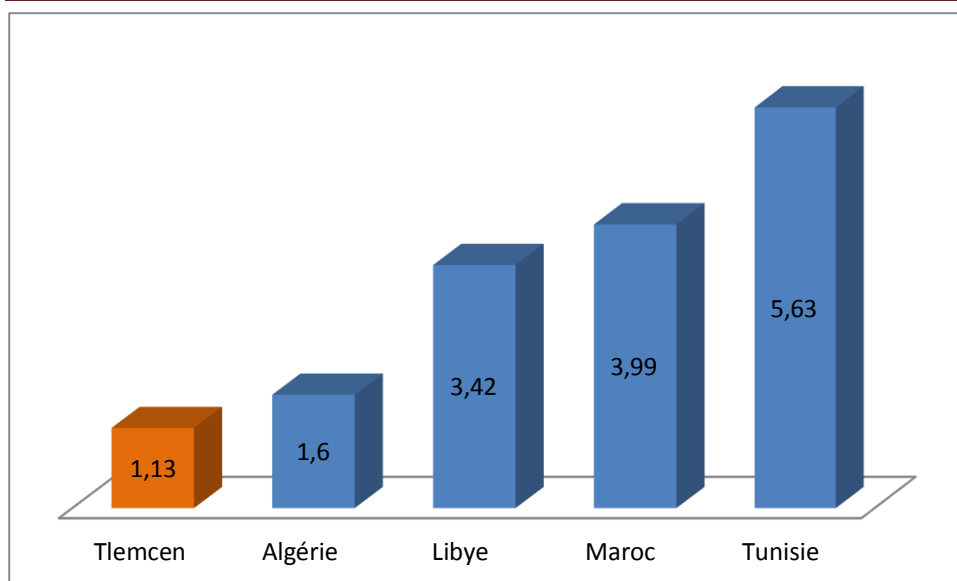


Figure19: Comparaison à l'échelle du Maghreb du taux d'incidence de

Carcinome hépatocellulaire à Tlemcen.

Le Taux d'incidence de la Wilaya de Tlemcen (1,13), inférieur par rapport aux pays de Maghreb à celui de l'Algérie (1,60), de la Libye (3,42), du Maroc (3,99), de Tunisie (5,63) (Globocan 2020).

## 2-5 Comparaison à l'échelle de la méditerranée du taux d'incidence du carcinome hépatocellulaire à Tlemcen

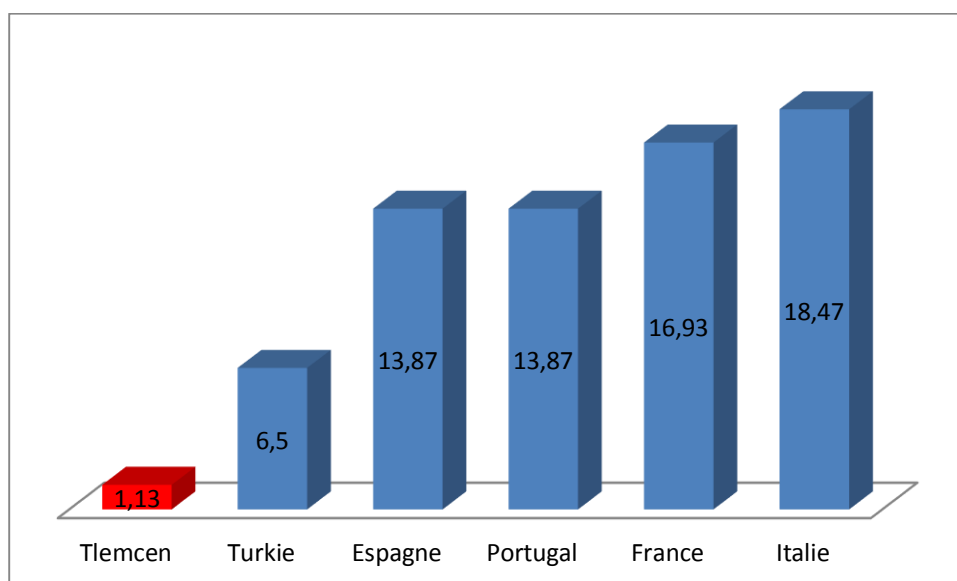


Figure 20 : Comparaison à l'échelle de la méditerranée du taux d'incidence

### carcinome hépatocellulaire à Tlemcen

La comparaison du taux d'incidence de carcinome hépatocellulaire de la Wilaya de Tlemcen à celui autres pays de la rive nord de la méditerranée (**Figure 20**) montre que ce taux est plus que inférieur à celui de Turquie (6,50), l'Espagne (13,87), de Portugal (13,87), de France (16,93), et de Italie (18,47) (**Globocan 2020**).



## *Discussion*

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la tumeur maligne primitive du foie la plus fréquente (représente 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 (**Semella et Hei., 2008**).

Cette enquête sur le carcinome hépatocellulaire a été menée chez 90 personnes. Le but de cette étude a été d'étudier la fréquence et taux d'incidence et la situation de notre population au niveau méditerranéen.

Notre étude de type rétrospective a consisté l'analyse des données épidémiologiques, clinicopathologique du carcinome hépatocellulaire sur une période de 8 ans au niveau de service épidémiologie du centre hospitalo-universitaire réalisées dans la wilaya de Tlemcen à l'extrême Ouest Algérie, elle a concerné 90 cas, sont répartis en 56 hommes et 34 femmes ou prédominance masculin, soit respectivement 62% et 38% , ce résultats semble être en concordance avec ceux d'une étude réalisée au Burkina Faso par (**Nikièmaet al., 2010**) laquelle une prédominance masculine. De même, une étude réalisée dans la région du golfe (Bahreïn, Koweït, Qatar, Arabie Saoudite, Oman et Emirats Arabes Unis) a révélé une prédominance masculine (**Rasulet al., 2013**)

L'âge est le facteur de risque le plus important de développer de carcinome hépatocellulaire.

L'âge de survenue du carcinome hépatocellulaire est plus jeune dans les zones à hautes incidence (**Sherman et al., 2010**). En effet, dans notre étude l'âge moyen est de 55,15 ans, ce qui rejoint selon la littérature l'âge des zones où l'incidence est faible du carcinome hépatocellulaire 16. D'autre part, ne corrobore pas avec les résultats dans l'étude de (**Harir el al., 2016**) dont l'âge moyen était de 62,35 ans, et aussi avec l'étude de (**Zentaret al., 2007**) à l'âge moyen 60 ans.

La répartition de notre population par tranche d'âge a montré que la fréquence carcinome hépatocellulaire est plus importante dans la tranche [60-69] avec un (34,4%), ce résultat corrobore avec le résultat de (**Hariret al., 2016**) dont le pic se situe entre [61-70] représente (32,14%).

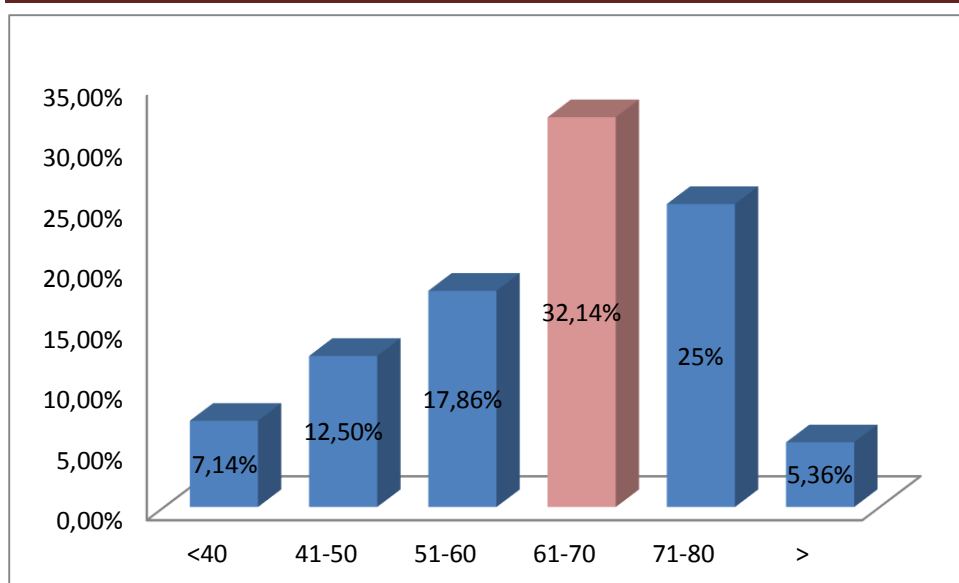


Figure 21 : Répartition des cas selon l'âge des patients par carcinome hépatocellulaire.

Le sexe ratio dans notre étude est de 1,64 ne corrobore pas avec (**Hariret al., 2016**) dont 1,32 et aussi l'étude de (**Rasulet al., 2013**) dont 3,1.

Nous avons comparé le taux d'incidence du carcinome hépatocellulaire de notre population avec les taux d'incidence des pays nord et de sud du bassin méditerranéenne et le bassin méditerranéenne en générale, en remarque également que le taux d'incidence de cette pathologie de notre population est plus que faible par rapport au monde.

En Algérie, la wilaya de Tlemcen fait partie d'une zone à risque intermédiaires pour le carcinome hépatocellulaire.

A l'échelle du Maghreb, du bassin Méditerranéen et du Moyen Orient, la Wilaya de Tlemcen fait d'une zone à faible risque pour le carcinome hépatocellulaire.

## *Conclusion*

Le carcinome hépatocellulaire pose de sérieux problèmes de santé publique à l'échelle mondiale.

Dans le cadre de déterminer la caractérisation épidémiologique de la population de Tlemcen par le carcinome hépatocellulaire, une étude rétrospective a été effectuée auprès de 56 hommes et 34 femmes, soit un total de 90 cas.

Dans notre population l'incidence par tranche d'âge la plus touché est de 60 à 69 ans, nous avons constaté que la maladie est en augmentation

Les traitements sous des formes limitées sont représentés par la transplantation hépatique, résection chirurgicale et traitement percutané (alcool et radiofréquence), en formes avancées, la chimioembolisation semble satisfaisante, mais pas de chimiothérapie ou le traitement médical a échoué, y compris le tamoxifène. De nos jours, autres traitements médicaux ciblant les anomalies moléculaires observées au cours du CHC ». cibles thérapeutiques » ont été développées, comme le sorafenib, qui a montré son efficacité en termes de survie, mais malgré ces avancées, le CHC a encore un mauvais pronostic en raison de diagnostic à un stade avancé.

Le vrai traitement du CHC est la prophylaxie basée sur la prévention de l'alcoolisme chronique, vaccination contre l'hépatite B, prophylaxie VHB et VHC par l'éducation à la santé ainsi que le dépistage et le traitement de l'hépatite virale chronique

## *Références bibliographiques*

- AouarMetriAmmaria, Sidi-YakhlefAdel, BiémontChristaian, Saïdi Mohamed, ChaïfOkacha, Ouraghi Sid Ahmed., 2012. A geneticstudy of nine populations from the region of Tlemcen in Western Algeria: a comparative analysis on the Mediterranean scale. *Anthropological Science* ; 120, 209-216.  
<http://doi.org/10.1537/ase.120618>.
- Asare, G.A., Mossanda, K.S., Kew, M.C., Paterson, A.C., Kahler-Venter, C.P., And Siziba, K. (2006). HepatocellularCarcinomaCaused By IronOverload: A Possible Mechanism Of Direct Hepatocarcinogenicity. *Toxicology* 219, 41-52.
- Benazzouz M, Afifi R, Essaid A Et Al. *Rev Mal App Dig* 2006;01:5-22.
- Bieze M, Klumpen HJ, Verheij J, Beuers U, Phoa SS, Van Gulik TM, Et Al. Diagnos-  
Tic Accuracy Of (18) F-Methylcholine Positron Emission  
Tomography/ComputedTomography For Intra- And  
ExtrahepaticHepatocellularCarcinoma. *Hepatology* 2014;59:996–1006.
- Blanc, J.-F., Boige, V., Bouattour, M., Dauvois, B., Decaens, T., Farges, O., Hollebecque, A., Merle, P., Roth, G., Ruiz, I., Et Al. (2017). Carcinome Hépatocellulaire. In *Thésaurus National De Cancérologie Digestive*, P. 36.
- Boudjema, K., Compagnon, P., Dupont-Bierre, E., Lorho, R., Lakehal, M., Thirouard, A. S., ... & Messner, M. (2005). Transplantation Hépatique Pour Carcinome Hépatocellulaire. *Cancer/Radiothérapie*, 9(6-7), 458-463.
- Boyault S, Rickman DS, De Reyniès A, Et Al. Tran-  
Scriptome Classification Of  
HCC Is Related To Gene Alter-  
Ations And To New TherapeuticTargets. *Hepatology*  
2006; 45:42–52.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates Of Incidence And Mortality Worldwide For 36 Cancers In 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
- Bruix J, Sherman M, American Association For The Study Of Liver D. Management Of HepatocellularCarcinoma: An Update. *Hepatology* 2011;53:1020–2.
- Cho, Y.K., Kim, J.K., Kim, M.Y., Rhim, H., And Han, J.K. (2009). SystematicReview Of Randomized Trials For HepatocellularCarcinomaTreatedWithPercutaneous Ablation Therapies. *Hepatology* 49, 453–459.
- Compagnon P, Grandadam S, Lorho R, Turlin B, Camus C, Jianrong Y, Et Al. Liver Transplantation For HepatocellularCarcinomaWithoutPreoperativeTumorBiopsy. *Transplantation* 2008;86:1068–76.
- Cottone M, Turri M, Caltagirone M, Parisi P, Orlando A, Fiorentino G et al. Screening for hepatocellularcarcinoma in patients withChild's A cirrhosis : an 8-year prospective study by ultrasound and alphafetoprotein. *J Hepatol* 1994;21: 1029-34.
- Doffoël, M., Bonnetain, F., Bouché, O., Vetter, D., Abergel, A., Fratté, S., Grangé, J.D., Stremsdoerfer, N., Bianchi, A., Bronowicki, J.P., Et Al. (2008). MulticentreRandomised Phase III Trial ComparingTamoxifenAlone Or WithTransarterial Lipiodol Chemoembolisation For UnresectableHepatocellularCarcinoma In Cirrhotic Patients (Fédération Francophone De Cancérologie Digestive 9402). *Eur. J. Cancer* 44, 528–538.

- Donato, F., A. Tagger, Et Al. (2002). "Alcohol And HepatocellularCarcinoma: The Effect Of LifetimeIntake And Hepatitis Virus Infections In Men And Women." *Am. J. Epidemiol.* 155(4): 323-331.
- Di Tommaso L, Sangiovanni A, Borzio M, Et Al. Advanced PrecancerousLesions In The Liver. *Best PractRes Clin Gastroenterol* 2013;27:269–284.
- El-serag HB, Rudolph L. HepatocellularCarcinoma: Epidemiology and MolecularCarcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132(7): 2557-76.
- Embolisation Et Radiofréquence Percutanée. *Médecine Nucléaire*, 40(6), 411-415.
- Fattovich, G., Stroffolini, T., Zagni, I., And Donato, F. (2004). HepatocellularCarcinoma In Cirrhosis: Incidence And RiskFactors. *Gastroenterology* 127, S35-50..
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., ... & Bray, F. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International journal of cancer*, 144( ), 1941-1953.
- Forner, A., Reig, M., And Bruix, J. (2018). HepatocellularCarcinoma. *Lancet* 391, 1301–1314.
- Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates Of Incidence And Mortality Worldwide For 36 Cancers In 185 Countries
- Girard, N., &Mornex, F. (2011). Sorafénib et radiothérapie dans le carcinome hépatocellulaire. *Cancer/Radiothérapie*, 15(1), 77-80
- Hamdi Cherif M, Bidoli E, Birri S Et Al. Cancer Estimation Of Incidence And Survival In Algeria 2014. *J Cancer Res Ther*, 2015; 3(9):100-2.
- Ishizawa, T., Hasegawa, K., Aoki, T., Takahashi, M., Inoue, Y., Sano, K., Imamura, H., Sugawara, Y., Kokudo, N., And Makuuchi, M. (2008). Neither Multiple TumorsNor Portal Hypertension Are SurgicalContraindications For HepatocellularCarcinoma. *Gastroenterology* 134, 1908–1916.
- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69.
- Jinjuvadia R, Patel S, Liangpunsakul S. The Association BetweenMetabolic Syndrome And HepatocellularCarcinoma: SystemicReview And Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:172-177.
- Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RT, Raoul JL, Philip PA, Et Al. Brivanib Versus Sorafenib As First-Line Therapy In Patients WithUnresectable, Advanced Hepa-TocellularCarcinoma: ResultsFrom The Randomized Phase III BRISK-FL Study. *J Clin Oncol* 2013;31:3517–24
- Kamdem LK, Meineke I, Godtel-Armbrust U, Brockmüller J, Wojnowski L. Dominant Contribution Of P450 3A4 To The Hepa- Tic Carcinogenic Activation Of Aflatoxin B1. *ChemResToxicol* 2006;19:577—86.
- Keng VW, Sia D, Sarver AL, Et Al. SexBias Occurrence Of HepatocellularCarcinoma In Poly7 MolecularSubclass Is Associated With EGFR. *Hepatology* 2012;57:120–130.
- Lachenmayer A, Alsinet C, Savic R, Et Al. Wnt-Pathway Activation In TwoMolecular Classes Of HepatocellularCarcinoma And Experimental Modulation By Sorafenib. *Clin Cancer Res* 2012;18:4997–5007.



- Lafortune, M., Denys, A., Sauvanet, A., & Schmidt, S. (2007). Anatomie Du Foie: Ce Qu'il Faut Savoir. *Journal De Radiologie*, 88(7-8), 1020-1035.
- Livraghi, T., Meloni, F., Di Stasi, M., Rolle, E., Solbiati, L., Tinelli, C., And Rossi, S. (2008). Sustained Complete Response And Complications Rates After Radiofrequency Ablation Of Very Early Hepatocellular Carcinoma In Cirrhosis: Is Resection Still The Treatment Of Choice? *Hepatology* 47, 82–89
- Llovet, J. M., & Beaugrand, M. (2003). Hepatocellular Carcinoma: Present Status And Future Prospects. *Journal Of Hepatology*, 38, 136-149.
- Llovet, J. M., Zucman-Rossi, J., Pikarsky, E., Sangro, B., Schwartz, M., Sherman, M., & Gores, G. (2016). Hepatocellular Carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2, 16018. Doi:10.1038/Nrdp.2016.18
- Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Evidence-Based Management Of Hepatocellular Carcinoma. An Updated Analysis Of Randomized Controlled Trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1535-47.
- Llovet JM et Bruix J, 2003: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology*. V° 37: 429-42.
- MAAMRI, A. (2015). Données Épidémiologiques Sur Le Cancer Dans Le Monde Et Au Maroc *Revue Bibliographique. Annales Des Sciences De La Santé*, 1(1), 20-29
- Maurel, M. (2012). Les Microarns Régulateurs De L'expression Génique Du Glypican-3 Dans Le Carcinome Hépatocellulaire (Doctoral Dissertation, Bordeaux 2).
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Et Al. Liver Transplantation For The Treatment Of Small Hepatocellular Carcinomas In Patients With Cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334:693–9.
- McGlynn, K. A., Petrick, J. L., & El-Serag, H. B. (2021). Epidemiology Of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, 73, 4-13
- Merle, P. (2005). Épidémiologie, Histoire Naturelle Et Pathogénèse Du Carcinome Hépatocellulaire. *Cancer /Radiothérapie*, 9(6-7)452-457.
- Monge M, 2006 : Cancérologie Et Biologie « Marqueurs Tumoraux Organe Par Organe ». Elsevier Masson SAS. P313.
- Morgan, T. R., S. Mandayam, Et Al. (2004). "Alcohol And Hepatocellular Carcinoma." *Gastroenterology* 127(5, Supplement 1): S87-S96.
- Nault JC, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Hepatocellular Benign Tumors- From Molecular Classification To Personalized Clinical Care. *Gastroenterology* 2013; 144:888–902.
- Nault JC, Calderaro J, Di Tommaso L, Et Al. Telomerase Reverse Transcriptase Promoter Mutation Is An Early Somatic Genetic Alteration In The Transformation Of Pre-malignant Nodules In Hepatocellular Carcinoma On Cirrhosis. *Hepatology* 2014;60:1983–1992.
- Nault JC, Mallet M, Pilati C, Et Al. High Frequency Of Telomerase Reverse-Transcriptase Promoter Somatic Mutations In Hepatocellular Carcinoma And Preneoplastic Lesions. *Nat Commun* 2013;4:1–6.

- Nikièma Z, Sawadogo A, Kyelem CG, Et Al. Carcinomes Hépatocellulaires En Milieu Africain Burkinabè: Contribution De L'échographie A Propos De 58 Cas. *Pan Afr Med J* 2010; 7: 10.
- Noah, D. N., Nko'ayissi, G., Andoulo, F. A., Bagnaka, S. E., Ndoye, E., & Njouom, R. (2014). Présentation Clinique, Biologique Et Facteurs De Risque Du Carcinome Hépatocellulaire: Une Etude Cas-Témoins A Yaoundé Au Cameroun. *Revue De Médecine Et De Pharmacie*, 4(2).
- OMS, 2009.-Aide-Mémoire N°297 Sur Le Cancer.
- Pham, T. M. T. (2019). Évaluation De La Combinaison Echographie, Elastométrie Par Onde De Cisaillement, Et Biomarqueurs Sériques Pour Le Diagnostic Ultra-Précoce Du Carcinome Hépatocellulaire (Doctoral Dissertation, Sorbonne Université).
- PLAN NATIONAL CANCER 2015-2019. Nouvelle Vision Stratégique Centrée Sur Le Malade, Algérie, 174.
- Patient, R., Hourieux, C., & Roingeard, P. (2008). Morphogenèse Du Virus De L'hépatite B. *Virologie*, 12(6), 453-464.
- Pawlotsky, J. M. (2002). Le Virus De L'hépatite C. *Médecine/Sciences*, 18(3), 303-314.
- Qian, G.S., Ross, R.K., Yu, M.C., Yuan, J.M., Gao, Y.T., Henderson, B.E., Wogan, G.N., And Groopman, J.D. (1994). A Follow-Up Study Of Urinary Markers Of Aflatoxin Exposure And Liver Cancer Risk In Shanghai, People's Republic Of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 3, 3- 10.
- Pilati C, Nault JC, Imbeaud S, Et Al. Genomic Profiling Of Hepatocellular Adenomas Reveals Recurrent FRK- Activating Mutations And The Mechanisms Of Malignant Transformation. *Cancer Cell* 2014;25:428–441.
- Rasul Ki, Al-Azawi Sh, Chandra P, et al. Status of hepatocellular carcinoma in Gulf region. *Chin Clin Oncol* 2013; 2(4): 42.
- Rebouissou S, Amessou M, Couchy G, Et Al. Frequent In-Frame Somatic Deletions Activate Gp130 In Inflammatory Hepatocellular Tumours. *Nature* 2009;457: 200–204.
- Registre Des Tumeurs d'Alger, Source LNSP 1999-2008.
- Ruiz, I., & Feray, C. (2015). Prise en charge du carcinome hépatocellulaire. *Cancer/Radiothérapie*, 19(6-7), 410-415.
- Schulze K, Imbeaud S, Letouze E, Et Al. Exome Sequencing Of Hepatocellular Carcinoma Identifies New Mutations Signatures And Potential Therapeutic Targets. *Nat Genet* 2015;47:505–511.
- Semela, D., & Heim, M. (2008, May). Carcinome Hépatocellulaire: Dépistage, Diagnostic Et Traitement. In *Forum Médical Suisse* (Vol. 8, No. 22, Pp. 404-408). EMH Media.
- Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010; 30(1): 3-16.
- Starley, B.Q., Calcagno, C.J., And Harrison, S.A. (2010). Nonalcoholic Fatty Liver Disease And Hepatocellular Carcinoma: A Weighty Connection. *Hepatology* 51, 1820-1832.

- Stevens ; Lowe Et Young, 2004 : Anatomie Pathologique. Masson. P68.
- Sylvie Desjardine, Analyse De Gènes Candidats Au Cancer Du Sein Impliqués Dans Les Interactions Avec BRCA1 Et BRCA2, Thèse De Doctorat En Physiologie-Endocrinologie, L'université Laval, Québec, Canada. 2010.
- Taleb, N., & Krati, K. 2009 Carcinome Hépatocellulaire Approche Epidémiologique Et Prise En Charge.
- Tiribelli C, Melato M, Crocè LS, Et Al. Prevalence Of Hepatocellular Carcinoma And Relation To Cirrhosis: Comparison Of Two Different Cities Of The World -- Trieste, Italy And Chiba, Japan. *Hepatology.*, 1989, 10, 998-1002.
- Wagner, A., Denis, F., Ranger-Rogez, S., Loustaud-Ratti, V., & Alain, S. (2004). Génotypes Du Virus De L'hépatite B. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 19(6), 330-342.
- Zucman-Rossi, J., Villanueva, A., Nault, J. C., & Llovet, J. M. (2015). Genetic Landscape And Biomarkers Of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 149(5), 1226-1239.

## *Annexes*

---

I. état civil du malade

Nom : .....

Prénom : .....

Age : .....

Sexe : .....

Lieu de naissance: .....

Résidence.....

II. MOTIF DE CONSULTATION

Asthénie Anorexie Amaigrissement

Douleurs abdominale (aigue ou chronique ; siege) Hémorragie digestive

Ictère

Masse abdominale Ascite

Trouble de transit Fièvre Autres:.....

III. FACTEUR ETIOLOGIQUES

Antécédents: Connu cirrhotique

Hépatite virale : B ou C Transfusion

Ictère

Habitudes toxiques : - alcoolisme (... 1/jour)

- Tabagisme (... paquets/année)

Adénome hépatique Prise médicamenteuse :

- Contraceptifs oraux

- Androgènes

- 
- Hypoglycémiant oraux
  - Isoniazide
  - Méthotrexate
  - Methyl-I-dopa

Diabète, TBK Autres : .....

VI. Signe physique :

-AEG : amaigrissement++++

-Ascite

-HPM

-Ictère

-Signes d'htp : SPM

Circulation collatérale

-Signes d'Insuffisance hépatocellulaire.....

-Fièvre prolongée

-Autres : .....

V. Examens para cliniques :

A) Bilan biologique :

a) Anomalies fonctionnelles hépatiques :

• Enzyme hépatique :

- PAL

- Bilirubine conjugué

- Bilirubine non conjugué

- Transaminases :

ALAT ASAT

- 
- GGT
  - Syndrome inflammatoire :
  - VS
  - Gamma globuline mie
  - Syndrome d'Insuffisance hépatocellulaire :
  - TP
  - albuminémie
  - b) Manifestations paranéoplasiques :
  - NFS
  - Glycémie
  - Calcémie
  - cholestérolémie
  - c) Marqueur tumoraux :
  - Alfa foeto protéine
  - Autres
  - B) Bilan morphologique :
  - a) Echographie :

- Nodule (s) : taille

#### Echostructure

- Envahissement veineux
- Extension biliaire
- Extension régionale
- b) Echodoppler :
- Vascularisation intra tumorale
- Vascularisation périphérique
- Extension vasculaire

- c) TDM SCANNER SPIRALER :
  - Diagnostic+
  - Extension locorégionale
- d) IRM
- e) PBF
- f) sérologie HVC :
  - AC anti-HVC
  - ARN HVC
  - AgHbs, Ac anti HBC
- g) autres ....

- VI. EVOLUTION /PRONOSTIC :
- Classification de child-pugh
  - Classification d'OKUDA
  - Extension vasculaire

- VII. TRAITEMENT :
- A) Chirurgical
  - A) Non chirurgical
  - B) Abstention

## V. Evolution

- survie
- complications

Tableau-ClassificationdeChild-Pugh.

Variable	Sévérité	Score
	Absente	1



Encéphalopathie	Modérée I-II	2
	Importante III-IV	3
Ascite	Absente	1
	Modérée	2
	Importante	3
Bilirubinémie (µmol/litre)	<34 mmol/l	1
	34 à 51 mmol/l	2
	>51 mmol/l	3
Albuminémie (g/L)	>35	1
	28 à 35	2
	<28	3
Taux de prothrombine	>50%	1
	40 à 50%	2
	<40%	3

Tableau-Classification d'Okuda.

Variable	0 point	1 point
Taille de la tumeur	<50% du volume du foie	≥50% du volume du foie
Ascite	Absente	Présente
Albuminémie	>30 g/L	<30 g/L
Bilirubinémie	<50 mmol/L	>50 mmol/L

Stade I=0 point, Stade II=1 ou 2 points, Stade III=3 ou 4 points

## ملخص

سرطان الخلايا الكبدية هو سادس أكثر أنواع السرطانات شيوعًا وأورام الكبد الأولية الأكثر شيوعًا في العالم الهدف من دراستنا هو تبيين الخصائص الوبائية لسرطان الخلايا الكبدية وتحديدتها بالنسبة لسكان تلمسان تم إجراء دراسة وصفية بأثر رجعي استهدفت الفترة (2012-2019) تسجيل 90 حالة منها 34 للجنس الاناث و56 للذكور مخاطر هذا المرض هو المدى الذي تراوح بين 60-69 سنة. وبفضل دراساتنا التي لدينا وجدت أن المرض أخذ في الازدياد رغم إدراك الكثيرين لخطورته وبالتالي هناك حاجة إلى حملة لتحسين الوقاية من هذا المرض الوعي الذي يقلل بشكل كبير من الوفيات من خلال الكشف المبكر.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان الخلايا الكبدية - الخصائص الوبائية – تلمسان

## Résumé

le carcinome hepatocellulaire est le 6 ème cancer le plus fréquent et la tumeur Primitive du foie la plus fréquent dans le monde

Le but de notre étude est la caractérisation épidémiologique de la population de Tlemcen par le carcinome hépatocellulaire.

Une étude descriptive rétrospective a été menée qui ciblait la période (2012-2019) pour enregistrer 90 cas dont 34 pour le sexe féminin et 56 cas chez le sexe masculin. Le risque de cette maladie est la tranche qui variée entre 60-69 ans. Et grâce à nos études nous avons constaté que la maladie est en augmentation malgré la prise de conscience de beaucoup de sa gravité.

Une campagne est nécessaire pour améliorer la prévention de cette maladie sensibilisation qui réduit considérablement la mortalité grâce à une détection précoce.

**Mots clés :** le carcinome hépatocellulaire - épidémiologique - Tlemcen .

## Summary

hepatocellularcarcinomais the 6th mostcommon cancer and the mostcommonPrimaryliver tumor in the world

The purpose of ourstudy the epidemiologicalcharacterization of the population of Tlemcen by breast cancer a restrospective descriptive studywas carried out whichcovered the period (2012- 2019) for register 90 cases including 34 for the femelese sex and 56 for the male sex. The risk of thisdiseaseis the rang thatvariedbetween 60-69 years . Our studyfoundthat the diseaseisincreasingdespitmany realizing its seriousness.

A campaignisneeded to improve the prevention of thisdiseaseawarenesswhichdramaticallyreducesmortalitythrough early detection.

**Keywords :** carcinomahepatocellular – epidemiological - Tlemcen