

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

REPUBLIQUE DU CAMEROUN

W4HCL
1993
KOW

Paix - Travail - Patrie

FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES BIOMEDICALES
(F. M. S. B.)

Année Académique 1992-1993

**CANCERS PRIMITIFS DU FOIE : ASPECTS
CLINIQUES ET ANALYSE DES DONNEES
BIOLOGIQUES**

Thèse

présentée et soutenue publiquement pour
l'obtention du grade de Docteur d'Etat
en Médecine par :

KOWO Mathurin Pierre

Sous la direction de :

- Pr E. C NDJITAYAP NDAM
- Dr OUDOU NJOYA

27396

SOMMAIRE

Page

* PERSONNEL ADMINISTRATIF ET ENSEIGNANT DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES BIOMEDICALES.....	III-VI
* DEDICACES ET REMERCIEMENTS.....	VIII-IX
* SERMENT D'HIPPOCRATE.....	X
* RESUMES EN FRANCAIS ET EN ANGLAIS.....	XII-XVII
I- INTRODUCTION - OBJECTIFS.....	2-3
I-1-INTRODUCTION	
I-2-OBJECTIFS	
II- RAPPELS SUR LES CANCERS PRIMITIFS DU FOIE ET LES DONNEES BIOLOGIQUES AU COURS DES CANCERS PRIMITIFS DU FOIE	5-31
II-1 - RAPPELS SUR LES CANCERS PRIMITIFS DU FOIE.	
II-2 - RAPPELS SUR LES DONNEES BIOLOGIQUES DES C.P.F	
III- REVUE DE LA LITTERATURE SUR LES DONNEES BIOLOGIQUES AU COURS DES C.P.F.....	32-38
IV- PATIENTS - METHODE.....	40-44
V- RESULTATS.....	46-75
VI- DISCUSSION.....	77-81
VII- CONCLUSION- RECOMMANDATIONS.....	83
VIII- BIBLIOGRAPHIE.....	85-91
IX-ANNEXES.....	93-95

PERSONNEL ADMINISTRATIF

ET

ENSEIGNANT

A- PERSONNEL ADMINISTRATIF

1.	SOSSO MAURICE AURELIEN.....	Doyen
2.	JATO Johnson GAMNGONG.....	Vice Doyen
3.	EWOLO NOMO.....	Directeur des Affaires Administratives et Financières
4.	BOUMSONG Vincent.....	Bibliothécaire
5.	NGOUMOU MBARGA Philippe.....	Intendant

I - COORDONNATEURS CYCLE DE SPECIALISATION

1.	Pr. André MBAKOP.....	Anatomie Pathologie
2.	Pr. DOH Enderson SAMA.....	Gynécologie/Obstétrique
3.	Pr. LEKE Robert John Ivo.....	Cycles de spécialisation
4.	Dr. Marie Thérèse ABENA.....	Pédiatrie
5.	Pr. Maurice Aurelien SOSSO.....	Chirurgie
6.	Pr. NGU BLACKETT.....	Médecine interne
7.	Dr. NKO'O AMVENE Samuel.....	Radiologie
8.	Pr. SAME EKOBO.....	Biologie Clinique
9.	Dr. SIMO MOYO Justin.....	Anesthésie/Réanimation
2- CHEF DE DEPARTEMENTS		
A- UNITE DE SCIENCES BIOLOGIQUES		
1.	Pr. Antoine ABONDO.....	Anatomie Pathologique
2.	Pr. Dominique OBOUNOU AKONG.....	Science morphologiques
3.	Pr. KAPTUE NOCHE Lazare.....	Hématologie
4.	Pr. NDUMBE Peter.....	Parasitologie et pathologie
5.	Pr. Pierre CARTERET.....	Sciences Physiologiques
B- UNITE DES SCIENCES CLINIQUES		
1.	Pr. DONGMO Louis.....	Neurologie et Psychiatrie
2.	Pr. HAGBE Paul.....	Médecine interne
3.	Dr. Jean Moïse BIOUELE MEVA'A.....	Anesthésie Réanimation
4.	Pr. Joseph GONSU FOTSIN.....	Imagerie médicale et radiothérapie
5.	Pr. Joseph MBEDE.....	Pédiatrie
6.	Pr. MCMOLI Théodosia EYO.....	Ophtalmologie, ORL et Odonto-stomatologie
7.	Pr. KAMDOUM MOYO Joseph Ernest.....	Gynécologie Obstétrique.
8.	Pr. MUNA WALINJOM FOMBARD.....	Cardiologie
9.	Pr. NDJITTOYAP NDAM Elie Claude.....	Hépatogastro-Entérol et nutrition
10.	Pr. NGU Jacob LIFANJI.....	Néphrologie
11.	Pr. Titus EDZOA.....	Chirurgie générale et spécialités
C- UNITE DE SANTE PUBLIQUE		
	Pr. LANTUM Daniel NONI.....	Education sanitaire
	Dr. MELI Jean.....	Epidémiologie

B- LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

a)	PROFESSEURS	
1.	ABONDO Antoine.....	Anatomie pathologique
2.	CARTERET Pierre.....	Physiologie humaine
3.	EDZOA Titus.....	Chirurgie générale
4.	EIMO MALONGA Elisée.....	Chirurgie générale
5.	HAGBE Paul.....	Médecine int/ cardiologie
6.	KAPTUE NOCHE Lazare.....	hématologie
7.	LANTUM NONI Daniel.....	Santé publique
8.	MAKANG MA MBOG Mathias.....	Neuro-psychiatrie
9.	MBEDE Joseph.....	Pédiatrie
10.	NGU BLACKETT KETTLEEN.....	Médecine interne/Card
11.	NGU LIFANJI Jacob.....	Médecine interne / Néphro
12.	NKOULOU Hubert.....	Pédiatrie
13.	OBOUNOU AKONG Dominique.....	Anatomie humaine
14.	ZOUNG KANYI Jimy.....	Chirurgie Urologie
b)	MAITRES DE CONFERENCES	
1.	ASONGANYI TAZOACHA.....	Biochimie/Immunologie
2.	ATCHOU Guillaume.....	Physiologie Humaine
3.	BEJANGA Beltus.....	Chirurgie générale
4.	BENGONO née Cisse TOURE Geneviève.....	ORL
5.	DJOUMESSI Sosthène.....	Biochimie
6.	DOH Anderson SAMÁ.....	Gynécologie/obstétrique
7.	DONGMO Louis.....	Anatomie/Neurologie
8.	GONSU FOTSIN Joseph.....	Radiologie/Imagerie Méd.
9.	JATO John GAMNGONG.....	Chimie pharmaceutique
10.	JUMO Alain Georges.....	Radio/Imagerie médicale
11.	KAMDOM MOYO Joseph.....	Gynécologie obstétrique
12.	KOKI NDOMBO Paul.....	Pédiatrie Biochimie Méd.
13.	KOUEKE Paul.....	Dermatologie/vénérologie
14.	LEKE Robert IVO.....	Gynécologie obstétrique
15.	LE SAINT Bernard.....	Chirurgie/Orthopédie
16.	MBAKOP André.....	Anatomie Pathologique
17.	MCMOLI Theodosia.....	Ophthalmologie
18.	MUNA WALINJOM.....	Médecine int/ Cardiologie
19.	NKAM Maurice.....	Pharmacologie thérapeutique
20.	NDJITTOYAP NDAM Elie Claude.....	Médecine Int. gastro/ Enté.
21.	NDUMBE Peter.....	Microbiologie/Immunologie
22.	NGONGANG Jeanne.....	Biochimie
23.	NGUIMBOUS Jean François.....	Chirurgie thorax et cardiovas
24.	NJIKAM KAYA Lawrence.....	Pharmacie galénique
25.	SAME EKOBO Albert.....	Parasitologie
26.	SOSSO Maurice.....	Chirurgie générale
27.	TETANYE EKOE.....	Pédiatrie
28.	TSALA MBALA Pierre.....	Physiologie humaine
29.	YOUMBISSI TCHETAGNI Joseph.....	Méd. Interne/ Néphrologie

C- CHARGES DE COURS		
1.	ABENA née OBAMA Marie Thérèse.....	Pédiatrie
2.	ABOLO MBENTI Louis.....	Chirurgie générale
3.	AFANE ELA Anatole.....	Anesthésio/Réanimation
4.	AFANE ZE Emmanuel.....	Médecine int/Pneumologie
5.	AKENJI née NKUO thelesia KEMBENG.....	Parasitologie
6.	AMOUGOU Jean Félix.....	Anatomie stomatologie
7.	ANGWAFOR III FRU.....	Chirurgie Urologie
8.	AWASUM Helen.....	Soins infirmiers
9.	BINAM née NGO NJOM Fidèle.....	Anesthésiol/Réanimation
10.	BIOUELE MEVA'A Jean Moïse.....	Anesthésiol/Réanimation
11.	BIWOLE SIDA magloire.....	Médecine interne/gastro-Ent.
12.	DIFFANG Charles.....	Médecine légale
13.	DIN DZIETHAM Rebecca.....	Médecine inter/Cardiologie
14.	DOUMBE Pierre.....	Pédiatrie
15.	ESSAME OYONO Jean Louis.....	Anatomie pathologie
16.	ETAME EWANE.....	Sociologie médicale
17.	FOGAM Eric GALABE.....	Gynécologie obstétrique
18.	FOMULU Joseph Nelson.....	Gynécologie obstétrique
19.	FOUDA ONANA Alexandre.....	ORL
20.	JATO Miriam NGOWACG.....	Education pour la santé
21.	KAGO innocent.....	Pédiatrie
22.	KOUAM luc.....	Gynécologie Obstétrique
23.	KOUDA ZEH Alexandre.....	Méd. interne Gastro-Enter
24.	KOULLA née SHIRO sinata.....	Microbiologie maladie inf.
25.	KUABAN christopher.....	Méd. Int/Pneumologie et médecine du Travail
26.	LANDO Gabriel.....	Biochimie /Immunologie
27.	LEKE née NGANA FOMBAN rose.....	Parasitologie / Immunologie
28.	LOHOUE née PETTMY julienne.....	Parasitologie / Mycologie
29.	MASSO MISSE pierre.....	Chirurgie générale
30.	MBAKOP Gabriel.....	Physiologie
31.	MBANYA Jean Claude.....	Méd. Inter. endocrinologie
32.	MBONDA Elie.....	Neuro / pédiatrie
33.	MELI Jean.....	Santé pub / Epidémiologie
34.	MOAMPEA MBIO née NGBANGAKO M.C.....	Anatomie pathologie
35.	MOUKOURI Ernest.....	Ophtalmologie
36.	MOUYOU SOMO Roger.....	Parasitologie
37.	NDOBO Pierre.....	Méd. Inter, Cardiologie
38.	NDOUMOU Alain.....	Méd. Int/ pneumologie
39.	NGASSA CHANCHU Pius.....	Gynécologie Obstétrique
40.	NKO'O AMVENE Samuel.....	Radio/ Imagerie médicale
41.	NOMO ANGOLO née ATANG sirri.....	Microbiologie
42.	OYONO ENGUELLE Samuel.....	Physiologie humaines
43.	POLL GOUATER Henri.....	Biochimie
44.	SIMO MOYO Justin.....	Anesthésiol/Réanimation

45.	SOW MAMADOU.....	Chirurgie générale
46.	TAGNY ZUKAM David.....	Radio/ imagerie diagnot.
47.	TAKONGMO Samuel.....	Chirurgie générale
48.	TAKOR TAKOR Thomas.....	Histologie Enbryologie
49.	TAPKO Jean-Baptiste.....	Hématologie Immunologie
50.	TCHOKOTEU Pierre Fernand.....	Pédiatrie
51.	TEYANG Abel.....	Chirurgie thoracique
52.	TIETCHE Félix.....	Pédiatrie
53.	WAMBA TENGOUA Maurice.....	Gynécologie obstétrique
54.	YOMI Jean.....	Radiologie /Radiothérapie
d)	ASSISTANTS	
1.	ADIOGO Dieudonné.....	Microbiologie
2.	AMANA Jean Paul.....	Radio /Imagerie
3.	ANYANGWE née Nwigwe Stella.....	Santé Publique
4.	BELLEY PRISO Eugène.....	Gynécologie obstétrique
5.	BEFIDI MENGUE née NJEE N.B. Rosa.....	Parasitologie
6.	BIYIHA Dieudonné.....	Anesthésio/ Réanimation
7.	BOB'OYONO Jean Marie.....	Anatomie chirurgie Pédiat.
8.	DONG à ZOK.....	Biophysique / Méd. Nulcéair
9.	ESSOMBA Arther.....	Chirurgie générale
10.	ETOM EMPIME.....	Neuro /Chirurgie
11.	KASIA Jean Marie.....	Gynécologie obstétrique
12.	KINGUE Samuel.....	Méd. Int/ Cardiologie
13.	MBANYA née SHU Dora.....	Hématologie
14.	MBU Robinson ENOW.....	Gynécologie obst.
15.	MELAMAN SEGO Frédéric.....	Physiologie
16.	MONEBENIMP Francisca.....	Pédiatrie
17.	MONNY LOBE Marcel.....	Hématologie
18.	NJEE BUGHA Théodore.....	Neurochirurgie
19.	NOUEDOUI Christophe.....	Méd; Int. /endocrinologie
20.	NJOYA OUDOU.....	Méd. Interne / gastro ente.
21.	NSANGO Inoussa.....	Pédiatrie
22.	NTONE ENYIME Félicien.....	Psychiatrie
23.	ONDOA MEKONGO Martin.....	Pédiatrie
24.	ONDOBO ANDZE Gervais.....	Chirurgie pédiatrique
25.	SHASHA VIBAN Willibroad.....	Gynécologie Obst.
26.	TCHOUNWOU Paul Bernard /.....	Environnement Toxicologie
27.	WANKAH Christian.....	Santé publique

DEDICACE

ET

REMERCIEMENTS

DEDICACE

Au Seigneur Dieu

Le chemin sur lequel tu nous as engagé est exaltant mais parsemé d'embûches. Puisse ta bienveillante lumière nous éclairer jusqu'au bout.

A mon père Fotouolah TAKUISIM Pierre et à ma mère KONMENECK Marie

Le souvenir de toutes les peines et de toutes les souffrances que vous avez endurées pour faire de moi un homme restera à jamais indélébile. Trouvez en ce travail le fruit certes encore vert de vos sacrifices.

A mon oncle TIAFFE Pierre

En reconnaissance de tous les sacrifices consentis pour mes études.

A tous mes cousins, mes frères et soeurs

La solidarité est ce qu'une famille a de plus chère. Ce travail qui est de près ou de loin votre oeuvre et qui doit vous servir d'exemple à parfaire n'aurait jamais vu le jour sans cette solidarité que nous devons nous employer à consolider.

A Mlle NANGMETIO SONDJOU Béatrice

Avec qui je compte convoler en justes noces.
Tu es venue au moment opportun me permettre par ton calme et ton soutien de parachever ce travail malgré une conjoncture difficile.
Pussions-nous rester à jamais unis.

A tous mes amis

Le chemin parcouru ensemble a été long et difficile, mais solidaires et unis, nous avons bravé toutes les difficultés. Puisse la vie professionnelle nous garder toujours unis.

REMERCIEMENTS

Au Pr E.C. NDJITTOYAP NDAM

Vous nous avez fait honneur en nous confiant ce travail.

Tout au long de notre formation, nous avons été fortement impressionnés par votre rigueur scientifique, votre sens élevé d'humanisme, vos conseils et votre disponibilité, toutes qualités qui ont fait de vous plus qu'un maître, mais mieux encore un parrain.

Trouvez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Au Dr OUDOOU NJOYA

Veillez recevoir l'expression de nos profonds remerciements pour les conseils, les enseignements que vous nous avez apportés et qui ont été d'un apport indéniable dans l'aboutissement de ce travail.

Au Pr André MBAKOP

Vous nous avez appris que les qualités premières d'un médecin sont le travail et la disponibilité et vous n'avez épargné aucun effort pour nous inculquer cet esprit.

En même temps que nous vous en remercions pour les diagnostics histologiques, nous espérons sur le terrain être le type de médecin que vous avez voulu former.

Au Dr Jean MELI

Pour son apport dans les analyses statistiques.

A tous nos Maîtres

Pour leur dévouement et leurs précieux enseignements.

Au personnel des Laboratoires de Biochimie, de Virologie et d'Hématologie du Centre Pasteur de Yaoundé

Pour les dosages biologiques.

Messieurs JIOFACK Emile, KANA Paul, DONGMO Justin, KENFACK Etienne, DONFOUET Michel, DJOUKANG Fidèle, MELI Chrisppo

Pour leur assistance et leur soutien.

Messieurs NGUEDIA Bernard, VOUFACK Roger et tout le personnel de Téléboutique Kennedy

Qui n'ont épargné aucun effort pour la mise en page de ce travail.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je ne permettrai pas que des considérations de religion ,de nation ,de race, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

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

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçu de leur père.

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

RESUME EN FRANCAIS

ET

EN ANGLAIS

RESUME

Les cancers primitifs du foie sont fréquents sous les tropiques. Les pays d'Afrique subsaharienne et d'Asie du sud-est sont des zones de prédilection de cette redoutable affection.

Le diagnostic histologique de cette affection n'est pas toujours réalisable dans nos conditions d'exercice. Aussi le praticien en milieu tropical est-il parfois obligé de rassembler des arguments cliniques et/ou biologiques et/ou morphologiques pour porter le diagnostic.

Ceci nous a amené à nous intéresser aux différents aspects cliniques et aux différentes données biologiques observés au cours des cancers primitifs du foie.

Les objectifs de ce travail étaient de:

- Recueillir les données épidémiologiques et cliniques des sujets de cancers primitifs du foie confirmé par un examen anatomo-pathologique
- Recueillir les données biologiques au moment du diagnostic
- Rechercher une corrélation entre les marqueurs tumoraux que sont : l'alpha-foetoprotéine, la phosphatase alcaline, la gammaglutamyl transférase.
- Dégager éventuellement les données biologiques utiles au cours des cancers primitifs du foie

Pour atteindre ces objectifs, nous avons entrepris un travail rétrospectif et prospectif s'étalant de juillet 1991 à août 1993 dans les services d'anatomie-pathologique et d'hépatogastroentérologie et nutrition de l'hôpital central de YAOUNDE.

Pendant cette période, nous avons inclus 90 patients porteurs de cancer primitif du foie confirmé par un examen anatomo-pathologique. Tous ont été soumis à un interrogatoire, un examen physique et un bilan biologique selon un protocole pré-établi.

Il ressort de l'analyse des données recueillies que:

-Le cancer primitif du foie se recrute à tous les âges avec une nette prédominance chez les sujets jeunes. L'âge moyen de survenue est de $46,54 \pm 17,92$ ans avec des extrêmes de 5ans et 82 ans, et la fréquence maximale de survenue se situe dans la tranche d'âge de 40' à 49ans.

-La majorité de nos patients sont de sexe masculin avec un sex-ratio de 5 hommes pour une femme.

-Près de 12% de nos patients consomment plus de 75 g d'alcool pur par jour.

-Les signes fonctionnels au moment du diagnostic sont dominés par des douleurs de l'hypochondre droit (3,62%),¹ la pesanteur de l'hypochondre droit avec sensation de masse abdominale (27,15%), l' asthénie (18,53 %), l'anorexie (17,27%) et l'hémorragie digestive présente dans 3,45 % des cas.

-Les signes physiques les plus fréquents sont : une hépatomégalie tumorale (39,01%), un ictère (15,25%), une ascite (13,45%), une hyperthermie (11,66%), un amaigrissement avec altération de l'état général (9,42%).

-Sur le plan biologique, les anomalies les plus fréquentes sont:

*Une élévation de la gammaglutamyl transférase dans 97,22% des cas avec des concentrations sériques supérieures ou égales à deux fois et à quatre fois la normale respectivement dans 94,44 % et 75 %.

*Une alpha-foetoprotéinémie supérieure à 20ng/ml dans 85% des cas et;à 500 ng/ ml dans 51,67% et significativement plus élevée chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés.

*Une hyperphosphatasémie sérique dans 70,37% des avec des concentrations supérieures ou égales à deux fois et à quatre fois la normale dans 59,25% et 22,22% des cas respectivement.

XIV

*Une hypergammaglobulinémie dans 91,67% des cas avec des concentrations de plus de 40% des protéines totales dans 29,17% des cas.

*Une augmentation des transaminases sériques portant sur les transaminases glutamo-oxaloacétiques (T.G.O ou S.G.O.T) dans 80% des cas et sur les transaminases glutamo-pyruviques (T.G.P ou S.G.P.T) dans 53,85% des cas, avec des concentrations sériques significativement plus élevées pour les S.G.O.T.

* L'étude statistique montre une corrélation significative entre les taux sériques de phosphatase alcaline et de gammaglutamyl transférase ($R = 0,809$ et $P < 0,001$).

Au terme de cette étude, il ressort que le cancer primitif du foie pose un problème de santé publique au Cameroun car il ampute une fraction active de notre population eu égard au jeune âge des patients.

Son expression clinique est polymorphe.

Bien que les examens biologiques soient parfois d'interprétation difficile en raison du manque de spécificité des tests, une augmentation de l'alpha-foetoprotéine sérique au-delà de 500 ng/ml avec une augmentation du couple gammaglutamyl transférase et phosphatase alcaline sont des arguments fortement évocateurs.

Les recommandations suivantes peuvent être faites :

- privilégier autant que possible les examens anatomopathologiques dans le diagnostic des cancers primitifs du foie.
- Limiter les examens biologiques étiologiques et diagnostiques à l'essentiel notamment les dosages de l'alpha-foetoprotéine sérique, de la phosphatase alcaline sérique, de la gammaglutamyl transférase sérique, du taux de prothrombine et la recherche des marqueurs viraux.
- Orienter la recherche vers des nouveaux marqueurs plus spécifiques.

SUMMARY

Primary liver cancers are frequent in the tropics. The zones of predilection of this disease are the subsaharan African and South East Asian countries.

Under our conditions of work, the histological diagnosis of liver cancer which is the diagnostic goal standard, is not always possible. Also in the tropics, the clinician is sometimes obliged to gather clinical and/or biological and/or morphological signs to pose the diagnosis of primary liver cancer.

This made us interested in the different clinical aspects and biological findings of this illness.

The objectives of this study were as follows:

- To collect clinical and epidemiological data of patient with pathological confirmed primary liver cancer.

- To collect the biological data on diagnosis.

- To investigate the correlation between the tumoral markers which are alpha-foetoprotein, gammaglutamyl transferase and alkaline phosphatase.

- To eventually isolate the useful biological finding in primary liver cancer.

To attain these objectives, we carried out a partly retrospective and partly prospective study extending from July 1991 to August 1993 in the anatomicopathology and hepato-gastroenterology and nutrition units of the Yaounde central hospital.

During this period, we saw 90 patients with pathological confirmed primary liver cancer. These patients were all checked, examined and investigated according to a pre-established protocol.

From the data analysis, it was found that:

- Primary liver cancer affected people of all ages but with a net predominance in youths. The mean age was 46.54 ± 17.92 years. The maximum frequency of the disease occurs in the 40 to 49 years age group.

-Most of those affected were males with, a sex-ratio of 5 males to 1 female.

-Almost 12% of our patients consumed more than 75 grams of alcohol daily.

-The functional signs on diagnosis were:

- . right hypochondral pain (33.62%)
- .feeling of weightness and mass in the abdomen (27.15%)
- .fatigue (18.53%)
- .anorexia (17.27%)
- .gastro-intestinal bleeding (3.45%)

-The most frequent physical signs were:

- .tumoral hepatomegaly (39.01%)
- .jaundice (15.25%)
- .ascites (13.45%)
- .pyrexia (11.66%)
- .loss of weight with poor general condition(9.42%)

-Biologically, the most frequent findings were:

.an increased serum level of gammaglutamyl tranferase in 97.22% of cases with these levels higher than or equal to two times and four times in 94.44% and 75% respectively.

.a serum alpha-foetoprotein level higher than 20 ng/ml in 85% of cases and than 500ng/ml in 52.67% and significantly higher in younger than in older patients.

.a high level of serum alkaline phosphatase in 70.37% of cases with levels higher than or equal to two and four times the normal in 59.25% and 22.22% of cases respectively.

.a hypergammaglobulinaemia in 91.67% of cases with serum levels higher than 40% of total proteins in 29.17%.

.a higher serum transaminase level mostly of S.G.O.T in 80% of cases and of S.G.P.T in 53.58% of cases, with serum concentration significantly higher for S.G.O.T.

-Statistical analysis shows a significant link between serum levels of alkaline phosphatase and gammaglutamyl tranferase ($R=0.809$ and $P<0.001$)

At the end of this study, we found that primary liver cancer poses a major public health problem in Cameroon because it affects mostly an active part of our population.

It has a polymorphic clinical presentation.

Although biological examinations are sometimes difficult to interpretate due to their lack of specificity, an increase in serum alpha-foetoprotein above 500ng/ml together with a couple increases in gammaglutamyl tranferase-alkaline phosphatase are strongly suggestive of the disease.

The following recommendations could therefore be made:

-A pathological examination should be privileged as much as possible in making the diagnosis of primary liver cancer.

-Biological investigation should be limited to the most essential: alpha-foetoprotein, phosphatase alkaline, gammaglutamyl transferase, prothrombin levels and search for viral markers.

-Research should be oriented towards new and more specific markers.

I - INTRODUCTION - OBJECTIFS

I-1 - INTRODUCTION

Le cancer primitif du foie (C.P.F.) est l'un des cancers les plus fréquents en zone intertropicales (8, 17, 51, 58).

Redoutable par son pronostic à court terme car la durée moyenne de survie après le diagnostic est de 06 mois (2, 32), ce cancer pose un problème majeur de santé publique en Afrique et en Asie du Sud-Est puisqu'il touche une fraction active de la population. En effet, Ayol Petty et collaborateurs (8), dans une étude portant sur les cancers primitifs du foie sur cirrhose réalisée au Zaïre observent que la fréquence maximale d'apparition des C.P.F. se situe dans la tranche d'âge de 30 à 45 ans. Ces statistiques sont assez proches de celles de Sankale et collaborateurs (58) qui observent les cancers primitifs du foie chez les sujets jeunes dont la moyenne d'âge est de 34ans pour les femmes et de 36 ans pour les hommes ; de Ndjitoyp Ndam et collaborateurs (51) à Yaoundé qui ont observé une moyenne d'âge de 44 ans. Cette moyenne d'âge en Afrique contraste cependant avec celle des séries occidentales où le cancer du foie survient 15 à 20 ans plus tard (6, 10, 32,57). Plusieurs facteurs carcinogènes notamment les hépatites virales B et C, et accessoirement les mycotoxines ont été incriminés en milieu tropical.

Au cours des dernières années, plusieurs travaux ont porté sur cette affection sur les plans épidémiologique, clinique et thérapeutique en même temps que les moyens diagnostiques se sont améliorés.

Si seule l'anatomie pathologique permet le diagnostic de certitude des cancers, celle-ci ne peut être réalisée qu'à partir d'un matériel histologique ou au moins cytologique. Toutefois, ces prélèvements ne peuvent être obtenus que dans certaines conditions : bilan de coagulation satisfaisant pour la ponction biopsique hépatique (PBH) ; lésion superficielle et accessible à la ponction à l'aiguille fine.

Ainsi le praticien en milieu tropical est parfois amené à porter le diagnostic des cancers primitifs du foie en ne rassemblant que des arguments cliniques et/ou biologiques et/ou morphologiques.

Ceci nous a amené à nous intéresser aux différentes données biologiques observées au cours des cancers primitifs du foie en vue d'en dégager éventuellement les paramètres biologiques utiles.

I-2 - OBJECTIFS

I-2-1 Objectif général

L'objectif général de ce travail est de recueillir les données cliniques et biologiques des patients porteurs de cancer primitif du foie confirmé par un examen anatomo-pathologique pathologique.

I-2-2 Objectifs spécifiques: Ils visent à

- 1) recueillir les données épidémiologiques, cliniques et les antécédents des sujets porteurs de cancer primitif du foie.
- 2) Recueillir les données biologiques au moment du diagnostic.
- 3) Rechercher une corrélation entre les marqueurs tumoraux (Alpha-fœtoprotéine, phosphatase alcaline et gammaglutamyl transférase).
- 4) Dégager les paramètres biologiques utiles au cours des cancers primitifs du foie.

**II - RAPPELS SUR LES CANCERS
PRIMITIFS DU FOIE (C.P.F) ET LES
DONNEES BIOLOGIQUES
AU
COURS DES C.P.F.**

II-1 RAPPELS SUR LES C.P.F.

II-1-1 Définition et généralités

II-1-2 Classification histologique

II-1-3 Epidémiologie

II-1-4 Facteurs de risque

II-1-5 Formes anatomo-cliniques

II-1-6 Arguments diagnostiques

II-1-6-1 Données cliniques

II-1-6-2 Données biologiques

II-1-6-3 Données morphologiques : imagerie médicale

II-2 RAPPELS SUR LES DONNEES BIOLOGIQUES DES C.P.F.

II-2-1 Les Protéines embryonnaires

II-2-1-1 L'alpha-foetoprotéine

II-2-1-2 L'antigène carcino-embryonnaire embryonnaire

II-2-2 Les Protéines enzymatiques

II-2-2-1 Les phosphatases alcalines

II-2-2-2 La gamma glutamyl transférase

II-2-2-3 L'alpha - L - fucosidase

II-2-2-4 Les Transaminases

II-2-3 Les Protéines de transport et de stockage

II-2-3-1 La ferritine

II-2-3-2 La transcobalamine

II-2-4 Les Protéines diverses

II-2-4-1 L'alpha-1- antitrypsine

II-2-4-2 Tissue polypeptide antigen

II-2-4-3 Les Protéines plasmatiques

II-2-4-4 La Prothrombine

II-1 - RAPPELS SUR LES CANCERS PRIMITIFS DU FOIE

II-1-1 Définition et généralités

Les cancers primitifs du foie (CPF) sont des néoplasies développées aux dépens des tissus constitutifs du foie et dont le point de départ siège dans le foie.

Ces tumeurs doivent être distinguées des tumeurs malignes secondaires du foie dont le point de départ se situe dans un organe autres que le foie et qui métastasent secondairement au foie.

II-1-2 Classification histologique des C.P.F.

Dans le foie, le processus de dégénérescence maligne peut aussi bien intéresser les cellules parenchymateuses que les cellules mésenchymateuses ou bien les deux à la fois.

La plus fréquente de ces tumeurs est le carcinome hépatocellulaire, tumeur développée aux dépens des hépatocytes qui représente environ 90 % des CPF.

Elle est immédiatement suivie par les carcinomes cholangiocellulaires qui représentent environ 10 % des CPF (2, 20, 26).

Les autres tumeurs sont rencontrées dans moins de 1 % des cas des CPF.

Classification des cancers primitif du foie

	Tumeurs malignes
Tumeurs épithéliales	Carcinome hépatocellulaire Carcinome cholangiocellulaire Cystadeno carcinome Carcinome squameux Carcinome muco-épidermoïde
Tumeurs mésenchymateuses	Hémangiome Hémangio-endothéliome épithéloïde Fibro sarcome Lipo sarcome Leiomyo sarcome Mesenchymome malin Sarcome embryonnaire
Tumeurs mixtes	Hépatoblastome Carcinome cholangio-hépatocellulaire Carcinosarcome

II-1-3 Epidémiologie

II-1-3-1 Fréquence

Bien qu'étant une affection universellement rencontrée avec une incidence annuelle évaluée à 1.000.000 de nouveaux cas (26), les cancers primitifs du foie possèdent une carte géographique caractérisée par une extraordinaire inégalité de répartition : rare dans les pays d'Europe et d'Amérique du Nord où il ne représente que 2 à 3 % de tous les cancers, les cancers primitifs du foie sont fréquents en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud-Est où ils représentent jusqu'à 20 à 30 % des cas des cancers dans certains pays (8, 20, 52). Dans plus de 90 % des cas, il s'agit du carcinome hépatocellulaire.

II-1-3-2 Age de survenue

L'âge moyen de survenue des cancers primitifs du foie est marqué lui aussi par une inégalité suivant qu'il s'agisse des régions de haute prévalence ou de régions de basse prévalence.

En Afrique subsaharienne, l'âge moyen varie de 35 à 44 ans selon les séries (4, 8, 51, 58). Dans les séries occidentales (3, 6, 10, 57) cette moyenne d'âge se situe autour de 60 à 70 ans.

II-1-3-3 Sexe

La prédominance masculine des cancers primitifs du foie est universellement constatée. Cependant cette prédominance masculine est plus accusée dans les zones de haute prévalence des CPF que sont l'Afrique subsaharienne et l'Asie du Sud-Est où on note un sex-ratio de 4 à 6 hommes

pour une femme ; que dans les pays d'Europe et d'Amérique du Nord où le sex-ratio est de 2 à 3 hommes pour une femme (3, 6,).

II-1-4 Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque au premier rang dans desquels la cirrhose qu'elle qu'en soit l'étiologie sont reconnus à l'origine des cancers primitifs du foie.

II-1-4-1 Cirrhose préexistante

Qu'il s'agisse des régions du monde où il est très rare (Amérique du Nord, Europe de l'Ouest) comme de celles où il est fréquent (Afrique subsaharienne, Asie du Sud-Est), le cancer primitif du foie semble se développer plus souvent sur un foie préalablement lésé par la cirrhose, qu'elle soit d'origine alcoolique, post hépatitique ou alors secondaire à une surcharge constitutionnelle en fer (8, 16, 29).

En Europe et en Amérique du Nord, le CPF se greffe dans 20 à 80 % des cas sur un foie antérieurement cirrhotique, cirrhose généralement due à l'alcool (23, 29).

Dans les zones tropicales électivement frappées par le CPF, celui-ci apparaît dans plus de 90 % des cas comme l'ultime étape de l'évolution d'un processus cirrhotique généralement d'origine post hépatitique (hépatite virale B, hépatite virale non A non B).

Une étude réalisée à Dakar par Sankalé (58) montre que 92 % de Sénégalais atteints de CPF sont porteurs d'une infection active par le virus de hépatite B ayant déterminée une hépatite chronique généralement cirrhogène latente ou patente.

Ces données de la littérature suggèrent le rôle important de la cirrhose dans la genèse des C.P.F. Cependant, alors que dans les zones de haute prévalence, cette cirrhose est d'origine post hépatique, dans les pays

d'Europe de l'Ouest et d'Amérique, zones de faible prévalence, ce rôle est plutôt dévolu à l'alcoolisme chronique.

II-1-4-2 C.P.F développé sur foie non cirrhotique

Divers autres facteurs sont évoqués quand le C.P.F se développe sur un foie non cirrhotique, ce qui est le cas dans 20% des cas de CPF en Europe et en Amérique du Nord et 10 % des cas dans les zones tropicales. On distingue des facteurs alimentaires, parasitaires, hormonaux et métaboliques.

A) Facteurs alimentaires :

Diverses mycotoxines ont été incriminées dans la genèse des CPF. La plus connue est l'aflatoxine, mycotoxine synthétisée par un champignon appelé *Aspergillus flavus* qui pousse sur les arachides et divers végétaux en Asie du Sud-Est.

Leur rôle carcinogène chez l'homme est très discuté et a fait l'objet de beaucoup de controverses, ceci d'autant plus qu'il n'existe aucune preuve épidémiologique fiable permettant d'affirmer ce rôle carcinogène.

B) Facteurs parasitaires

Diverses parasitoses notamment la bilharziose, l'amibiase et le paludisme sont susceptibles de léser le foie, mais aucun argument ne permet de retenir leur rôle dans l'étiologie des CPF.

L'infestation par les petites douves de *Clonorchis sinensis* et *Opistorchis viverrini* semble jouer un rôle dans le développement des carcinomes cholangio-cellulaires en Asie du Sud-Est (18, 25).

C) Facteurs hormonaux et médicamenteux

Le rôle hépatocarcinogène des hormones sexuelles a été évoqué sans pouvoir être établi avec certitude. La prédominance masculine des CPF et le rôle

carcinogène de certains androgènes (androgènes alkylés en C17) mis en évidence chez l'animal du laboratoire, suggèrent fortement que les hormones sexuelles joueraient un rôle dans la genèse des CPF (2, 22).

Le Thorotrast, produit de contraste longtemps utilisé pour les artériographies est reconnu à l'origine des cancers primitifs du foie notamment des cancers développés aux dépens des cellules de Kupffer (kupfferome). Ceci s'expliquerait par le fait que ce radioélément capté par les cellules de Kupffer n'est pratiquement jamais éliminé et soumet ces cellules à une irradiation prolongée qui aboutit à terme à une cancérisation.

L'Arsenic et le Chlorure de vinyle sont capables d'induire un C.P.F. qui est généralement un angiosarcome hépatique.

D) Les facteurs métaboliques

L'hémochromatose se complique de cancer primitif de foie dans 7,7% à 25% des cas. cette complication survient surtout entre 55 et 65 ans, surtout chez des malades cirrhotiques cumulant plusieurs facteurs de risque d'hépatocarcinogénicité

La tyrosinémie se complique dans plus d'un tiers des cas de carcinome hépatocellulaire.

II-1-5 Formes anatomo-cliniques

Plusieurs formes anatomo-cliniques sont décrites dans les cancers primitifs du foie.

- La forme tumorale

Cette forme est de loin la plus fréquente et représente selon les travaux entre 24% et 75% des cas (8,10,55). Il s'agit soit d'une tumeur unique, soit d'une tumeur multiple plus ou moins bien délimité, souvent en capsulée au début de son évolution, de taille variable et de localisation variable.

- La forme à type de cirrhose maligne

Dans cette forme qui représente jusqu'à 39,3% dans la série de Ayoll-Petty (8), le tableau clinique est dominé par les signes de cirrhoses.

-La forme pseudo-suppurative simulant l'abcès hépatique

Ici prédomine deux syndromes : le syndrome infectieux clinique avec hyperthermie, biologique avec hyperleucocytose et accélération de la vitesse de sédimentation; syndrome tumoral avec gros foie irrégulier et douloureux.

Quelquefois l'hydroémétine apporte un soulagement transitoire dans cette forme.

-La forme ictérique ou domine essentiellement l'ictère.

II-1-6 ARGUMENTS DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic de certitude des cancers primitifs du foie n'est possible que par un examen anatomo-pathologique. Cependant, en fonction des circonstances, le diagnostic est évoqué et/ou posé sur des arguments cliniques et/ou morphologiques et/ou biologiques.

II-1-6-1 Données cliniques

Les arguments diagnostiques fournis par la clinique sont différents suivant qu'il s'agisse d'un cancer primitif du foie développé sur foie cirrhotique ou d'un cancer primitif du foie développé sur foie non cirrhotique.

II-1-6-1-1 Arguments fournis par la clinique chez un malade porteur d'un C.P.F. sur cirrhose

Cette éventualité qui correspond à 80 ou 90 % des cancers primitifs du foie observés dans le monde regroupe des ensembles cliniques réalisés sous trois rubriques:

- Le premier tableau clinique est marqué par la symptomatologie du cancer qui masque assez souvent celle de la cirrhose dont le diagnostic n'est fait qu'à l'autopsie. C'est une symptomatologie bruyante marquée par un début brusque,

un amaigrissement rapide, une profonde altération de l'état général, de la fièvre et des douleurs de l'hypochondre droit et/ou de l'épigastre.

L'examen clinique trouve assez souvent un foie tumoral, bosselé avec des contours irréguliers, dur et sensible ou palper. Cette hépatomégalie peut intéresser soit le lobe gauche, soit le lobe droit, soit les deux lobes à la fois. Parfois, on peut ausculter un souffle systolique artériel au niveau de l'hypochondre droit.

Ce tableau clinique est très fréquent en Afrique où à cause des tabous divers, de l'absence des infrastructures sanitaires, de l'inadéquation de celles existantes, de la pauvreté, ces malades sont vus à l'hôpital au stade tardif des complications marquées par la cachexie, l'ascite, les hémorragies digestives.

- Le deuxième tableau à l'inverse de celui qui vient d'être évoqué est rare en Afrique et fréquent en Occident. C'est un tableau clinique dominé par la symptomatologie de la cirrhose. Il s'agit généralement d'une cirrhose connue et suivie dont le cours évolutif est émaillé des complications habituelles (décompensation sous le mode oedemato-ascitique, ictère, hémorragie digestive). C'est à la mort du malade assez souvent d'une des complications de la cirrhose qu'une autopsie permet de trouver un petit module d'hépatome.

Quelquefois, les techniques d'imagerie (IRM, Scanner, ultrasonographie...) demandés dans le bilan d'une cirrhose décompensée permettent le diagnostic.

- Le troisième tableau clinique est marqué par une intrication des signes de cirrhoses et de cancer. Il s'agit parfois d'un cirrhotique connu et suivi qui présente subitement :

- un hémopéritoine aigu qui est quasi pathognomonique d'un cancer du foie dans ce cas.

- des métastases extra hépatiques : pulmonaires, osseuses, surrenaliennes etc.

- des manifestations paranéoplasiques à type d'hypoglycémie, de polyglobulie, d'hypocalcémie, une dysglobulinémie, une porphyrie acquise.

- des douleurs de l'hypochondre droit avec fièvre et parfois épanchement pleural.
- une augmentation rapide du volume du foie dont un ou plusieurs nodules peuvent être palpés.
- un ictère cholestatique, prurigineux, d'intensité croissante, ne s'intégrant pas dans un contexte de poussée évolutive ictéro-ascitique.
- une aggravation rapide et compliquée avec atteinte de l'état général chez un malade cirrhotique stabilisé depuis plusieurs années.

II-1-6-1-2 Arguments cliniques chez un malade de C.P.F. sur foie non cirrhotique

Dans cette éventualité qui semble relativement rare, puisqu'elle correspondrait à 10 ou 20 %, des CPF, l'hépatome n'a plus la quasi-exclusivité qu'il possède sur foie cirrhotique. Il peut s'agir d'un cholangiome ou d'une tumeur à point de départ mésenchymateux (21). Ces malades se plaignent de douleur de l'hypochondre droit ou de l'épigastre dans plus de la moitié des cas (21, 29, 51), de la fièvre. L'examen décèle un gros foie tumoral sensible au palper comme à l'ébranlement.

Certains des aspects de ce tableau peuvent simuler un abcès amibien du foie et peuvent même connaître une pseudo-rémission sous antimibiens.

Il existe des formes d'évolution lente où la tumeur hépatique mettra des mois ou des années à se constituer. Tel est le cas des kupfferomes ou des angiosarcomes.

II-1-6-2 DONNEES BIOLOGIQUES

La biologie apporte des arguments de valeur qui dans certains contextes peuvent permettre de porter le diagnostic de cancer primitif du foie.

Ces arguments biologiques devant faire l'objet d'une étude détaillée à part, nous nous bornerons ici à en donner un bref aperçu.

II-1-6-2-1 Les protéines embryonnaires

Diverses protéines embryonnaires peuvent être dosés dans le diagnostic de C.P.F.

En pratique courante, seule l'alpha-foetoprotéine est dosée. Cette protéine embryonnaire qui chez l'adulte normal n'existe qu'à l'état de traces est élevée dans 60 à 95 % des cas de CHC (6, 8, 18, 33, 36, , 48).

Toutefois, seules des concentrations sériques de plus de 500 ng/ml sont fortement évocatrices de carcinome hépatocellulaire puisque cette protéine est élevée à des concentrations variables au cours des hépatopathies non tumorales.

Quoique légèrement augmenté au cours des CPF, l'antigène carcinoembryonnaire sérique sert surtout au diagnostic d'élimination puisque un taux sérique supérieur ou égal à 200 ng/ml dans un contexte de tumeur du foie évoque avant tout un cancer métastatique dont l'origine est probablement colique.

III-6-2-2 Protéines enzymatiques

Les protéines enzymatiques couramment dosées sont la gamma glutamyl transpeptidase et les phosphatases alcalines.

La gamma glutamyl transférase (GGT) est une enzyme plasmique trouvée dans le foie, le rein et le pancréas. Elle est élevée dans 70 à 100 % des CHC (9, 10, 53).

Les phosphatases alcalines dont la synthèse est accrue par les hépatocytes soumis à la cholestase sont augmentées dans 60 à 80 % des cas de CHC (6, 14, 25, 51, 57).

III-6-2-3 Syndrome paranéoplasique

La découverte de signes biologiques d'un syndrome paranéoplasique a également une grande valeur diagnostique en faveur de cancer primitif du foie.

Ce sont :

- la polyglobulie
- l'hypocalcémie
- l'hypoglycémie
- l'hypercholestérolémie

III-6-2-4 Autres examens biologiques

D'autres examens existent qui sans être spécifiques des CPF peuvent aider grandement au diagnostic.

a) Les transaminases

L'activité sérique des aminotransférases peut être élevée dans toutes les hépatopathies tumorales ou non tumorales.

Cette activité sérique est élevée à des concentrations variables au cours des CPF. Divers travaux africains (51, 59) et occidentaux (3) ont noté une augmentation des transaminases sériques au cours des cancers primitifs du foie. Cette augmentation porte plus sur les transaminases glutamo-oxaloacétiques.

b) La bilirubinémie

La bilirubine est augmentée dans environ 70 % des cas de CPF sans que cette augmentation soit spécifique de la maladie puisque de fréquentes augmentations sont notées au cours des affections hépatiques non tumorales (28, 59).

c) Les protéines sériques

Les protéines sériques subissent diverses modifications au cours des hépatopathies chroniques sans qu'on puisse leur conférer une signification exacte. Cependant le dosage de ces protéines permet d'évaluer la sévérité d'une hépatopathie chronique.

Le dosage de la prothrombine facteur de coagulation synthétisé par le foie sous l'action de la vitamine K permet non seulement de préciser le degré de l'insuffisance hépatocellulaire mais aussi et surtout de décider d'un geste chirurgical ou d'une biopsie hépatique chez les malades de CPF.

Les protéines sériques sont généralement élevées au cours des hépatopathies chroniques notamment de la cirrhose. Cette élévation porte sur les globulines sériques (surtout gamma globulines) au détriment de l'albumine.

II-1-6-3 DONNEES MORPHOLOGIQUES : IMAGERIE MEDICALE

Plusieurs méthodes d'exploration morphologiques sont susceptibles d'apporter un précieux concours dans le diagnostic des cancers primitifs du foie. Ce sont :

a) L'échographie :

L'échographie s'est révélée au fil des années comme un outil incontournable dans l'approche diagnostique des tumeurs du foie. Elle permet de mettre en évidence des nodules hyperéchogènes ou hypoéchogènes. C'est une méthode d'exploration non invasive, d'une très grande innocuité, qui non seulement apporte beaucoup de renseignements dans l'approche diagnostique mais plus encore permet le dépistage des cancers du foie chez des malades à haut risque. Elle permet de détecter des tumeurs de moins d'un centimètre de diamètre et peut même être positive quand le taux sérique d'alpha-foetoprotéine est encore normal. L'échographie assiste et guide le praticien dans les ponctions biopsiques hépatiques (12).

b) La laparoscopie :

Sous réserve d'un bilan de coagulation satisfaisant, la laparoscopie peut permettre le diagnostic de cancer du foie dans 2/3 des cas (25). Dans une étude réalisée au Zaïre, Ayoll-Petty et collaborateurs (8) grâce à la laparoscopie ont pu porter un diagnostic macroscopique confirmé par l'histologie dans 90 % des cas. Comme l'échographie, elle permet la ponction biopsique dirigée dont le rendement diagnostique est de l'ordre de 90 % (20). Mais malheureusement l'apport de la laparoscopie est nul dans l'approche diagnostique des tumeurs à développement central ou celles qui siègent sur la face postérieure du foie.

c) La scintigraphie :

Quoique dénuée de risque, la scintigraphie est une méthode d'exploration qui manque de sensibilité et de spécificité et qui ne décèle pas les tumeurs de moins de 3 cm de diamètre. Sur les scintigraphies par radiocolloïdes, les zones tumorales fixent peu ou pas la radio activité et apparaissent comme des lacunes . Le citrate de gallium 67 se fixe sur les carcinomes hépatocellulaire dont il peut en orienter le diagnostic mais se fixe également sur les abcès hépatiques et les tumeurs métastatiques.

d) L'angiographie :

Le carcinome hépatocellulaire est une tumeur hypervascularisée (mais 10 % des cas ne sont pas vascularisées (25) et cette vascularisation est essentiellement artérielle, rendant de ce fait l'artériographie par cathétérisme sélectif du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique la méthode angiographique de choix dans l'exploration des C.P.F.

Les anomalies caractéristiques de l'angiographie comportent au temps artériel, veineux et parenchymateux des artères péri tumorales qui sont étirées et refoulées par la masse, une néo-vascularisation d'origine artérielle avec des vaisseaux présentant des tortuosités et des images intra-tumorales en plaques, une opacification précoce des veines sus-hépatiques ou de la veine porte en rapport avec des fistules artério-veineuses.

e) Autres techniques d'exploration :

D'autres méthodes d'exploration existent qui concourent au diagnostic des cancers primitifs du foie :

- L'imagerie par résonance magnétique nucléaire
- Le scanner. L'image du CHC est celle des tumeurs hypervascularisées.

II-2 - RAPPELS SUR LES DONNEES BIOLOGIQUES

Les cancers primitifs du foie en général et le carcinome hépatocellulaire en particulier s'accompagnent des perturbations de certains paramètres biologiques et de l'apparition dans le sang de certains marqueurs tumoraux dont le dosage est d'un grand apport dans l'approche diagnostique de cette affection.

II-2-1 LES PROTEINES EMBRYONNAIRES

II-2-1-1 L'alpha-foetoprotéine (A.F.P.)

a) Définition et généralités

L'A.F.P. est une glycoprotéine embryonnaire d'un poids moléculaire d'environ 72.000 constituée de 590 acides aminés glycosylés (4 %), sialylés, synthétisée normalement pendant la période embryonnaire au niveau du foie, du sac vitellin et de la muqueuse gastro-intestinale de l'embryon (9, 18, 24, 25)

Cette protéine dont la découverte par Bergstrand C.B. et B. Czar remonte en 1956, est normalement présente en grande quantité dans le liquide amniotique, le sang chez les femmes enceintes. Son taux augmente à partir de la 10^e semaine de la grossesse, atteint une concentration maximale (autour de 500 ng/ml) entre la 28^e et 36^e semaines, puis diminue au fur et à mesure que la grossesse évolue, tant et si bien que lorsque l'enfant naît, le taux a nettement diminué pour ne persister qu'à l'état de trace chez l'adulte sain ($N < 20$ ng/ml).

Ces dernières années, certaines molécules particulières d'alpha-foetoprotéines ont été mises en évidence. Ces molécules, reconnues par la lectine de la lentille et non fixées par la concanavaline A sont des molécules d'alpha-foetoprotéines fucosylées.

b) Rôles physiologiques

Ils sont mal connus mais on pense qu'elle joue un rôle de :

- facteur de croissance (24)
- maintien de pression osmotique
- transport d'hormones stéroïdiennes et d'acide arachidonique (24, 59)

c) Méthodes de dosage et buts

c-1) Méthodes qualitatives

- Immunoélectrophorèse
- immunodiffusion d'Outcherlony

c-2) Méthodes quantitatives

- radio-immunologie (RIA)
- immunodiffusion radiale
- électro-immunodiffusion

Ces dernières méthodes sont plus sensibles et permettent de détecter des concentrations de l'ordre du ng/ml.

Le taux sérique normal chez l'adulte est inférieur ou égal à 20 ng/ml.

c-3) Buts du dosage

Son dosage aide au diagnostic des cancers primitifs du foie et chez la femme enceinte au dépistage des malformations foetales.

d) Facteurs de modification de synthèse de l'AFP

d-1) Facteurs entraînant une augmentation de la synthèse de l'AFP

Diverses pathologies et divers états physiologiques s'accompagnent d'une augmentation de la synthèse de l'alpha-foetoprotéine dont le taux sérique augmente.

- La grossesse : le taux sérique augmente de façon significative pendant la grossesse et peut même atteindre des concentrations sériques de 500 ng/ml entre la 28^e et la 36^e semaine de grossesse.

- Les malformations foetales notamment les malformations du système nerveux : anencéphalie, spina bifida, hydrocéphalie s'accompagnent d'une augmentation de synthèse de l'alpha-foetoprotéine dont le taux augmente dans le sang de la mère et dans le liquide amniotique.

- Les cancers primitif du foie notamment des carcinomes hépatocellulaires

- Les cancers embryonnaires (tératomes malins testiculaires ou ovariens

- Les hépatopathies chroniques non tumorales (hépatite chronique, cirrhose, hépatite aiguë)

- autres cancers digestifs (pancréas, colon) avec ou sans métastases hépatiques. Cependant les taux sériques obtenus atteignent exceptionnellement 500 ng/ml.

d-2) Facteurs de diminution de synthèse

Chez la femme enceinte, un taux abaissé est associé à un risque de syndrome de Down.

II-2-1-2 L'antigène carcinoembryonnaire (ACE)

a) Définition

L'ACE est une glycoprotéine normalement présente dans les tissus embryonnaires et excrétée en faible quantité par les épithéliums glandulaires normaux chez l'adulte.

b) Méthodes du dosage

Le dosage de l'antigène carcinoembryonnaire fait appel à des méthodes immunoenzymatiques.

La valeur normale chez l'adulte est inférieure à 5 ng/ml. Mais une valeur comprise entre 5 et 10 ng/ml chez un adulte tabagique est normale.

c) Buts du dosage

Le dosage de l'ACE sérique aide au diagnostic et au pronostic du cancer du colon.

d) Facteurs entraînant une augmentation du taux sérique de l'ACE

- Tabagisme. Dans 20 % des cas, on trouve une augmentation du taux sérique qui ne dépasse généralement pas 10 ng/ml (9, 41).

- Cancers digestifs (pancréas, estomac, colon, foie). Ce taux est augmenté à des concentrations variables. Les concentrations franchement élevées (> 200 ng/ml) évoquent avant tout un cancer colique.

- Cancers extra digestifs (sein, poumons)
- Hépatopathies chroniques notamment alcooliques
- Recto-colite ulcéro hémorragique
- Maladie de Crohn
- Diverticulite

II2-2 LES PROTEINES ENZYMATIQUES

Elévation de nombreuses activités enzymatiques sériques a été rapportée au cours des carcinomes hépatocellulaires : phosphatases alcalines, bêta-glucuronidase, bêta-hexosaminidase, cathepsine D, glutamase déshydrogénase, gamma-glutamyl transpeptidase, alpha-L-fucosidase.

En pratique courante, seules les phosphatases alcalines, la gammaglutamyl transférase, l'alpha-L-fucosidase sont dosées.

II2-2-1 Les phosphatases alcalines (P.A.L.)

a) Définition et généralités

Les phosphatases alcalines sont des enzymes plasmatiques dérivés des membranes des cellules osseuses, hépatocytaires, placentaires, intestinales, qui hydrolysent les esters des phosphates en milieu alcalin.

A l'état normal, le sang contient des P.A.L. provenant essentiellement du foie chez l'adulte, des os chez l'enfant et du placenta chez la femme enceinte.

b) méthodes de dosage et buts

Diverses méthodes permettent le dosage des phosphatases alcalines sériques :

- Méthode de Bodansky (valeur normale : 1,5 à 44 u bodansky)
- Méthode de King et Armstrong (valeur normale : 3 à 13 u king-armstrong)
- Méthode de Bessey (valeur normale : 0,8 à 3 u bessey)
- Méthode Babson (valeur normale : 1 à 4 u babson)
- Méthode de Shinowana

La tendance actuelle est d'exprimer les résultats en UI (unité internationale). La valeur usuelle varie entre 30 et 280 UI/l.

Le dosage des phosphatases alcalines sériques aide au diagnostic des affections hépatobiliaires notamment les affections cholestatiques, et des affections ostéoblastiques.

c) Facteurs de modification du taux sérique

c-1 Facteurs entraînant une augmentation du taux sérique

Diverses affections hépatobiliaires notamment les affections cholestatiques, les affections osseuses et la grossesse s'accompagnent d'une augmentation de l'activité sérique des phosphatases alcalines.

- Affections hépatobiliaires :

- * les cirrhoses de toutes les origines
- * les processus néoplasiques
- * les calculs hépatiques
- * les hépatites
- * les agents hépatotoxiques qu'il s'agisse des agents médicamenteux ou non.

- Affections osseuses :

- * l'hyperparathyroïdie
- * le rachitisme
- * l'ostéomalacie
- * les tumeurs osseuses
- * la maladie de Paget des os

- Etats physiologiques :

- * la grossesse surtout pendant le troisième trimestre
- * les enfants en pleine période de croissance
- * les femmes ménopausées et les sujets âgés de plus de 60 ans.

- Autres facteurs :

- * pyelonéphrites
- * hyperthyroïdie
- * les médicaments inducteurs enzymatiques
(antiépileptiques, hypnotiques...)

c-2 Facteurs de diminution des taux sériques

- Déficit congénital en P.A.L.
- Malnutrition
- Hypothyroïdie
- Hypoparathyroïdie

II2-2-2 La gammaglutamyl transférase

a) Définition et origine

La gammaglutamyl transférase (G.G.T.) est une enzyme localisée au niveau des membranes plasmiques dans le foie, le rein, le pancréas et catalysant le transfert du groupement glutamyl d'un peptide à un autre.

b) Buts du dosage

Le dosage de la GGT permet d'apprécier l'intégrité de la fonction hépatique, aide au dépistage des alcooliques chroniques.

Sa valeur usuelle est normalement inférieure ou égale à 50 UI/l.

c) Facteurs de modification des taux sériques

c-1 Facteur entraînant une augmentation des taux sériques

Diverses maladies et divers médicaments s'accompagnent d'une augmentation de l'activité sérique de la GGT :

- Affections hépatobiliaires :

- * les tumeurs primitives et secondaires du foie
- * les hépatopathies cholestatiques
- * les hépatites aiguës toxiques ou virales

- Les médicaments :

- * les antiépileptiques
- * les antidépresseurs
- * les contraceptifs oraux
- * les hypnotiques

c-2 Facteur de diminution du taux sérique

- * les traitements par les hypolipémiants
- * déficit congénital en GGT
- * les enfants entre 4 et 14 ans

II-2-2-3 L'alpha-L-fucosidase (A.F.U.)

L'alpha-L-fucosidase est une enzyme lysosomiale dont le dosage aide au diagnostic des affections hépatobiliaires. Elle est essentiellement localisée au niveau des cellules hépatiques.

Cette enzyme n'est pas encore couramment dosée dans nos milieux.

II-2-2-4 Les Transaminases

a) Définitions et généralités

Les transaminases sont des enzymes qui catalysent le transfert des groupes gamma aminés de l'aspartate et de l'alanine respectivement sur le groupe gamma cétone du cétooglutarate, donnant la formation d'acide oxalo-acétique et d'acide pyruvique.

Il existe deux types de transaminases:

- transaminase glutamo-oxaloacétique encore appelée aspartate aminotransférase (TGO, ASAT, SGOT) trouvée dans le foie, mais aussi dans bien d'autres organes notamment le coeur, les muscles squelettiques, les reins, le cerveau.

- transaminase glutamo-pyruvique encore appelée alanine aminotransférase (TGP, ALAT, SGPT) trouvée essentiellement dans le foie.

b) Rôles physiologiques

Les transaminases jouent un rôle important dans le métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et des acides aminés.

c) But du dosage et valeur usuelle

Le dosage des transaminases a pour but de mettre en évidence une cytolysse hépatique, myocardique et musculaire.

L'activité sérique des transaminases est normalement inférieure à 50 UI/l.

d) Facteur de modification du taux sérique

L'activité sérique des aminotransférases est augmentée au cours des atteintes hépatiques (surtout SGPT), des atteintes myocardiques et musculaires (surtout SGOT), de la pancréatite aiguë et chez le sujet de plus de 60 ans.

Par contre, elle est diminuée en cas de déficit en pyridoxine, d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique suraiguë ou terminale.

II-2-3-1-LES PROTEINES DE TRANSPORT ET DE STOCKAGE

II-2-3-1-La ferritine

La ferritine est la forme de réserve de fer soluble. C'est le deuxième compartiment du fer après l'hémoglobine. Elle représente 15 à 25% de la réserve en fer et est utilisée pour la synthèse intracellulaire de l'hémoglobine.

On trouve la ferritine en concentrations relativement élevées dans la rate, le foie, la moelle osseuse et divers autres tissus.

Le taux sérique normal varie entre 12 et 120 nmol/l.

La ferritine sérique est augmentée au cours des anémies sidérolastiques, de l'hémochromatose, de hémossidérose, de diverses maladies inflammatoires, de la leucémie myéloblastique, de la maladie de Hodgkin, des hépatopathies chroniques.

Son taux sérique est diminué au cours des anémies ferriprive.

II-2-3-2-La transcobalamine

La transcobalamine est une protéine transporteuse de vitamine B12. Le déficit en transcobalamine peut causer une anémie mégaloblastique.

Elle a été proposée comme marqueur biologique du carcinome hépatocellulaire (24).

II-2-4 LES PROTEINES DIVERSES

II-2-4-1-L'alpha-1-antitrypsine (A.A.T)

L'A.A.T est une glycoprotéine synthétisée dans le foie et présente dans le sang où elle représente la plus grande partie des alpha 1 globulines.

Son taux sérique normal varie entre 180 et 200 mg/100 ml

Le dosage aide au diagnostic d'une anomalie génétique souvent associée à un emphysème pulmonaire ou à une cirrhose juvénile. Elle a été proposée comme marqueur biologique des cancers primitifs du foie (34).

Le taux sérique de l'A.A.T est diminué en cas de déficit congénital et augmenté pendant la grossesse, les cancers du foie et de la tête du pancréas, la prise des contraceptifs oraux.

II-2-4-2 "Tissu polypeptide antigen" (T.P.A.)

Le "Tissu polypeptide Antigen" est un antigène polypeptidique isolé à partir des membranes et du réticulum endoplasmique de diverses cellules malignes.

Il a été proposé comme marqueur biologique des cancers primitifs du foie (24, 39) Cependant son dosage n'est pas de pratique courante.

II-2-4-3 Les protéines sériques

Les protéines sériques sont subdivisées en 4 groupes:

- l'albumine qui constitue la fraction la plus importante a un taux normal variant entre 35 et 50g/l.
- Les alpha 1 globulines dont le taux sérique normal est de 1,5 à 3,5g/l.
- Les alpha 2 globulines dont le taux sérique est normalement de 3 à 9 g/l.
- Les bêta globulines dont la normale est de 6 à 12g/l.

A l'exception de quelques unes des Bêta-globulines et la totalité des gammaglobulines autrement appelées immunoglobulines (synthétisées par les plasmocytes), la synthèse des autres protéines sériques (albumine, alpha-globuline, le fibrinogène, une partie des bêta-lipoprotéines, la prothrombine, la proconvertine, la pro-accélérine, l'apoferritine, les nucléoprotéines...) est dévolue au foie.

Les protéines sériques totales sont augmentées dans les hypergammaglobulinémies (maladie de Waldenström, myélome multiple, lupus érythémateux disséminé..), en cas d'hémoconcentration. Elles peuvent également être augmentées au cours des hépatopathies chroniques. Cette augmentation porte essentiellement sur les gammaglobulines au détriment de l'albumine.

Les protéines sériques sont diminuées en cas de carence d'apport (malnutrition, kwashiorkor, malabsorption), en cas de défaut de synthèse (hépatite grave avec insuffisance hépatocellulaire), en cas de pertes anormales, qu'il s'agisse de pertes cutanées dans les brûlures ou des pertes urinaires (syndrome néphrotique, glomérulonéphrite) ou des pertes digestives (entéropathies exsudatives).

II-2-4-4 Le taux de prothrombine

La prothrombine, alpha 1 globuline sérique synthétisée par le foie sous l'action de la vitamine K joue un rôle fondamental dans la coagulation sanguine.

L'hypoprothrombinémie s'observe dans les atteintes hépatiques, notamment les hépatopathies obstructives et les atteintes du parenchyme cellulaire.

Cette protéine est normalement carboxylée dans les hépatocytes sous l'action d'une carboxylase vitamine K dépendante dont l'activité est inhibée par les antivitamines K (24). Il existerait dans les cellules tumorales du CHC un déficit de ce système enzymatique qui conduirait à la sécrétion dans le sérum d'une prothrombine anormale: la décarboxyprothrombine (DCP) (indépendamment de toute carence en vitamine K), dont le dosage peut aider au diagnostic du cancer primitif du foie.

III-REVUE DE LA LITTERATURE SUR LES DONNEES BIOLOGIQUES AU COURS DES CANCERS PRIMITIFS DU FOIE

III-1- Les protéines embryonnaires

III-1-1 L'alpha-foetoprotéine sérique (A.F.P.s.)

Selon les séries 60 à 95 % des carcinomes hépatocellulaires s'accompagnent d'une augmentation du taux sérique d'alpha-foetoprotéine, c'est-à-dire supérieure à 20 ng/ml : Ndjitoyap Ndam et collaborateurs (51) ont trouvé une AFPs augmentée chez 65 % des patients atteints de C.P.F. Des résultats similaires ont été trouvés par Djiena Achille (28) alors que Sezono (60) et d'autres auteurs africains (4, 8) et occidentaux (3, 5, 26, 47, 48) ont trouvé des concentrations anormalement élevées d'alpha-foetoprotéine sérique chez près de 95 % des malades de cancer primitif du foie.

Cependant, cette augmentation de l'AFPs n'est pas spécifique des cancers primitifs du foie puisque de fréquentes augmentations à des taux variant entre 20 et 500 ng/ml ont été rapportées au cours des affections hépatiques ou extra hépatiques, tumorales ou non (11, 28, 42). Dans une population de 173 patients d'hépatite chronique, Okuda et collaborateurs (54) ont trouvé des taux sériques d'A.F.P. compris entre 20 et 200 ng/ml chez 24 % des malades avec une concentration supérieure à 200 ng/ml chez un seul patient.

Ces travaux suggèrent que pour avoir une spécificité satisfaisante dans le diagnostic des C.P.F, le seuil diagnostique de l'AFPs doit être élevé et la plupart des auteurs s'accordent pour retenir le seuil de 500 ng/ml (24, 29, 56). En élevant ainsi le seuil, la sensibilité chute selon divers travaux entre 40 à 85 % (6, 24, 54).

Il a été rapporté que le sérum des sujets porteurs de C.P.F. contenait une proportion significativement plus élevée d'alpha-foetoprotéine fucosylée (AFP_f) que le sérum des sujets porteurs des cancers métastatiques et des hépatopathies chroniques autre que le C.P.F. (5, 33).

Une étude japonaise faite par Aoyagi et collaborateurs (5), et portant sur 3 cirrhotiques avec un index de fucosylation élevé et une population témoin composée de 5 cirrhotiques ayant un index de fucosylation normal, a récemment montré que l'AFP_f était un indice fiable et précoce de cancérisation. Des résultats similaires ont été trouvés par Van-Staden et collaborateurs (60) en Afrique du Sud qui en comparant le taux d'AFP_f chez un groupe de patients atteints d'hépatopathies non tumorales et un groupe de malades de C.P.F. mais ayant un taux d'AFP_f similaire (20-500 ng/ml) ont trouvé un index de fucosylation plus élevé chez les malades de C.P.F. que chez les hépatopathies chroniques.

Les résultats de ces travaux suggèrent que le dosage de l'AFP_f peut aider au diagnostic des C.H.C. chez des sujets ne sécrétant pas suffisamment d'AFP, et à la surveillance des sujets à haut risque de C.H.C.

III-1-2 L'antigène carcinoembryonnaire sérique (A.C.E.s)

L'A.C.E.s est discrètement élevé (entre 5 et 20 ng/ml) dans la moitié des hépatopathies chroniques, notamment alcooliques (9, 41, 45).

Dans 50 à 70 % des C.H.C., des concentrations sériques atteignant 10 fois la valeur normale sont notées mais n'atteignent jamais celles observées au cours des cancers coliques.

Ainsi, la franche élévation de l'A.C.E.s (>200 ng/ml) dans un contexte du foie va à l'encontre des C.P.F. et évoque plutôt un cancer métastatique dont l'origine est avant tout colique.

III-2 - LES PROTEINES ENZYMATIQUES

III-2-1 La gammaglutamyl transférase sérique (G.G.T.s)

L'activité de la G.G.T.s est augmentée dans 70 à 100 % des carcinomes hépatocellulaires. Attali et collaborateurs (6) ont trouvé une augmentation de la G.G.T.s dans 96 % des cas, avec une concentration supérieure à 2 N (N étant la limite supérieure de la normale) dans 77 % des cas et à 5 N dans 34 % des cas. Ces résultats sont proches de ceux rapportées par des auteurs Africains (28, 40).

III-2-2 Les phosphatases alcalines

Selon Delarue et FrûLing , l'augmentation de l'activité sérique des phosphatases alcalines dans les C.P.F. est mentionnée pour la première fois dans les travaux de Gutman et collaborateurs en 1940. Depuis cette époque, beaucoup d'autres travaux ont noté une hyperphosphatasémie dans les cancers primitifs du foie.

Sezono à Yaoundé (59) a trouvé une hyperphosphatasémie chez près de 70 % des malades de C.P.F. ces résultats sont semblables à ceux trouvés par Ndjitoyap Ndam (51), Anthony P. en Ouganda (4), Coursaget P. au Sénégal (19) et Al -Sarraf aux Etats-Unis(3).

Une augmentation modérée et discrète des phosphatase alcalines sériques est habituellement constatée chez des malades porteurs d'hépatopathie chronique (cirrhose, hépatite) bien que les taux les plus élevés soit habituellement observés lorsqu'il existe une cholestase intrahépatique ou extra hépatique (19).

Plus intéressante serait l'étude des isoenzymes des PAL sériques au cours du CHC. Mais cette étude à ce jour reste encore très limitée.

III-2-3 L'alpha-L-fucosidase sérique (AFUs)

L'AFUs est augmentée au cours des C.H.C. à des valeurs significativement plus élevées que chez des sujets témoins.

Une étude réalisée par Deugnier et collaborateurs (26, 27) trouve une concentration moyenne d'AFUs de 476 ± 16 mmol/ml/h chez des malades de cancer primitif du foie, 186 ± 16 mmol/ml/h chez des témoins, 258 ± 28 mmol/ml/h chez des sujets porteurs de cancers extra-digestifs avec ou sans métastases, 299 ± 25 mmol/ml/h chez les porteurs d'hépatopathies diverses notamment cirrhotiques.

En retenant une concentration supérieure à 400 mmol/ml/h, il a évalué la sensibilité du test à près de 65 % . (26)

III-2-4 Les transaminases

Sans avoir une valeur diagnostique importante, l'activité sérique des transaminases est augmentée au cours des cancers primitifs du foie. Et cette élévation porte aussi bien sur les transaminases glutamo- oxaloacétiques (TGO) et sur les transaminases glutamo pyruvique (TGP), on note toutefois que les taux les plus élevés sont obtenus avec les TGO. Ndjitoyap Ndam et collaborateurs (51) trouvent une élévation des TGP (ALAT) dans 67,5 % de cas et des TGO (ASAT) dans 72,5 % alors que Al-Sarraf (3) trouve une élévation des TGO dans 78 % des cas contre 54 % des cas pour TGP.

III-3 LES PROTEINES DE TRANSPORT ET DE STOCKAGE

III-3-1 Le ferritine

La ferritine a été proposée comme marqueur biologique du C.H.C. par Nakano et collaborateurs (50) qui ont rapporté une élévation du taux sérique de ferritine chez des porteurs atteints de C.H.C.

La médiocrité de sa sensibilité et sa faible spécificité expliquées en partie par le facteur de cytolyse qui augmente ce taux sérique le rend peu performant.

III-3-2 La transcobalamine

Cette protéine transporteuse de vitamine B12 a été proposée comme marqueur du C.H.C. Les travaux de Kane S.P. et collaborateurs, de Paradines F.J. et collaborateurs rapportés par Deugnier (24) ont noté une franche élévation du taux sérique de transcobalamine chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire. Cette augmentation se ferait essentiellement aux dépens de l'haptocorine.

III-4 LES PROTEINES DIVERSES

III-4-1 La prothrombine

- Le taux de prothrombine est habituellement bas au cours des hépatopathies chroniques. Au cours des cancers primitif du foie, on note une diminution du taux sérique atteignant parfois 75% de la limite supérieure de la normale.

III-4 -2 La décarboxyprothrombine sérique

Dans une étude portant sur 92 patients porteurs de diverses pathologies hépatobiliaires dont 98 C.H.C. histologiquement prouvé, Nakoa et collaborateurs (49) ont dosé la DCPs par méthode immuno-enzymatique en utilisant l'anticorps monoclonal antidécarboxyprotrombine dans cette population et ont trouvé une valeur augmentée chez 94,7 % des patients de C.H.C. L'alpha-foetoprotéine sérique n'était élevé que chez dans 65,7 % des cas et les patients ayant un taux sérique d'AFP normal ont présenté avec élévation du taux sérique de DCP.

Brunello et collaborateurs (13) ont réalisé une étude similaire portant sur une population de 39 patients de C.H.C. et une population témoin composé de 2 malades sous antivitamine K, 8 sujets sains et 16 patients de cirrhose et d'hépatite chronique. 56,40 % de patients de C.H.C. ont présenté un taux de DCPs élevé alors dans la population témoin seuls les patients sous antivitamine ont présenté une augmentation de du taux de DCPs, les patients porteurs de cirrhose et d'hépatite chronique ayant eu une valeur nulle.

Cependant, des tumeurs de moins de 3 cm de diamètre associées un taux de DCPs nul. Cette dernière observation a été également rapportée par une étude chinoise réalisée par Chan-C-H et collaborateurs (17) qui a d'ailleurs conclu que le dosage de DCP sérique est moins spécifique que celui de l'A.F.P. dans le dépistage et le diagnostic des C.P.F. de petite taille.

III-4-3 L'alpha -1-antitrypsine (A.A.T)

Divers travaux ont signalé une élévation de la concentration sérique de l'AAT. Lee-H-B (44) dans un travail portant sur 46 patients de C.H.C. prouvés, 43 cirrhoses et 200 témoins sains a observé que la moyenne du taux sérique de l'AAT était significativement plus élevée dans le C.H.C. ($4, \pm 2,7$ ng/ml) que dans la population témoin ($1,7 \pm 0,7$). Des résultats semblables ont été relevés par Hong W.S. et collaborateurs (34), mais dans cette série, la concentration sérique de l'A.A.T étant sensiblement d'égale valeur dans les C.H.C. et dans les cancers métastatiques du foie.

Cependant l'augmentation du taux sérique de l'AAT dans d'autres pathologies hépatiques (adénome hépatocellulaire, hyperplasie nodulaire focale) et tumeurs ovariennes rend son dosage peu performant dans le diagnostic des C.P.F.

III-4-4 "Tissue polypeptide antigen" (T.P.A.)

Kew et collaborateurs (39) ont rapporté une franche élévation de la concentration sérique de T.P.A. chez 96 % des patients de C.H.C. Cependant, cet antigène est trouvé dans d'autres cancers extra-hépatique et d'hépatopathies non tumorales (24), ce qui limite son intérêt dans le diagnostic biologique des C.P.F.

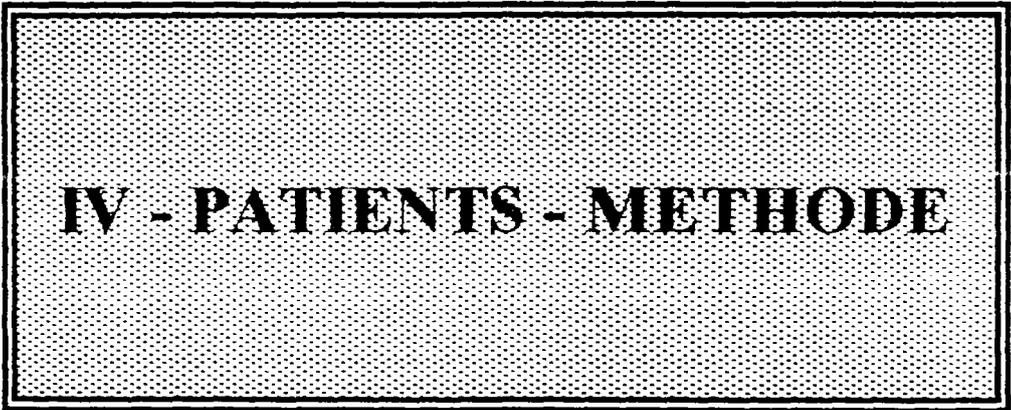
III-5 LES ANTICORPS MONOCLONAUX (Anc Mc)

Au cours du processus de carcinogenèse, il y a apparition dans le sang de divers antigènes. L'obtention des anticorps monoclonaux dirigés contre ces antigènes permettra d'espérer en une nouvelle génération de marqueurs spécifiques dont l'intérêt sera à la fois diagnostique (dosage sérique) et thérapeutique (transport in-situ d'agents de traitement).

Ces anticorps monoclonaux sont actuellement au nombre de trois (Ac mc anti CHC, Ac mc anti AFP, Ac mc anti GGT) (24).

III- 6 LA BILIRUBINE

Selon les séries, une hyperbilirubinémie est observée dans 40 à 71% des cas de C.P.F. Ndjitoyap Ndam et collaborateurs(51) ont trouvé une hyperbilirubinémie dans 70,21% des cas. Des résultats similaires ont été trouvés par Djiena(28) et par Sezono(60) qui ont noté un taux élevé dans 61,11% et 62,07% respectivement.



IV - PATIENTS - METHODE

IV-1 Type, période et lieu de l'étude

IV-2 Patients

IV-2-1 Critère d'inclusion

IV-2-2 Critère d'exclusion

IV-3 METHODE

IV-3-1 Interrogatoire

IV-3-2 Examen physique

IV-3-3 Examens biologiques

IV-3-5 Analyses statistiques

IV-1 TYPE, PERIODE ET LIEU DE L'ETUDE

IV-1-1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale, analytique comportant un volet rétrospectif et un volet prospectif portant sur des malades porteurs d'un cancer primitif du foie confirmé par un examen anatomo-pathologique.

IV-1-2 Période d'étude

La période d'étude s'étale sur vingt quatre mois (24), du mois de Juillet 1991 au mois d'Août 1993.

Le volet rétrospectif couvre la période de Juillet 1991 à Décembre 1992.

La partie prospective s'étend du mois de Janvier 1993 au mois d'Août 1993.

IV-1-3 Lieu de l'étude

Notre étude a été réalisée à l'Hôpital Central de Yaoundé (HCY) dans les services suivants :

- Service d'Hépto-gastroentérologie et nutrition
- Service d'Anatomie pathologique

IV-2 PATIENTS

IV-2-1 Critère d'inclusion

Tous les patients, sans distinction d'âge, ni de sexe, porteurs d'un cancer primitif du foie confirmé par un examen anatomopathologique reçus en consultation pendant la période d'étude.

IV-2-2 Critère d'exclusion

Tous les malades porteurs d'un cancer d'une localisation autre que le foie ont été exclus de l'étude.

IV-3 METHODE

Pour le volet rétrospectif, nous avons colligé les dossiers des patients atteints de cancer primitif du foie et suivis dans les services d'hépatogastroentérologie et d'anatomie pathologique de l'Hôpital Central de Yaoundé.

Toutes les informations portant sur l'identité du malade, ses antécédents, les signes fonctionnels, les signes physiques, le bilan biologique étaient recueillies et consignées sur fiche technique selon un protocole préétabli.

Les malades inclus pendant la période rétrospective ont fait l'objet d'un interrogatoire, d'un examen physique et d'un bilan biologique. Les données recueillies étaient recueillies sur fiche technique.

IV-3-1 Interrogatoire

L'interrogatoire recherchait l'identité du patient, ses antécédents et les signes fonctionnels présents au moment du diagnostic.

IV-3-1-1 Identité du patient

Les critères d'identification comportaient :

- Le nom et le prénom du malade
- Le sexe du malade
- L'âge du malade
- L'origine ethnique du malade
- La profession du malade

IV-3-1-2 Les antécédents

Les antécédents recherchés étaient :

- La notion d'éthylisme
- La notion d'hépatopathie chronique connue (cirrhose, hépatite virale B)
- La notion ancienne et récente d'ictère.

IV-3-1-3 Les signes fonctionnels

Les signes fonctionnels recherchés et notés au moment du diagnostic comportaient :

- La notion des douleurs de l'hypochondre droit et/ou de l'épigastre
- La sensation de masse abdominale avec pesanteur de l'hypochondre droit
- La notion d'hémorragie digestive
- L'asthénie
- L'anorexie

IV-3-2 L'examen physique

L'examen physique recherchait et appréciait :

- L'état général du malade
- La taille du foie dont on appréciait également la régularité, la consistance
- La voussure abdominale
- Un ictère
- L'existence d'une fièvre
- Les signes d'hypertension portale (ascite, splénomégalie, circulation collatérale)
- Les signes d'insuffisance hépatocellulaire

IV-3-3 Le bilan biologique

Réalisés au Centre Pasteur de Yaoundé, les examens biologiques pratiqués et retenus au moment du diagnostic comportaient :

- Le dosage des alpha-foetoprotéines sériques était fait par méthode radioimmunologique

Valeur usuelle inférieure ou égale à 20ng/ml

- Le dosage de l'activité sérique des phosphatases alcalines était fait par réaction cinétique optimisée

Valeur usuelle comprise entre 30 et 280 UI/l

- Le dosage de la gammaglutamyl transpeptidase était fait par réaction cinétique optimisée

Valeur usuelle inférieure à 50 UI/L

- Le dosage de l'activité sérique des transaminases était fait par réaction cinétique optimisée

Valeur usuelle inférieure à 45 UI/l

- Le dosage de la bilirubine totale était fait par réaction colorimétrique en point final

Valeur usuelle inférieure à 10 mg/l

- Le dosage du taux de prothrombine était fait par étalonnage et contrôle de qualité de l'hémostase

Valeur usuelle comprise entre 70 et 100 %

- L'électrophorèse des protéines
- La recherche des marqueurs viraux B a été fait par méthode radioimmunologique.

IV-3-4 Analyse statistique

L'analyse statistique a utilisé le test de CHI-carré avec correction de Yates quand elle était nécessaire, le test t de Student pour la comparaison des moyennes.

Les valeurs moyennes sont données avec la déviation standard ($m \pm DS$)

Le degré de significativité retenu a été de $P < 0,05$



V. RESULTATS

V-A POPULATION ETUDIEE

- Repartition selon l'âge**

- Répartition selon le sexe**

- Origine ethnique des patients**

- Répartition selon la profession**

- Les antécédents des patients**

V-B LES DONNEES CLINIQUES

V-C LES DONNEES BIOLOGIQUES

V-A POPULATION ETUDIEE

90 patients porteurs d'un cancer primitif du foie ont été inclus pendant la période de l'étude.

Le diagnostic a été posé par un examen anatomo-pathologique réalisé à partir d'un matériel obtenu par cytoponction hépatique chez 82 malades et par la ponction biopsique du foie chez 8 patients.

Le carcinome hépatocellulaire a été retrouvé chez 88 patients (97,78 % des cas) alors que dans 2 cas il s'agissait d'un hépatoblastome et d'un carcinome cholangio-hépatocellulaire.

A-1 Répartition selon l'âge

L'âge moyen de nos patients est de $46,54 \pm 17,92$ ans avec des extrêmes de 5 et 82 ans. C'est une population jeune essentiellement. Près de 58 % de nos patients ont moins de 50 ans et la fréquence maximale de survenue des cancers primitifs du foie dans notre série est retrouvée dans la tranche d'âge de 40 à 49 ans (Fig. 1).

A-2 Répartition selon le sexe

L'étude a porté sur 75 hommes et 15 femmes (tableau II). Il y a une nette prédominance masculine puisque 83,33 % des cas concernent les hommes avec un sex-ratio de 5 hommes pour une femme.

A-3 Origine ethnique des patients

Les origines ethniques des patients sont rassemblées sur le tableau III. Les ethnies Beti et Bamileké sont prédominantes, représentant respectivement 38,78 % et 33,33 % des cas.

Dans 4 cas, l'origine ethnique des patients n'a pas été précisée.

A-4 Répartition des patients selon la profession

Comme il apparaît sur le tableau IV, toutes les classes sociales sont atteintes par cette affection. Les classes les plus affectées sont celles des manoeuvres et des planteurs respectivement dans 24,44 % et 21,11 % des cas. Il n'existe pas de variations statistiquement significatives entre les classes sociales.

A-5 LES ANTECEDENTS DES PATIENTS

A-5-1 Consommation d'alcool

Comme il apparaît sur le tableau V, 44 patients (soit 48,89 %) de la population étudiée) consomment habituellement des boissons alcoolisées.

Les données précises sur la consommation journalière d'alcool n'ont été obtenues que chez 26 patients et en nous inspirant de la classification de Gastand et Faroux (31), il apparaît (tableau VI) que :

- 5,55% de ces patients sont des consommateurs légers d'alcool
- 12,22% sont des consommateurs modérés d'alcool
- 6,67% sont des gros consommateurs d'alcool
- 4,44% sont des très gros consommateurs d'alcool

A-5-2 Les antécédents hépatiques

L'existence d'un passé d'hépatite virale B connue, de cirrhose et d'ictère a été retrouvée respectivement dans 12,79 % ; 8,41 % ; et 27,90 % des cas.

V-B LES DONNEES CLINIQUES

V-B-1 Les signes fonctionnels

Comme il apparaît sur le tableau VII et la figure 2, la symptomatologie clinique est essentiellement dominée par des douleurs de l'hypochondre droit retrouvées chez 78 de nos patients (soit 33,62% des symptômes), la sensation de masse abdominale avec pesanteur de l'hypochondre droit retrouvée chez 63 patients (soit 27,15 % des signes fonctionnels).

Ensuite viennent dans l'ordre :

- L'asthénie dans 18,53 % des cas
- L'anorexie retrouvée chez 40 patients (17,27 %)
- L'hémorragie digestive chez 8 patients (3,45 %)

V-B-2 Les signes physiques

Les signes physiques sont rassemblés dans le tableau VIII et sur la figure 3.

Le signe physique le plus constant est représenté par l'hépatomégalie qui est retrouvée chez 87 malades (39,01 % des signes physiques). Il s'agit d'une hépatomégalie douloureuse en général, irrégulière et de consistance ferme.

L'ascite a été observée chez 30 personnes soit 13,45 % des signes physiques.

Les autres signes d'hypertension portale représentés par la splénomégalie et la circulation collatérale sont observés respectivement chez 13 patients (5,83 %) et 12 patients (5,38 %).

21 malades ont présenté au moment du diagnostic une altération de l'état général avec perte de plus de 10 % du poids corporel.

L'hyperthermie a été observée chez 26 patients et représente 11,66 % des signes physiques.

V-C LES DONNEES BIOLOGIQUES

V-C-1 Alpha-foetoprotéine

Explorée chez 60 patients, l'alpha-foetoprotéine sérique est élevée (> 20 ng/ml) dans 85 % des cas. (Tableau IX)

La concentration sérique moyenne est de $590,33 \pm 641,38$ avec des valeurs extrêmes de 0 et 4000 ng/ml.

Lorsqu'on prend en considération le seuil diagnostique de 500 ng/ml, il ressort (Tableau X) que 51,67 % des malades ont une alpha-foetoprotéine sérique supérieure ou égale à 500 ng/ml et que, 33,33 % d'entre eux ont des taux inférieurs au seuil diagnostique.

V-C-1-1 Concentration sérique d'alpha-foetoprotéine par rapport au sexe

Les dosages de l'alpha-foetoprotéine sérique ont été effectués chez 48 sujets de sexe masculin et 12 sujets de sexe féminin.

Il ressort du tableau X que l'alpha-foetoprotéine n'est pas significativement différent selon le sexe.

V-C-1-2 Concentration sérique d'alpha-foetoprotéine chez les sujets porteurs de marqueurs viraux B et les sujets non porteurs de marqueurs viraux

L'alpha-foetoprotéine a été dosée chez 24 patients porteurs de marqueurs viraux et 10 patients non porteurs de marqueurs viraux.

1. les patients non porteurs des marqueurs viraux (7/10) sont aussi sécréteurs d'alpha-foetoprotéine que les patients porteurs de marqueurs viraux (22/24) ($p > 0,05$) et lorsque l'alpha-foetoprotéine est élevée chez les patients non porteurs de marqueurs, la concentration moyenne est statistiquement différente de celle des patients ayant des stigmates biologiques d'une infection par le virus B ($1016,68 \pm 1123,55$ ng/ml comparé à $525,41 \pm 435$ ng/ml) ($P < 0,01$)

V-C-1-3 Concentration sérique d'alpha-foetoprotéine par rapport à l'âge

Les dosages ont été effectués chez 19 patients jeunes (moins de 30 ans) et 27 patients âgés (plus de 50 ans).

L'alpha-foetoprotéine sérique est normale chez 1 seul des 19 patients âgés de moins de 30 ans et ayant fait le dosage alors qu'elle est normale chez 10 des 27 malades de plus de 50 ans ayant fait l'examen. ($P < 0,05$)

Comme il apparaît sur le tableau XI, les sujets jeunes ont une alpha-foetoprotéine significativement plus élevée que les sujets âgés de plus de 50 ans ($P < 0,05$).

V-C-2 Prévalence de l'élévation des phosphatases alcalines sériques

Explorée chez 54 patients, la phosphatase alcaline est élevée ($> 280 \text{ UI/l}$) dans 70,37 % des cas (Tableaux IX et XIII).

Les concentrations sériques supérieures ou égales à 2 N et à 4 N (N étant la limite supérieure de la normale) sont obtenues respectivement dans 59,25 % et 22,22 % des cas.

La concentration sérique moyenne est de $836,70 \pm 815,40 \text{ UI/l}$ avec des extrêmes de 56 UI/l et 4634 UI/l.

Quand on s'intéresse au sexe, on s'aperçoit (Tableau XIII) que le taux sérique de phosphatase alcaline n'est pas statistiquement significative selon le sexe. ($p > 0,05$)

V-C-3 Prévalence de l'élévation de la gammaglutamyl transférase sérique

La gammaglutamyl transférase est élevée ($> 50 \text{ UI/l}$) dans 97,22 % des cas.

Les concentrations sériques supérieures ou égales à 2 N, 4 N, 10 N sont obtenues respectivement dans 94,44%; 75%; 33,33% des cas.

Cette élévation diffère de manière non significative selon le sexe.

La concentration sérique moyenne est de $465,05 \pm 475,70 \text{ UI/l}$ avec des extrêmes de 45 UI/l et 200 UI/l

V-C-4 Les perturbations comparées de la phosphatase alcaline et de la gamma-glutamyl transpeptidase sériques

35 patients ont fait un dosage simultané de la phosphatase alcaline et de la gamma-glutamyl transpeptidase

Quand on fait une comparaison entre les perturbations biologiques des deux marqueurs, on s'aperçoit que la G.G.T a tendance à augmenter plus précocement que la P.A.L. Dans 22,86% des cas elle est perturbée alors que la P.A.L est encore normale. A l'inverse, on ne note aucun cas d'hyperphosphatasémie sans hypergammaglutamyl transpeptidase sérique.

V-C-5- Le coefficient de corrélation entre les marqueurs tumoraux (A.F.P, G.G.T, P.A.L)

Nous avons recherché une corrélation entre les différents marqueurs tumoraux (alpha-foetoprotéine, phosphatase alcaline, gammaglutamyl transférase).

Il existe une liaison statistiquement significative ($R = 0,809$ et $P < 0,001$) entre les taux sériques de la phosphatase alcaline et de la gammaglutamyl transférase.

L'alpha-foetoprotéine sérique n'est pas liée de façon significative à la phosphatase alcaline sérique ($R = 0,0084$) et à la gammaglutamyl transférase ($R = 0,0026$ et $P > 0,05$).

V-C-6-Concentration sérique de la prothrombine et de l'albumine

Explorée dans 65 cas, le taux de prothrombine est abaissé dans 30,77% des cas. Les valeurs extrêmes sont de 28 % et 100% et la concentration moyenne de $77,09 \pm 21,07$ % (tableau XVII)

Une hypoprothrombinémie sévère (<50 %) a été retrouvée dans 23,08 % des cas.

Une hypoalbuminémie a été observée dans 79,17 % des cas. Les concentration sérique est de $28,73 \pm 8,83$ g/l

41 malades ont eu un dosage simultanée de l'albumine et la prothrombine. Comme il apparaît sur le tableau XVIII, l'albumine a tendance à s'effondrer plus précocement que la prothrombine. Dans 41,46 % des cas, on note une hypoalbuminémie hypoprothrombinémie et dans 7,31 % des cas seulement, une hypoprothrombinémie sans hypoalbuminémie.

V-C-7-Les gammaglobulines sériques

91,67 % des patients ont présenté une hypergammaglobulinémie au moment du diagnostic.

Les concentrations sériques supérieures à 2N et à 3N sont obtenues respectivement dans 43,75 % et 14,58 % des cas (tableau XX)

Exprimée en fraction des protéines totales, les gammaglobulines sériques représentent plus de 40 % des protéines totales dans 29,17 % des cas.(tableau XXI)

V-C-8- Les transaminases

Les transaminases ont été explorées chez 65 patients. Une augmentation des transaminases dans 81,53 % des cas. Elle porte sur les S.G.O.T dans 80 % des cas et sur les S.G.P.T dans 53,85 % des cas.

Comme le montre le tableau XXII, les transaminases glutamo-oxaloacétique (T.G.O) sont significativement plus élevées que les transaminases glutamo-pyruviques (T.G.P) ($P < 0,001$)

V-C-9- Les marqueurs viraux

Les marqueurs viraux ont été recherché chez 41 patients.

L'antigène Hbs a été retrouvé de façon isolée chez 13 patients (14,44 %).

Les anticorps anti Hbc et anti Hbs ont été retrouvés en association dans 4 cas (4,44 %) et de façon isolée respectivement dans 2 cas (2,22 %) et dans 6 cas (5,67 %).

39,03 % des patients explorés n'ont pas présenté de stigmates sérologiques d'infection par le virus B.

Tableau I : Répartition des patients selon le sexe et les tranches d'age.

Tranches d'age en années	sexe Masculin	sexe Féminin	Total	Pourcentage*
0 - 9	1	0	1	1,11
10 -19	2	2	4	4,44
20 - 29	11	4	15	16,67
30 - 39	12	1	13	14,44
40 - 49	15	4	19	21,11
50 - 59	15	0	15	16,67
60 - 69	11	2	13	14,44
70 - 79	6	2	8	8,89
80 - 89	1	1	2	2,23

*Pourcentage par rapport au nombre total de malades

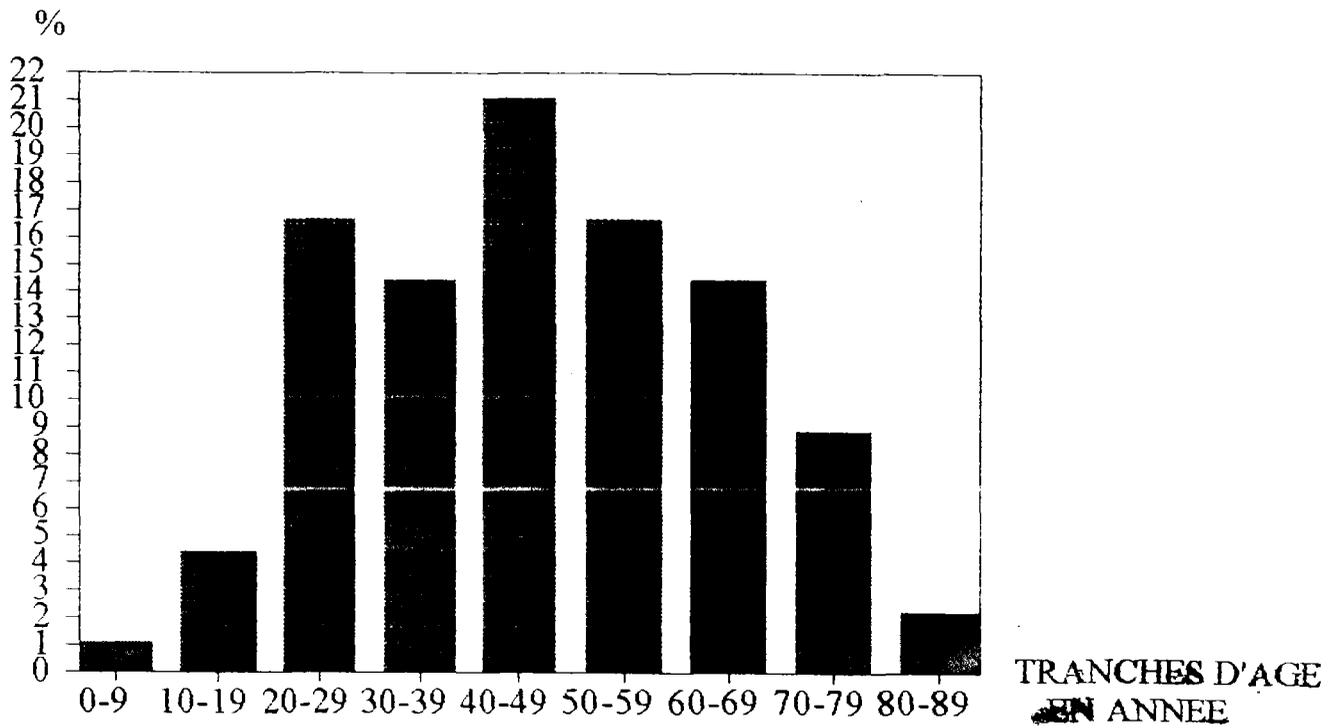


FIGURE 1 DISTRIBUTION DES MALADES SELON LES TRANCHES D'AGE

Tableau II : Répartition des patients selon le sexe.

sexe	nombre de patients	pourcentage*
Masculin	75	83,33
Féminin	15	16,67
Total	90	100

*Pourcentage par rapport à la population totale

Tableau III : Répartition des patients selon l'origine ethnique.

ETHNIE	NOMBRE DE PATIENTS	POURCENTAGE*
Béti	34	37,78
Bamileké	30	33,33
Bassa	9	10
Bamoun	4	4,44
Douala	3	3,33
Haoussa	3	3,33
Makea	2	2,22
Bakweri	1	1,11
Non précisé	4	4,44

*Pourcentage par rapport au nombre total de malades

Tableau IV : Répartition des patients selon la profession.

Profession	Nombre	Pourcentage *
cadres supérieures	3	3,33
cadres moyens	15	16,67
commerçants	7	7,78
manoeuvres/agents de l'état	22	24,44
planteurs/ménagères	19	21,11
élèves/étudiants	11	12,22
sans emploi	13	14,44

* Pourcentage par rapport à la population totale.

Tableau V : Les antécédents des patients.

Antécédents	Nombre de patients	Pourcentage*
Antécédents de consommation de boissons alcoolisées	44	48,89
Antécédents d'ictère	24	26,67
Antécédents d'hépatite virale B connue	11	12,22
Antécédents de cirrhose	7	7,78

* pourcentage par rapport au nombre total de malades

Tableau VI : Consommation moyenne d'alcool pur exprimée en gramme par jour chez 26 malades

Quantité d'alcool consommée par jour exprimée en g	sujets Masculin	Sujets Féminin	Total	Pourcentage par rapport aux 26 patients ayant précisé leur dose d'alcool par jour	Pourcentage par rapport à la population totale
0 - 24	3	2	5	19,23	5,55
25 - 74	6	5	11	42,30	12,22
75 - 124	5	1	6	23,07	6,67
>125	4	0	4	15,38	4,44

Tableau VII : Signes fonctionnels au moment du diagnostic.

Symptômes	Nombre de fois	Pourcentage *
Douleurs de l'hypochondre droit	78	33,62
Sensation de masse abdominale + pesanteur de l'hypochondre droit	63	27,15
Asthénie	43	18,53
Anorexie	40	17,27
Hémorragie digestive	8	3,45

* Pourcentage par rapport au nombre total de signes fonctionnels (un malade pouvant présenter plusieurs signes fonctionnels)

DHD: Douleurs de l'hypochondre droit.

ASTH:Asthénie.

ANO: Anorexie

SMA:Sensation de masse abdominale

HD: Hémorragie digestive

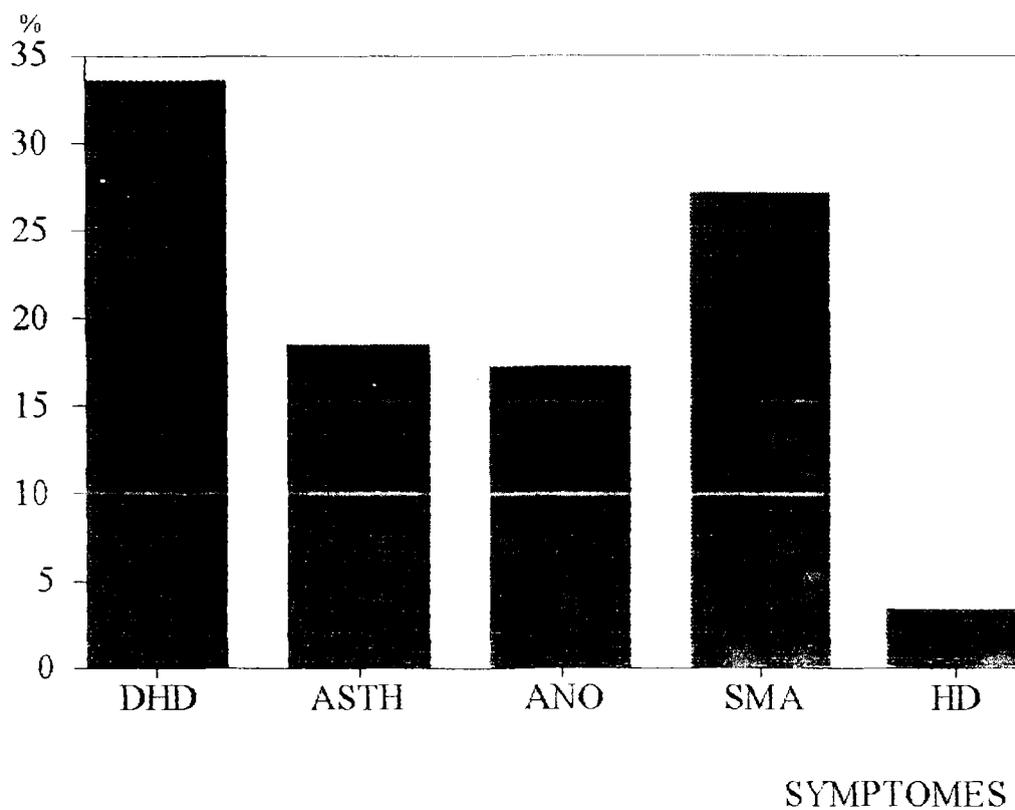


FIGURE 2 : FREQUENCE DES SIGNES FONCTIONNELS

Tableau VIII : Signes physiques au moment du diagnostic.

Signes physiques	Nombre de fois	Pourcentage *
Hépatomegalie	87	39,01
Ascite	30	13,45
Ictère	34	15,25
Circulation veineuse abdominale collatérale	12	5,38
Splénomégalie	13	5,83
Amaigrissement avec altération de l'état général	21	9,42
Fièvre	26	11,66

Pourcentage par rapport au nombre total de signes physiques (un malade pouvant présenter plusieurs signes physiques)

AEG: amaigrissement avec altération de l' état général
ASC: ascite
CICO: circulation collatérale
HEME: hépatomégalie
FIEV: fièvre
ICTE: ictère
SPLE:splénomégalie

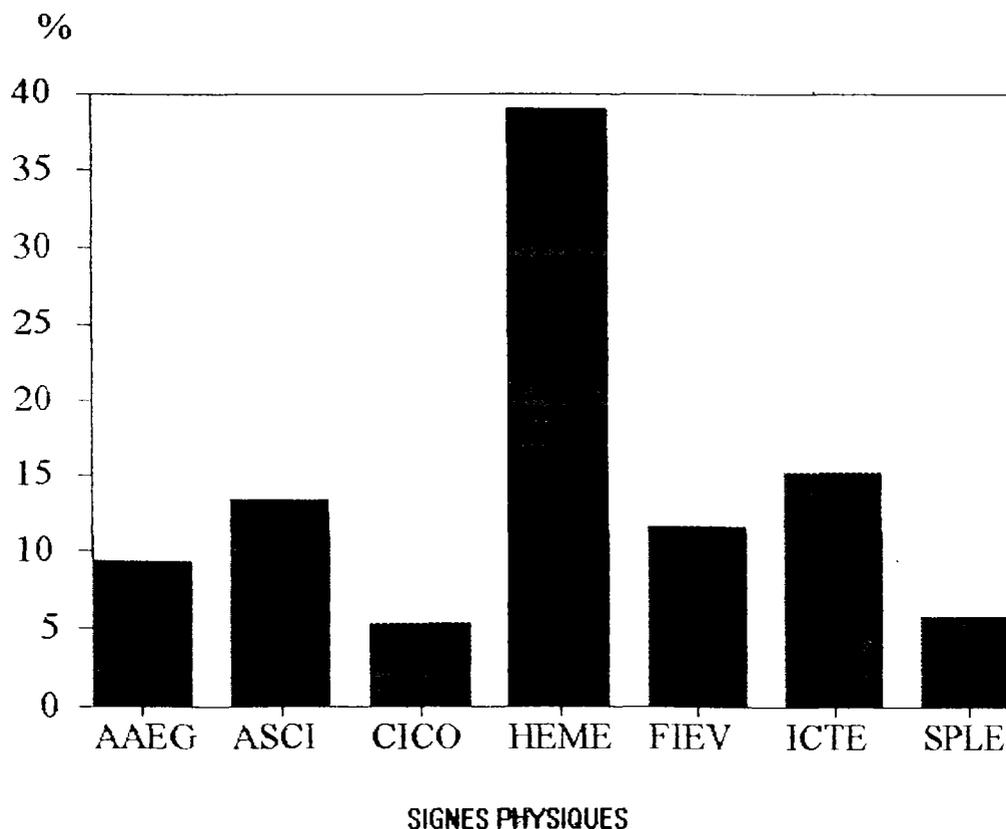
**FIGURE 3 : FREQUENCE DES SIGNES PHYSIQUES**

Tableau IX : Les perturbations biologiques globales

Paramètre exploré	Nombre de patients explorés	Nombre de patients ayant une valeur anormale	Pourcentage*
A.F.Ps (ng/ml)	60	51	85
P.A.Ls (ui/l)	54	38	70,37
G.G.Ts(ui/l)	36	35	97,22
T.G.O(ui/l)	65	52	80
T.G.P(ui/l)	65	35	53,85
Protéines plasmatiques (g/l)	48	26	54,17
Albumine sérique (g/l)	48	38	79,17
Bilirubine totale(mg/l)	33	25	75,75
Taux de prothrombine (%)	65	20	30,77

A.F.P.: Alpha-foetoprotéine sérique
 G.G.Ts: Gamma glutamyl transférase sérique
 P.A.Ls: Phosphatase alcaline sérique
 T.G.O: Transaminase glutamo-oxaloacétique
 T.G.P: Transaminase glutamo-pyruvique
 ng/ml: nanogramme par millilitre
 ui/l : unité internationale par litre
 g/l : gramme par litre

*Pourcentage par rapport au nombre des patients explorés

Tableau X : Concentrations sériques d'AFP par rapport au sexe chez 60 patients

A.F.Ps (ng/ml)	Nombre de cas		TOTAL	POURCENT AGE.	P
	HOMMES	FEMMES			
concentration sérique normale (<20ng/l)	7/48	2/12	9/60	15%	P>0,05
Taux sérique élevé mais inférieur au seuil diagnostique (21-499ng/ml)	18/48	2/12	20/60	33,33%	P>0,05
Taux sérique supérieur ou égal au seuil diagnostique de 500ng/ml	23/48	8/12	31/60	51,67%	P>0,05
m±DS	583,79±684,72	550±431,81			P>0,05

m: Concentration sérique moyenne

DS:déviatiion standard

A.FPs: ALpha-foetoprotéine sérique

ng/l : nanogramme par litre

P: comparaison entre les hommes et les femmes

Tableau XI : Concentration sérique d'AFP par rapport à l'age

A.F.Ps (ng/ml)	Sujets jeunes(<30ans)	Sujets âgés(>50ans)	Significance
Concentration sérique normale(<20ng/ml)	5,26% (1/19)	37,03% (10/27)	P<0,05
Concentration élevée mais inférieure au seuil diagnostique de 500ng/ml	10,52% (2/19)	40,74% (11/27)	P<0,05
Concentration supérieure ou égale au seuil diagnostique	84,21%(16/19)	22,22% (6/27)	P<0,05
m±DS	829,08±572 ng/ml	462,68±345,90ng/ ml	P<0,05

m: concentration sérique moyenne

DS: déviation standard

ng/l : nanogramme par litre

Tableau XII : Concentration sérique d'AFP chez les sujets porteurs de marqueurs viraux(n=24) et les sujets non porteurs de marqueurs non viraux(n=10)

A.F.Ps (ng/ml)	Sujets porteurs de marqueurs viraux	Patients non porteurs de marqueurs viraux	Significanc
Taux sérique normal (0-20ng/ml)	8,33% (2/24)	30% (3/10)	P>0,05
Concentration élevée mais inférieure au seuil diagnostique (21-499ng/ml)	37,5% (9/24)	10%(1/10)	P>0,05
Concentration supérieure ou égale au seuil diagnostique (>499ng/ml)	54,17% (13/24)	60% (6/10)	P>0.05
m±DS	525,41±453ng/ml	1016,68±1123,55	P<0,01

m: concentration sérique moyenne

DS: déviation standard

ng/ml: nanogramme par millilitre

Tableau XIII : Prévalence (P.100) de l' élévation des phosphatases alcalines sériques.

P.A.Ls (ui/l)	Nombre de et pourcentage patients		significance
	sexe masculin(n=46)	sexe féminin (n=8)	
>N	32 (69,56%)	6(75%)	P>0,05
>2N	27 (58,69%)	5(62,50%)	P>0,05
>4N	10 (21,17%)	2 (25%)	P>0,05
m±DS	813,87±526,20	822,47±312,50	P>0,05

P.A.Ls: phosphatase alcaline sérique

N: représente la limite supérieure de la normale

m: concentration sérique moyenne

DS: déviation standard

Tableau XIV : Prévalence (P.100) de l' élévation de la gamma glutamyl transférase sérique

G.G.T sérique	Nombre de patient et pourcentage		significance
	sexe masculin	sexe féminin	
>50 (N)	29 (96,67%)	6 (100%)	P>0,05
>100 (2N)	28 (93,33%)	6 (100%)	P>,05
>200 (4N)	23 (76,67%)	4 (66,67%)	P>0,05
>500 (10 N)	10 (33,33%)	2 (33,33%)	P>0,05
>1000 (20N)	5 (16,67%)	1 (16,67 %)	P>0,05
m±DS	496,06±312	413,63±336	P>0,05

N: désigne la limite supérieure de la normale

m: concentration sérique moyenne

DS: déviation standard

G.G.T: Gamma glutamyl transférase

Tableau XV : Comparaison entre les perturbations biologiques des PAL et de la GGT sériques.

	Nombre de cas	Pourcentage
P.A.Ls et G.G.Ts normaux simultanément	1	2,86
P.A.Ls augmentée - G.G.Ts normale	0	0
P.A.Ls normale - G.G.Ts augmentée	8	22,86
P.A.Ls et G.G.Ts augmentées simultanément	26	74,28

Tableau XVI: Coefficient de corrélation entre les marqueurs tumoraux (A.F.P, G.G.T, P.A.L)

	R	significance
A.F.Ps-P.A.Ls	0,0084	P>0,05
A.F.Ps-G.G.Ts	0,0026	P>0,05
P.A.Ls-G.G.Ts	0,809	P<0,001

R: coefficient de corrélation

Tableau XVII : Résumé des concentrations sériques de l'albumine.

Albumine sérique (g/l)	Nombre de cas	Pourcentage
Valeur normale 35<N<50g/l	10	20,83
25<N<35g/l	18	37,50
N<25g/l	20	41,67
m±SD	28,73 ± 8,33 g/l	

Tableau XVIII : Concentrations sériques de la prothrombine.

Taux de prothrombine (%)	Nombre de cas	Pourcentage
Concentration sérique normale 70< N<100	39	60
50< N<70	11	16,92
N <50	15	23,08
m±DS	77,09±21,00 %	

N: concentration sérique

m: concentration sérique moyenne

DS: déviation standard

Tableau XIX : Comparaison des perturbations des taux sériques de l'albumine et de la prothrombine(TP).

	Nombre de cas	Pourcentage*
T.P normale- Albumine abaissée	11	26,83
T.P abaissée- Albumine normale	3	7,31
T.P normale- Albumine abaissée	17	41,46
T.P abaissée-Albumine abaissée	10	24,39

*Pourcentage par rapport aux 41 malades explorés

Tableau XX : Prévalence (P.100) de l' élévation des gammaglobulines.

Gammaglobulines (g/l)	Nombre de cas	Pourcentage*
>N	44	91,67
>2N	21	43,75
>3N	7	14,58
m ± DS	30,89±9,42 g/l	

*Pourcentage par rapport aux 48 malades explorés

N: représente la limite supérieure de la normale

m: concentration sérique moyenne

DS: déviation standard

Tableau XXI : Concentration de la gammaglobuline sérique exprimée en fraction des protéines totales.

Valeur sérique de la gammaglobuline exprimée en pourcentage des protéines totales	Nombre de cas	Pourcentage*
10-20 %	4	8,33
21-30%	12	25
31-40 %	18	37,50
41-50%	9	18,75
>50%	5	10,42

*Pourcentage par rapport aux 48 malades explorés

Tableau XXII : Prévalence (P.100) del' élévation des transaminases.

	T. G. O		T. G. P		P
	Nombre de cas	pourcentage*	Nombre de cas	pourcentage*	
>N	52	80%	35	53,85%	P<0,05
>2N	44	67,69%	25	38,46%	P<0,001
>5N	15	23,07%	2	3,07%	P<0,001
m±DS	200,72±209,40ui/l		85,45±91,31ui/l		P<0,001

N représente la limite supérieure de la normale

T.GO :Transaminase glutamo-oxaloacétique

T.G.P :Transaminase glutamo-pyruvique

m: concentration moyenne

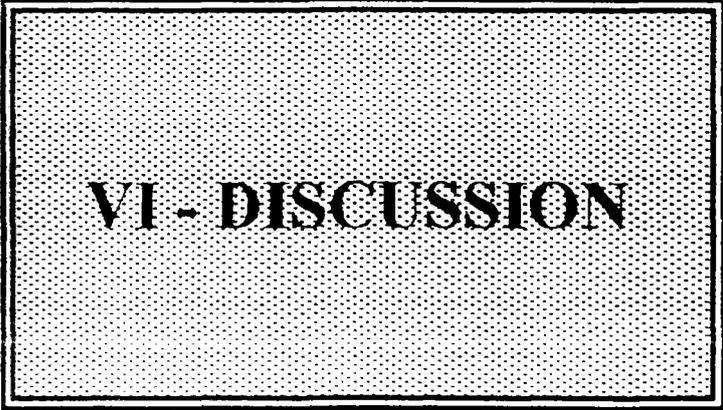
DS: déviation standard

Tableau XXIII : Fréquence des marqueurs de l'hépatite B

Marqueurs viraux	Fréquence absolue	Fréquence relative *	Fréquence relative **
Ag Hbs isolé	13	31,70	14,44%
Anc anti Hbc+anti Hbs	4	9,76	4,44%
Anti Hb isolé	6	14,63	6,67%
Anti Hbc	2	4,88	2,22%
Absence de marqueurs	16	39,03	17,78%

*Fréquence relative au nombre de patients
explorés (n=41)

**Fréquence relative à la population
totale(n=90)



VI - DISCUSSION

Ce travail a permis d'apprécier l'apport des données biologiques au cours des cancers primitifs du foie. Il en ressort que :

- La gammaglutamyl transférase est augmentée de manière fréquente et précoce au cours du cancer primitif du foie et qu'il y a une corrélation significative entre les taux sériques de phosphatase alcaline et de gammaglutamyl transférase.

- L'augmentation de l'alpha-foetoprotéine sérique est significativement plus importante chez les sujets jeunes d'un âge inférieur ou égal à 30 ans.

L'intérêt de ce travail réside dans le fait que le diagnostic des cancers primitifs du foie était posé sur des arguments anatomo-pathologiques. Par ailleurs, ce travail a été réalisé dans une unité qui draine des malades des différentes zones du pays.

Toutefois, les résultats de ce travail ne sauraient être généralisés à l'ensemble de la population camerounaise d'abord en raison de la taille de l'échantillon et ensuite par le fait que toutes les données biologiques n'ont pas été obtenues chez l'ensemble des patients.

Nos résultats seront discutés à la lumière des données de la littérature.

VI-A) POPULATION ETUDIEE

La taille de notre échantillon fait de 90 patients est proche de celle de Attali et collaborateurs (7) qui a étudié 96 patients en France.

a) Age des patients

Notre population est jeune. Leur moyenne d'âge, bien que proche de certains travaux africains notamment ceux de Sankalé au Sénégal (58), de Kashalo Lo au Zaïre (35), de Ndjitoyap Ndam au Cameroun (51) et de Anthony P.P. en Ouganda (4) contraste avec celle des séries occidentales (3, 6) où le cancer primitif du foie survient une à deux décennies plus tard.

Cette précocité de survenue des cancers primitifs du foie dans notre milieu s'expliquerait par la précocité de l'infection par le virus de l'hépatite B ou C qui est contracté pendant la vie intra-utérine ou au décours de l'accouchement (transmission foeto-maternelle) ou alors dès les premières années de la vie par des scarifications, des tatouages et des injections avec du matériel mal stérilisé.

Cette affection ampute une partie importante de la population active et pose dès lors un problème majeur de santé publique.

b) Sexe des patients

La prédominance masculine retrouvée dans notre série est conforme aux résultats rapportés par des travaux africains (4, 8, 36, 46, 51, 58) et occidentaux (3, 6). Cependant dans les séries occidentales, le sex-ratio en faveur des hommes semble peu marqué comparé aux séries africaines. En effet, Al-sarraf aux Etats-Unis (3) a trouvé un sex-ratio de 3 hommes pour une femme, résultat inférieur au sex-ratio de 5 hommes pour une femme trouvé par les auteurs africains (4, 8).

L'hormonodépendance des cancers primitifs du foie et la plus grande sensibilité des sujets de sexe masculin aux substances carcinogènes ont été évoquées pour expliquer la fréquence élevée des cancers primitifs du foie chez les hommes (16).

c) Origine ethnique des patients

Les origines Béti et Bamiléké sont prédominantes et cette prédominance s'expliquerait pus par ce regroupement démographique de ces deux ethnies dont les originaires constituent la majorité des habitants de Yaoundé et ses environs que par la présence de la pathologie au sein de ces populations.

d) Les antécédents des patients

Une intoxication alcoolique (supérieures ou égale à 75 g d'alcool pur par jour) a été retrouvée dans 11,11 % des cas. Ce résultat est proche de celui observé dans la série de Ayol-Petty au Zaïre (8) qui rapporte une intoxication dans 13 % des cas.

S'il est probable que cette intoxication pourrait contribuer à la genèse des cancers primitifs du foie, il convient de souligner la difficulté de préciser les quantités réelles de consommation quotidienne d'abord parce que la quantité déclarée est généralement inférieure à la quantité consommée, ensuite du fait de la consommation par certains patients des boissons traditionnelles dont la teneur en alcool reste inconnue ou variable.

Les antécédents d'hépatite virale B et de cirrhose retrouvés respectivement dans 12,22 % et 7,78 % des cas ont été retrouvés par d'autres auteurs.

VI-B) LES ASPECTS CLINIQUES

Les hypochondralgies droites sont retrouvées aussi bien dans notre série que dans les autres études (4, 8, 51). Elles apparaissent comme le signe alarmant qui amènent les patients à consulter.

Les autres signes fonctionnels représentés par l'asthénie, la sensation des masses abdominales sont diversement associés mais retrouvés par d'autres auteurs (3, 4, 8, 46, 51).

Les signes physiques dans notre série comme dans celles de la littérature (8, 51) sont des signes de cirrhose et/ou d'hypertension portale.

A la différence de certaines séries occidentales (3,57) qui ont rapporté des cas asymptomatiques, tous nos patients présentaient au moment du diagnostic

au moins un signe clinique. ceci est probablement dû au fait que les patients dans notre environnement consultent tardivement en raison des tabous divers ou de l'absence des moyens d'accéder aux soins.

VI-C) LES DONNEES BIOLOGIQUES

a) Alpha-foetoprotéine

Un taux sérique d'alpha-foetoprotéine supérieure à la normale est observée dans 85 % des cas. Ce résultat se rapproche des données de la littérature où une élévation de l'alpha-foetoprotéine sérique est observée dans 60 à 95 % des cas selon les séries. Ceci étant observé aussi dans les séries africaines (8, 28, 36, 46, 51, 60) qu'asiatiques (62) et occidentaux (3, 6, 13, 15, 45, 49).

Il convient de relever qu'une faible élévation de l'alpha-foetoprotéine sérique manque de spécificité puisque des taux variant de 20 à 500 ng/ml ont été rapportés au cours des affections hépatiques et extra hépatique que celles-ci soient tumorales ou non (11, 28, 55).

Quand on considère la valeur seuil de 500 ng/ml, seulement 51,67 % de nos patients explorés ont une concentration sérique d'alpha-foetoprotéine supérieure ou égale à cette valeur. Des résultats similaires ont été rapportés par Hong-W-S en Corée (37), Yap en Malaisie (62) et Kew en Afrique du Sud (38) qui ont trouvé des concentrations sériques de plus de 500 ng/ml respectivement dans 61,9 %, 56 % et 63 % des patients.

Quand on s'intéresse à l'âge, il ressort dans notre série comme dans les études de Kew en Afrique du Sud (38) que les sujets jeunes c'est-à-dire d'un âge inférieur ou égal à 30 ans on une alpha-foetoprotéinémie significativement plus élevée que les sujets qui ont un âge supérieur ou égal à 50 ans. ceci pourrait être en rapport avec un renouvellement cellulaire plus important chez les sujets jeunes.

Mais d'autres auteurs comme Attali (7) évoquent le rôle du sexe et des marqueurs viraux dans l'élévation de l'alpha-foetoprotéinémie au cours des cancers primitifs du foie. Bien que notre étude n'ait porté que sur un petit échantillon, nous n'avons pas observé une relation aussi bien pour le sexe que la présence des marqueurs viraux avec une élévation significative du taux d'alpha-foetoprotéine sérique. Cette observation n'est pas aussi retrouvée par Kew en Afrique du Sud (38) et Coursaget au Sénégal (20).

b) Phosphatase alcaline, gammaglutamyl transférase et corrélation entre les marqueurs tumoraux

Ces deux marqueurs sont perturbés dans 97,22 % pour la gammaglutamyl transférase et 70,37 % pour les phosphatases alcalines. Ces résultats sont similaires à ceux observés en France par Attali et collaborateurs (6) qui ont noté une élévation de gammaglutamyl transférase sérique dans 96 % des cas.

Quand on analyse cette série française, il ressort que 87 % de ces patients ont un taux de gammaglutamyl transférase sérique supérieur à deux fois la normale et 37 % un taux supérieur à cinq fois la normale.

L'augmentation de gammaglutamyl transférase apparaît dans notre série comme non seulement l'anomalie la plus fréquente mais surtout la plus précoce. En effet, bien que nous n'ayons pas recherché les iso enzymes des phosphatases alcalines d'origine hépatique, nous avons observé chez 8 de nos patients une élévation de gammaglutamyl transférase sérique, les phosphatases alcalines restant normales.

L'augmentation simultanée de gammaglutamyl transférase et de phosphatase alcaline sériques apparaît comme un indicateur biologique des cancers primitifs du foie.

Quand nous avons recherché une corrélation entre les marqueurs tumoraux que sont l'alpha-fœtoprotéine sérique, la gammaglutamyl transférase et la phosphatase alcaline sériques, une corrélation significative n'a été retrouvée qu'entre les taux sériques de phosphatase alcaline et de gammaglutamyl transférase. Ceci s'explique probablement par le fait que ces deux paramètres explorent dans une certaine mesure la cholestase.

c) L'albumine et le taux de prothrombine

Ces deux paramètres explorent essentiellement les capacités de synthèse hépatique et ne sont abaissés que dans le cancer primitif du foie associé une insuffisance hépatocellulaire. En effet, le taux de prothrombine est globalement peu abaissé et est même normal chez 60 % de nos patients comme dans le précédent travail réalisé au Cameroun par Ndjitoyap Ndam et collaborateurs (51) qui ont observé un taux de prothrombine normal dans 35 % des cas. Plus intéressante serait le dosage de la prothrombine décarboxylée (PDC). En fait, la PDC semble être un marqueur plus spécifique et semble même avoir un caractère pronostique comme le suggère le travail de RAZAFIMAHLEO et collaborateurs (57). Toutefois, la sensibilité de ce test semble plus faible dans les tumeurs de faible diamètre ($\varnothing < 3\text{cm}$) (13). Finalement, ce paramètre semble avoir une valeur discriminatoire plus importante dans les tumeurs de grand volume d'une part ou à des stades avancés de la maladie d'autre part.

L'hypoalbuminémie observée dans 79,17 % des cas est probablement compensée par une augmentation du taux sérique des protéines de l'inflammation en particulier les gammaglobulines.

d) Les transaminases et les gammaglobulines

Dans le présent travail comme dans d'autres travaux occidentaux (3) et africains (51), les hypertransaminasémies sont fréquentes, prédominant plus sur les transaminases glutamo-oxaloacétiques.

Cette dissociation mérite d'être explorée et pourrait être en rapport avec une intoxication alcoolique car on sait que les transaminases glutamo-pyruviques

prédominant dans le foie et les transaminases glutamo-oxaloacétiques dans le coeur et les muscles.

L'hypergammaglobulinémie observée dans près de 92 % des cas dans notre série témoigne d'un syndrome inflammatoire observé au cours du cancer primitif du foie. Mais des résultats semblables sont aussi rapportés au cours des cirrhoses. Le mécanisme évoqué est une stimulation permanente des cellules du système réticulo-endothélial associée à une diminution de l'activité des cellules de Kupffer.

e) Les marqueurs viraux

Les marqueurs viraux B ont été recherchés chez 41 patients et retrouvés dans plus de 60 % des cas. Bien que les différentes études n'explorent pas les mêmes marqueurs ou tous les marqueurs, la prévalence élevée des marqueurs de l'hépatite virale B est aussi retrouvée dans les travaux faits par Kew en Afrique du Sud (38), Coursaget au Sénégal (19, 20), Ndjitoyap Ndam et collaborateurs au Cameroun (51).

Par ailleurs, les marqueurs de l'hépatite virale C reconnue carcinogène n'ont pas été recherchés chez nos patients.

**VII- CONCLUSION
ET
RECOMMENDATIONS**

Au terme de cette étude, il ressort que le cancer primitif du foie pose un problème de santé publique au Cameroun car il ampute une fraction active de notre population eu égard au jeune âge des patients.

Son expression clinique est polymorphe et l'examen anatomopathologique qui permet de poser le diagnostic de certitude de ce cancer n'est pas toujours réalisable dans nos conditions d'exercice.

Bien que les examens biologiques soient parfois d'interprétation difficile en raison du manque de spécificité des tests, une augmentation de l'alpha-foetoprotéine sérique au-delà de 500 ng/ml avec une augmentation du couple gammaglutamyl transférase et phosphatase alcaline sont des arguments fortement évocateurs.

Les recommandations suivantes peuvent être faites :

- privilégier autant que possible les examens anatomopathologiques dans le diagnostic des cancers primitifs du foie.

- Limiter les examens biologiques étiologiques et diagnostiques à l'essentiel notamment les dosages de l'alpha-foetoprotéine sérique, de la phosphatase alcaline sérique, de la gammaglutamyl transférase sérique, du taux de prothrombine et la recherche des marqueurs viraux.

- Orienter la recherche vers des nouveaux marqueurs plus spécifiques.



VII- BIBLIOGRAPHIE

1- ALPERT ELLIOT, FELLER R. EDWARD:

alpha-foetoprotein (A.F.P) in benign liver disease: Evidence that normal liver regeneration does not induce A.F.P. synthesis

GASTRO-ENTEROLOGY, 1978, 74, 856-858

2-ALPERT ELLIOT, ISSELBACHER K. J.

Les tumeurs du foie in

PRINCIPES DE MEDECINE INTERNE HARRISSON

Flammarion Science édition, 4^e édition Française Paris 1988, 1351-1352

3-AL-SARRAF M., KITBIER K., VAITKEVICIUS V.K.

Primary liver cancer: A review of the clinical features, blood groups, serum enzymes, therapy and survival of 65 cases

CANCER, 1974, 33, 574-582

4-ANTHONY P. P

Primary carcinoma of the liver: A study of 282 cases in UGANDAN africans

JOURNAL OF PATHOLOGY, 1972, 110, 37-42

5-AOYAGI-Y, SAITOH-A, SUZUKI-M AND ALL

Fucosylation index of alpha-foetoprotein, a possible aid in the early recognition of hepatothocellular carcinoma in patients with cirrhosis

HEPATOLOGY, 1993, 17, 50-52.

6-ATTALI P., PROD'HOMME S., PELLETIER G. et coll

Carcinomes hépatocellulaires en france: aspects cliniques, biologiques et virologiques chez 197 malades.

GASTRO-ENTEROL-CLIN-BIOL., 1985, 9, 396-402.

7-ATTALI P., PROD'HOMME S., PELLETIER G., PAPOZ L. et coll

Relations entre marqueurs sériques du virus de l'hépatite B et alpha-foetoprotéine dans les carcinomes hépatocellulaires.

GASTROENTEROL-CLIN-BIOL. 1986, 10, 637-640.

8-AYOL-PETTY M., DITU W., KALENGAYI M.M.

Carcinome hépatocellulaire sur cirrhose: à propos de 84 observations

MED. AFR. NOIRE, 1990, 37, 237-242

9-BELL H.

Alpha-foetoprotein and carcino-embryonic antigen in patients with primary liver carcinoma, metastatic liver disease and alcoholic liver disease.

SCAND-J-GASTRO-ENTEROL, 1982, 17, 897-903.

- 10-BERNADES P., BONFILS S., CACHIN M., LAMBLING A.
Aspects cliniques des cancers primitifs du foie: étude à partir de 92 cas.
ARCH. FR. MAL. APP. DIG., 1970, 59, 113-114
- 11-BLOOMER R. JOSEPH, WALDMANN A. T. et Coll.
Serum alpha-foetoprotein in patients with massive hepatic necrosis
GASTRO-ENTEROLOGY, 1977, 72, 472-482
- 12-BOLONDI L., GAIANI S., BENZI G. et Coll.
Ultrasonography and guided biopsy in the diagnosis of hepatocellular carcinoma.
ITAL.-J-GASTRO-ENTEROL., 1992, 24, 46-49.
- 13-BRUNELLO F., MARCARINO C., PASQUERO P. and All.
The des-gamma-carboxy prothrombin for the diagnosis of hepatocellular carcinoma.
ITAL.-J-GASTRO-ENTEROL., 1993, 25, 9-12.
- 14-BULINA A., PLEBANI M., DECHECHI C. and All
Occurrence of an atypical alkaline phosphatase fraction ("biliary") in primary liver cancer.
ENZYME, 1983, 28, 346-349.
- 15- CARLO F., DANIEL A. BASSO, GIAOCCHINO and All.
Serum CA 19-9 and A.F.P levels in primary hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis.
CANCER, 1991, 68, 1975-1978.
- 16-CAROLI J., MARCUS N., GRYNBLAT A., CHEUREL B.
Le cancer primitif du foie sur cirrhose
REV. MED. CHI. MAL. FOIE, 1970, 45, 291-298.
- 17-CHAN-C-H, LEE-S-D, VUU-J-C. et Coll
The diagnostic value of the assay of the des-gammacarboxyprothrombin in the detection of small hepatocellular carcinoma.
J-HEPATOLOGY, 1991, 13, 21-24.
- 18-CHEND
Serum alpha-foetoprotein in hepatocellular carcinoma.
CANCER, 1977, 16, 118-127
- 19-COURSAGET P., MAUPAS P., GOUDEAU A.
A case study in Senegalese patients suffering from primary hepatocellular carcinoma
PROG. MED. VIROL, 1981, 27, 49-50

20-COURSAGET P., MAUPAS P., GOUDEAU et Coll.

Primary hepatocellular carcinoma in intertropical africa : relationship between age and hepatitis B virus etiology

J. NATL. CANCER INST, 1980, 65, 687-690

21-DARNIS F.

Tumeur du foie et peliose hépatique associées à la prise des contraceptifs oraux.

MED. CHIR DIGEST, 1976, 5, 417-422

22-DELMONT J., LOUBIERE R., AURELLY S., DUMAS R.

Mise au point sur les facteurs étiologiques du cancer primitif du foie.

POPULATION ET SANTE TROPICALE, 1987, 25, 1-3

22-DENIS J., GRIPPON P., LEGENDRE C., TUBIANA J. M., LEVY V.

carcinome fibrolamellaire sur foie: un carcinome hepatocellulaire de pronostic favorable

GASTROENTEROL. CLIN. BIOL., 1984, 8, 920-924

24-DEUGNIER Y., AUFFRET P., LETTRY D., BRISSOT P., BOUREL M.

Marqueurs biologiques du carcinome hépatocellulaire.

GASTROENTEROL. CLIN. BIOL., 1987, 11, 648-657

25-DEUGNIER Y.

Les tumeurs malignes du foie in

HEPATOLOGIE, édition Marketing Ellipses Paris 1991, 225-247

26-DEUGNIER Y., LAUVIN R., DAVID V. et Coll.

Apport du dosage de l'activité sérique de l'alpha-L-fucosidase au diagnostic des cancers primitifs du foie.

GASTROENTEROL. CLIN. BIOL., 1985, 9, 78-79

27-DEUGNIER Y., DAVID V., BRISSOT P. and Al.

Serum alpha-L-fucosidase : a new marker for the diagnosis of primary liver carcinoma ?

HEPATOLOGY, 1984, 4, 882-892

28-DJIENA ACHILLE

Etude épidémiologique et anatomoclinique des hépatopathies chroniques à Yaoundé.

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE. Université de Yaoundé, CUSS, 1988, 112 pages

29-DUSHEIKO G.M.

Hepatocellular carcinoma associated with chronic viral hepatitis :
aetiology, diagnosis and treatment.

BRITISH MEDICAL BULLETIN, 1990, 46, 492-511

30-DUVOUX C., RAHMOUNI A., MATHIEU D., DUMEAUX D.

Clinical symptomatology and radiological aspects of primary cancers of
the liver.

REV. PRAT, 1992, 42, 1628-34

31-GASTAND J., FAROUX R.

Histoire de la consommation d'alcool au cours de la pancréatite chronique.

ECHO DU PANCREAS, 1987, numéro spécial, 27-36

32-CHALY A.P., JOBARD P., ITTI R., GASSE J.

La mortalité par cancer primitif du foie au CHU de Tours de 1953 à 1972.

BUL. SOC. GASTROENTEROL DE L'OUEST, 1975, 2, 26-32

33-HIRAI-H., TAKETA-K.

Lectin affinity electrophoresis of alpha-foetoprotein. Increased specificity
and sensitivity as a marker of hepatocellular carcinoma.

J-CHROMATOGR, 1992, 604, 91-94

34-HONG-W-S., HONG-S-I.

Clinical usefulness of alpha 1 antitrypsine in the diagnosis of
hepatocellular carcinoma.

J. KOREAN-MED-SCI, 1991, 6, 206-213

35-KASHALA LO, KALENGAYI M.M., ESSEX

Alpha-foetoproteine synthesis in human hepatocellular carcinoma.
Correlation with hepatitis B surface antigen expression.

CANCER INVESTIGATION, 1992, 10, 513-22

36-KASHALA LO, CONNE B., KAPAUCI Y. and Al.

Hepatitis B virus, alpha-foetoprotein synthesis and hepatocellular
carcinoma in Zaïre.

LIVER, 1992, 12, 330-40

37-KAZUHISA TAKETA, CHIRO SEKIYA, MASAYOSHI et Coll.

Lectin-reactive profiles of alpha-foetoprotein characterizing hepatocellular
carcinoma and related conditions.

GASTRO-ENTEROLOGY, 1990, 39, 508-518

38-KEW M.C., MACEROLLO P.

Effect of age on the etiologic role of the hepatitis B virus in hepatocellular carcinoma in Black.

GASTRO-ENTEROLOGY, 1988, 94, 439-442

39-KEW M.C., BERGER

The value of serum concentration of tissue polypeptide antigen in the diagnosis of hepatocellular carcinoma.

CANCER, 1986, 58, 127-130

40-KEW M.C., WOLF P., WHITTAKER D., ROWE P.

Tumour associated isoenzymes of gammaglutamyl transferase in the serum of patients with hepatocellular carcinoma.

Br. J. CANCER, 1984, 50, 451-453

41-KHOO SK, MACKAY S.R.

Carcino-embryonic antigen in serum in diseases of the liver and pancreas.

J. CLIN PATH, 1973, 26, 470-475

42-KLAVINS J.V.

Advances in biological markers for cancer.

ANN. CLIN. LAB. SCI, 1983, 13, 275-280

43-KOURETAS-D., KOUNTOURAS-J., TSAPAS-G. and Al.

Value of serum protective activity against acid precipitation of poly (u) in the differentiation between cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma.

ANTI-CANCER-RES, 1990, 10, 1025-28

44-LEE-H-B., YOO-O-J., HAM-J-S., LEE-M-H.

Serum alpha -1-antitripsin in patients with hepatocellular carcinoma.

CLIN-CHIM-ACTA, 1992, 206, 225-30

45-LO GERFO P., KAUPPEY, HANSEN H.J.

Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia.

N. ENGL. J. MED, 1971, 285, 138-141

46-MANFO CORENTIN

Prévalence du carcinome hépatocellulaire dans une population à haut risque de Yaoundé.

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE, Université de Yaoundé, CUSS, 1991, 104 pages

- 47-MATSUMOTO Y., SUZUKI T., ASADA I. and Al.**
 Clinical classification of hepatoma in Japan according to serial changes in serum alpha-foetoprotein levels.
CANCER, 1982, 49, 354-360
- 48-MUGUTI G., TAIT N., RICHARDSON A., LITTLE J.M.**
 Alpha-foetoprotein expression in hepatocellular carcinoma : a clinical study.
J-GASTRO-ENTEROL AND HEPATOLOGY, 1992, 7, 347-8
- 49-NAKAO-A., VIRJI-A., IWAKI-Y and Al.**
 Abnormal prothrombin (Des gammacarboxy prothrombin) in hepatocellular carcinoma.
HEPATO GASTRO ENTEROLOGY, 1991, 38, 450-3
- 50-NAKANO, KUMADA-L., SUGIYAMA-K., WATAHIKI, TAKEDA I.**
 Clinical significance of serum ferritin determination for hepatocellular carcinoma
AM-J-GASTRO-ENTEROL, 1984, 72, 623-627
- 51-NDJITTOYAP NDAM E.C., MBAKOP A., NJOYA O. et Coll.**
 Les cancers primitifs du foie au Cameroun : aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques chez 130 patients.
SEM HÔP PARIS, 1990, 67, 139-143
- 52-NOTHIAS J.M.**
 Les cancers primitifs du foie.
VIVRE, 1989, 265, 27-32
- 53-OMATAN M., ASHCAUDI, LIEW C.T., PETERS R.L.**
 Hepatocellular carcinoma in the U.S.A. Etiologic considerations, localisation of hepatitis B antigen.
GASTRO ENTEROLOGY, 1979, 2, 279-287
- 54-OKUDA, KUBO Y., OBATA H.**
 Serum alpha-foetoprotein in the relatively early stages of hepatocellular carcinoma and its relationship to gross anatomical types.
ANN NY ACAD SCI, 1975, 259, 248-252
- 55-PAYET M., SANKALE M.**
 Les cancers du foie et du pancreas chez le Noir Africain.
MED. AFR. NOIRE, 1971, 18, 215-218

56-POSTA-P-L., AMADORI D.

Hepatocellular carcinoma : Prognostic factors and survival analysis in 135 Italian patients.

J. HEPATOL, 1992, 16, 66-72

57-RAZAFIMAHALEO A., BURTIN P., JOLY J.P. et coll

Facteurs pronostiques du carcinome hépatocellulaire
Analyse multifactorielle de 84 cas.

GASTROENTEROL CLIN BIOL, 1993, 17, 564-569

58-SANKALE M.

L'hépatome malin de l'Africain.

REV. PRAT, 1974, 24, 3023-3035

59-SELL S., BECKER F.F.

Alpha-foetoprotein

J. NATL CANCER INSTITUTE, 1978, 60, 19-26

60-SEZONO J.M.

Ponction à l'aiguille fine des masses hépatiques à l'Hôpital Central de Yaoundé : Résultats de l'analyse cytologique de 138 cas.

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE, Université de Yaoundé,
CUSS, 1992, 96 pages

61-VAN-STADEN-L., BUKOFZER S., KEW M.C., SAVAGE N.

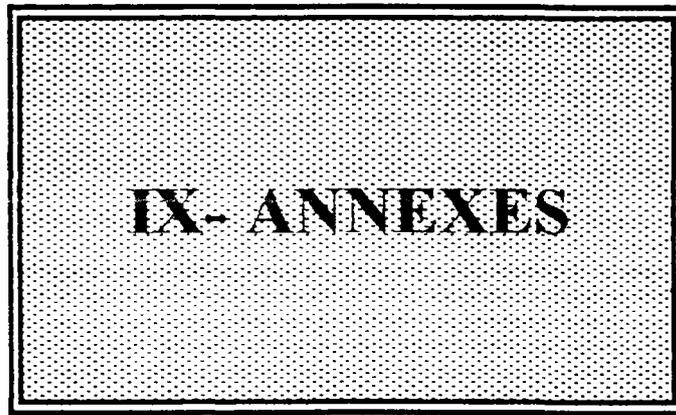
Differential lectin reactivities of alpha-foetoprotein in hepatocellular carcinoma : diagnostic value when serum alpha-foetoprotein levels are slightly raised.

J-GASTRO-ENTEROL-HEPATOL, 1992, 7, 260-5

62-YAP S.F., PELI S.C.

Alpha-foetoprotein in hepatocellular carcinoma : a serological and histochemical study in Malaysian patients.

MALAYSIAN JOURNAL OF PATHOLOGY 1991, 13, 115-118



IX- ANNEXES

-Perte de poids	oui	préciser le poids..... antérieur	
	non		
-ascite	oui	non	
-autres signes			
signes d'hypertension portale			
-circulation collatérale	oui	non	
-splénomégalie	oui	non	
-hémorragie digestive	oui	non	
-varices oesophagiennes	oui	non	
signes d'insuffisance hépatocellulaire			
-érythrose palmaire	oui	non	
-angiome stellaire	oui	non	
-leukonychie	oui	non	
-aménorrhée	oui	non	
-foetor hépaticus	oui	non	
-atrophie testiculaire	oui	non	
-contracture de Dupuytren	oui	non	
-gynécomastie	oui	non	

-4 EXAMENS BIOLOGIQUES

	valeur au moment du diagnostic	valeur usuelle
-alpha- feotoprotéine.....		
-phosphatase alcaline		
-gammaglutamyl transférase.....		
-taux de prothrombine.....		
-Transaminases		
T.G.O.....		
T.G.P.....		
-facteur V de coagulation.....		
-bilirubine		
conjuguée.....		
libre		
-électrophorèse des protéines		
protidémie.....		
albumine.....		
alpha 1 globulines.....		
alpha 2 globulines.....		
bêta-globulines.....		
gammaglobulines.....		

-marqueurs viraux

antigène Hbs.....
anticorps anti Hbs.....
anticorps anti Hbc
anticorps anti Hcv.....

5- anatomie pathologique

-cytoponction hépatique

préciser la date.....
résultat.....

-ponction biopsique du foie

préciser la date.....
résultat.....

6- évolution

-guérison

-décès