

8. CANCER DU FOIE

1. Introduction

On distingue les cancers primitifs du foie qui prennent naissance directement dans l'organe et les cancers secondaires, les métastases. Ces derniers sont de loin les formes les plus fréquentes des tumeurs hépatiques car le foie représente un terrain de prédilection pour les métastases d'autres cancers à dissémination hématogène (principalement les poumons, les seins, le côlon, le pancréas et l'estomac).

Le carcinome hépato-cellulaire est la forme de cancer primitif du foie la plus fréquente. Il est le plus souvent secondaire à l'infection chronique par le virus de l'hépatite B ou C, après un stade initial de cirrhose ; il peut également être favorisé par des substances chimiques comme l'aflatoxine (voir ci-dessous). D'autres formes primaires, tels les angiosarcomes, se développent aussi suite à des contacts répétés avec certains produits chimiques (1).

2. Définition

.2.1. Symptomatologie

La métastase hépatique est très souvent la première manifestation clinique d'un cancer primitif d'un autre organe localisé à distance. Des signes non spécifiques de cancer peuvent déjà être présents : amaigrissement, anorexie et fièvre. Le foie est typiquement augmenté de volume, bosselé, dur et parfois sensible. De l'ascite (liquide péritonéal) est fréquente mais l'ictère est généralement absent ou discret à ces stades précoces.

Le carcinome hépato-cellulaire peut se manifester par des douleurs à l'hypochondre droit, éventuellement une masse palpable à cet endroit, une altération de l'état général avec amaigrissement et asthénie, ainsi qu'un état fébrile qui peut simuler une infection. Ces symptômes apparaissent le plus souvent chez une personne cirrhotique dont l'état clinique était auparavant stabilisé.

.2.2. Diagnostic

Le diagnostic des métastases hépatiques est habituellement facile aux stades tardifs, mais souvent difficile chez les patients dont la maladie n'est pas très évoluée. Comme pour les cancers primitifs du foie, ce sont les techniques d'imagerie médicale abdominale, telles l'échotomographie, la tomодensitométrie et l'artériographie avec injection intra-artérielle hépatique de lipiodol, qui permettront de documenter le diagnostic (2). La ponction biopsie du foie permet le diagnostic définitif dans 60 à 90 % des cas. Elle est indiquée dès qu'un doute persiste quant à la nature de la tumeur ou si les décisions thérapeutiques nécessitent une preuve histologique.

Sur le plan biologique, il existe des marqueurs spécifiques d'une atteinte primitive du foie. Ainsi la présence chez l'adulte d'une protéine fœtale, appelée l'1 foeto-protéine, est très évocatrice du carcinome hépato-cellulaire. La D-carboxyprothrombine est un autre marqueur assez spécifique de ces formes de cancers. Divers marqueurs moléculaires permettent actuellement d'évaluer l'évolution d'une cirrhose en carcinome hépato-cellulaire.

.2.3. Prévention et traitement

La prévention primaire s'axe prioritairement sur la vaccination contre l'hépatite B et la lutte contre l'alcoolisme. Elle comporte aussi la promotion des rapports sexuels protégés (safe sex) pour limiter la transmission sexuelle de hépatites et, dans une moindre mesure, l'identification chez les donneurs de sang des porteurs chroniques du virus de l'hépatite C ainsi que le dépistage et le traitement de l'hémochromatose génétique (3). Les toxicomanes qui consomment des drogues intraveineuses, sont fortement à risque de se transmettre, par le matériel d'injection souillé, les hépatites B et C. La promotion du safe drug, c'est à dire la réduction du risque par l'emploi de matériel stérile (kit stérifix par exemple) est à la base de la prévention chez ces patients.

En Belgique, le Ministère de la Santé Publique recommande la vaccination généralisée contre l'hépatite B des nourrissons et des pré-adolescents jusque 13 ans (4). Ces vaccins sont disponibles gratuitement depuis septembre 1999 pour les deux groupes d'âge précités (via les médecins généralistes, les pédiatres, les consultations ONE ou les consultations de médecine scolaire). Cette approche semble la meilleure pour, à moyen terme contrôler, éliminer et éradiquer l'hépatite B dans notre pays. Il est important d'insister en parallèle sur les messages de prévention relatifs aux modes de transmission de ce virus (transmission sexuelle, transmission parentérale, transmission verticale de la mère à l'enfant et transmission horizontale par les petites blessures, les morsures et la salive). Il n'existe pas à l'heure actuelle de vaccin contre l'hépatite C.

Pour l'alcool, en termes législatifs, une série de mesures ont été prises qui ont eu comme résultat de faire diminuer cette consommation dans la population. En 1983 est apparue la loi sur le débit des boissons spiritueuses (titre alcoolique dépassant 22 % en volume à la température de 20°C) et sur la patente (impôt direct payé par le commerçant). Cette loi prône l'interdiction de consommer des boissons spiritueuses pour les jeunes de moins de 18 ans et le long des autoroutes, mais ne vise pas l'ensemble des boissons alcoolisées.

La loi sur l'alcoolisme au volant est beaucoup plus sévère. En 1994, la loi a abaissé de 0,8 g/l à 0,5 g/l d'alcool le taux au-delà duquel la conduite d'un véhicule est interdite. Enfin la Communauté française a mis à l'étude un projet de décret qui interdit toute forme de publicité en faveur des boissons alcoolisées (3).

La prévention secondaire consiste en un dépistage précoce du carcinome hépato-cellulaire chez les patients porteurs d'une hépatopathie chronique (cirrhose, surtout post-hépatitique) par le dosage régulier de l'(1 foeto)-protéine et la pratique d'une échographie hépatique tous les 6 mois.

Le traitement des métastases hépatiques est habituellement décevant. Il comporte soit la chimiothérapie, soit la radiothérapie en cas de douleur intense, soit la résection chirurgicale des métastases isolées.

Le traitement médical des carcinomes hépato-cellulaires comporte la chimiothérapie par voie générale ou le traitement hormonal (souvent décevants), la chimio-lipio-embolisation (qui semble la méthode la plus efficace) ou l'injection intra-tumorale d'éthanol. Au niveau chirurgical, seuls sont opérables les carcinomes de petite taille et d'extension limitée. La place de la transplantation hépatique reste à définir compte tenu du risque de récurrence qui semble important sur une période de 3 ans.

3. Etiologie

3.1. Cancers primitifs :

- Virus : les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C sont responsables d'atteintes hépatiques chroniques qui peuvent dégénérer en cirrhose du foie et par la suite en carcinome hépato-cellulaire. L'infection chronique par le virus de l'hépatite B est largement responsable de la prévalence élevée des carcinomes hépato-cellulaires dans les zones d'endémie puisque le risque de développer ce cancer est augmenté de 100 pour les personnes porteuses de ce virus. La Belgique fait partie des pays de faible endémicité pour l'hépatite B, avec un taux de porteurs chroniques de l'antigène S de moins de 2 % (4). Les données concernant l'hépatite C sont moins claires. Un réservoir particulièrement important des porteurs chroniques est constitué par les usagers de drogue « injecteurs ». L'épidémiologie de la contagiosité pour ces 2 virus n'est pas entièrement connue : le rôle étiologique de contacts rapprochés (« households ») est évoqué avec beaucoup d'arguments suggestifs.
- Les contraceptifs oraux : de type oestro-progestatif sont incriminés principalement dans la genèse de tumeurs bénignes du foie de type adénome et hyperplasie nodulaire focale (5). Une anamnèse rigoureuse de dysfonctionnement hépatique est à faire avant la prescription de ces molécules ainsi que l'arrêt immédiat de ce choix de contraception en cas de problèmes hépatiques.
- L'alcool : il est bien admis actuellement que l'alcool est très toxique pour le foie, avec un effet inducteur d'une lésion précancéreuse, la cirrhose. L'alcool favoriserait également l'infection prolongée par le virus de l'hépatite B (et C). L'alcool est donc considéré comme un facteur important (après le virus de l'hépatite B) de risque de cancer primitif du foie (6). De plus l'alcool est incriminé comme étiologie d'autres types de cancers (œsophage, côlon, sein) qui peuvent être à l'origine de cancers secondaires du foie. Il semble que certains alcools susciteraient un risque plus élevé que

d'autres (7).

- Substances toxiques : la nourriture peut être contaminée par des substances carcinogènes et peut également contenir des substances naturelles qui augmentent le risque de cancer. Les mycotoxines, et en particulier l'Aflatoxine B1, augmentent le risque de cancer primitif du foie (8). La contamination par ces aflatoxines est souvent due à un manque de précautions dans la gestion des productions et des stockages de certains aliments (céréales, farines, fruits secs et en particulier les arachides), particulièrement dans des conditions de température et d'humidité élevées qui permettent la croissance des mycelia.
- Produits chimiques : tels le méthotrexate (agent de chimiothérapie antinéoplasique), le thorotrast, le monochlorure de vinyle (utilisé dans la fabrication des plastiques), des stéroïdes hormonaux androgènes favoriseraient, lors d'exposition chronique, l'apparition d'angiosarcomes du foie (9).
- Hémochromatose : maladie, transmise de façon héréditaire, caractérisée par des lésions tissulaires dues à l'accumulation de fer dans l'organisme. Cette maladie ne devient le plus souvent symptomatique que dans la seconde moitié de la vie et peut entraîner une cirrhose du foie. La dégénérescence cancéreuse peut suivre cet état cirrhotique, surtout chez les patients qui souffrent depuis de nombreuses années de cette maladie (1).

.3.2.Cancers secondaires :

Les étiologies des cancers secondaires du foie sont à rechercher en fonction des sites primaires de ces cancers, à partir desquels s'est faite la dissémination des cellules cancéreuses. Les organes les plus fréquemment incriminés sont les bronches, les seins, le côlon, la prostate et les reins. Les étiologies de la plupart des cancers de ces organes sont développées dans les fiches spécifiques à ces pathologies.

.3.3.Synergies

Comme pour de nombreux cancers, l'accumulation de facteurs de risque, de façon prolongée, favorise le développement du cancer du foie. Une personne porteuse chronique du virus de l'hépatite B et qui consomme de façon excessive de l'alcool, multiplie son risque de dégénérescence cirrhotique, puis cancéreuse de son foie.

.3.4.Groupes à risque

Les porteurs chroniques du virus de l'hépatite B et de l'hépatite C, les personnes consommant de façon excessive des boissons alcoolisées, les patients atteints d'hémochromatose familiale, les usagers de drogue, les personnes en contact de façon répétée avec certains produits chimiques, sont à risque de développer des tumeurs primitives du foie.

4.Importance à Bruxelles

.4.1.Exposition aux facteurs de risque

Dans les années 1993-1994, environ 700.000 Belges avaient à un moment donné de leur vie contracté une hépatite B (prévalence des anticorps protecteurs dans la population). Le nombre de porteurs du virus de l'hépatite B est estimé à 70.000 personnes dans la population (prévalence des porteurs chroniques). Environ 2.000 nouvelles infections surviennent chaque année dans notre pays (incidence). Une étude de séroprévalence menée en Communauté française en 1992 a montré que 3,9 % des adultes âgés de 18 à 29 ans et 1,9 % des enfants âgés de 5 à 9 ans avaient déjà eu un contact avec le virus de l'hépatite B. La majorité des infections par le virus de l'hépatite B qui conduisent au portage sont surtout contractées au cours des deux premières décennies de vie (4).

Il est très difficile d'évaluer la prévalence de la consommation d'alcool dans la population : d'une part il est très difficile de toucher les gros consommateurs, d'autre part les individus ont tendance à «sous-déclarer» leur consommation. L'enquête de Santé de l'ISSP-LP (10) indique que 76% des Bruxellois ont consommé une boisson alcoolisée au moins une fois au cours des 12 derniers mois, 48 % en consomment habituellement

pendant le week-end et 29 % pendant la semaine, 15 % boivent au moins une fois par mois six verres d'alcool ou plus le même jour et 9 % consomment de l'alcool quotidiennement. La consommation moyenne d'alcool est de 5,1 verres par semaine par personne. La consommation est plus importante chez les hommes, et chez les personnes avec un niveau d'instruction et un revenu élevés.

4.2. Incidence

Durant la période 1990-1992, 1595 cas de cancers primitifs du foie (48 % d'hommes), incluant les atteintes de la vésicule et des voies biliaires, et 680 cas de métastases hépatiques (55 % de femmes) ont été diagnostiqués en Belgique. L'incidence annuelle pour le cancer primitif (standardisée pour l'âge) est de 4,9/100.000 hommes (3,57 en Région bruxelloise) et de 3,5/100.000 femmes (1,4 en Région bruxelloise). Les taux d'incidence annuels pour le cancer secondaire sont de 2,4/100.000 hommes et de 1,3/100.000 femmes en Belgique pour cette même période (11).

Dans la région bruxelloise, 102 nouveaux cas de cancer primitif du foie (51% d'hommes) ont été diagnostiqués pendant la période 1993-1995, et 37 cas de métastases hépatiques (67% de femmes). Pour cette même période à Bruxelles, les taux d'incidence annuels pour le cancer secondaire à Bruxelles sont de 0,48/100.000 hommes (standardisé pour l'âge) et de 0,83/100.000 femmes ; pour le cancer primitif, ces taux sont de 2,35/100.000 hommes et de 1,57/100.000 femmes.

Ces chiffres sont toutefois probablement très inférieurs à la réalité, le Registre National du Cancer n'offrant pas un relevé exhaustif des cas existants. Le fait que le nombre de cancers primitifs soit plus élevé que celui des cancers secondaires peut paraître illogique ; cela s'explique par le fait que c'est toujours le cancer d'origine qui est déclaré.

5. Ressources

Centre de documentation et outils pédagogiques destinés au public :

- Fédération Belge contre le Cancer, chaussée de Louvain 795, 1030 Bruxelles, tél. 02/736.99.99, Cancerphone: 0800/158 00

Associations spécialisées dans la prévention :

- Alcooliques anonymes, rue du Boulet 11, 1000 Bruxelles, tél. 02/511.40.30, fax. 02/502.76.26

Document pratiques pour médecins :

- Van Damme P. & Swennen B. La vaccination universelle contre l'Hépatite B en Belgique. Texte approuvé par la section spéciale II/2 du Conseil Supérieur d'Hygiène, octobre 1998.

6. Conclusion

La prévalence des formes chroniques de l'hépatite B en Belgique et le risque de complications pour ces patients placent cette maladie au rang des pathologies infectieuses les plus préoccupantes. Ce problème majeur de santé publique est enfin mis en avant par la nouvelle stratégie vaccinale (et l'accessibilité accrue aux vaccins) des nourrissons et des pré-adolescents, ainsi que les groupes plus à risque. De plus les messages de prévention de cette maladie sont de plus en plus inclus dans les campagnes générales sur les maladies sexuellement transmissibles et donc de mieux en mieux connus du grand public.

Il est par contre beaucoup plus difficile de modifier les comportements liés à la consommation abusive d'alcool. Or toutes mesures qui auraient comme résultats de faire diminuer la consommation d'alcool dans la population, influenceraient favorablement l'incidence de différents cancers et autres maladies par rapport auxquelles l'alcool joue un rôle.

Sources

1. *Manuel Merck de diagnostic et thérapeutique. ED. Sidem-T.M. 1987.*

2. Zarski J.P. *Les tumeurs du foie* <http://ujf-iab.ujf-grenoble.fr/sante/TDMCorpus/Q203.html>
3. *Association Contre le Cancer. Livre Blanc de la lutte contre le cancer en Belgique. Bilan et perspectives. Tome 1. Bruxelles 1994.*
4. Van Damme P. & Swennen B. *La vaccination universelle contre l'Hépatite B en Belgique. Texte approuvé par la section spéciale II/2 du Conseil Supérieur d'Hygiène, octobre 1998.*
5. De Tourris H., Henrion R. & Delecour M. *Gynécologie et obstétrique. Ed. Masson, 6ème édition.*
6. Garro J.A. & Lieber C.S. *Alcohol and cancer. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1990; 30: 219-49.*
7. Naccarato R. & Farinati F. *Hepatocellular carcinoma, alcohol, and cirrhosis : facts and hypotheses; Dig Dis Sci 1991; 36: 1137-42.*
8. Noirfalise A. *Les contaminants alimentaires comme facteurs de risques de cancer. Alimentation et Cancer, Bruxelles, 27 novembre 1998.*
9. Cabut C. *Les cancers professionnels. Présenté dans Le médecin généraliste et les risques pour la santé en relation avec l'environnement. Université de Liège, Faculté de Médecine.*
10. Tafforeau J., Van Oyen H., Demarest S., *La santé de la population en Belgique, en Communauté française, en Région wallonne et en Région de Bruxelles-Capitale. Résumé des résultats. Enquête de Santé, Belgique 1997, CROSP, Bruxelles, 1998.*
11. *Registre National du Cancer. Cancer en Belgique 1990-1992. Œuvre Belge du Cancer.*

Auteur(s) de la fiche

BOULAND Catherine