

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem Faculté
des Sciences de la Nature
et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE
MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

Korichi Abla

Soutenu le 07/07/2022

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOCHIMIE

Spécialité : Biochimie Appliquée

THEME

**L'association entre le carcinome hépatocellulaire et
le pronostic des patients cirrhotiques de la région
de Mostaganem**

DEVANT LE JURY :

Présidente :	Mme RACHED W.	Maître de Conférences A, Université de Mostaganem
Examineur :	Mr BEKADA D.	Maître de Conférences A, Université de Mostaganem
Encadrante :	Mme GRAR H.	Maître de Conférences A, Université de Mostaganem

Thème réalisé au laboratoire central du CHU de Mostaganem.

Année Universitaire : 2021/2022

Remerciements

Je tiens à remercier amplement en éprouvant une reconnaissance incontestable ma directrice de recherche Docteur GRAR Hadria, pour son aide, son implication et tous ces conseils qui m'ont été d'une aide cruciale pour la finalisation de mon présent mémoire, merci pour votre soutien, merci d'avoir su m'orienter et de m'avoir toujours soutenue pour trouver les solutions appropriées à chaque fois qu'un problème surgissait devant moi.

Ainsi, mes remerciements s'adressent à toutes les personnes qui m'ont soutenues, aidées, fournies les informations relatives à mon thème de recherche, particulièrement à tous les membres du service de gastroentérologie du CHU de Mostaganem, médecins, infirmiers, M.BENALLOU le coordinateur et le chef de service du centre d'oncologie de Mazargan ainsi que tous les membres du service, votre aide m'a été très importante pour l'élaboration de mon présent mémoire.

J'adresse mes sincères remerciements à mes chers parents et ma sœur, pour leur soutien, leur engagement, qui par leur présence et leurs encouragements, j'ai pu surmonter tous les obstacles et finaliser mon mémoire.

Je remercie les membres du JURY d'avoir pris le soin de lire et d'examiner ce modeste travail.

Et enfin, je remercie tous les enseignants du département pour tout ce qu'ils nous ont procuré comme savoirs durant notre cursus universitaire, pour leur investissement, leur présence et leur travail.

Liste des abréviations

ACE	Antigène carcino-embryonnaire
ADN	Acide désoxyribonucléique
ALAT	Alanine aminotransférase
ANOVA	Analysis of variance
ARID	AT-rich interactive domain
ASAT	Aspartate aminotransférase
ATP	Adenosine triphosphate
αFP	Alpha foetoprotéine
BNC	Bilirubine non conjuguée
CA 19-9	Antigène carbohydrate 19-9
CA 125	Antigène carbohydrate 125
CCL₄	Tétrachlorométhane/tétrachlorure de carbone
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CP	Child-pugh
CRP	Protéine-c-réactive
CST	Coefficient de saturation de la transferrine
CT	Computed tomography
CTNNB1	Catenin beta 1
EDTA	Ethylène-diamine-tétra-acétique
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EH	Encéphalopathie hépatique
γGT	Gamma glutamyl-transpeptidase
GH	Growth hormone
GLDH	Glutamate déshydrogénase
GS	Glutamine synthase
HCO₃⁻	Hydrogénocarbonate
HDL	High density lipoprotein
HMG-CoA	Hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA
HTP	Hypertension portale
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
IL-1	Interleukine-1
ILA	Infection du liquide d'ascite
IRF-2	Interferon Regulatory Factor 2
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LDH	Lactate déshydrogénase
LDL	Low density lipoprotein
LPS	Lipopolysaccharide
MAMP	Microbe-associated molecular patterns

MDH	Malate déshydrogénase
MELD	Model for end-stage liver disease
MPC	Malnutrition proteino-calorique
NAD+	Nicotinamide adénine dinucléotide
NASH	Stéatohépatite non alcoolique
NFE2L2	Nuclear factor erythroid-derived 2-like 2
Nf-κB	Nuclear factor-kappa B
NK	Natural killer
PAL	Phosphatase alcaline
PBH	Ponction biopsie hépatique
RAAS	Système rénine-angiotensine-aldostérone
ROS	Reactive oxygen species
RPS6KA3	Ribosomal Protein S6 Kinase A3
SHPC	Small hepatocytes like progenitor cells
TDM	Tomodensitométrie
TGF-β1	Transforming growth factor beta-1
TGO	Transaminase glutamique-oxaloacétique
TH	Transplantation hépatique
TIPS	Transjugular intra-hepatic porto-systemic shunt
TLR 4	Toll like receptor 4
TNF-α1	Tumor necrosis factor alpha-1
TP	Taux de prothrombine
VGM	Volume globulaire moyen
VHB	Virus de l'hépatite b
VHC	Virus de l'hépatite c

Liste des tableaux

Tableau 1. Grades de l'ascite et recommandations de traitement	11
Tableau 2. Classification de Child Pugh	14
Tableau 3. Evaluation non invasive de la fibrose hépatique	18
Tableau 4. Totalité des patients atteints de cirrhose et de CHC	22
Tableau 5. Totalité des patients cirrhotiques	22
Tableau 6. Totalité des patients atteints de CHC	22
Tableau 7. Aspects cliniques de la population	31
Tableau 8. Valeurs des marqueurs tumoraux des patients atteints de CHC.....	41

Liste des figures

Figure 1. Anatomie macroscopique du foie	2
Figure 2. Organisation des différents types cellulaires du foie	3
Figure 3. Schéma simplifié du métabolisme hépatique	5
Figure 4. Biotransformation hépatique des xénobiotiques	5
Figure 5. Cycle de l'urée	6
Figure 6. Catabolisme de l'hème.....	7
Figure 7. Expression hépatique des CYP humains et principaux médicaments métabolisés	7
Figure 8. Evolution de la stéatose hépatique non alcoolique et caractéristiques histologiques	9
Figure 9. Progression de la stéatose hépatique non alcoolique	11
Figure 10. Evolution du foie carcinomateux	15
Figure 11. Variation régionale des taux d'incidence estimatifs normalisés selon l'âge du cancer du foie	16
Figure 12. Effet des cytokines de la réaction inflammatoire	17
Figure 13. Signalisation canonique de la famille de sites d'intégration MMTV de type Wingless (WNT)/ β -caténine	20
Figure 14. Répartition selon le sexe.....	30
Figure 15. Répartition selon la tranche d'âge	30
Figure 16. Répartition selon le score de Child Pugh (n=16)	32
Figure 17. Taux des ASAT	33
Figure 18. Taux des ALAT	34
Figure 19. Taux des Gamma GT	35
Figure 20. Taux de PAL	36
Figure 21. Taux de l'urée.....	36

Figure 22. Taux de créatinine	37
Figure 23. Taux de bilirubine totale	38
Figure 24. Taux de TP	38
Figure 25. Taux de CRP	39
Figure 26. Taux de l'albumine.....	39
Figure 27. Taux de plaquettes de sang... ..	40

Tables des matières

Introduction	1
Chapitre I : Foie	
1. Description anatomique.....	2
2. Vascularisation.....	2
3. Organogenèse.....	2
4. Histologie.....	3
5. Physiologie fonctionnelle.....	3
5.1. Fonction de synthèse, de métabolisation et de stockage.....	3
5.1.1. Métabolisme glucidique.....	3
5.1.2. Métabolisme lipidique.....	4
5.1.3. Métabolisme des protéines.....	4
5.1.4. Métabolisme des xénobiotique.....	5
5.2. Fonction d'épuration et de dégradation (détoxification).....	5
5.2.1. Cycle de l'urée.....	5
5.2.2. Epuration de la bilirubine.....	6
5.2.3. Notion de premier passage hépatique et détoxification.....	7
5.3. Régulation hépatique de l'immunité.....	8
5.4. Régulation hormonale.....	8
5.5. Régénération hépatique.....	8
5.6. Production de la bile.....	8
Chapitre II : Cirrhose	
1. Définition.....	9
2. Epidémiologie.....	9
3. Etiologie.....	9
3.1. Cirrhose d'origine alcoolique.....	9
3.2. Cirrhose d'origine virale.....	10
3.3. Cirrhoses d'origine génétiques.....	10
3.4. Cirrhoses d'origine biliaires.....	10
3.5. Cirrhose d'origine auto-immune.....	10
3.6. Cirrhose d'origine médicamenteuse.....	11
3.7. Stéato-hépatite non alcoolique ou NASH.....	11
4. Anomalies des cirrhoses.....	11
4.1. Ascite.....	11
4.2. Hémorragie digestive.....	12
4.3. Encéphalopathie hépatique.....	12
4.4. Ictère.....	12
4.5. Syndrome hépatorénal.....	12
5. Diagnostic et évaluation.....	12
5.1. Aspects cliniques.....	12
5.2. Diagnostic paraclinique (bilan initial).....	13
5.2.1. Examens biologiques (non invasif).....	13
5.2.1.1. Marqueurs usuels.....	13
5.2.1.2. Marqueurs non usuels.....	13
5.2.2. Examens morphologiques.....	13
5.3. Diagnostic étiologique.....	14

5.4. Diagnostic de gravité.....	14
---------------------------------	----

Chapitre III : Carcinome hépatocellulaire

1. Anatomopathologie et physiopathologie.....	15
2. Epidémiologie, étiologie et facteurs de risque.....	16
3. Symptomatologie et modification biologique.....	16
4. Mécanisme cellulaire et moléculaire (carcinogenèse).....	17
4.1. Mécanismes inflammatoires et fibrotiques.....	17
4.1.1. Mécanismes inflammatoires.....	17
4.1.2. Mécanismes fibrotiques.....	18
4.2. Altérations génétiques.....	18
4.3. Voies de signalisation introduites.....	19
4.3.1. P53.....	19
4.3.2. Wnt/ β -caténine.....	19
5. Diagnostic-dépistage.....	20

Patients et méthodes

1. Objectif de l'étude.....	22
2. Lieu et durée de l'étude.....	22
3. Données recueillies.....	22
3.1. Caractéristiques cliniques.....	22
3.2. Aspects paracliniques.....	23
4. Dépistage du CHC.....	24
5. Dosage des paramètres biochimiques.....	24
5.1. Evaluation de l'ASAT.....	24
5.2. Dosage de l'ALAT.....	25
5.3. Dosage des Gamma-glutamyl transférases (γ -GT).....	25
5.4. Dosage de la phosphatase alcaline (PAL).....	26
5.5. Dosage de la bilirubine totale.....	26
5.6. Dosage de l'urée.....	27
5.7. Dosage de la créatinine.....	27
5.8. Test d'agglutination CRP-LATEX.....	28
5.9. Dosage du TP.....	28
6. Etude statistique.....	29

Résultats

1. Etude de la population.....	30
2. Répartition de la population.....	30
3. Pathologies cliniques des patients inclus.....	30
4. Evaluations biochimiques des patients.....	32
4.1. Evaluation du taux d'ASAT.....	32
4.2. Evaluation du taux d'ALAT.....	33
4.3. Evaluation des Gamma GT.....	34
4.4. Evaluation de la phosphatase alcaline.....	35
4.5. Evaluation de l'urée.....	36
4.6. Evaluation de la créatinine.....	37
4.7. Evaluation de la bilirubine.....	37

4.8. Evaluation du taux de prothrombine.....	38
4.9. Evaluation de la protéine C-réactive.....	38
4.10. Evaluation de l'albumine.....	39
4.11. Evaluation des plaquettes.....	40
5. Dépistage des patients atteints de CHC.....	40
Discussion.....	42
Conclusion et recommandations.....	50
Références bibliographiques.....	52

Introduction

A l'ère du temps présent et passé, les maladies chroniques du foie représentent un problème de santé mondial et sont responsables d'environ 2 millions de décès par an dans le monde (**Younossi *et al.*, 2020**).

La cirrhose est une étape tardive de la fibrose hépatique qui entraîne une distorsion diffuse de l'architecture hépatique. Il s'agit de la voie commune finale de la majorité des maladies hépatiques. La cirrhose est classée comme maladie compensée ou décompensée en fonction de l'absence ou de la présence de complications liées à l'hypertension portale (ascite, péritonite bactérienne spontanée, hémorragie variqueuse), d'encéphalopathie hépatique et/ou de syndrome hépatorénal (**Yip *et al.*, 2018**).

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une néoplasie répandue dans le monde entier. Il est secondaire à une hépatite chronique ou à une cirrhose (**Daly-Schveitzer, 2008**).

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la tumeur hépatique primitive la plus fréquente. Il se développe dans 90% des cas sur foie cirrhotique. En Algérie, les pathologies les plus répandues à l'origine de la cirrhose sont une infection virale B et/ou C (**Chikhi *et al.*, 2016**).

Au cours de ce présent travail, nous émettons l'hypothèse qu'il existe une relation entre la décompensation hépatique et son développement vers la carcinogenèse hépatocellulaire.

L'objectif de notre travail est de déterminer les différents aspects épidémiologiques, cliniques et sérologiques de la cirrhose et du CHC à travers une série d'observations des malades hospitalisés au service de Gastroentérologie du CHU El Mujahid Docteur BENSMINE BOUMEDIENE de Mostaganem.

Cette étude se divise en deux parties. La première partie de ce travail est divisée en 3 chapitres. Le premier donne un aperçu général sur la description du foie et ses différentes fonctions de synthèse, de stockage, de métabolisation, d'épuration et de détoxification. Le deuxième chapitre traite l'étiologie de la cirrhose, ce qui la caractérise et comment la diagnostiquer. Le troisième chapitre met en évidence la carcinogenèse hépatocellulaire et son dépistage.

La seconde partie est consacrée au travail pratique, qui comprend les méthodes utilisées pour les différents dosages. Elle est suivie d'une présentation des résultats obtenus, achevée par leurs interprétations et discussions et clôturée par une conclusion et perspective.

Chapitre I : Foie

I. FOIE

1. Description anatomique

Le foie est uniformément brun et est situé sous le diaphragme, dans le quadrant Haut de l'abdomen droit. Sa consistance est ferme. Le foie est le plus grand organe du corps humain, il pèse environ 1,5 kg et est plein de sang (Marieb, 2008).

Il est doté d'une forme ovoïde dont l'extrémité droite est plus grande et l'extrémité gauche est plus fine et pointue. Une face supérieure convexe, reliée au septum par le ligament falciforme, dont l'insertion sépare les lobes droit et gauche. Le foie est relié aux autres organes abdominaux par les plis péritonéaux viscéraux. Les principaux ligaments gastro-hépatiques contiennent la veine porte, l'artère hépatique et le canal cholédoque. Ces trois derniers ainsi que les différents vaisseaux lymphatiques qui les accompagnent forment le pédicule hépatique (Ciaccio et Castaing, 2015) (Fig. 1).

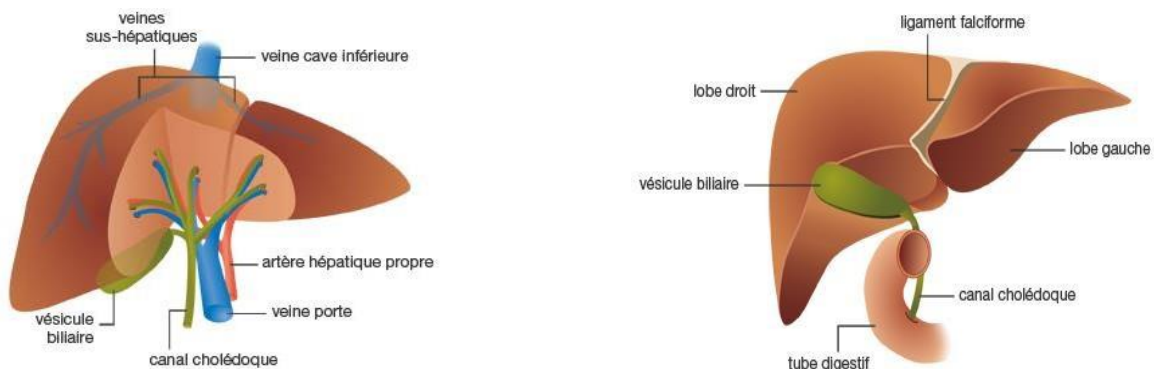


Fig. 1 : Anatomie macroscopique du foie (Unil, 2019).

2. Vascularisation

Le foie est connu pour être très irrigué. Celle-ci provient principalement de deux entités vasculaires : de la veine porte, qui draine le sang veineux de l'intestin, et nourrit le foie avant de rejoindre la veine cave via la veine hépatique supérieure ; et d'autres partie de l'artère hépatique du tronc coélique (elle-même une branche de l'aorte) fournit du sang riche en oxygène au foie (Demuynck *et al.*, 2007).

3. Organogenèse

Le foie commence à se former à la semaine 4 et est invaginé par l'épithélium terminal de l'intestin primitif, le diverticule hépatique glandulaire de l'intestin primitif (Kamina et Di Marino, 2000).

4. Histologie

Le foie contient 80 % de cellules parenchymateuses (hépatocytes) bordées de baies et quatre types cellulaires non parenchymateux qui confèrent une hétérogénéité cellulaire : cholangiocytes; cellules de Kupffer (macrophages) ; cellules endothéliales ; cellules Ito (fonctions métaboliques de la vitamine A et des lipides) ; lymphocytes hépatocytaires (pit cells ou cellules tueuses naturelles) ; cellules ovales (pluripotentes : régénération des hépatocytes et des cellules endothéliales) (Lobet et Bruix, 2003) (Fig. 2).

Les hépatocytes sont des cellules polarisées avec des pôles sinusoidaux (contact spatial avec l'espace de Disse et les cellules endothéliales), des pôles latéraux (jonctions serrées entre les hépatocytes) et des pôles apicaux ou biliaires. Ces cellules ont des rôles importants dans le métabolisme des substances endogènes ainsi que le métabolisme intermédiaire des xénobiotiques (Unif *et al.*, 2016).

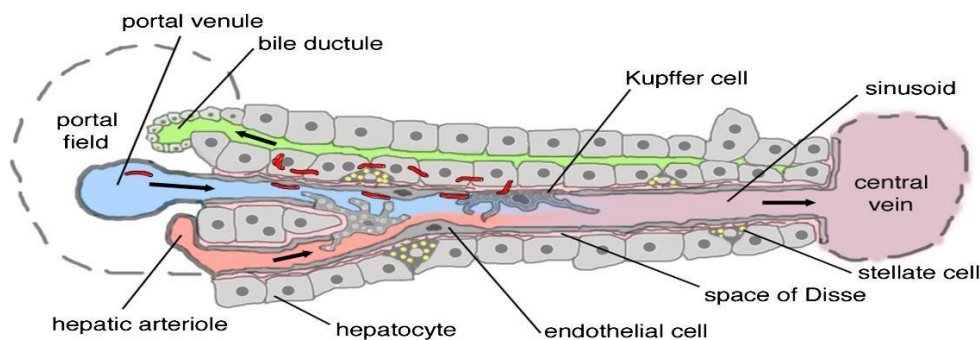


Fig. 2 : Organisation des différents types cellulaires du foie (Frevert *et al.*, 2005).

5. Physiologie fonctionnelle

5.1. Fonction de synthèse, de métabolisation et de stockage

5.1.1. Métabolisme glucidique

Le foie joue un rôle majeur dans le métabolisme du glucose et modifie donc la glycémie, il métabolise 20 à 30 % du glucose absorbé pendant les repas. Le glucose y est oxydé puis stocké sous forme de glycogène ou converti en lipides (Beaugerie et Sokol, 2014).

En post prandiale, les monosaccharides suivent deux voies métaboliques distinctes : la première est la glycogénogenèse, qui stocke le glucose sous forme de glycogène. Lorsque la première voie métabolique est saturée, la deuxième voie empruntée par le glucose est la voie

glycolytique, qui permet la génération de pools de protons et d'électrons notamment, qui vont permettre la formation d'énergie sous forme d'ATP (UMVF, 2011).

Lors du jeûne, le glucose endogène est produit par deux mécanismes : Glycogénolyse (dégradation du glycogène stocké dans le foie) et Gluconéogenèse (formation de glucose à partir de pyruvate, de lactate, d'acides aminés et de glycérol) (Court *et al.*, 2002).

5.1.2. Métabolisme lipidique

○ Le cholestérol est synthétisé par les hépatocytes via la voie de l'HMG-CoA réductase. Le cholestérol étant insoluble dans le sang, il est transporté par des lipoprotéines telles que les LDL, les HDL. Ainsi stocké dans la membrane, une fois utilisé, il est dégradé par le foie en acides biliaires, qui sont rejetés par les hépatocytes dans les tubules lobulaires hépatiques (Ray, 2018).

○ Les triglycérides sont particulièrement soutenus dans le foie, où ils sont hydrolysés pour une forte libération d'énergie et d'acides gras. Ceux-ci sont libres, ils entrent dans une voie de dégradation oxydative appelée bêta-oxydation des acides gras, permettant la formation de molécules intermédiaires, qui à leur tour forment l'ATP. Lors d'un jeûne prolongé, la même voie peut conduire à la formation de corps cétoniques (Latruffe *et al.*, 2014) (Fig.3). Ces derniers sont produits dans la matrice mitochondriale des hépatocytes à partir d'acides gras ou de certains acides aminés. Cette synthèse, appelée cétose, compense un manque de glucose dans les cellules de l'organisme, qui peut être la conséquence d'un jeûne prolongé, d'une pathologie (diabète), ou d'hypoglycémies ponctuelles (IBGC, 2010).

5.1.3. Métabolisme des protéines

Le foie synthétise la plupart des protéines circulantes (à l'exception des immunoglobulines produites dans les plasmocytes) (Fig. 3) : protéines de coagulation (Offenstadt *et al.*, 2009 ; Memobio, 2016), protéines plasmatiques de transport (De Seigneux et Isaza, 2012), protéines de l'inflammation (ACEI, 2017), la transferrine (Hematocell, 2012).

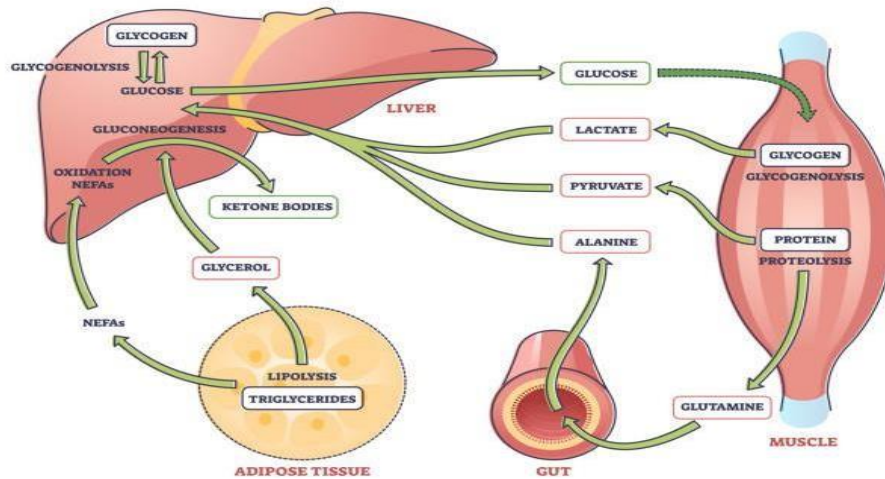


Fig. 3 : Schéma simplifié du métabolisme hépatique (VectorMine, 2021).

5.1.4. Métabolisme des xénobiotiques

Le métabolisme des xénobiotiques correspond à l'ensemble des réactions enzymatiques permettant la biotransformation de la molécule normalement insoluble et non excrétable sous sa forme originale en un ou plusieurs métabolites éliminables par voie biliaire ou rénale (Richard, 2022) (Fig. 4).

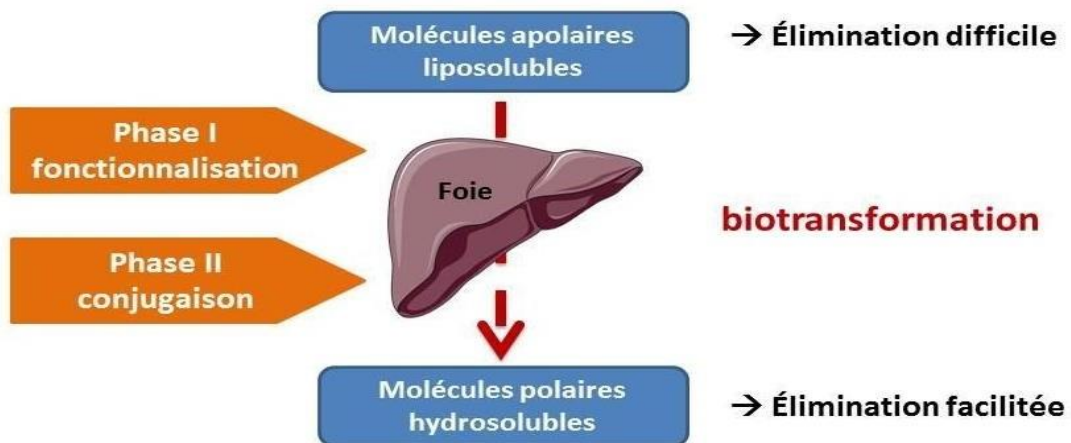


Fig. 4 : Biotransformation hépatique des xénobiotiques (Pharmacomedicale, 2022).

5.2. Fonction d'épuration et de dégradation (détoxification)

5.2.1. Cycle de l'urée

Le cycle de l'urée (cycle de Krebs-Henselheit) constitue un ensemble de réactions qui se déroulent dans le foie, plus précisément dans les mitochondries et le cytosol des hépatocytes.

Le cycle élimine l'ammoniac dans le sang et synthétise ainsi la molécule de diazote appelée "urée" qui est constituée d'une molécule HCO_3^- avec 2 fonctions amines (l'une apportée par la glutamine, l'autre est apportée par l'aspartique acide). Il est finalement excrété par les reins sous forme d'urine (Fortier, 2021) (Fig. 5).

Tout dysfonctionnement hépatique causé par l'alcoolisme ou une inflammation du foie altère la détoxification du foie, altérant ainsi la production d'urée, ce qui entraînera une augmentation de l'ammoniac dans le sang (Zinsou, 2005).

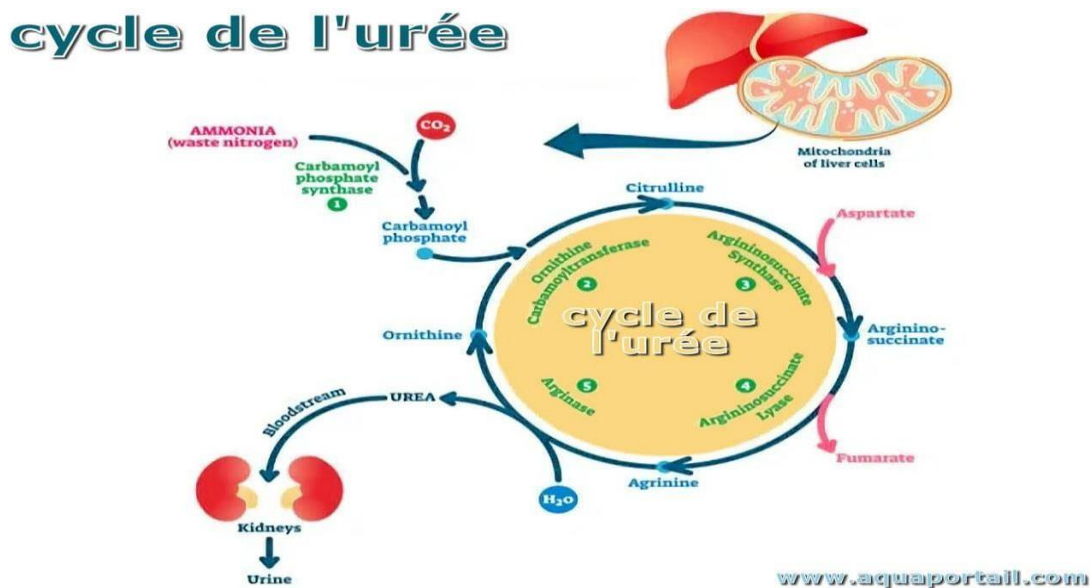


Fig. 5 : Cycle de l'urée (Fortier, 2021).

5.2.2. Epuration de la bilirubine

La bilirubine non conjuguée (BNC) (libre) est un produit de la dégradation de l'hémoglobine suite à la destruction des globules rouges dans la rate, la moelle osseuse et les macrophages du foie. Elle est transportée par l'albumine jusqu'au foie, où elle se transforme (glucuronidase par glucuronyltransférase) en un produit non toxique : la bilirubine conjuguée. (MemoBio, 2016) Celle-ci est versée dans la bile, qui est excrétée par l'intestin et convertie en un pigment incolore appelé urobilinogène.

Au cours de l'excrétion fécale de la bile, l'urobilinogène est converti en brun/noir par la flore intestinale. Une partie de la bile est éliminée et le reste sera renvoyé au niveau du foie via la circulation entérohépatique, ou dans des compartiments systémiques. La bile est ensuite excrétée par les reins, qui oxydent l'urobilinogène en urobiline, le pigment jaune qui donne sa couleur à l'urine (Fig.6). Lorsqu'une personne développe une jaunisse, la capacité de

pigmentation de la bilirubine peut rapidement marquer un dysfonctionnement hépatique (Jaspard, 2016).

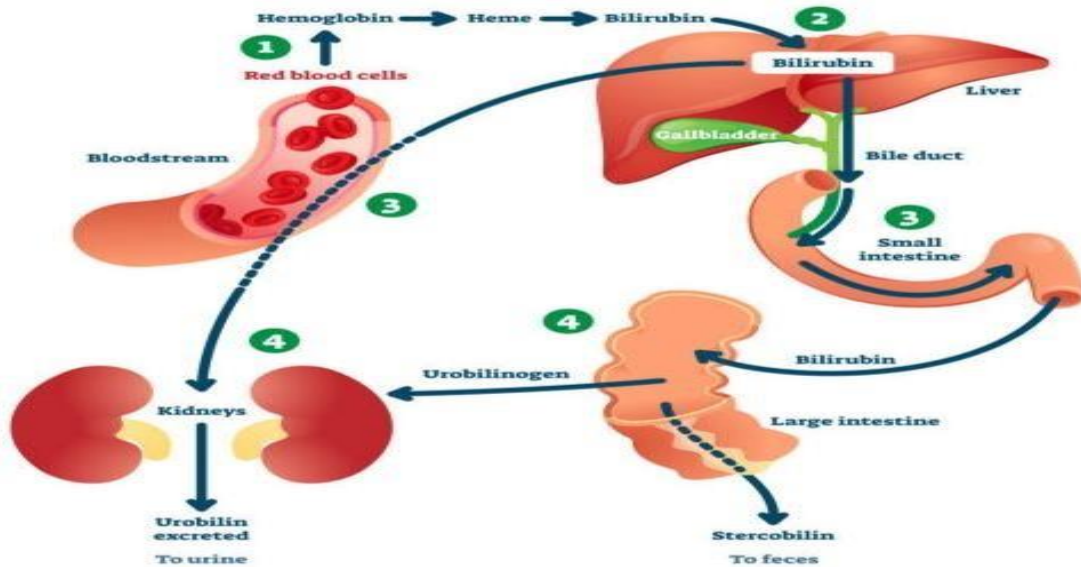


Fig. 6 : Catabolisme de l'hème (Vecteur, 2020).

5.2.3. Notion de premier passage hépatique et détoxification

Les molécules de premier passage sont généralement des xénobiotiques et des substances physiologiques, comme les sels biliaires.

Le premier passage hépatique passe principalement par le cytochrome P450, un système iso-enzymatique complexe qui permet la transformation des xénobiotiques par des réactions redox en métabolites dont les plus couramment utilisés sont : les CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6 et CYP 3A4 (Prescrire, 2017) (Fig. 7).

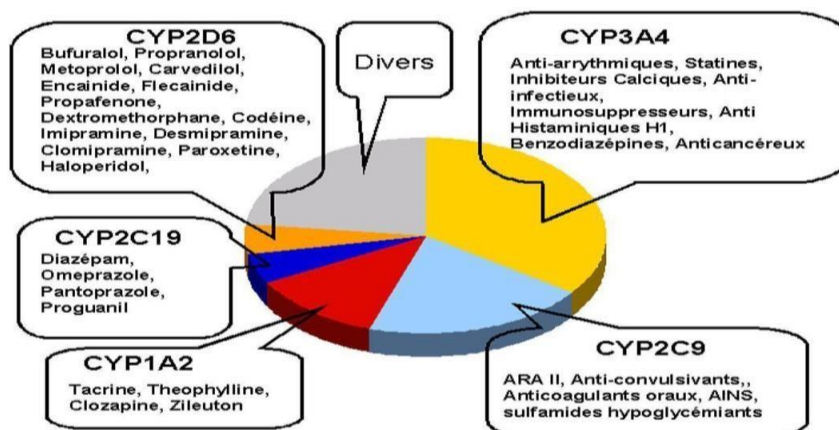


Fig. 7 : Expression hépatique des CYP humains et principaux médicaments métabolisés (CNPM, 2022).

5.3. Régulation hépatique de l'immunité

Le foie est considéré comme un organe lymphoïde, capable de produire et d'activer des lymphocytes très hétérogènes. Certains sont des lymphocytes T, des lymphocytes T cd, des lymphocytes NK et des cellules de Kupffer. Le foie contient principalement des cellules immunitaires innées, lui permettant de fonctionner comme première ligne de défense contre les molécules du tube digestif délivrées par le système porte (**Wilson, 2008**).

5.4. Régulation hormonale

Le foie est impliqué dans la conversion chimique des hormones thyroïdiennes (hormones T4) en leurs formes actives (hormones T3). L'angiotensinogène est une autre hormone produite par le foie (**Wilson, 2008**). Ainsi, en réponse à la stimulation des hépatocytes par la Growth Hormone (GH), le foie sécrète la IGF-1 (Insulin Growth Factor) qui est une hormone favorisant la croissance cellulaire (**Laron, 2001**).

5.5. Régénération hépatique

Elle correspond à la possibilité de récupération de la masse tissulaire et des fonctions de l'organe après une résection partielle ou des lésions hépatiques causées par la prolifération cellulaire pour compenser la perte tissulaire (**Rouas et Gueguen, 2016**).

Dans des conditions normales, le foie commence à se régénérer dans les 3 jours afin de récupérer une taille normale au bout de 3 mois.

En le cas d'une hépatectomie partielle, les fonctions hépatiques sont normalisées en 2 à 3 semaines (**Nagy et al., 2001**). En effet, dans des conditions pathologiques, de nouvelles populations cellulaires émergent : cellules ovales et small hepatocytes like progenitor cells (SHPC) (**Pichard, 2011**).

5.6. Production de la bile

La bile est sécrétée en continu par le foie à raison de 700 à 1000 ml/jour et participe à la digestion des graisses dans l'intestin grêle et au le transport du cholestérol, de la bilirubine et des déchets vers l'intestin. Les voies biliaires comprennent les voies biliaires intra-hépatiques qui collectent la bile produite par les hépatocytes et les voies biliaires extra-hépatiques qui permettent son transfert vers l'intestin, assurant ainsi son rôle dans la digestion et vers la vésicule biliaire où la bile sera stockée entre deux périodes de digestion (**Benhamou et Erlinger, 2008 ; Dervaux, 2017**).

Chapitre II : Cirrhose

II. Cirrhose

La cirrhose est une étape tardive de la fibrose hépatique qui entraîne une distorsion diffuse de l'architecture hépatique. Il s'agit de la voie commune finale de la majorité des maladies hépatiques. Elle serait responsable de 15 000 décès par an dans le monde (Civan, 2018).

1. Définition

La cirrhose est une pathologie hépatique qui se définit principalement de manière histologique. Cette pathologie est avant tout inflammatoire, mais elle inclut bien évidemment une régénération hépatique qui est à l'origine du tissu fibreux que l'on retrouve dans la cirrhose. La présence du tissu fibreux, ou fibrose, est à l'origine de la dysfonction des hépatocytes conduisant à une insuffisance hépatique (SNFGE, 2016) (Fig. 8).

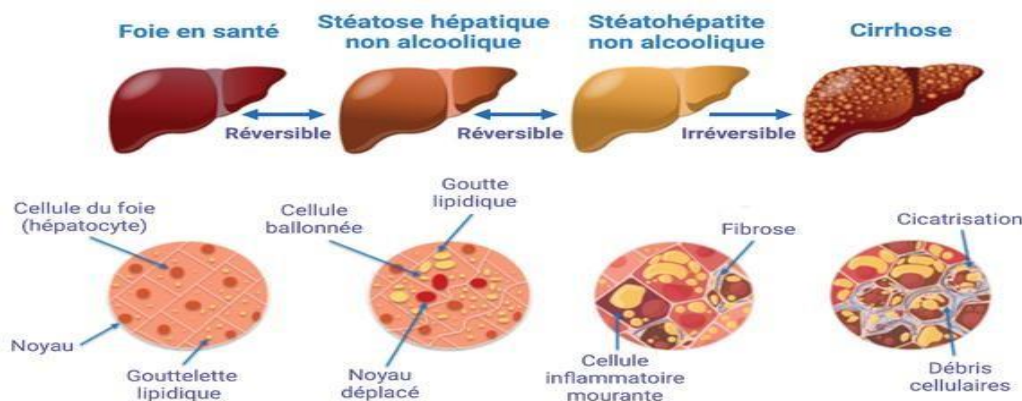


Fig. 8 : Evolution de la stéatose hépatique non alcoolique et caractéristiques histologiques (Gobeil, 2022).

2. Epidémiologie

Environ 200 000 personnes sont atteintes de cirrhose en France, dont 30% ont atteint le stade sévère de la maladie. On estime à 10 000 à 15 000 le nombre de décès qui lui sont associés chaque année. Le diagnostic survient en moyenne à l'âge de 50 ans (Payancé et coll, 2017).

3. Etiologie

L'alcoolisme chronique, l'infection par le virus B, en particulier le virus C, et l'hémochromatose sont à l'origine de plus de 95 % des cirrhoses du foie en France. Mais de nombreuses autres maladies peuvent être en cause.

3.1. Cirrhose d'origine alcoolique

On considère qu'une consommation quotidienne supérieure à 20g d'éthanol chez la femme et 30g chez l'homme expose à un risque de pathologie organique. Toute prise d'alcool s'accompagne de l'apparition d'une stéatose (foie gras) (**Bureau *et al.*, 2008**).

Les signes biologiques d'alcoolisme sont : l'augmentation des γ GT, une élévation modérée des transaminases avec ASAT supérieure à ALAT, une macrocytose sans anémie (volume globulaire moyen (VGM) > 100fL), une hypertriglycémie, une hyperuricémie (augmentation de l'acide urique) ... (**Lung *et al.*, 2015**).

3.2. Cirrhose d'origine virale

L'hépatite est définie par inflammation du parenchyme hépatique associée à une nécrose plus ou moins étendue des hépatocytes. De nombreux virus peuvent provoquer des hépatites et se répartissent en trois catégories : les virus exotiques, les virus courants, les virus « alphabétiques » particulièrement hépatotropes : A, B, C, D et E (**Lucena *et al.*, 2009**).

3.3. Cirrhoses d'origine génétique : les plus connues (**Gandon et Olivier, 2004**).

- **Hémochromatose** caractérisée par un dosage élevé de fer, de ferritine et de la saturation de la transferrine.
- **Maladie de Wilson** liée à une surcharge en cuivre de transmission autosomique récessive.

3.4. Cirrhoses d'origine biliaires

- **Cirrhose biliaire primitive (cholangite biliaire primitive)** caractérisée par destruction progressive des canaux biliaires intrahépatiques par un processus inflammatoire chronique.
- **Cirrhose biliaire secondaire** elle est suivie d'une obstruction chronique des voies biliaires : sténose, lithiase...

3.5. Cirrhoses auto-immunes

Les hépatites auto-immunes sont un groupe hétérogène de maladies de d'étiologie inconnue, caractérisées par des lésions nécro-inflammatoires, la présence d'auto anticorps spécifiques, et une forte sensibilité à la corticothérapie (**Fartoux et Serfaty, 2005**).

3.6. Cirrhose d'origine médicamenteuse

Les médicaments peuvent être à l'origine d'une cirrhose. Pour peu qu'ils aient été consommés à fortes doses sur une, parmi eux : cordarone, vitamine A, méthotrexate... (Ben salem et Biour, 2004).

3.7. Stéato-hépatite non alcoolique ou NASH

Associe des perturbations modérées du bilan hépatique à des lésions histologiques similaires à celles d'une hépatite alcoolique, en l'absence de toute consommation exagérée d'éthanol (Vinel., 2008) (Fig. 9).

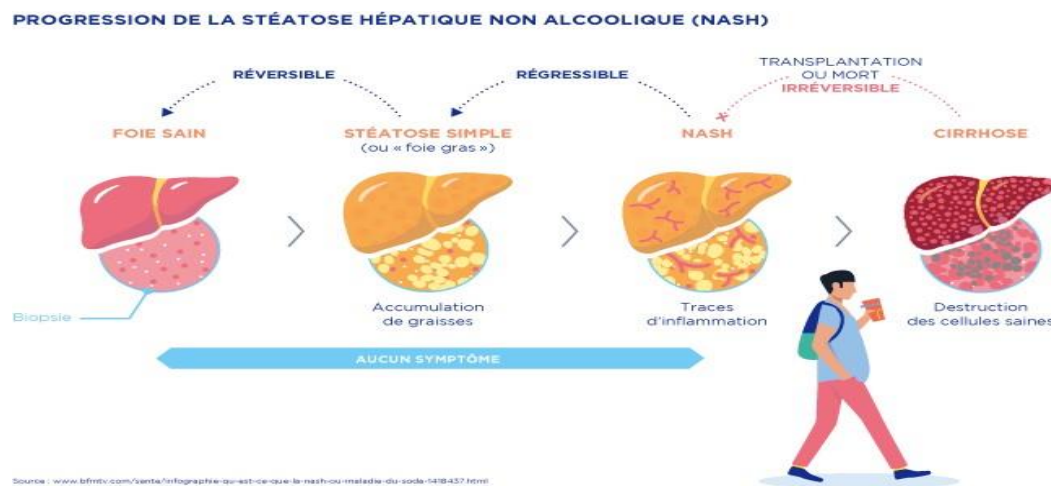


Fig. 9 : Progression de la stéatose hépatique non alcoolique (Gaubé, 2020).

4. Anomalies des cirrhoses

Les complications des cirrhoses passent par deux mécanismes : l'insuffisance hépatocellulaire avec ictère, l'encéphalopathie hépatique et l'hémorragie due à l'hypertension portale, l'ascite et l'insuffisance rénale (Péron, 2008).

4.1. Ascite

L'ascite est définie par la présence de liquide exsudatif/transsudatif dans la cavité péritonéale, chez 30% des patients cirrhotiques (Tab. 1).

Tab. 1 : Grades de l'ascite et recommandations de traitement (EASL, 2010).

Grades de l'ascite	Définition	Traitement
1	Ascite uniquement détectable par échographie	Pas de traitement
2	Ascite modérée traduite par une distension modérée et symétrique de l'abdomen	Régime pauvre en sel et diurétiques (spironolactone ± furosémide ou torasémide)
3	Ascite abondante avec une distension marquée de l'abdomen	Paracentèse avec albumine suivie d'un régime pauvre en sel associé à des diurétiques

4.2. Hémorragie digestive

Survient après la rupture des varices œsophagiennes, gastriques et rectales, ou suite à une gastropathie hypertensive portale. L'importance de l'hémorragie est variable, mais elle est considérée comme une urgence et doit être traitée rapidement (Castaing, 2015).

4.3. Encéphalopathie hépatique

Se manifeste par de légers troubles de mémoire ou du sommeil pouvant aller jusqu'au coma que l'on peut observer au cours des maladies hépatiques graves ou qui peut être subclinique (EASL, 2018).

4.4. Ictère

Une concentration excessive (plus de 40 μ moles/litre) de la bilirubine, confère cette couleur jaune si caractéristique à la peau, aux muqueuses et au blanc des yeux (SNFGE, 2018).

4.5. Syndrome hépatorénal

Le facteur clé est la vasoconstriction intra rénale résultant de divers mécanismes. Le principal est la vasodilatation artérielle splanchnique majeure associée à l'hypertension portale, entraîne une hypovolémie relative systémique entraînant une réduction du débit de perfusion rénale (Ginès et al., 2003).

5. Diagnostic et évaluation

5.1. Aspects cliniques

On distingue deux grands modes de présentation selon l'absence (cirrhose compensée) ou la présence de complications (cirrhose décompensée)

- **Cirrhose compensée** ne génère pas de symptôme fonctionnel ou de complication de la maladie et ne présente pas ou peu de signes d'hypertension portale. Elle correspond donc au stade A de la classification de Child-Pugh (SNFGE, 2016).
- **Cirrhose décompensée** une ou plusieurs complications apparaissent, telles qu'une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes, une jaunisse, une ascite, des œdèmes des membres inférieurs ou une encéphalopathie (Vallée et Coilly, 2016).

5.2. Diagnostic paraclinique (bilan initial)

5.2.1. Examens Biologiques (Non invasif)

5.2.1.1. Marqueurs usuels

- **NFS, plaquettes** : une chute isolée des plaquettes (thrombopénie) montre une excellente valeur prédictive de cirrhose ainsi un nombre inférieur à $< 140\ 000/\text{mm}^3$ et permet d'évaluer globalement la synthèse hépatique des facteurs I, II, V, VII et X de coagulation (Gebo et al., 2002).
- **Amino-transférases ASAT et ALAT** : significativement élevées (> 500 UI/L; normale, ≤ 40 UI/L), indiquent une nécrose hépatocellulaire aiguë, une hépatite virale aiguë ou une hépatite due à des toxines ou à des médicaments (Lindenmeyer et al., 2021).
- **Albumine et bilirubine** : l'hypoalbuminémie est due à une diminution de la synthèse hépatique, l'hyperbilirubinémie de type mixte, d'intensité variable, est le résultat d'une altération de la fonction biliaire (Hélène, 2006).
- **Taux de prothrombine (TP)** : le TP à lui seul est un marqueur de cirrhose, une valeur seuil de TP de 85% à valeur prédictive négative de cirrhose supérieure à 90% (Croquet et al., 2002).
- **γ GT et phosphatases alcalines** : leur augmentation (+ 20 à + 100 %) évoque des troubles hépatiques cholestatiques chroniques accompagnée d'une inflammation au foie ou cirrhose... (Dieusaert, 2015).

5.2.1.2. Marqueurs non usuels

- Ferritine et coefficient de saturation de la transferrine (CST) (Sogni et Buffet, 2013).
- Syndrome métabolique (Gamila et Dallongeville, 2004).
- Virologie et co-infection présence (Pache et Moradpour, 2008).

5.2.2. Examens morphologiques

- **Echographie abdominale** : permet de mesurer la taille de la rate et ainsi de diagnostiquer une splénomégalie, en faveur d'une hypertension portale (EASL, 2018).
- **Endoscopie oeso-gastro-duodénale** : recherche de signes d'hypertension portale (varices œsogastriques, gastropathie) pour mettre en place un traitement préventif tel qu'une hémorragie gastro-intestinale (De Franchis, 2010).

5.3. Diagnostic étiologique

- **Ponction biopsie hépatique « PBH » (moyen invasif)**

La technique la plus utilisée est la technique transpariétale à l'aiguille fine semblent entraîner peu de complications, elle peut être utile au diagnostic étiologique. (Deman *et al.*, 2004)

- **Alternatives non invasives à la biopsie hépatique** pour quantifier la fibrose hépatique, tel le Fibrotest et le Fibroscan comme tests biologiques afin de mesurer m l'élasticité du foie. Ils facilitent le suivi de l'évolution de la fibrose d'un patient jusqu'au stade de cirrhose F4. (Duclos et Coilly, 2016).

5.4. Diagnostic de gravité

La classification de **Child-Turcotte-Pugh**, appelée plus couramment **le score de Child-Pugh** est basée sur 5 paramètres : la bilirubine, l'albumine, le temps de prothrombine (TP), l'ascite et l'encéphalopathie (Kokudo *et al.*, 2019) (Tab. 2).

Tab. 2 : Classification de Child Pugh (MedG, 2016).

Calcul du score de Child Pugh			
	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade)	Absente	Grade I et II	Grade III et IV
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Bilirubine totale (µmol/l)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28 à 35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40 à 50	< 40

Source : Erlinger S, Benhamou JP. Cirrhose : aspects cliniques. In: Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, Rodès J. Hépatologie clinique. 2^{ème} édition, dirigée par Jean-Pierre Benhamou. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2002. p. 629-41.
© 2002 Flammarion Médecine-Sciences

La gravité est croissante avec la valeur du score :

- entre 5 et 6 points (classe A) ;
- entre 7 et 9 points (classe B) ;
- entre 10 et 15 points (classe C).

Chapitre III : Carcinome hépatocellulaire

III. Carcinome hépatocellulaire (CHC)

En 2018, le nombre de cas de cancer du foie était estimé à 8 150 chez l'homme et à 2 430 chez la femme. Dans la population féminine, l'incidence du cancer du foie a augmenté sur la période 1990-2018, avec un taux qui s'accroît en moyenne chaque année de 3,5 %, quelle que soit la tranche d'âge. Cependant, même si l'augmentation est plus importante chez la femme, le nombre de cancers hépatiques reste beaucoup plus élevé chez l'homme (SNFGE, 2020).

1. Anatomopathologie et physiopathologie

L'examen macroscopique révèle une tumeur épithéliale se développant à partir d'hépatocytes. Elle peut être encapsulée et nodulaire ou diffuse dans tout le parenchyme hépatique. Dans plus de la moitié des cas, la lumière envahie la porte intrahépatique et la veine porte principale. Le CHC possède de nombreuses branches artérielles hépatiques. Le tissu hépatique extra tumoral peut être soit sain, soit plus souvent le siège d'une cirrhose (Bureau *et al.*, 2008) (Fig. 10).

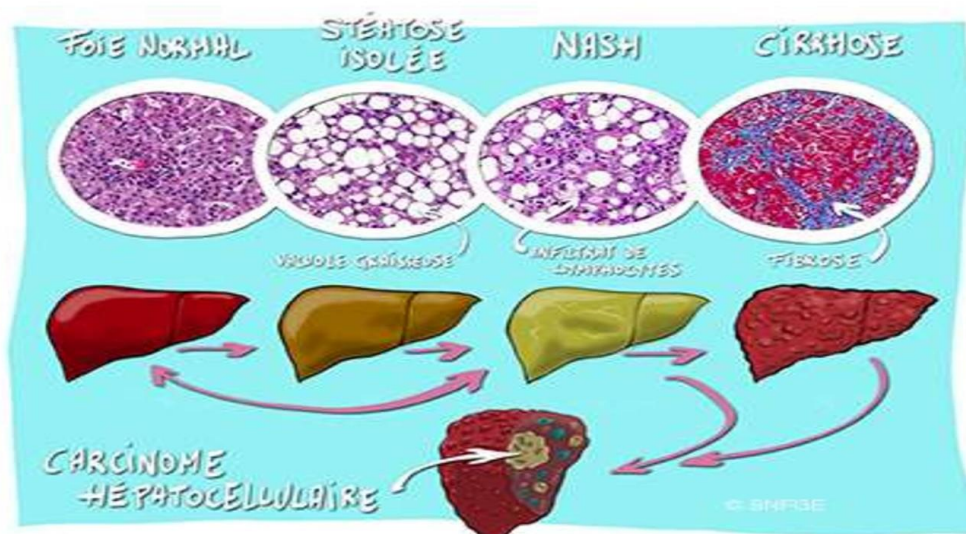


Fig.10 : Evolution du foie carcinomateux (SNFGE, 2020).

La carcinogenèse hépatique se produit en plusieurs étapes impliquant l'accumulation de nombreuses altérations des protéines qui contrôlent le cycle cellulaire, la prolifération et la survie. Ces protéines altérées sont impliquées dans 4 voies de signalisation majeures : p53, les rétinoblastes, le facteur de croissance de l'insuline (IGF) et la voie Wnt- β -caténine (Fartoux *et al.*, 2009).

2. Epidémiologie, étiologie et facteurs de risque

L'incidence du CHC est fortement influencée par des facteurs épidémiologiques simples, tels que l'âge supérieur à 55 ans, le sexe masculin ou la sévérité de la cirrhose. La parenté cirrhose-CHC est maintenant bien établie. Les principales causes de cirrhose associées au CHC sont l'alcoolisme chronique et les virus des hépatites B et C. Plus rarement, le carcinome hépatocellulaire peut être secondaire à une hémochromatose héréditaire (absorption et stockage excessifs du fer dans l'organisme), une cirrhose biliaire primitive, une hépatite auto-immune, un déficit en alpha-1-antitrypsine, la maladie de Wilson (accumulation de cuivre dans le foie). Les cancers primitifs sur foie sain sont des exceptions, ils peuvent être favorisés par des cancérigènes chimiques (aflatoxines) ou par l'ingestion chronique de stéroïdes et d'anabolites (Hoerni *et al.*, 2001). Ainsi, plusieurs études ont établi des liens entre le CHC, l'obésité, le diabète et la stéatohépatite non alcoolique, qui sont aussi des facteurs influençant sa survenue (Caldwell *et al.*, 2004) (Fig. 11).

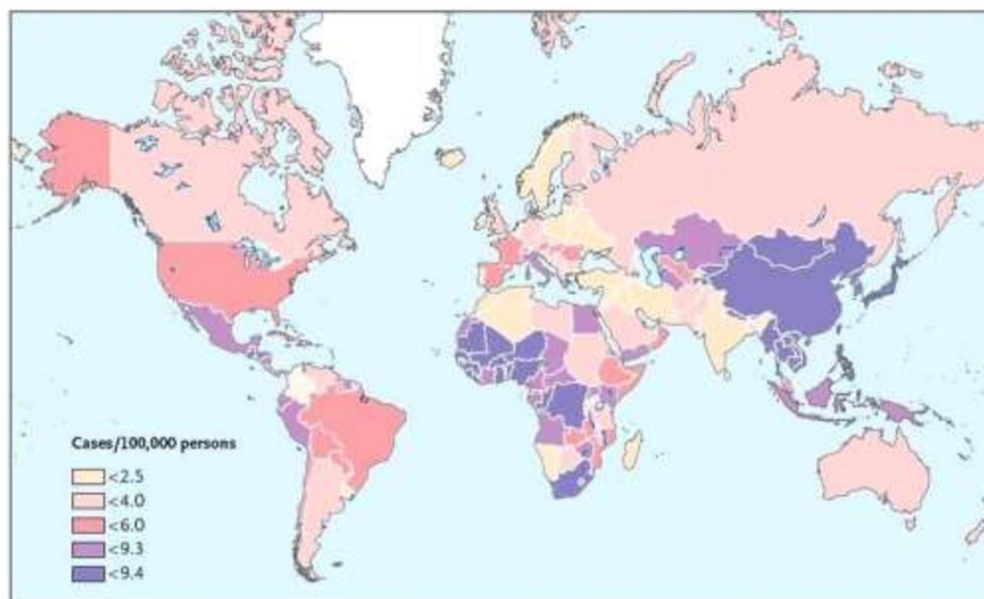


Fig. 11 : Variation régionale des taux d'incidence estimatifs normalisés selon l'âge du cancer du foie (Eman, 2012).

3. Symptomatologie et modification biologique

En l'absence de cirrhose, les symptômes cliniques sont directement liés à la taille de la tumeur : douleurs abdominales, amaigrissement, fièvre, masse dans le l'hypochondre droit et souffle hépatique persistant avec rehaussement systolique. En cas de cirrhose : décompensation de l'ictère, rupture des varices œsophagiennes, encéphalopathie hépatique (Tholey *et al.*, 2021).

Les tests hépatiques peuvent être normaux s'il y a de petites tumeurs dans un foie sain. Si la masse tumorale est importante, les deux anomalies les plus courantes sont une élévation de la phosphatase alcaline et une élévation de la gamma-glutamyl transpeptidase (γ GT). L'alpha-foetoprotéine (α FP) est le marqueur diagnostique le plus spécifique du CHC et est élevée dans environ 80 % des cas de CHC. Des taux supérieurs à 200 ng/ml sont très évocateurs. Une hypoglycémie, une polyglobulie, une hypercalcémie et une hyperlipidémie peuvent survenir, en particulier dans les grosses tumeurs (Bureau *et al.*, 2008).

4. Mécanisme cellulaire et moléculaire (carcinogénèse)

4.1. Mécanismes inflammatoires et fibrotiques

4.1.1. Mécanismes inflammatoires

Des niveaux élevés de lipopolysaccharide (LPS), de MAMP (Microbe-Associated Molecular Patterns) du système veineux porte sont présents chez les cirrhotiques en raison de l'augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale et de la translocation bactérienne. Le LPS est connu pour activer la voie Nf-kB, produisant de nombreuses cytokines pro-inflammatoires, dont le TNF- α 1, l'IL-1 et le TGF β (Transforming Growth Factor 1). Ceci est associé à un cycle de destruction, de cicatrisation et de remodelage du tissu hépatique et à la formation de nodules régénératifs intégrés dans la matrice extracellulaire fibreuse. L'accumulation d'altérations génétiques et épigénétiques au cours de ce processus conduit à l'apparition de nodules dysplasiques jusqu'à la formation de nodules cancéreux (Zucman *et al.*, 2015) (Fig.12).

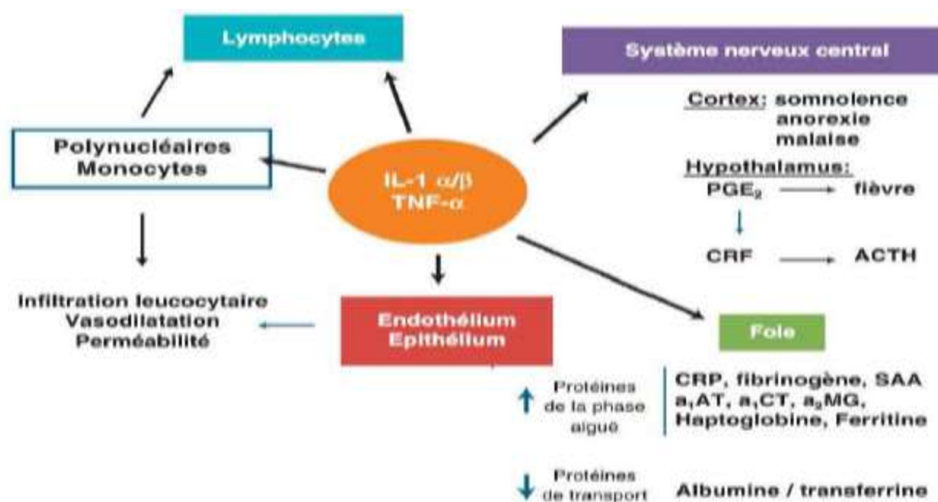


Fig. 12 : Effet des cytokines de la réaction inflammatoire (Prepecn, 2022).

De nombreuses preuves expérimentales suggèrent que le microbiote intestinal et la voie LPS-TLR4 jouent un rôle important dans l'hépatocarcinogénèse dans le contexte d'une lésion hépatique chronique (Yu *et al.*, 2010).

4.1.2. Mécanismes fibrotiques

La fibrose est une lésion sous-jacente commune à toutes les maladies hépatiques chroniques. Les complications peuvent entraîner une insuffisance hépatocellulaire, une hypertension portale ou un carcinome hépatocellulaire (CHC) jusqu'à un stade avancé (Poynard *et al.*, 2010) (Tab. 3).

Dans la fibrose alcoolique, le métabolisme de l'éthanol dans les hépatocytes entraîne une augmentation des endotoxines bactériennes dans le foie, qui activent les cellules de Kupffer et leurs radicaux libres oxygénés qui produisent des chimiokines pro-inflammatoires telles que CCL2 et CCL5. Ces endotoxines bactériennes se lient également aux récepteurs de type Toll-Like Receptors (TLR) (Okuda *et al.*, 2002).

Tab. 3 : Evaluation non invasive de la fibrose hépatique (UNIA, 2011).

FibroTest	METAVIR Fibrosis stage estimate	Knodell Fibrosis stage estimate	Ishak Fibrosis stage estimate
0.75-1.00	F4	F4	F6
0.73-0.74	F3-F4	F3-F4	F5
0.59-0.72	F3	F3	F4
0.49-0.58	F2	F1-F3	F3
0.32-0.48	F1-F2	F1-F3	F2-F3
0.28-0.31	F1	F1	F2
0.22-0.27	F0-F1	F0-F1	F1
0.00-0.21	F0	F0	F0

4.2. Altérations génétiques

L'analyse de toutes les mutations observées a révélé 4 nouveaux gènes qui n'ont jamais été décrits dans les tumeurs du foie, mais qui présentent encore des altérations génétiques récurrentes : ARID1A, RPS6KA3, IRF2 et NFE2L2. Pour comprendre leur rôle, ces quatre gènes, ainsi que 10 autres, ont été testés sur des échantillons provenant de 125 tumeurs du foie. D'un point de vue physiologique, certaines de ces mutations géniques altèrent deux voies de signalisation: la voie WNT/ β -caténine et la voie P53. De plus, d'autres sont impliqués dans

l'activation des voies de stress oxydatif, de l'interféron ou de la signalisation RAS, entraînant des changements spectaculaires de l'état cellulaire. Enfin, les gènes de remodelage chromosomique (ADN stable) sont fréquemment altérés chez les patients souffrant d'alcoolisme chronique, ce qui en fait un facteur majeur de la tumorigenèse hépatique (SDP, 2012).

4.3. Voies de signalisation introduites

De nombreuses voies de signalisation impliquées dans la régulation du cycle cellulaire sont perturbées dans le CHC, notamment : p53, Wnt/ β -caténine, c-Myc, et même pRb (protéine de rétinoblastome). Par conséquent, les voies TGF β , AKT et EGFR sont fréquemment altérées, ce qui favorisera la survie des hépatocytes tumoraux et l'anti-apoptose (Ito *et al.*, 2001 ; Giannelli *et al.*, 2002 ; Hu *et al.*, 2003).

4.3.1. P53

Le gène TP53 est le gène suppresseur de tumeur le plus fréquemment muté dans les cancers humains, en particulier dans le CHC (Zucman-Rossi, 2010).

Dans le CHC, les altérations de p53 sont souvent synonymes de tumeurs mal différenciées, de tumeurs plus grosses et de survie réduite des patients (Qin et Tang, 2002).

4.3.2. Wnt/ β -caténine

La voie Wnt/ β -caténine est une voie très fréquemment affectée dans le CHC. Différents acteurs de la voie peuvent être mutés. Dans environ 10 à 35 % des cas, il s'agit de mutations du gène CTNNB1, qui code pour la bêta-caténine. Ces mutations sont localisées au niveau de l'exon 3 et empêchent la phosphorylation, stabilisant ainsi l'accumulation et la translocation de la β -caténine dans le noyau. Il a été démontré que les mutations CTNNB1 sont étroitement associées à l'expression de la glutamine synthase (GS), faisant de cette enzyme un bon marqueur histochimique pour les tumeurs présentant une activation de la β -caténine. AXIN1 présente également des mutations de perte de fonction qui représentent 5 à 15 % des CHC (Audard *et al.*, 2007 ; Zucman-Rossi *et al.*, 2007) (Fig.13).

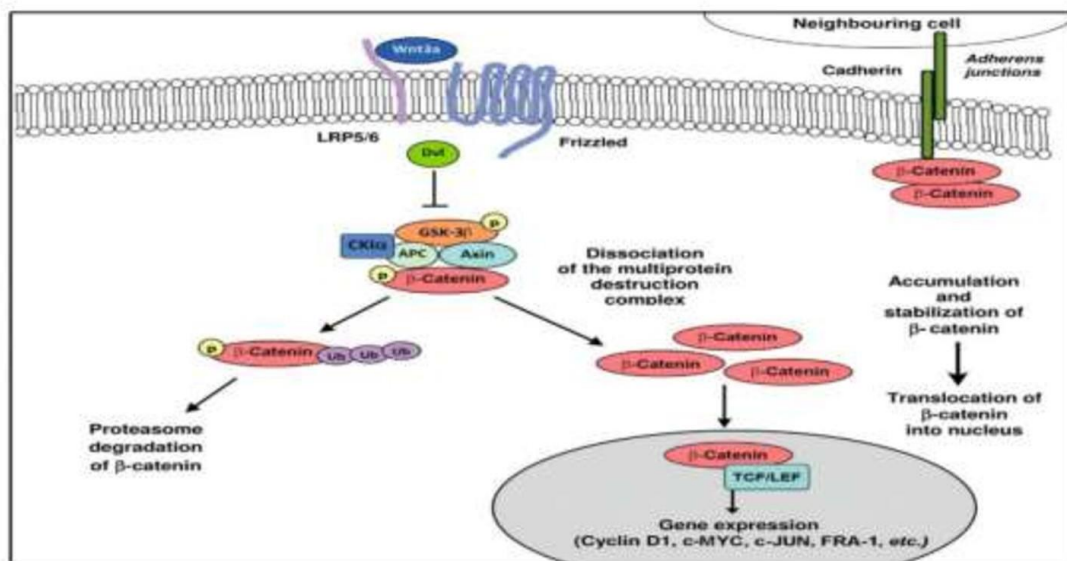


Fig. 13 : Signalisation canonique de la famille de sites d'intégration MMTV de type Wingless (WNT)/β-caténine (Denysenko *et al.*, 2016).

5. Diagnostic-Dépistage

- **La mesure de l'alpha-foetoprotéine (AFP)** est un marqueur de la dédifférenciation des hépatocytes, qui indique généralement un carcinome hépatocellulaire ; les taux d'AFP sont élevés (>400 ng/mL [400 mcg/L]) chez 40 à 65 % des patients atteints de cancer (Mitchell *et al.*, 2015).
- **Imagerie-TDM** (Tomodensitométrie scanner) : trois acquisitions artérielles sont utilisées, les stades portal et tardif étant les deux examens de référence ; le signe le plus évocateur de CHC est la présence de nodules riches en vasculaires. (EASL-EORTC, 2018).
- **IRM** : apparaît légèrement supérieure à la TDM en termes de sensibilité dans la détection et la caractérisation des nodules, notamment dans la distinction entre nodules régénératifs et cancéreux (Colli *et al.*, 2006).
- **Echographie de contraste** : est le dernier examen permettant de caractériser la vascularisation des nodules. Sa sensibilité de détection de l'hyperplasie vasculaire au stade artériel est supérieure à celle du scanner (Bolondi *et al.*, 2005).
- Rarement, **une biopsie hépatique**, de préférence guidée par échographie ou TDM, est utilisée pour établir un diagnostic définitif.

Le dépistage est recommandé pour les patients atteints de cirrhose. Une méthode de dépistage courante est une échographie tous les 6 ou 12 mois. Cependant, chez les patients

obèses, l'alternance échographie avec IRM ou TDM doit être envisagée pour le dépistage en raison de la sensibilité limitée de l'échographie. De nombreux experts recommandent également le dépistage des hépatites B anciennes même en l'absence de cirrhose. On sait maintenant que la stéatohépatite non alcoolique (NASH) représente 50 % des cas de cancer du foie non cirrhotique (**Galle *et al.*, 2018**).

Patients et méthodes

1. Objectif de l'étude

Le but de l'étude vise à déterminer le lien entre la cirrhose et le CHC, l'étiologie ainsi que et les signes cliniques et paracliniques des patients reçus au niveau du centre hospitalier universitaire ainsi qu'au centre d'oncologie de Mostaganem.

2. Lieu et durée de l'étude

L'étude a été menée au niveau du service de Gastroentérologie du centre hospitalier universitaire de Mostaganem (CHU) et au sein du service d'Oncologie de Mazagan, adjoint à l'Hôpital Ernesto Che Guevara. Le stage s'est déroulé du 06/03/2022 au 30/03/2022 et du 24/05/2022 au 30/05/2022.

La récolte des différentes données a été réalisée par le biais d'un questionnaire standard posé aux patients en consultation avec les médecins spécialistes et la consultation des dossiers médicaux des patients concernés dans les deux services tout en respectant la loi éthique.

Tab. 4 : Totalité des patients cirrhose et CHC.

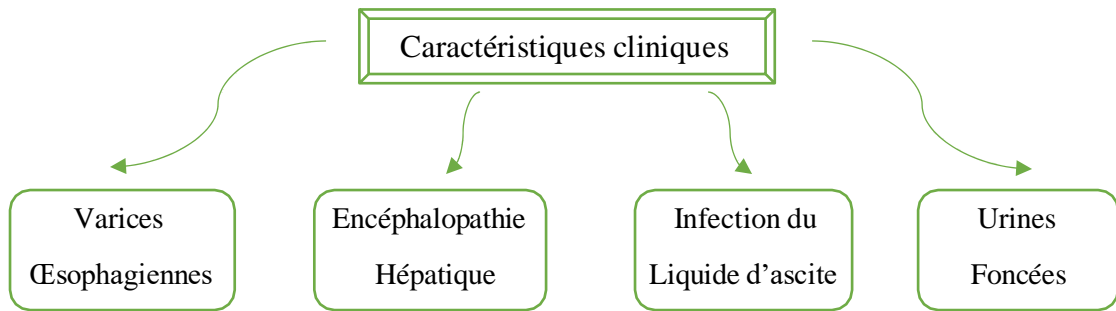
Nombre de patients	Femmes	Hommes
16	4	12
100%	25%	75%

3. Données recueillies

Pendant la période de stage, la sélection rigoureuse des dossiers médicaux des patients hospitalisés était nécessaire pour pouvoir faire le tri par apport à d'autres pathologies hépatiques comme la NASH, la maladie de cœliaque, le Cohn, etc. L'étude est basée sur des critères d'inclusions bien définis retenus sur des aspects cliniques, biologiques, morphologiques, étiologiques, ainsi le score de Child-Pugh des patients lors de leur première hospitalisation en faveur d'une hypertension portale et d'une insuffisance hépatocellulaire.

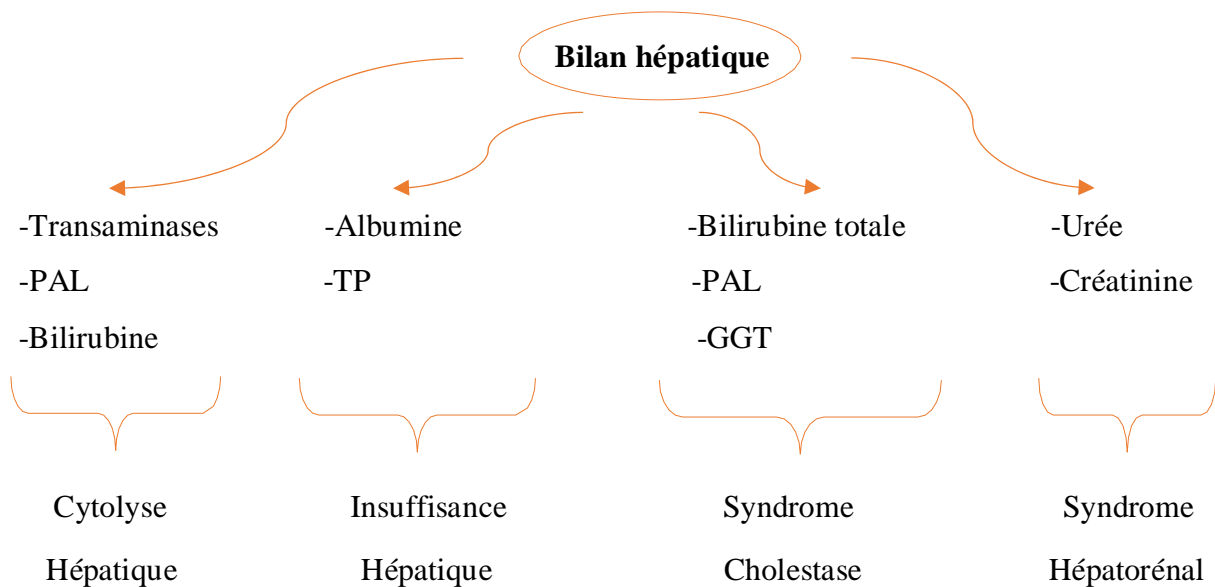
3.1. Caractéristiques cliniques

Le schéma ci-dessous expose les aspects cliniques trouvés dans notre étude



3.2. Aspects paracliniques

Les aspects paracliniques sont déterminés par le dosage des différents paramètres du bilan hépatique comme montré ci-dessous.



Nous avons également évalué les perturbations du bilan inflammatoire (plaquettes, CRP) et calculé le score de Child-Pugh pour tous les patients possédant les critères d'inclusions.

Bien qu'à eux seuls, ces indicateurs biologiques ne puissent pas confirmer une cirrhose ou une atteinte du CHC, d'autres données ont été prospectées faites par des moyens hors hôpital :

- L'échographie abdominale qui permet de détecter la présence d'une faible quantité d'ascite ainsi le dépistage des nodules péritonéaux ou des masses hépatiques.
- L'endoscopie qui est fréquemment utilisée pour la recherche d'éventuels signes d'hypertension portale (éclatement des varices œsophagiennes)

- Ponction d'ascite transpariétale mais qui est contre indiquée quand le TP est bas ou une thrombopénie (diminution anormale du nombre de plaquettes dans le sang).

4. Dépistage du CHC

- L'analyse des marqueurs tumoraux : Alpha-foetoprotéine (AFP), CA-125, CA 19-9.
- Index mitotique : Comptage des cellules en cours de mitose.
- Indice de prolifération : Si < 14% signe d'une faible tumeur, par conséquent si > ou = 14% signe d'une grande tumeur, indication de chimiothérapie adjuvante.
- Etude histologique, la biopsie comme diagnostic de certitude mais qui est contre indiqué s'il y a la présence du liquide d'ascite, d'une splénomégalie (augmentation du volume de la rate) ou d'insuffisance hépatocellulaire.

5. Dosage des paramètres biochimiques

5.1. Evaluation de l'ASAT

- **Principe**

L'aspartate aminotransférase (ASAT) appelée aussi L'oxaloacétate de glutamate transaminase (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'aspartate au α -cétoglutarate formant le glutamate et l'oxaloacétate. L'oxaloacétate est réduit au malate par la malate déshydrogénase (MDH) et le NADH,H⁺ (**Bergmeyer, 1978**).

Réaction 1 : L-Aspartate + α -cétoglutarate $\xrightarrow{\text{(ASAT)}}$ Oxaloacétate + glutamate.

Réaction 2 : Oxaloacétate + NADH+ H⁺ $\xrightarrow{\text{(MDH)}}$ L-malate + NAD⁺.

- **Mode opératoire**

La procédure du test d'ASAT se fait par le mélange de deux réactifs liquides mis à une température 2°C-8°C.

- Préparer 100 μ l d'échantillon sérum sans hémolyse, plasma hépariné ou EDTA et 1000 μ l (1ml) du R1 (réactif 1).
- Mélanger et incuber 2 min à 37°C.
- Ajouter 200 μ l du R2 (réactif 2).

- Mélanger et incuber 1 min à 37°C puis mesurer le changement d'absorbance chaque minute pendant 4 minutes.
- Calculer la différence d'absorbance moyenne par minute : à 340 nm : $U/l = OD/min \times 1746$
A 334 nm : $U/l = OD/min \times 1780$; à 365 nm : $U/l = OD/min \times 3223$.

5.2. Dosage de l'ALAT

- **Principe**

L'alanine aminotransférase (ALAT) appelée aussi le pyruvate de glutamate transaminase (GPT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'alanine au α -cétoglutarate formant le glutamate et le pyruvate. Le pyruvate est réduit au malate par la malate déshydrogénase (MDH) et le NADH, H⁺ (**Bergmeyer, 1978**).

(ALAT)

Réaction 1 : L-alanine + α -cétoglutarate \rightarrow pyruvate + glutamate.

(LDH)

Réaction 2 : Pyruvate + NADH + H⁺ \rightarrow Acide L-LACTIQUE + NAD⁺.

LDH : Lactate déshydrogénase

- **Mode opératoire**

- Identique à celle de l'ASAT, sauf le calcul est différent :
ALT (UI) à 340nm =DO/min x 2063
ALT (UI) à 334nm =DO/min x 2103
ALT (U/l) à 365nm =DO/min x 3823

5.3. Dosage des Gamma-glutamyl transférases (γ -GT)

- **Principe**

La détermination cinétique de γ -GT se fait selon la réaction suivante :

(γ -GT)

L- γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide + glycylglycine \rightarrow L-glutamyl-Glycylglycine +
5amine-2-nitrobenzoate.

L'augmentation du taux d'absorbance, déterminée par photométrie, est directe proportionnel à l'activité des γ -GT.

- **Mode opératoire**

- Préparer 0.8 ml de R1, 100µl d'échantillon de sérum non hémolysé et 200µl de R2.
- Mélanger, attendre 1 minute, lire l'absorbance et démarrer simultanément le chronomètre.
- Relire après 1, 2 et 3 minutes.
- Calculer la différence d'absorbance moyenne par minute ($\Delta A / \text{min}$), Avec facteur théorique : $\text{GGT (U/l)} = \Delta A / \text{min} \times 1159$.

5.4. Dosage de la phosphatase alcaline (PAL)

- **Principe**

La mesure de l'activité de la PAL (phosphatase alcaline) dans le sérum ou plasma se fait par cinétique enzymatique et est conçu pour les analyseurs automatiques de biochimie.

(PAL)

Réaction : P-nitrophénylphosphate + H₂O → P-Nitrophénol + Acide phosphorique.

- **Mode opératoire**

En bi-réactifs : - Préparer 0.8ml de R1, 20µl d'échantillon de plasma hépariné et puis 200µl de R2.

- Mélanger, attendre 1 minute, lire l'absorbance et démarrer simultanément le chronomètre.
- Relire après 1, 2 et 3 minutes.
- Calculer la différence d'absorbance moyenne par minute ($\Delta A / \text{min}$), $\text{PAL (U/l)} = \Delta A / \text{min} \times 2759$.

5.5. Dosage de la bilirubine totale

- **Principe**

La bilirubine totale est la somme des fractions conjuguée et libre. Le dosage de la bilirubine est basé sur la réaction entre la bilirubine et les solutions d'acide sulfanilique diazoté. Dans une solution aqueuse, seule la bilirubine directe (conjuguée) réagit de cette manière. Ce réactif de dosage de la bilirubine directe utilise une méthode à l'acide diazoté. La bilirubine conjuguée réagit avec l'acide sulfanilique diazoté pour produire une azobilirubine acide, dont l'absorbance mesurée à 578 nm est proportionnelle à la concentration de bilirubine directe dans l'échantillon (Walters, 1970).

- **Méthode opératoire**

Pipeter dans la cuvette car les réactifs contiennent de l'acide chloridrique.

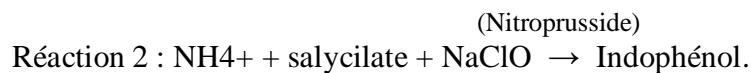
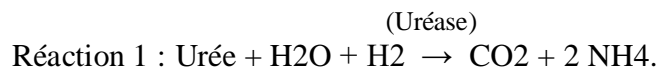
- Préparer 50µl de solution saline, 50µl d'échantillon Plasma prélevé, 50µl de solution standard et 1ml de R1.
- Mélanger, incuber 5 min à 20°C/30°C/37°C, lecture de l'absorbance A1.
- Rajouter 250µl de R2, puis mélanger, incuber à 20°C/25°C/37°C, puis lire l'absorbance A2.

- Calculer : BILIRUBINE TOTALE (mg/dl) = $\frac{\Delta A \text{ Echantillon}}{\Delta A \text{ Standard}} \times \text{valeur standard (mg/ml)}$.

5.6. Dosage de l'urée

- **Principe**

Le dosage de l'urée est un dosage enzymatique calorimétrique. L'urée est transformée par l'uréase en CO₂ et en carbonate d'ammonium (NH₄⁺), ce dernier en présence de salicylate et de l'hypochlorite (NaClO) est catalysé par le nitroprusside en indophénol de couleur verte.



- **Mode opératoire**

- Sur une longueur d'onde de 340nm et T° à 25°C, 30°C et 37°C, prélever 1ml du réactif, 10µl d'échantillon de sang prélevé et 10µl solution standard.
- Mélanger légèrement, lire la différence d'absorbance entre 40 sec et 300 sec.

- Calculer : UREE (mg/dl - mmol/l) = $\frac{\Delta A \text{ Echantillon}}{\Delta A \text{ Standard}} \times \text{valeur standard} \times 20$.

5.7. Dosage de la créatinine

- **Principe**

Le dosage de la créatinine sérique est un dosage cinétique photométrique. La créatine forme avec l'acide picrique dans un milieu alcalin un complexe rouge, l'absorption de ce complexe est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon, la lecture est réalisée à une densité optique de 492 nm (490 et 510 nm).

- **Mode opératoire**

En raison de la présence d'hydroxyde de sodium et du Borate, la manipulation se fait dans la cuvette en bi-réactifs

- Préparer 50µl de solution saline, 50µl d'échantillon prélevé de sérum, 50µl de solution standard et 1 ml du R1
- Mélanger, incubé 0-5 min à température ambiante.
- Ajouter ensuite 250µl de R2
- Mélanger, lire l'absorbance A1 après 60 sec. Lire l'absorbance A2 après 120 sec.

- Calculer : Créatinine (mg/dl - µmol/l) = $\frac{\Delta A \text{ Sample}}{\Delta A \text{ Standard}} \times \text{Conc. Std [mg/dl-µmol/l]}$.

5.8. Test d'agglutination CRP-LATEX

- **Principe**

Lorsqu'une réaction antigène-anticorps a lieu entre la CRP contenue dans un échantillon et les anticorps anti-CRP qui ont été sensibilisés aux particules de latex, on observe une agglutination (**Marrack *et al.*, 1967**).

- **Mode opératoire**

- Prélever trois échantillons sériques 50µl.
- Poser chacun des échantillons sur les trois premiers cercles de la plaque test.
- Rajouter une goutte des réactifs ; témoin négatif, témoin positif et CRP Latex.
- Mélanger et l'agiter légèrement pendant 2 min.
- Titrer les sérums en les diluants dans 9g/l de solution saline.
- Répéter le même protocole jusqu'à la disparition des agglutinations, calculer : titre obtenu x 6.5mg/l.

5.9. Dosage du TP

- **Principe**

Reconstituer la thromboplastine à l'avance, en diluant un flacon du réactif 1 (Néoplastine® CI, sous forme poudre) par un flacon de 5 ml, de réactif 2 (solvant contenant du calcium).

- **Mode opératoire**

- Prendre 200µl de solvant-TP et 100µl de plasma, mélanger.
- Prélever 100µl du mélange et le mettre au bain mari.
- Déclencher le chrono en remuant le mélange avec un crochet spécial.
- Prendre le caillot formé entre 24-40s, puis arrêter le chrono et écrire le TQ (Temps de quick) au moment de la formation du caillot.

6. Etude statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm erreur standard (X \pm ES). Les comparaisons de plusieurs moyennes sont réalisées par l'analyse de variance (ANOVA). Le seuil de signification retenu est celui qui est habituellement considéré, soit 5 %.

Résultats

1. Etude de la population

Cette étude inclus 16 patients y compris les cirrhotiques et les cancéreux pré-cirrhotiques hospitalisés. Vu le temps restreint il était impossible d’avoir plus de cas pendant la courte période choisie afin d’approfondir plus dans la relation entre la cirrhose et le CHC.

2. Répartition de la population

Les figures ci-dessous représentent la répartition selon le sexe et la tranche d’âge des patients.

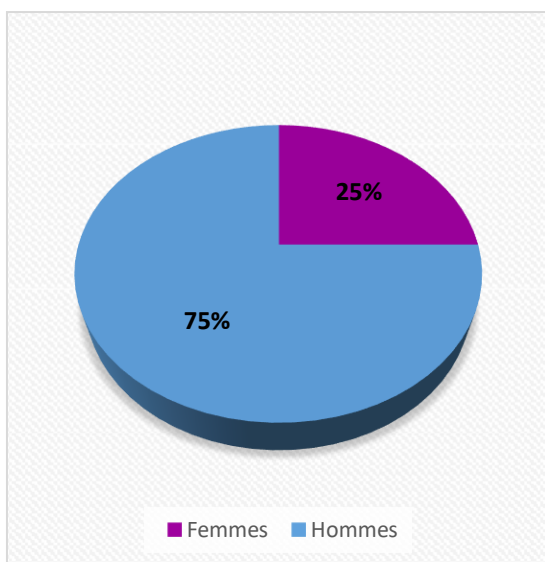


Fig. 14 : Répartition selon le sexe.

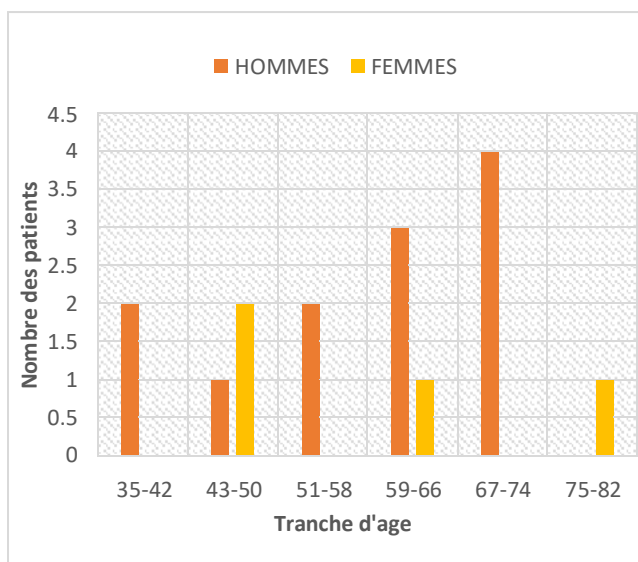


Fig. 15 : Répartition selon la tranche d’âge.

On remarque dans notre population que le sexe masculin est prédominant et que la plupart de nos malades sont âgés entre 67ans et 74ans.

3. Pathologies cliniques des patients inclus

Dans le tableau ci-dessous, on présente les aspects cliniques des patients atteints d’hépatopathie chronique (cirrhose) et ceux atteints du carcinome hépato cellulaire :

Tab. 7 : Aspects cliniques de la population (n=16).

Caractéristiques	Population
Tabac	43.75%
Alcool	31.25%
Ascite	81.25%
Encéphalopathie hépatique	18.75%
Splénomégalie	31.25%
Ictère	50%
Varices œsophagiennes	56.25%
Hippocratisme digital	6.25%
Nodules hépatiques	75%
Urines foncées	75%

Parmi les aspects pathologiques les plus fréquents, l'ascite (81,25%) est le plus représenté à moyenne/grande abondance qu'il soit de nature exsudative (bactéries à Gram + le plus souvent des *Staphylococcus*) ou de nature transudative (à Gram -). 75% des patients présentent des nodules sur foie cirrhotique et des urines foncées suivi par les varices œsophagiennes à grade 2-3 (56,25%) accompagnée d'une hémorragie digestive, ictère généralisé (50%) dont un patient représente un ictère conjonctival.

On cite aussi le tabac (43,75%), l'alcool et la splénomégalie tous au stade 3 avec circulation de suppléance veineuse (31,25%) ainsi qu'à l'encéphalopathie hépatique tous stade 2 (18,75%) faisant parti des aspects les plus représentés. L'ensemble représente le syndrome d'hypertension portale (HTP).

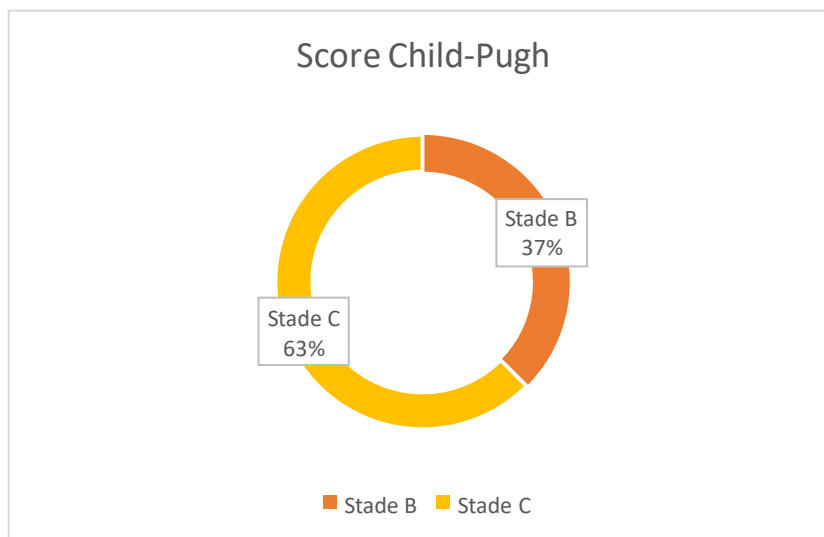


Fig. 16 : Répartition selon le score de Child Pugh (n=16).

D'après la figure d'au-dessus, on déduit que la plupart de la population possède le score de Child Pugh stade C (63%), plus au moins le stade B (37%).

D'autre part, on cite aussi les aspects physiques, abdomen sensible à la palpation et matité, autres dont l'hypertrophie prostatique, ictère cutané muqueux avec douleur à l'hypochondre droit, asthénie (épuisement généralisé). Certains antécédents chirurgicaux de deux patients, un homme qui a subi la prostatectomie et une femme la cholécystectomie kystectomie ovarienne.

Entre autres, toute la population cancéreuse possède des nodules péritonéaux et hépatiques, présence de masses hépatiques à taille différente pour chaque patient allant jusqu'à 8cm d'un aspect cyto bactériologique en faveur d'un processus carcinomateux hépatique primitif, d'hépatomégalie modérée, et deux entre ont des métastases hépatiques au stade 2 à 3.

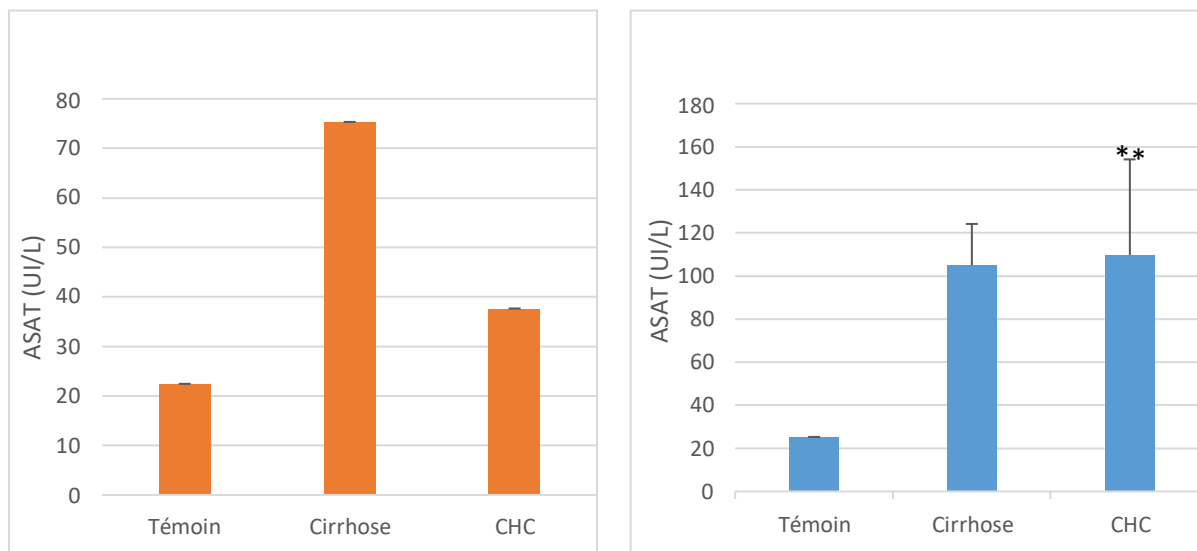
4. Evaluations biochimiques des patients

4.1. Evaluation du taux d'ASAT

Les taux d'ASAT sont répartis en fonction du sexe et des patients (cirrhotiques et cancéreux) dans la figure ci-dessous.

L'étude révèle que les deux catégories (cirrhotiques et cancéreux), tout sexe confondu dépassent le taux normal des ASAT, qui, chez les femmes se situe entre 10-35 UI/L et 10-40 UI/L chez les hommes.

Dans la fig 17.b, les hommes cirrhotiques présentent une élévation significativement plus prononcée que les personnes saines ($p < 0,0037$).



a. Taux d'ASAT de la population féminine.

b. Taux d'ASAT de la population masculine.

Fig. 17 : Taux des ASAT.

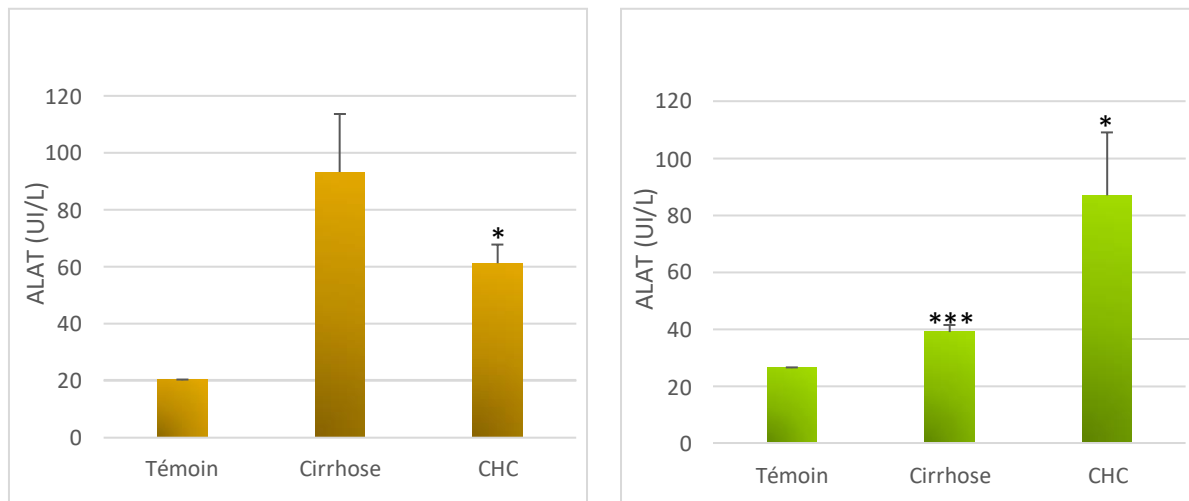
4.2. Evaluation du taux d'ALAT

Les taux d'ALAT sont répartis en fonction du sexe et des patients (cirrhotiques et cancéreux) dans la figure ci-dessous.

L'étude révèle que les deux catégories (cirrhotiques et cancéreux), tout sexe confondu dépassent le taux normal des ALAT, qui, chez les femmes se situe entre 6-35 UI/L et 8-45 UI/L chez les hommes.

On remarque que chez les patients cirrhotiques, le taux d'ALAT est plus élevé chez les femmes que chez les hommes, par contre, chez les patients cancéreux c'est l'inverse.

Dans la fig 18.a, y a une élévation significative du taux d'ALAT chez les patients CHC comparé à celui des sujets sains ($p < 0,0474$), et dans la fig 18.b, les cirrhotiques présentent une augmentation hautement significative aux personnes saines $p < 0,0009$ et aux Patients CHC $p < 0,0315$.



a. Taux d'ALAT de la population féminine.

b. Taux d'ALAT de la population masculine.

Fig. 18 : Taux des ALAT.

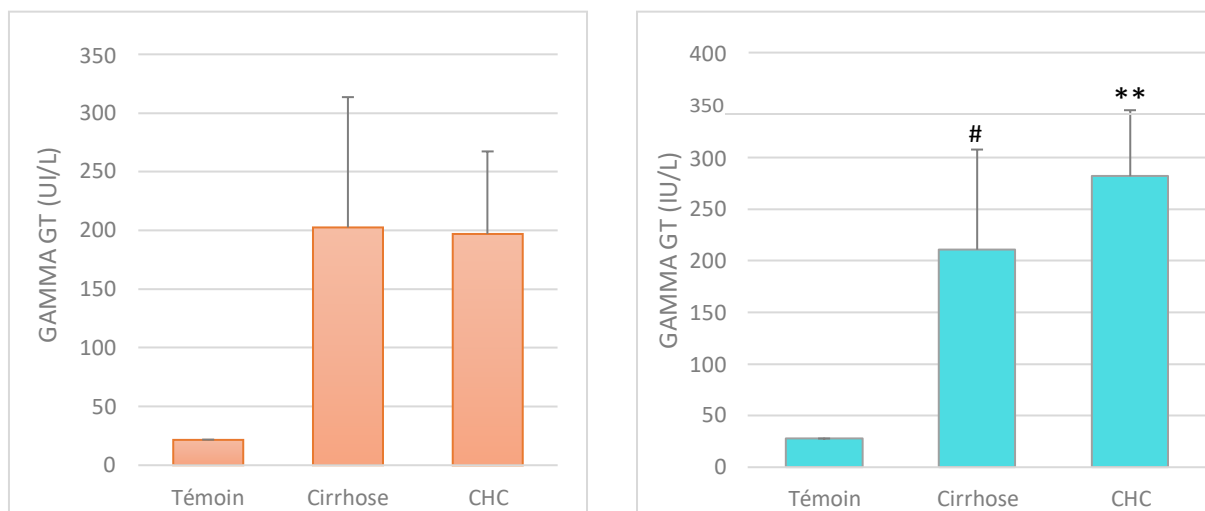
4.3. Evaluation des Gamma GT

Le taux des Gamma GT sont répartis en fonction du sexe et des patients (cirrhotiques et les cancéreux) dans l'histogramme qui suit.

Les résultats de la fig.19 laissent remarquer que les échantillons examinés des patients atteints du carcinome hépato cellulaire de sexe masculin de la population étudiée ont un taux d'environ 275 UI/L qui dépasse les normes de 10-45 UI/L et qui est supérieur à celui de la gent féminine, qui elle aussi dépasse la moyenne de 21 UI/L.

Par ailleurs, chez la population cirrhotique, les deux sexes présentent presque le même taux.

On remarque fortement un pic de la concentration des Gamma GT chez les patients CHC ($p < 0,0046$) et ceux cirrhotiques par apport aux sains ($p < 0,0046$) dans la fig 19.b.



a. Taux des Gamma GT chez les femmes.

b. Taux des Gamma GT chez les hommes.

Fig. 19 : Taux des Gamma GT.

(*) : CHC vs sains (#) : Cirrhose vs CHC

4.4. Evaluation de la phosphatase alcaline

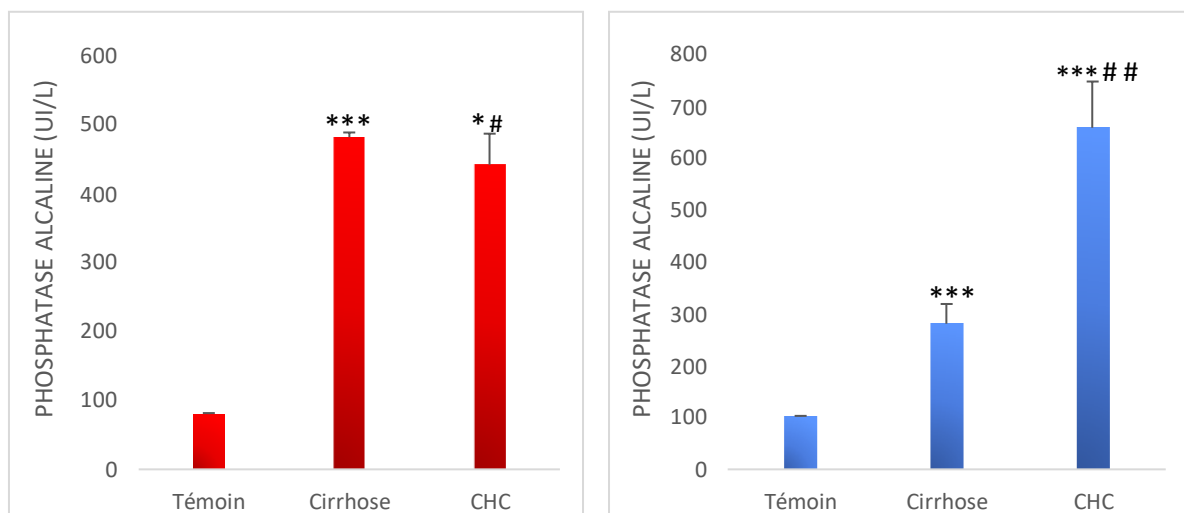
Les valeurs de la phosphatase alcaline (PAL) sont illustrées en fonction du sexe et des malades dans le graphe suivant.

La figure montre que la valeur la plus élevée des Gamma GT est retrouvée chez les cancéreux de la population masculine (658.65 UI/L), adjointe à un taux plus bas chez les cirrhotiques (280.83 UI/L) qui, toute fois dépassent la norme de 50-130 UI/L.

Tandis que les patients du sexe féminin présentent un taux de 440.5 UI/L supérieur à la limite de référence (100 UI/L)

Dans la fig 20.b, on remarque une élévation hautement significative de la teneur en PAL chez cirrhotiques en comparaison aux personnes saines chez les femmes ($p < 0,0005$) et chez les hommes ($p < 0,0017$) et des cancéreux par apport aux sains chez les hommes ($p < 0,0002$) et chez les femmes ($p < 0,0282$)

Par conséquent, on aperçoit chez les hommes cancéreux une valeur très significative du taux de la PAL par rapport aux cirrhotiques ($p < 0,0053$) et légèrement significative chez les femmes ($p < 0,5969$).



a. Taux de PAL chez les femmes.

b. Taux de PAL chez les hommes.

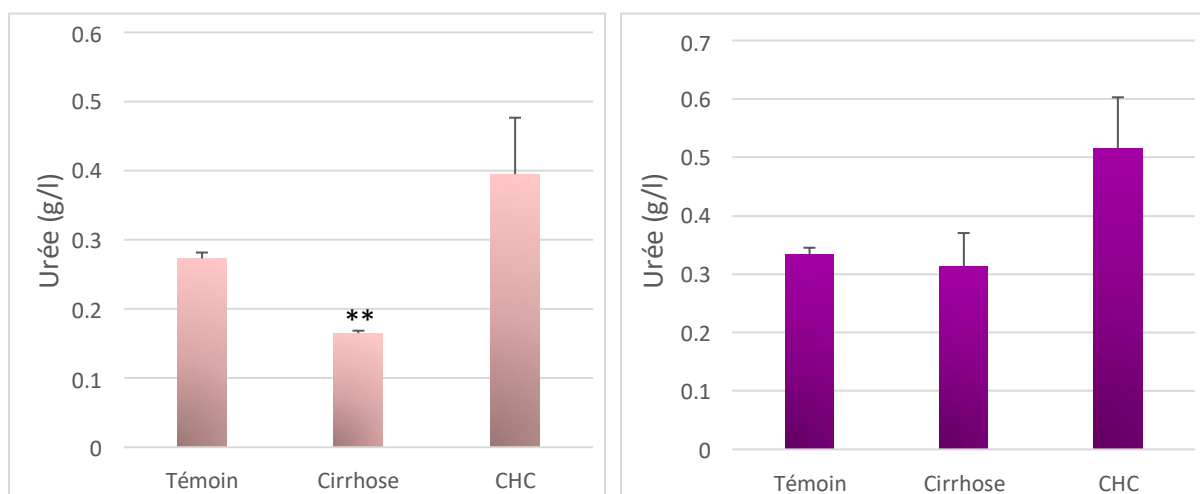
Fig. 20 : Taux de PAL.

4.5. Evaluation de l'urée

Les résultats de l'urée sont illustrés en fonction de la pathologie et du sexe dans la figure qui suit.

Dans cette analyse, on remarque que les valeurs de l'urée sont normales dépassant pas (0.15-0.42 g/l) chez les femmes et (0.18-0.45 g/l) chez les hommes. Exceptionnellement, chez la population CHC masculine le taux est légèrement supérieur à la norme.

Dans la fig 21.a, l'étude révèle une baisse très significative de la concentration de l'urée des cirrhotiques par rapport aux personnes saines ($p < 0,0142$).



a. Taux de l'urée chez les femmes.

b. Taux de l'urée chez les hommes.

Fig. 21 : Taux de l'urée.

4.6. Evaluation de la créatinine

Les valeurs de la créatinine chez les deux sexes cirrhotiques sont représentées comme suit.

L'étude déduit qu'il y a une baisse du taux de créatinine chez les malades atteints de cirrhose (9,88 mg/l) dont la normale varie entre 9 et 18mg/l.

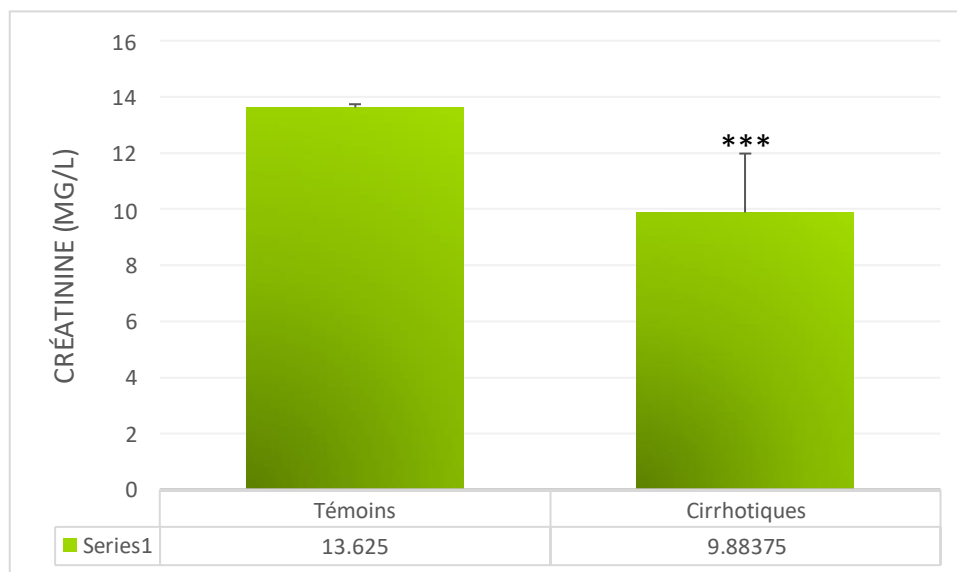


Fig. 22 : Taux de créatinine.

4.7. Evaluation de la bilirubine totale

Les valeurs de la bilirubine totale sont représentées selon la pathologie dans l'illustration suivante.

Cet histogramme représente toute la population étudiée des deux sexes confondus, on voit clairement que le taux de la bilirubine totale dépasse la moyenne de 6.50 mg/l chez toute la population.

Les cirrhotiques présentent une élévation significativement plus prononcée que les personnes saines d'un taux de 74.28 mg/l ($p < 0,0201$), ainsi qu'aux cancéreux qui est encore plus significative ($p < 0,0030$).

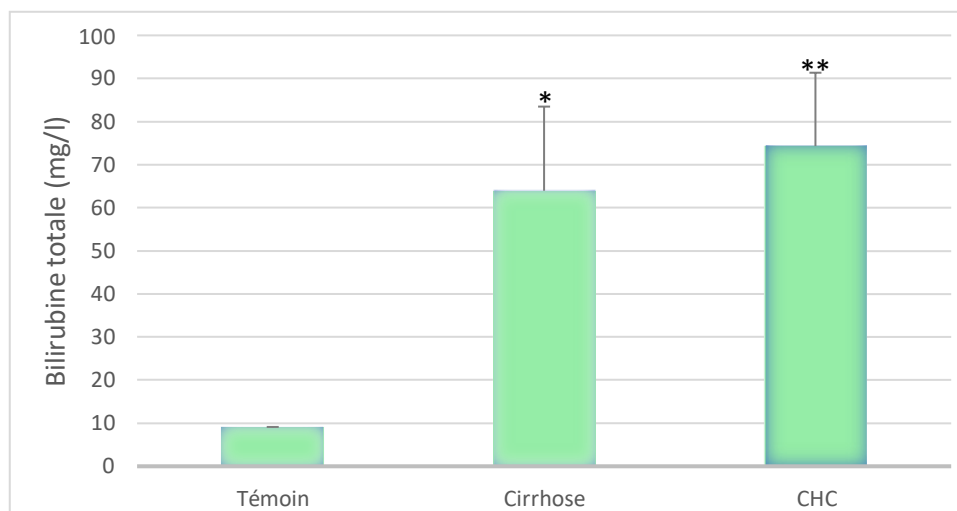


Fig. 23 : Taux de BT.

4.8. Evaluation du taux de prothrombine

Le taux de TP chez les cirrhotiques est répartis dans la figure ci-dessous. L'étude révèle une baisse du taux de prothrombine (56,49%) chez les malades cirrhotiques, dont la normale est > 70%, ainsi très significative aux patients sains ($p < 0,0198$).

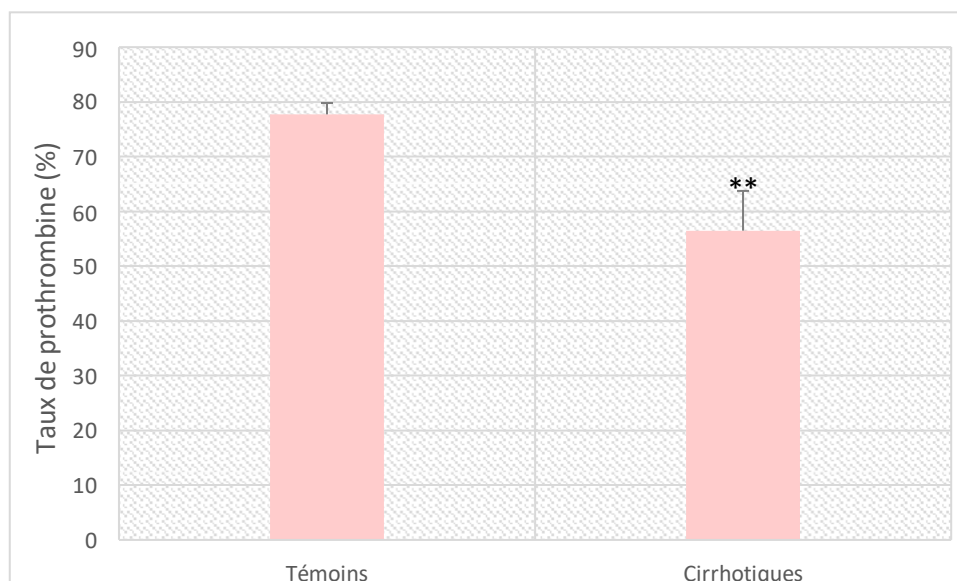


Fig. 24 : Taux de TP.

4.9. Evaluation de la Protéine C-réactive

Les valeurs de la CRP chez les cirrhotiques sont représentées ci-dessous.

Les résultats obtenus révèlent une élévation considérable du taux de la CRP chez les cirrhotiques de 34,70 mg/l, qui est supérieur à la normale et hautement significative aux personnes saines ($p < 0,0009$).

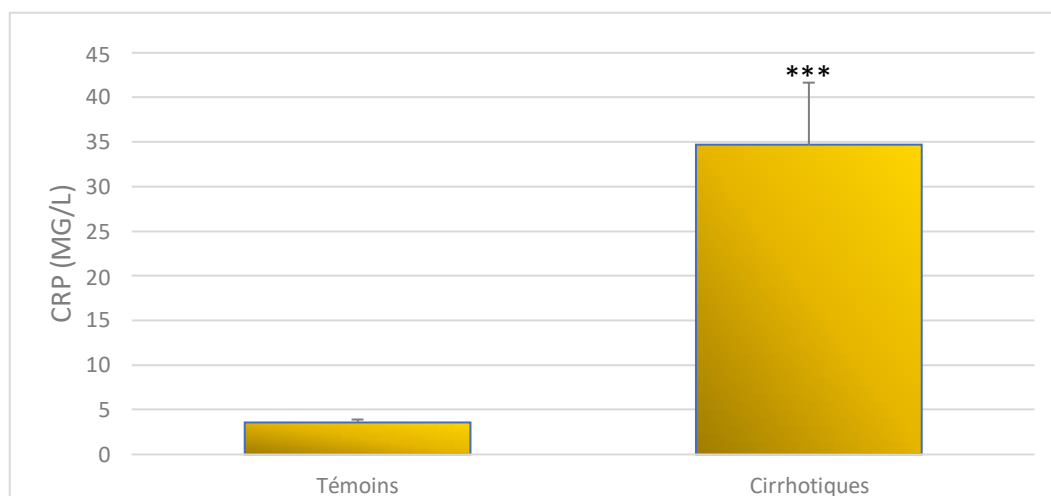


Fig. 26 : Taux de CRP.

4.10. Evaluation de l'albumine

Les taux d'albumine selon les cirrhotiques sont représentés dans les barres suivantes.

L'étude montre qu'il y a une diminution du taux sanguin d'albumine chez le groupe cirrhotique (environ 31,61 mg/l), dépassant les normes de 35-60 g ($p < 0,0002$).

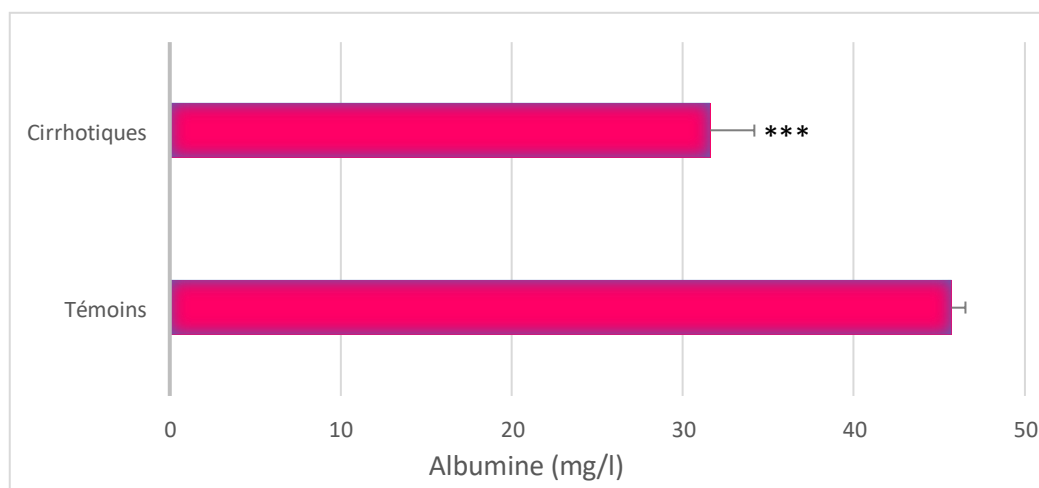


Fig. 26 : Taux de l'albumine.

4.11. Evaluation des plaquettes

L'illustration montre qu'il y a une augmentation du nombre de plaquettes sanguines (thrombocytose) chez les sujets cirrhotiques ($281\ 875/\text{mm}^3$) dépassant légèrement les normes de $150\ 000\text{-}350\ 000/\text{mm}^3$ par rapport au groupe malade.

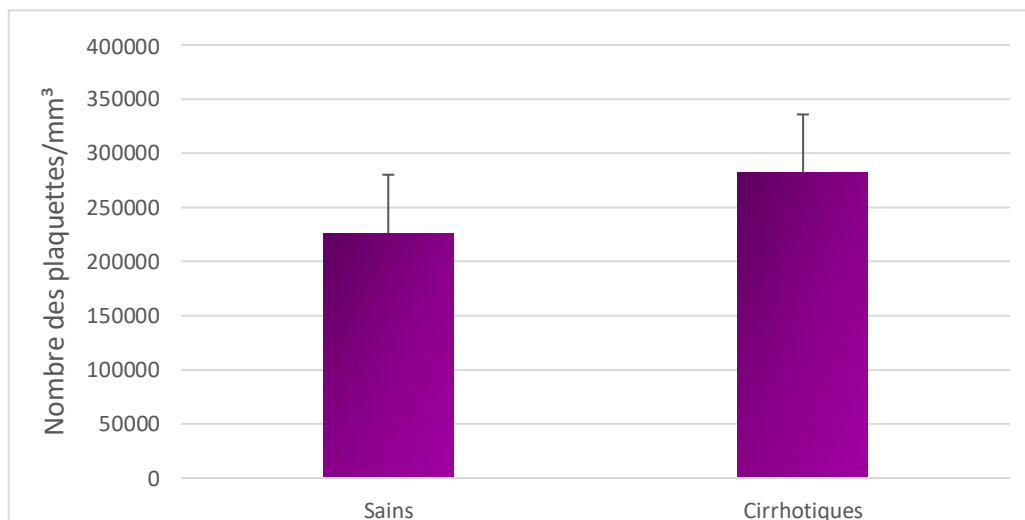


Fig. 27 : Taux des plaquettes de sang.

5. Dépistage des patients CHC

On a regroupé quelques valeurs des marqueurs tumoraux du CHC dans le Tableau ci-dessous, qui ont été dosés en dehors de l'hôpital.

Les valeurs mentionnées sont toutes supérieures à la normale, pour CA 19-9 > 1000 UI/ml, CA 125 > 35 U/ml, AFP > 400 ng/ml, ACE > 4.99 ng/ml.

Tab. 8 : Valeurs des marqueurs tumoraux des patients CHC.

Patients	Marqueurs tumoraux			
	CA 19-9 (UI/ml)	CA 125 (U/ml)	AFP (ng/ml)	ACE (ng/ml)
1	1580,92	/	/	/
2	/	/	699	9,32
3	/	956,22	/	/
4	/	860	/	7,33
5	/	/	855	/
6	1456,56	/	650	/
7	1265,98	/	980	/
8	1802,08	/	756	8,37

(CA : Antigène carbohydrate ; AFP : Alpha foetoprotéine ; ACE : Antigène carcino-embryonnaire)

Afin d'éclaircir l'étude, parmi les patients cirrhotiques, on a obtenu trois catégories, certains ont une cirrhose d'origine éthylique, hépatite auto-immune et la plupart d'entre eux ont une cirrhose d'origine virale (hépatite B). Entre autres, tous les CHC sont cirrhotiques et ont subi la biopsie, sauf, ceux qui sont atteints de splénomégalie, d'insuffisance hépatocellulaire et d'ascite.

Discussion

La cirrhose demeure une cause majeure de mortalité dans plusieurs régions du monde (**Saunders *et al.*, 1981**). L'incidence annuelle du carcinome hépatocellulaire est comprise entre 3 et 5 % en France, c'est l'une des causes principales de décès des malades ayant une cirrhose (**Fattovitch et Stroffolini, 2004 ; Deltenre et Maturin, 2005**).

L'objectif de notre travail est de déterminer le lien entre la cirrhose et le CHC, l'étiologie ainsi que les signes cliniques et paracliniques des patients reçus au niveau du centre hospitalier universitaire ainsi qu'au centre d'oncologie de Mostaganem. Le tabac est un facteur de risque démontré d'hépatopathie, d'hospitalisation et de mortalité liée à la cirrhose (**liu *et al.*, 2008 ; Dam *et al.*, 2013 ; Hagström *et al.*, 2016**).

Une consommation d'alcool non avouée par les malades est également plausible, ce qui pourrait aggraver le pronostic de leur cirrhose quelle que soit son étiologie (**Propst *et al.*, 1995**). D'autre part, au cours des hépatites virales, notamment B, le sexe masculin constitue un facteur de risque de progression de la fibrose. L'exagération dans la consommation d'alcool entraîne une détérioration des cellules du foie et accélère l'évolution vers la cirrhose (**Henriong, 2003**).

Le foie est le premier site du métabolisme de l'éthanol, les cellules hépatiques contiennent une grande quantité d'enzymes impliqués dans ce métabolisme. Pendant des siècles la consommation d'alcool a été prise pour elle seule comme responsable des maladies hépatiques chroniques. Le risque de développer une cirrhose croît avec la quantité d'alcool consommée par jour, définis par une consommation supérieure à 210 g d'alcool pur par semaine (**Jamilé *et al.*, 2005**). Le rapport de l'abus d'alcool à toutes les étiologies de CHC varie selon le pays et la région ; l'abus d'alcool serait responsable d'environ 15 à 30 % des CHC (**Hlady *et al.*, 2014**).

Dans cette étude, le sexe féminin était un facteur de mauvais pronostic en analyse multivariée. Les facteurs pronostiques les plus fréquemment rapportés sont l'âge, l'alcoolisme, l'ascite, l'abaissement du taux de prothrombine, l'hyperbilirubinémie, l'élévation des Phosphatases alcalines, l'hypoalbuminémie, l'HD et l'EH (**Propst *et al.*, 1995**).

La survenue d'une décompensation, en particulier ascitique, témoigne d'une altération sévère de la fonction hépatique, et fait chuter la survie à 6 ans de 54 à 21%. En effet, les patients ayant une ascite ont plus fréquemment une altération de la fonction rénale et des désordres hémodynamiques comprenant une hypotension artérielle, une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique et une diminution de l'excrétion urinaire de sodium. Cette ascite pourrait se compliquer d'une ILA dans 8 à 18% ce qui assombrirait le pronostic. Dans notre série, la

décompensation de la cirrhose et la survenue d'une ILA étaient également des facteurs de mauvais pronostic (**Fernandez-Esparrach *et al.*,2001 ; Yoneyama *et al.*,2004**).

Dans notre série, la décompensation ascitique était un mode de révélation de la cirrhose dans 81,25% des cas.

En Corée, l'encéphalopathie hépatique a été trouvée chez 16 à 21 % des patients atteints de cirrhose du foie décompensée liée au virus de l'hépatite B (**Jang *et al.*, 2018**).

La présence d'ictère et de perte de poids chez les patients cirrhotiques reflète la détérioration de l'état hépatique sous-jacent, les taux de mortalité étant plus élevés chez les patients atteints de cirrhose du foie décompensée. D'autres études ont également identifié l'encéphalopathie hépatique et la septicémie comme facteurs prédictifs de décès chez les patients admis avec une cirrhose du foie (**Houissa *et al.*, 2012**).

L'hypertension portale, qui est la complication la plus fréquente de la cirrhose du foie, est le principal déterminant du développement des varices. L'augmentation de la résistance vasculaire intrahépatique au flux porte entraîne le développement d'une hypertension portale, qui est aggravée par la vasodilatation splanchnique et une augmentation du flux sanguin portal causée par la circulation hyperdynamique (**Iwakiri et Groszmann, 2006**). Le saignement des varices est une complication majeure de l'hypertension portale et une cause majeure de mortalité chez les patients atteints de cirrhose du foie.

En effet, l'hypertension portale est la cause directe de l'hémorragie par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques et contribue au développement de l'ascite, de l'encéphalopathie hépatique et des complications pleuro pulmonaires (**Taillé *et al.*, 2004**).

Les facteurs de risque de survenue de CHC indépendamment de l'étiologie sont, le sexe masculin, l'âge avancé et la sévérité de la cirrhose (**Gervais et Kimmoun, 2000**).

Les nodules sont retrouvés presque chez tous nos patients. Ces résultats s'expliquent par l'index de prolifération hépatocytaire habituellement augmenté : il témoigne d'une régénération, favorisant l'accumulation d'altérations génétiques avec une susceptibilité accrue à différents facteurs carcinogènes ou cocarcinogènes (**Hélène, 2006**).

La valeur pronostique du score de Child-Pugh a été reconnue par plusieurs études et démontrée par la nôtre (**Attia *et al.*, 2008**). En dépit de la subjectivité de certains de ses paramètres, ce score est communément utilisé dans l'évaluation du pronostic et l'indication de la transplantation hépatique (TH). Pour pallier ces inconvénients, d'autres scores ont alors été

proposés, en particulier le MELD (model for end-stage liver disease), qui a été initialement utilisé pour le TIPS (transjugular intra-hepatic porto-systemic shunt), puis pour la survie à court terme et plus récemment pour la TH (**Botta et al., 2003**). Cependant, dans une revue de la littérature, le MELD n'a pas montré sa supériorité par rapport au Child-Pugh en dehors de la TH, et les auteurs recommandent ainsi l'utilisation du Child-Pugh pour la pratique médicale courante (**Cholongitas et al., 2005**).

La fonction hépatique est généralement estimée par le score de Child-Pugh et les patients atteints de Child-Pugh B ou C présentent un risque élevé d'insuffisance hépatique même après une hépatectomie mineure (**Vitale et al., 2015**).

Dans la seconde partie de notre travail, nous avons évalué l'association entre paramètres biologiques et les lésions pathologiques. Etant donné le facteur confondant que représente la cirrhose, nous avons évalué les différences biologiques entre les deux groupes (avec ou sans hépatite alcoolique) chez les patients avec hépatopathie décompensée. La bilirubine était différente entre ces deux groupes, ce qui a été observé par une étude antérieure (**Hardy et al., 2013**).

Les résultats des concentrations élevées d'ASAT témoignent d'une cytolyse hépatique, il traduit une atteinte de la membrane hépatocytaire. Cette atteinte peut être une destruction de la membrane qui définit la nécrose hépatocytaire ou une augmentation de la perméabilité membranaire qui favorise le passage d'ASAT dans le plasma (**Gruyader, 2005**). Mais cette atteinte ne peut être estimée que sur biopsie.

L'élévation d'ALAT indique la présence d'une hépatite virale aiguë ou chronique, stéatohépatite, syndrome aigu de Budd-Chiari, hépatite ischémique, auto-immune, hémochromatose, médicaments/toxines, auto-immune, déficit en alpha1-antitrypsine, maladie de Wilson, maladie cœliaque (**Everhart et Ruhl., 2010**).

Cette prédominance chez notre population masculine est liée à l'alcool, stéatohépatite, cirrhose, autres pathologies (**Prati et al., 2002**).

La gamma glutamyl transpeptidase (GGT) s'est avérée être un marqueur utile pour le CHC, en particulier pour les petites tumeurs (**Ince et al., 2020**).

La GGT sérique est principalement dérivée du système hépatobiliaire. Par conséquent, la GGT sérique augmente lorsque la synthèse des acides biliaires augmente ou que l'excrétion biliaire est bloquée. Des études antérieures ont montré que les cellules HCC peuvent sécréter

de la GGT (**Karamboulas et Ailles, 2013 ; Clark et al., 2007**). Le tissu cancéreux lui-même ou les stimuli inflammatoires environnants améliorent la perméabilité de la membrane cellulaire du foie. Par conséquent, la GGT sanguine est encore plus élevée. Des études ont montré que les taux de GGT sont associés au pronostic du CHC et de la cirrhose (**Lammers et al., 2014 ; Ma et al., 2014**).

La présence de PAL est fortement associée à la cirrhose du foie et, par conséquent, la PAL est associée à une hypertension portale et à des marqueurs de dysfonctionnement hépatocellulaire (**Licata et al., 2014**).

Nos résultats de concentrations élevées du PAL témoignent d'un cholestase qui se traduit par une obstruction intra-parenchymateuse, donc intra-hépatique. Les conséquences de la cholestase sont l'accumulation dans l'hépatocyte et par voie de conséquence (reflux dans le sang sinusoidal) dans le sang périphérique, des substances normalement excrétées par voie biliaire et d'autre part avec la diminution de ces substances dans la lumière digestive (**Gruyader, 2005**). Mais cette atteinte ne peut être estimée que sur biopsie.

Une augmentation du taux d'urée sanguine indique une altération de la fonction rénale, et une diminution du taux d'urée peut être due à une mauvaise fonction hépatique et à une malnutrition protéino-énergétique (**Vilstrup, 1980**).

En conséquence, un niveau élevé d'urée est également corrélé à de mauvais résultats hépatiques. Récemment, plusieurs études expérimentales ont révélé que la synthèse de l'urée est altérée même au début de la malnutrition protéino-calorique, ce qui est corrélé à la fibrose hépatique. De plus, la dérégulation du cycle de l'urée contribue à la carcinogenèse (**Thomsen et al., 2014 ; Lee et al., 2018 ; De Chiara et al., 2020**).

Les niveaux anormaux d'urée sont généralement causés par une production ou une excrétion anormale d'urée. L'uréogénèse, qui recouvre la transformation définitive et irréversible de l'azote aminé en azote uréique, est une fonction essentielle du foie impliquée dans l'homéostasie de l'azote du corps entier (**Eriksen et al., 2019**). De plus, une uréogénèse réduite est associée à l'accumulation d'ammoniac, qui à son tour active les cellules étoilées hépatiques et favorise la progression de la fibrose (**De Chiara et al., 2019**).

Ces résultats également supérieurs à la normale, s'expliquent par une lésion hépatocytaire ou obstacle à l'écoulement biliaire, la bilirubine conjuguée reflue dans le plasma

par un défaut d'excrétion biliaire amenant à une élévation de la bilirubine conjuguée (**Gruyader, 2005**).

Les lésions hépatocytaires et biliaires qui permettent une libération de médiateurs lesquels active les cellules étoilées du foie et induire leur prolifération et leur transformation en myofibroblastes contractiles (**Friedman, 2003**). Une fois activées, les cellules étoilées du foie produisent du collagène fibrillaire caractéristique de la fibrose et de la cirrhose (**Betaller et Brenner, 2005**).

De très nombreuses anomalies biologiques ont été décrites au cours de la cirrhose dont les plus communes sont : l'hypoalbuminémie, baisse du taux de prothrombine, anémie ou thrombopénie ou pancytopénie, urémie basse, hypocholestérolémie (**Calès et al., 2000**).

Certains rapports ont montré qu'un taux sérique élevé de CRP était également associé à plusieurs autres facteurs pronostiques tumoraux tels que les métastases à distance, la taille de la tumeur, les métastases ganglionnaires, l'invasion vasculaire et la récurrence tumorale (**Chun et al., 2011**).

De telles différences sont probablement liées à la présence fréquente d'une cirrhose - notamment décompensée - associée aux lésions inflammatoires.

La thrombopénie est un marqueur précoce de cirrhose. La réalisation conjointe de tests explorant la cytolyse, la cholestase (PAL, GGT, Bilirubine), la fonction hépatocellulaire (TP) reste souhaitable et devrait être envisagée au moins une fois dans l'exploration d'un bilan hépatique perturbé (**Smellie et al., 2006**).

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est sécrété chez l'individu normal où on le retrouve en faible concentration. Une augmentation est possible dans les maladies chroniques inflammatoires du poumon et de l'intestin, dans la cirrhose et en cas d'insuffisance rénale chronique et d'hémodialyse (**Carl et al., 1993 ; Bast et al., 2001**).

Aucun marqueur sérique disponible en cancérologie digestive n'a montré son efficacité dans le dépistage du cancer. Seule l'alphafoetoprotéine (AFP) est couramment utilisée dans la pratique quotidienne. Dans l'état actuel des connaissances, l'AFP n'a aucune place dans le dépistage systématique de l'hépatocarcinome (CHC) et des études prospectives sont nécessaires pour déterminer la place de ce marqueur dans cette indication (**Guspta et al., 2003**).

Le seul marqueur utile est l'AFP qui dans un travail de l'équipe de Beaugrand et coll a permis, avec d'autres paramètres cliniques et histologiques, d'isoler au sein des patients

cirrhotiques, un groupe de patients particulièrement à risque de CHC (**Ganne-Carrie et al., 2000**).

Le CA 19.9 est augmenté dans 10 à 70 % des hépatocarcinomes (**Ychou et al., 1989**). Là encore, seule l'AFP a une valeur diagnostique et on considère que l'existence d'une image nodulaire du foie associée à un dosage d'AFP > 400 ng/ml est très évocatrice d'un CHC.

L'intérêt du dosage périodique pour le dépistage de l'AFP sérique a été critiqué pour sa faible sensibilité et surtout non marque de spécificité. Des taux sériques très élevés évocateurs de CHC c'est-à-dire supérieurs à 400ng/ml sont rares en cas de petite tumeur et ont donc une très faible sensibilité en revanche des taux simplement supérieurs à la limite de la normale habituelle fixée aux alentours de 15ng/ml sont fréquemment élevés en cas de cirrhose, la sensibilité reste médiocre et la spécificité est très mauvaise. L'usage d'un tel seuil entraînerait donc la mise en œuvre répétée de procédures diagnostiques de confirmation inutiles. Si l'usage du dosage de l'AFP sérique comme outil de dépistage n'est pas conseillé, ce dosage garde néanmoins son intérêt pour la caractérisation des classes de risque chez les malades atteints de cirrhose et surtout pour la confirmation du diagnostic (**Sherman, 2001**).

Un certain nombre de facteurs physiopathologiques sont spécifiques à la carcinogénèse hépatique médiée par l'alcool, notamment : 1) la formation d'acétaldéhyde et ses effets néfastes directs sur les protéines et l'ADN ; 2) une production élevée du membre 1 de la sous-famille E de la famille 2 du cytochrome P450 (CYP2E1) et/ou des espèces réactives de l'oxygène induites par le fer (ROS), encore aggravée par l'altération des défenses antioxydantes et des mécanismes de réparation de l'ADN ; 3) des modifications du système immunitaire et l'induction d'une inflammation chronique ; et 4) interférence avec le transfert du groupe méthyle et altérations de l'expression génique (**Testino et al., 2014**).

Certaines cholestases prolongées médicamenteuses (durée supérieure à 6 mois) peuvent simuler cliniquement et histologiquement une cirrhose biliaire primitive (**Biour et Ben salem, 2004 ; Fartoux et Serfaty, 2005**).

Les hépatites auto-immunes sont un groupe hétérogène de maladies de cause(s) inconnue(s), caractérisées par des lésions nécrotico-inflammatoires, la présence d'auto anticorps particuliers, et une grande sensibilité au traitement corticoïde (**Fartoux et Serfaty, 2005**).

Les hépatites virales chroniques grèvent le pronostic des patients porteurs d'hépatopathie alcoolique, en majorant le risque d'évolution vers la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire (**Poynard et al., 1997**).

Il est donc probable que plusieurs patients de la cohorte présentent une hépatopathie mixte, liée à l'alcool, à l'hépatite auto-immune et virale B.

Nos résultats montrent aussi qu'en plus du risque de CHC lié au VHB lui-même, la présence d'une fibrose sévère et notamment de la cirrhose est un facteur de risque majeur qui multiplie par 9 environ la survenue de CHC. En effet, il est admis que le VHB serait responsable de 55% de CHC au niveau mondial et de 89% de CHC dans les pays endémiques (**Kew, 2010**).

Dans notre étude, le diagnostic de CHC était principalement basé sur des critères échographiques et évolutifs. L'objectif en utilisant l'échographie était de ne pas s'éloigner de la vraie vie quotidienne de pratique médicale au Burundi. D'abord, l'échographie est un procédé de dépistage simple, moins coûteux, efficace et disponible. C'est pourquoi beaucoup de travaux de dépistage de CHC ont été réalisés grâce à l'échographie (**Aghoram et al., 2012**).

Dans notre étude, la fibroscopie digestive a contribué au diagnostic positif de la cirrhose des cas avec présence de varices œsophagiennes dans 56,25 % des cas.

Il ressort de notre étude que le virus d'hépatite B et l'alcool sont les principales causes de cirrhose, les autres facteurs de risque sont l'intoxication médicamenteuse (la pilule et les hypoglycémiantes).

Une série italienne de 2185 cas de cirrhose hépatique réunis sur une période de 6 mois de 79 hôpitaux répartis sur l'ensemble du pays, a trouvé les résultats suivants : l'hépatite virale C était la première étiologie de cirrhose avec 69.9% des cas, l'hépatite B était retrouvée dans 13 % des cas, l'origine alcoolique était présente dans 31.9 % des cas (**Stroffolini, 2004**).

Une étude en Éthiopie a montré que le VHB était la principale cause de cirrhose du foie, tandis qu'au Soudan l'abus d'alcool était la cause la plus fréquente (**Handady et al., 2015 ; Terefe et al., 2019**).

Dans notre cas, l'hépatite B chronique a été reconnue comme la principale étiologie de la cirrhose du foie. La consommation excessive d'alcool était la deuxième cause la plus fréquente de cirrhose du foie dans l'étude.

La biopsie hépatique joue un rôle important dans le diagnostic des tumeurs malignes, telles que le carcinome hépatocellulaire, qui peut également être diagnostiqué par des résultats d'imagerie typiques de la tomодensitométrie multiphasique (CT) ou de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez les patients présentant des facteurs de risque, tels que la cirrhose ou hépatite virale chronique (**KLCA et NCC, 2019**). Bien que divers marqueurs sérologiques puissent suspecter une hépatite auto-immune, la plupart des cas sont confirmés par une biopsie hépatique (**Chang *et al.*, 2020**).

Conclusion et recommandations

La cirrhose constitue l'étape ultime de l'évolution de nombreuses maladies du foie. Elle est caractérisée par une fibrose cicatricielle, évolutive ou non, qui désorganise l'architecture lobulaire normale du foie et conduit à la formation de nodules.

Le CHC est la tumeur hépatique primitive la plus fréquente, en augmentation d'incidence dans le monde entier en raison de développement sur une hépatopathie préalable essentiellement représentée par une cirrhose qu'elle soit d'origine éthylique ou surtout hépatique (hépatites B et C).

Le but de ce travail était de déterminer les différents aspects épidémiologiques, cliniques et sérologiques de la cirrhose et du CHC sur foie cirrhotique.

Les résultats obtenus montrent une perturbation du bilan biologique hépatique qui est peu révélateur ainsi l'élévation de l'alpha-fœtoprotéine à qui s'élève dans 80% des CHC. Ces derniers permettent d'établir la filiation cirrhose-CHC par le biais des signes liés à une décompensation hépatique ; ascite, ictère, hémorragie digestive et d'autres signes généraux (amaigrissement, asthénie...).

On conclue que la maladie hépatique continue à évoluer et à s'aggraver tant que le foie reste soumis au facteur d'agression responsable de la maladie. Le traitement le plus efficace est le traitement de la cause. Quelle que soit son origine, elle favorise également le développement du carcinome hépatocellulaire

Recommandations

- Faire un diagnostic étiologique pour traiter la cause de la maladie et enrayer son évolution. Il est clairement établi que la cirrhose peut régresser après disparition de l'agent causal.
- Rechercher des complications qui peuvent indiquer un traitement spécifique ou faire porter une indication de transplantation hépatique.
- Mettre en place une surveillance des deux principales complications : les hémorragies par rupture des varices et le carcinome hépatocellulaire.

La survenue de complications doit faire envisager l'indication d'une transplantation hépatique. Le diagnostic précoce repose sur la surveillance des cirrhotiques par échographie et dosage de l'AFP. Le suivi repose sur la réalisation régulière d'une échographie et du dosage de l'AFP ; la vaccination contre l'hépatite B et la lutte contre l'alcoolisme représentant les deux moyens essentiels de prévention.

Conclusion et Recommandations

Chez les patients porteurs d'une cirrhose, le diagnostic est le plus souvent fait au décours du suivi biologique et échographique.

L'évaluation pré-thérapeutique porte sur l'état général du patient, les fonctions hépatiques et l'extension tumorale (scanner).

Le traitement curatif de référence est la chirurgie à type d'hépatectomie partielle ou totale avec greffe. D'autres techniques comme la chimio-embolisation artérielle, la destruction par radiofréquence ou l'alcoolisation sont réalisées pour les patients non opérés.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- **ACEI** (Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie) des Universités de Langue française, Item 112 : Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques, conduite à tenir. Disponible sur http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_112/site/html/cours.pdf . Consulté le 25/09/2017
- **Aghoram R, Cai P, Dickinson JA.**, 2012, Alpha-foetoprotein and/or liver ultrasonography for screening of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 9 Art No: CD002799.
- **Alkofer B, Lepennec V, Chiche L.**, 2011, Cancer hépatocellulaire dans le foie non cirrhotique. *J. ViscSurg.* 148 (1):3–11.
- **Attia KA, Ackoundou KC, N'dri AT, et al.**, 2008, Child-Pugh-Turcott versus score MELD pour prédire la survie dans une cohorte rétrospective de patients cirrhotiques noirs africains. *Monde J Gastroenterol* ;14:286-91.
- **Audard V. ; Grimber G. ; Elie C., et al**, 2007, Cholestasis is a marker for hepatocellular carcinomas displaying beta-catenin mutations. *J Pathol*, N° 212, 345-352.
- **Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, et al.** 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1865-78.
- **Beaugerie L. ; Sokol H.**, 2014, Les fondamentaux de la pathologie digestive, Elsevier Masson, France, 288p.
- **Benhamou J-P. ; Erlinger S.**, 2008, Maladies du foie et des voies biliaires, Flammarion médecine-sciences, Paris (France), 220p.
- **Bergmeyer.H.**1978, Le journal sante-médecine.
- **Betaller R.; Brenner DA.** 2005. Liver fibrosis, *J Clin invest*; 115:209-18.
- **Biour M. ; Ben Salem C.**, 2004, Hépatotoxicité des médicaments, *Gastroenterol Clin Biol*, 28, 720-759.
- **Bolondi L. ; S. Gaiani ; N. Celli et al.**, 2005, "Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma.", *Hepatology*, 42(1), 27-34.
- **Bonnard P, Sombié R, Lescure FX , et al.**, 2010, Comparison of elastography, serum marker scores, and histology for the assessment of liver fibrosis in hepatitis B virus (HBV)-infected patients in BurkinaFaso. *Am J Trop Med Hyg.* ;82(3):454-458.

- **Botta F, Giannini E, Romagnoli P, et al.**, 2003, Le système de notation MELD est utile pour prédire le pronostic chez les patients atteints de cirrhose du foie et est corrélé à la fonction hépatique résiduelle : une étude européenne. *52*:134-9.
- **Bureau C. ; Péron J-M. ; Vinel J-P.**, 2008, Chapitre 16 : Cirrhoses, *In* : Hépatogastro-entérologie, Elsevier Masson SAS, Paris, 53-56.
- **Bureau C. ; Péron J-M. ; Vinel J-P.**, 2008, Chapitre 27 : Tumeurs primitives et secondaires du foie, *In* : Hépatogastro-entérologie, Elsevier Masson SAS, Paris, 91-94.
- **Caldwell S. ; Crespo DM. ; Kang HS. ; AI-Osaimi AM.**, 2004, Obesity and hepatocellular carcinoma, *Gastroenterology*, N°127, 897-103.
- **Carl J, Bentzen SM, Norgaard-Pedersen B, Kronborg O.**, 1993, Modelling of serial carcinoembryonic antigen changes in colorectal cancer. *Scand J Clin Lab Invest* ; 53 : 751-5.
- **Carr BI , Guerra V, Giannini EG, et al.**, 2014, Low alpha-fetoprotein HCC and the role of GGTP . *Marqueurs Int J Biol* ; 29 :e395-e402.
- **Castaing D.**, 2015, Hémorragie digestive par rupture de varice œsophagienne ou gastrique [Internet], 2015, Centre Hépatobiliaire Paul Brousse, Disponible sur : <https://www.centre-hepatobiliaire.org/content/hemorragie-digestive-par-rupture-de-varice-oesophagienne-ou-gastrique> , Consulté le 10/12/2018.
- **Chang Y, Kim JI, Lee B, et al**, 2020, Application clinique de la biopsie hépatique percutanée guidée par échographie et sa sécurité sur 18 ans. *Clin Mol Hepatol* ;26:318-327.
- **Chikhi Y., R. Ouldgougam, S. Cheraitia, et al**, 2016, SNFGE, Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/carcinome-hepatocellulaire-en-algerie-quelles-particularites-propos-dune-cohorte-de-338>
- **Cholongitas E, Papatheodoridis G, Vangeli M, et al.**, 2005, Examen systématique : le modèle de l'hépatopathie en phase terminale - devrait-il remplacer la classification de Child-Pugh pour évaluer le pronostic de la cirrhose ? *Aliment Pharmacol Ther* ;22:1079-89.
- **Chun JM, Kwon HJ, Sohn J, et al**, 2011, Facteurs pronostiques après récurrence précoce chez les patients ayant subi une résection curative pour carcinome hépatocellulaire. *J Surg Oncol* ;103:148-151.
- **Ciaccio O. ; Castaing D**, 2015, Le Foie et les Voies biliaires : Anatomie, Centre Hépatobiliaire Paul Brousse. Disponible sur : <https://www.centre-hepatobiliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html> Consulté : le 24/03/2015.
- **Civan J.**, 2018, « Cirrhosis », *Manual MSD Professionals*, Disponible sur <https://www.msdmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/approach-to-the-patient-with-liver-disease/portal-hypertension>.

- **Clark PA, Treisman DM, Ebben J, et al.**, 2007, Voies de signalisation développementales dans les cellules souches dérivées de tumeurs cérébrales. *DevDyn* ;236:3297–308.
- **CNPM** (Collège nationale de pharmacologie médicale), 2022. Disponible sur <https://pharmacomedicale.org/site/template/FicheComplete.aspx?id=45> , Consulté le 12/05/2022.
- **Colli A. ; M. Fraquelli ; G. Casazza ; et al.**, 2006, "Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review.", *Am J Gastroenterol*, 101(3), 513-523.
- **Court F. ; Wemyss-Holden S. ; Dennison A. ; Maddern GJ.**, 2002, The mystery of liver regeneration., N°89, 9, 1089-1095.
- **Croquet V. ; Vuilemin F. ; Ternisien C. et al.**, 2002, Prothrombin index is an indirect marker of severe liver fibrosis. *Eur, Gastroenterology. Hepatol*, 200, 1133-1141.
- **Daly-Schweitzer N.**, 2005, cancérologie clinique, MASSON 3e édition, Paris, 456p.
- **Dam MK, Flensburg-Madsen T, Eliassen M, et al.**, 2013, Smoking and risk of liver cirrhosis: a population-based cohort study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. May;48(5):585–91.
- **De Chiara F, Thomsen KL, Habtesion A, et al.**, 2020, Le piégeage de l'ammoniac empêche la progression de la fibrose dans la stéatose hépatique expérimentale non alcoolique. *Hépatologie* ;71:874-892.
- **De Franchis R.; Baveno V**, 2010, Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension, *J Hepatol*, 53, 762-8.
- **De seigneux S. et Isaza C.**, 2012, Protéinurie : rappel physiologique et applications pratiques, *Revue médicale suisse*, 8, 466-72.
- **Deman RA. ; Van Buuren R. ; Hop W.**, 2004, A randomised study on the efficacy and safety of an automated Tru-Cut needle for percutaneous liver biopsy. *Neth J Med*, 62(11), 441-5.
- **Demuyneck F. ; Bouzerar R. ; Yzet T.**, 2007, Evaluation des flux hépatiques : IRM 3T vs Echo-Doppler. Journées Françaises de Radiologie ; CHU Amiens Picardie. Disponible sur : <http://pe.sfrnet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2007/1/c2498fee-f5e6-43ed-bbda38cb4c5d2e86.pdf>
- **Denysenko T. ; Annovazzi L. ; Cassoni P. et al.**, 2016, Voie de signalisation WNT/ β -caténine et modulateurs en aval dans les gliomes de bas et de haut grade, *Génomique et protéomique du cancer*, 13(1), 31-45.
- **Dervaux J-L.**, 2017, Les maladies du foie et de la vésicule - Causes, prévention, traitements naturels, Dangles, France, 240p.
- **Diarra M, Konate A, Dembele M, et al.**, 2006, Carcinome hépatocellulaire: aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs. *Médecine d'Afrique Noire*. 53(1):23-28.

- **Dieusaert P.**, 2015, Guide pratique des analyses médicales, 6e édition éditions maloine.
- **Duclos J. ; Coilly A.**, 2016, Centre-hépatobiliaire Paul Brousse, Fibrose et Cirrhose Hépatique, Disponible sur <https://www.centre-hepatobiliaire.org/maladies-foie/cirrhose.html> .
- **EASL** (European Association for the Study of the Liver), 2018, EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis, *Journal of Hepatology*, 62(2), 406-460.
- **EASL Clinical Practice Guideline**, 2010, Management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*, 53, 397-417.
- **EASL Clinical Practice Guidelines**, 2018, Management of hepatocellular carcinoma, European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*, 69(1), 182-236.
- **Eman M.**, 2012, Variation régionale des taux d'incidence estimatifs normalisés selon l'âge du cancer du foie, Disponible sur https://www.researchgate.net/figure/Figure-1-Regional-Variation-in-the-Estimated-Age-Standardized-Incidence-Rates-of-Liver_fig1_260267117 , Consulté en Mai 2012.
- **Eriksen PL, Vilstrup H, Rigbolt K, et al.**, 2019, La stéatose hépatique non alcoolique altère l'expression des gènes régissant la conversion hépatique de l'azote, 39:2094-2101.
- **Fartoux L. ; Desbois-Mouthon C. ; Rosmorduc O.**, 2009, Carcinome hépatocellulaire : épidémiologie, physiopathologie et diagnostic, *Hépatologie*, N°38, 1-15.
- **Fartoux L. ; Serfaty L.**, 2005, Etiologies des cirrhoses et spécificités de leur traitement, *praticien*, volume 55, 1539.
- **Fernandez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Ginès P, et al.**, 2001, Un modèle pronostique pour prédire la survie dans la cirrhose avec ascite. *J. Hepatol* ;34:46-52.
- **Fortier J-F.**, 2021, Cycle de l'urée : définition, explications, Disponible sur <https://www.aquaportail.com/definition-10794-cycle-de-l-uree.html> , Consulté le 14/10/2021.
- **Frevert U. ; Engelmann S. ; Zougbede S. et al.**, 2005, Intravital observation of Plasmodium berghei sporozoite infection of the liver. *PLoS Biol*, N°3, e192.
- **Friedman SL**, 2003. Liver fibrosis – From bench to bedside, *J Hepatol*; 38 (Suppl1): S38-53
- **Galle P-R. ; Forner A. ; Llovet J-M. et al**, 2018, EASL clinical practice guidelines : Management of hepatocellular carcinoma, *J Hepatol*, 69, 182-236.
- **Gamila S. ; Dallongeville J.**, 2004, Épidémiologie du syndrome métabolique en France, *Mise au point*, 379, 25-28.
- **Gandon Y. ; D. Olivier.**, 2004, Hépatopathies de surcharge et cirrhose, *EMC- Radiologie*, 1, 665-687.
- **Ganne-Carrie N, Christidis C, Chastang C, et al.**, 2000, Liver iron is predictive of death in alcoholic cirrhosis: a multivariate study of 229 consecutive patients with alcoholic and/or hepatitis C virus cirrhosis: a prospective follow up study. 46 : 277-82.

- **Gaube E.**, Progression de ma stéatose hépatique non alcoolique (NASH), 2020, Disponible sur : <https://www.leem.org/100-questions/les-maladies-du-foie-vont-elles-se-multiplier> , Consulté le 08/06/2020.
- **Gebo K. ; Herlong H. ; Torbenson M. et al**, 2002, Mol of liver biopsis managment of chronic hepatitis: a systemic, *hepatologie*, 36, 161-172.
- **Gervais, E Kimmoun, P Rufat**, 2000, Hepatocellular carcinoma occurs earlier in the evolution of HVC cirrhosis in other Etiology, Gastroenterol, *Clin Biol*.
- **Gentilini P, Laffi G, La Villa G, et al.** 1997, Long cours et facteurs de pronostic de la cirrhose du foie induite par le virus. *Am J Gastroenterol* ;92:66-72.
- **Giannelli G. ; Fransvea E. ; Marinosci F. et al.**, 2002, Transforming growth factor-beta1 triggers hepatocellular carcinoma invasiveness via alpha3beta1 integrin, *Am J Pathol*, N°161, 183-93.
- **Ginès P. ; Guevara M. ; Arroyo V. ; Rodés J.**, 2003, Hepatorenal syndrome, *Lancet*, 362, 1819-27.
- **Giovanna F.**, 2004, Tommaso Stroffolini Hepatocellular carcinoma in cirrhosis ; incidence and risk factors *Gastroenterology*; 127 : S35-S50
- **Gobeil E.**, 2022, BioRender.com, Disponible sur <https://theconversation.com/maladie-du-foie-gras-decoder-nos-genes-pour-mieux-la-prevenir-172468> , Consulté le 07/02/2022.
- **GOTTARDI A. ; MORARD I. et al.**, 2006, Suivi pratique des patients après transplantation hépatique. *Medicale suisse*, 77, 316-15.
- **Gruyader D.**, 2005. Semiologie biologique hépatique. Universite Rennes1 Poyocopié Medecine M2 – Sémiologie du foie et des voie biliaires.
- **Gupta S, Bent S, Kohlwes J.**, 2003, Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med* ; 139 : 46-50.
- **Hagström H, Stål P, Hultcrantz R, et al.** 2016, Overweight in late adolescence predicts development of severe liver disease later in life: A 39years follow-up study. *Journal of Hepatology*. 65(2):363–8.
- **Hakem D. ; A. Berrah**, 2005, Les hépatites auto-immunes chroniques de l'adulte : étude anatomoclinique d'une série de 50 patients, *medecine interne*, 26, 858-865.
- **Handady SO, Ahmed MA, Fadl AA, Alawad AAM.** 2015, Precipitating factors of hepatic encephalopathy among Sudanese patients with Liver Cirrhosis. *Medicine Journal*. 2(4): 63–67.
- **Hardy T, Wells C, Kendrick S, et al.** 2013, White cell count and platelet count associate with histological alcoholic hepatitis in jaundiced harmful drinkers. *BMC Gastroenterol*. 26;13(1):55.

- **Hélène V.** 2006. Biologie et cirrhose, Elsevier Masson SAS revue francophone de laboratoires, N°385.
- **Hélène V.**, 2006, Biologie et cirrhose, *Revue francophone de laboratoires*, N°385, 65-71.
- **Hematocell**, métabolisme du fer chez l'homme. Disponible sur <https://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/43-metabolisme-du-fer-chez-lhomme> . Consulté le 01/2012.
- **Henrion F.**, 2003. Dépistage de carcinome hépatocellulaire dans une cohorte de Malades porteurs d'une cirrhose d'origine alcoolique. *Gastroenterol. Clin. Biol*; 27: 534- 539.
- **Hlady RA, Tiedemann RL, Puszyk W, et al.** 2014, Signatures épigénétiques de l'abus d'alcool et de l'hépatite au cours de l'hépatocarcinogénèse humaine. *Oncotarget* ;5:9425-9443.
- **Hoerni B. ; Bécouarn Y. ; Brunet R et al.**, 2001, Chapitre 12 : Carcinome hépatocellulaire, *In* : Cancérologie et hématologie, Masson, Paris, 163-166.
- **Houissa F, Mouelhi L, Amouri N, et al.** 2012, Factors predicting mortality in infected hospitalized cirrhotics patients: About 97 cases. *Tunis Med.* 90(11):807–811.
- **Hu T-H. ; C-C. Huang ; P-R. Lin et al.**, 2003, Expression and prognostic role of tumor suppressor gene PTEN/MMAC1/TEP1 in hepatocellular carcinoma. *Cancer.* N°97, 1929-40.
- **Hussain S-P. ; J. Schwank ; F. Staib ; X-W. Wang ; C-C. Harris**, 2007, TP53 mutations and hepatocellular carcinoma: insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer. *Oncogene.* N°26, 2166-76.
- **IBGC (Institut de Biochimie et Génétique Cellulaires) ; Université de Bordeaux**, 2010, Les corps cétoniques [Internet]. Disponible sur : http://www.ibgc.ubordeaux2.fr/lic_bioch/TD2_corpscetoniques.pdf . Consultée le 02/04/2010.
- **Ince V, Carr BI, Bag HG, et al.** 2020, Liver transplant for large hepatocellular carcinoma in Malatya: The role of gamma glutamyl transferase and alpha-fetoprotein, a retrospective cohort study. *World J Gastrointest Surg*, 12(12): 520-533.
- **Ito Y. ; T. Takeda ; M. Sakon et al.**, 2001, Expression and clinical significance of erb-B receptor family in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*, N°84, 1377-83.
- **Iwakiri Y, Groszmann RJ.** 2006, La circulation hyperdynamique des maladies hépatiques chroniques : du patient à la molécule. *Hépatologie*, 43(2), 121-131.
- **Jamilé W., Kevin D.Mullen**, 2005, MD Long term management of Alcoholic Liver Disease *Clin Liver Disease* , 9 ; 135-149
- **Jang JW, Choi JY, Kim YS, et al.** 2018, Effets de la réponse virologique au traitement sur les résultats à court et à long terme des patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B et d'une cirrhose décompensée. *Clin Gastroenterol Hepatol* ;16:1954-1963.

- **Jaspard E.** Catabolisme de la partie azotée des acides aminés : le cycle de l'urée [Internet]. <http://biochimej.univ-angers.fr>. Consulté le 15/10/2016.
- **Kamina P. ; Di Marino V.,** 2000, ABDOMEN Paroi et appareil digestif tome 1, 1^{ère} édition, Maloine, France, 155p.
- **Karamboulas C, Ailles L.** 2013, Voies de signalisation développementales dans les cellules souchescancéreuses des tumeurs solides. *Biochim Biophys Acta*;1830:2481–95.
- **Karoui S, Hamzaoui S, Sahli F, et al.** 2002, Mortalité au cours des cirrhoses: prévalence, causes et facteurs prédictifs. *Tunis Med* ;80:21-5.
- **Kew MC.** 2010, Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *Pathologie Biologie.* 58 (4) :273-277.
- **KLCA** (Association coréenne du cancer du foie); Centre national du cancer (NCC). 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. *Coréen J Radiol* ;20:1042-1113.
- **Laetitia Fartoux, Lawrence Serfaty,** 2005, Etiologies des cirrhoses et spécificités de leur traitement *Revue du praticien*, volume 55, 1539
- **Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, et al.** 2014, Les niveaux de phosphatase alcaline et de bilirubine sont des paramètres de substitution des résultats des patients atteints de cirrhose biliaire primitive : une étude de suivi internationale. *Gastroentérologie* ; 147 :1338–49.
- **Laron Z.,** 2001, Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) : a growth hormone., *Mol Pathol*, N°54, 31-16.
- **Latruffe N. ; Bleicher-Bardeletti F. ; Duclos B. ; Vamecq J.,** 2014, Le cours de biochimie, 2^{ème} édition, Dunod, France, 528p.
- **Lee JS, Adler L, Karathia H, et al.** 2018, La dérégulation du cycle de l'urée génère des signatures génomiques et biochimiques cliniquement pertinentes ;174:1559-1570.
- **Licata A, Mazzola A, Ingrassia D., et al.,** 2014, Implications cliniques du syndrome hyperdynamique dans la cirrhose. *Eur J Intern Med* ;25:795–802.
- **Lindenmeyer C. ; MD. ; Cleveland Clinic.,** Le manuel MSD, Disponible sur <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-h%C3%A9patiques-et-biliaires/exploration-des-troubles-h%C3%A9patiques-et-biliaires/examens-compl%C3%A9mentaires-du-foie-et-de-la-v%C3%A9sicule-biliaire> , Consulté en septembre 2021.
- **Liu B, Balkwill A, Roddam A, et al.** 2008, on behalf of the Million Women Study Collaborators. Separate and Joint Effects of Alcohol and Smoking on the Risks of Cirrhosis and Gallbladder Disease in Middle-aged Women. *American Journal of Epidemiology.* 25;169(2):153–60.
- **Lovet JM. ; Bruix J.,** 2003, Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma, *chemo embolization improves survival. Hepatology*, V°37, 429-42.

- **Lucena MI. ; Andrade RJ. ; Kaplowitz N. et al**, 2009, Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology*, 49, 2001-2009.
- **Lung ; National Heart ; Blood Institute**, 2015, What is Metabolic Syndrome, *Accessed* 7(5), 99-115.
- **Ma H, Zhang L, Tang B, et al.** 2014, La gamma-glutamyltranspeptidase est un marqueur pronostique de survie et de récurrence dans le traitement par ablation par radiofréquence du carcinome hépatocellulaire. *Ann Surg Oncol*, 21:3084–9.
- **Marieb N.**, 2008, Biologie humaine. Principes d'anatomie et de physiologie, 8^e édition, Pearson, France, 708p.
- **Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS**, 2018, Abecassis MM Diagnostic, stadification et prise en charge du carcinome hépatocellulaire : directives pratiques 2018 de l'American Association for the Study of Liver Diseases. *Hépatologie* ; 68 (2):723–750.
- **MedG**, 2016, Disponible sur : Guide pratique des analyses médicales de Pascal Dieusaert – 6^e édition - Editions Maloine – avril 2015.
- **MemoBio**, Physiologie hépatique. Disponible sur http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_he_ph.html , Consulté le 25/09/2016.
- **Michel Biour, Chaker Ben Salem**, 2004, Hépatotoxicité des médicaments *Gastroenterol Clin Biol*, 28, 720-759
- **Mitchell D-G. ; Bruix J. ; Sherman M. et al**, 2015, LI-RADS (liver imaging reporting and data system): Summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology*, 61(3), 1056-1065.
- **Nagy P. ; Teramoto T. ; Factor VM. ; Sanchez A. et al.**, 2001, Reconstitution of liver mass via cellular hypertrophy in the rat, 33(2), 339- 345.
- **Núñez Martínez Ó, Matilla Peña A, Merino Rodríguez B, et al.** 2011, Etude descriptive du carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique. *Gastroentérol Hépatol*; 34 (5):322–8.
- **Offenstadt G. ; Boles JM. ; Bollaert PR., et al. ;** Collège National des Enseignants de Réanimation, Physiologie de l'hémostase, *In* : Réanimation médicale, Elsevier Masson, France, 185-191p.
- **Okuda M. ; Li K. ; Beard M-R. et al.**, 2002, Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology*, N°122, 366-375.
- **P. Calès, C. Pilette, V. Croquet, et al.** 2000, Diagnostic de la cirrhose du foie EMC, 34-10.
- **Pache I. ; Moradpour D.**, 2008, Actualités en hépatologie. *Rev Med Suisse*, 4, 214-20.

- **Payancé A. et coll**, Inserm, 2017, Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/cirrhose/#:~:text=Environ%20200%20000%20personnes%20sont,l%20C3%A2ge%20de%2050%20ans.>
- **Pharmacomedicale**, 2022 Disponible sur <https://pharmacomedicale.org/images/pharmacologie/3.1.5-figure1.jpg>
- **Pichard V.**, 2011, Régénération hépatique en conditions normales et pathologiques : analyse des lignages cellulaires et étude des effets sur la transduction lentivirale, Thèse de Doctorat, Université de Nantes, 114p.
- **Pierre D., Philippe M.**, 2005, Principes de prise en charge des complications des maladies cirrhotiques *Revue du praticien*, volume 55.
- **Poynard T, Bedossa P, Opolon P.** 1997, Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*, 22;349(9055):825-32.
- **Poynard T. ; Lebray P. ; Ingiliz P. et al.**, 2010, Prevalence of liver fibrosis and risk factors in a general population using non-invasive biomarkers (FibroTest®). *BMC gastroenterology*, 45(7), 10-40.
- **Prati D, Taioli E, Zanella A, et al.** 2002, Mise à jour des définitions des plages saines pour l'alanineaminotransférase sérique niveaux. *Ann Stagiaire Med* ; 137 (1):1-10.
- **Prepecn**, 2022, Item 185 - Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir, disponible sur <https://www.prepecn.com/reviser/fiches/item-185-reaction-inflammatoire-aspects-biologiques-et-cliniques-conduite-a-tenir?type=nouvelles> .
- **Prescrire**, 2016, Petit manuel de pharmacovigilance et pharmacologie clinique : le cytochrome P450 en bref, 2^e édition, Paris, 108p.
- **Propst A, Propst T, Zangerl G, et al.** 1995, Pronostic et espérance de vie dans les maladies chroniques du foie. *Creusez Dis Sci* ;40:1805-15.
- **QDMA (Quoi dans mon assiette)**, 2018, L'obésité reste un facteur de risque favorisant les maladies cardiovasculaires même avec une « bonne santé métabolique », Disponible sur <https://quoidansmonassiette.fr/lobesite-reste-facteur-de-risque-favorisant-les-maladies-cardiovasculaires-meme-avec-une-bonne-sante-metabolique/> .
- **Qin L-X. ; Z-Y. Tang**, 2002, The prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. N°8, 385-92.
- **Ray M.**, le transport du cholestérol dans le sang. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cholesterol-a-z-886/page/3/> , Consulté le 18/10/2018.

Références bibliographiques

- **Richard V.** ; Internet Bordeaux, Pharmacomedicale org. Disponible sur <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament> , Consulté le 12/05/2022.
- **Rouas C. et Gueguen Y.**, 2011, L'actualité de la recherche à l'IRSN. [En ligne]. Disponible sur <http://www.irsn.fr/FR/Larecherche/publicationsdocumentation/aktis-lettre-dossierthematiques/envirhom/xenobiotique/Pages/xeno1.aspx#.VtdH84-cHIU>, Consulté le 02/03/2016.
- **Ruhl CE, Everhart JE.** 2010, La graisse du tronc est associée à une augmentation des taux sériques d'alanine aminotransférase aux États-Unis. *Gastroentérologie* ; 138 (4):1346-56, 1356.e1-3.
- **Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A.** 1981, Une étude prospective de 20 ans sur la cirrhose. *BMJ*; 282:263-6.
- **SDP (Salle de presse), INSERM,** 2012, Cancer du foie : premiers résultats de séquençage à haut débit obtenus en France, Disponible sur <https://presse.inserm.fr/cancer-du-foie-premiers-resultats-de-sequençage-a-hautdebitobtenusenfrance/2822/#:~:text=L'analyse%20de%20l'ensemble,%2C%20RPS6KA3%2C%20IRF2%20et%20NFE2L2> .
- **Sherman M.** 2001, Alphafetoprotein: an obituary. *J. Hepatol.*, 34, 603-605.
- **Smellie WS, Forth J, Ryder S, et al.** 2006, Best practice in primary care pathology: review 5. *J Clin Pathol*, 59(12):1229-37.
- **SNFGE (Société nationale française de gastro-entérologie),** 2018, Jaunisse (ictère), Disponible sur <https://www.snfge.org/content/jaunisse-ictere> , Consulté en décembre 2018.
- **SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie),** Disponible sur <https://www.snfge.org/content/cancer-du-foie-chc> , Consulté en Janvier 2020.
- **SNFGE,** 2020, Disponible sur <https://www.snfge.org/content/cancer-du-foie-chc>.
- **SNFGE,** - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet], Cirrhose, Disponible sur : <http://www.snfge.org/content/cirrhose> , consulté le 17/08/2016.
- **Sogni P. ; Buffet C.,** 2013, Démarche clinique devant une hyperferritinémie. *Presse Med*, 42, 405-10.
- **Stroffolini T.,** 2004, Characteristics of liver cirrhosis in Italy : results from a multicenter study *Dig Liver Dis*; 36(1) ; n° 56-60
- **Taillé C. ; Blanc F-X. ; Pamphile D.,** 2004, Complications de l'hypertension portale chez l'adulte *Rev Mal Resp* ; 21 : 644-51
- **Takashi Kokudo et al.,** 2019, Assessment of Preoperative Liver Function for Surgical Decision Making in Patients with Hepatocellular Carcinoma, *Liver cancer*, 8, 447-456.

- **Tastekin E, Usta U, Ege T, Kazindir G, Kutlu AK.** 2012, Métastase cardiaque d'un carcinome hépatocellulaire chez un jeune patient non cirrhotique, au ventricule gauche. *Anne Hépatol*, 11 (3):392–4.
- **Terefe Tesfaye B, Gudina EK, Bosho DD, et al,** 2019, Short-term clinical outcomes of patients admitted with chronic liver disease to selected teaching hospitals in Ethiopia. *PLoS ONE* 14(8).
- **Testino G, Leone S, Borro P.** 2014, Alcool et carcinome hépatocellulaire : une revue et un point de vue. *Monde J Gastroenterol* ;20:15943-15954.
- **Tholey D.** ; MD. ; Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University., 2021, Carcinome hépatocellulaire (Hépatome), LE MANUEL MSD Version pour professionnels de la santé, Disponible sur <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-h%C3%A9patiques-et-biliaires/masses-et-granulomes-h%C3%A9patiques/carcinome-h%C3%A9patocellulaire> , Consulté en aout 2021.
- **Thomas DB, Hall AB, Michel M.** 2011, Non-cirrhotic hepatocellular carcinoma in a young active duty male. *Mil Med* ;176(4):475–6.
- **Thomsen KL, Grønbaek H, et al.** 2014, La stéatohépatite non alcoolique expérimentale compromet l'uréogénèse, une fonction métabolique hépatique essentielle. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* ;307:G295-G301.
- **Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK.** 2014, La cirrhose du foie. *Lancet* ;383:1749-1761.
- **UMVF (Université Médicale Virtuelle Francophone),** Les substrats énergétiques [cours]. Disponible sur http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_7/site/html/1.html . Consulté le 01/02/2011.
- **UMVF (Université Médicale Virtuelle Francophone),** Utilisation des substrats énergétiques : Métabolisme postprandial du glucose [cours]. Disponible sur http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_7/site/html/cours.pdf . Consulté le 01/02/2011
- **UNIA (Université Angers),** Actualités sur les marqueurs non invasifs de la fibrose hépatique, 2011, Disponible sur <https://docplayer.fr/60801303-Actualites-sur-les-marqueurs-non-invasifs-de-la-fibrose-hepatique.html> .
- **Unif ; Unil ; Unib (Universités de Fribourg, Lausanne et Bern),** cours en ligne d'embryologie, module 19, système digestif. Suisse (En ligne). Disponible sur : <https://embryology.ch/en/organogenesis/digestion-tract/> . Consulté le 29/02/2016.
- **Unil (Université de Lausanne),** anatomie et physiologie, Centre de transplantation d'organes CHUV. Disponible sur : <https://www.chuv.ch/fr/transplantation/cto-home/patients-et-familles/foie/anatomie-et-physiologie>. Consulté le 02/09/2019.

- **Vallée D. ; Coilly A.**, 2016, Centre-hepato-biliaire, Disponible sur <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/cirrhose.html> .
- **VecteurMine**, 2020, Disponible sur <https://www.istockphoto.com/fr/vectoriel/illustration-de-vecteur-de-catabolisme-dh%C3%A8me-syst%C3%A8me-de-r%C3%A9action-chimique-gm1197051922-341636505> , Consulté le 02/01/2020.
- **VectorMine**, Gluconéogenèse GNG voie métabolique pour la génération de glucose diagramme d'esquisse - Illustration libre de droits. Disponible sur <https://www.istockphoto.com/fr/vectoriel/glucon%C3%A9ogen%C3%A8se-gng-voie-m%C3%A9tabolique-pour-la-g%C3%A9n%C3%A9ration-de-glucose-diagramme-gm1355413919-429908719> . Consulté le 25/11/2021.
- **Vilstrup H.** 1980, Synthèse de l'urée après stimulation avec des acides aminés : relation avec la fonction hépatique;21:990-995.
- **Vinel J-P. ; Péron J-M. ; Bureau C.** ; 2008, Chapitre 17 : Causes des cirrhoses de l'adulte, *In* : Hépto-gastro-entérologie, Elsevier Masson SAS, Paris, 57-60.
- **Vitale A., Burra P., Frigo AC, et al.** 2015, Bénéfice de survie de la résection hépatique pour les patients atteints de carcinome hépatocellulaire à différents stades du cancer du foie de la clinique de Barcelone : une étude multicentrique. *J Hépatol*; 62 (3):617–624.
- **Volk M. ; Tocco RS. ; Bazick J. et al.**, 2012, « Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis », *Gastroenterology*,107(2), 247-252.
- **Wilson W.**, 2008, Le foie – un organe extraordinaire, *The Inside Tract*, N°166, 200-209.
- **Ychou M, Rougier P, Bidart JM, et al.** 1989, [The value of tumor markers in digestive oncology]. *Ann Chir* ; 43 : 517-23.
- **Yip TC, Chan HL, Tse YK, et al.** 2018, L'amélioration du score MELD pendant le traitement réduit la mortalité et les événements hépatiques chez les patients atteints de cirrhose liée à l'hépatite B. *Am J Gastroenterol* ;113:1629-1638.
- **Yoneyama K, Taniguchi H, Kiuchi Y, et al.** 2004, Indice pronostique de la cirrhose du foie avec ascite avec et sans carcinome hépatocellulaire. *Scand J Gastroenterol* ;12:1272-9.
- **Younossi ZM, Stepanova M, Younossi Y, et al.** 2020, Épidémiologie des maladies chroniques du foie aux États-Unis au cours des trois dernières décennies. 69:564-568.
- **Yu L-X. ; Yan H-X. ; Liu Q. et al.**, 2010, Endotoxin accumulation prevents carcinogen-induced apoptosis and promotes liver tumorigenesis in rodents. *Hepatology*, 52(4), 1322–1333.
- **Zinsou**, 2005, Métabolisme de l'azote et de l'ammoniac [Internet]. Cours présenté à : Université des Antilles. Disponible sur : <http://calamar.univ-ag.fr/deugsv/Documents/Cours/BiochZinsou/%20Azote.pdf> , Consulté le 23/05/2005.

Références bibliographiques

- **Zucman-Rossi J. ; S. Benhamouche ; C. Godard *et al.***, 2007, Differential effects of inactivated Axin1 and activated beta-catenin mutations in human hepatocellular carcinomas. *Oncogene*. 26, 774-80.
- **Zucman-Rossi J. ; Villanueva A. ; Nault J-C. ; Llovet J-M.**, 2015, Genetic landscape and biomarkers of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 149(5), 1226–1239.
- **Zucman-Rossi J.**, 2010, Molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*, N°42, 235-41.

Résumé

Le carcinome hépatocellulaire est une affection qui survient presque universellement chez les personnes atteintes d'une maladie hépatique sous-jacente et se prête donc à la surveillance.

Le but de cette recherche était de déterminer les différents aspects épidémiologiques, cliniques et sérologiques de la cirrhose et du CHC sur foie cirrhotique.

L'étude de nos 16 patients a été menée dans le CHU de Mostaganem en concordance avec le centre d'oncologie de Mazagan, en prenant en compte l'analyse des dosages biochimiques et des marqueurs tumoraux en laboratoire et les différentes anomalies cliniques des patients à travers les consultations des médecins spécialistes et des fiches médicales de chaque patient en étudiant ainsi les aspects morphologiques du foie par la ponction biopsie hépatique.

Les résultats obtenus ont révélé en premier lieu une prévalence significative qui confirme la gravité de la décompensation hépatique liée à la présence d'insuffisance hépatique dont ictère (50%), encéphalopathie hépatique (18,25%) et à l'hypertension portale où les aspects pathologiques fréquents étaient l'ascite (81,25%) et les varices œsophagiennes (56,25%). En second lieu, ces derniers ont permis l'évaluation des dommages du foie en mesurant le degré de la sévérité d'une cirrhose par le score de Child Pugh stade C (63%) et stade B (37%), ainsi en procédant à une PBH comme étude histologique afin de déterminer la taille des nodules et des masses hépatiques. En dernier lieu, les résultats ont dévoilé une élévation modérée des transaminases, gamma GT, phosphatase alcaline, urée, bilirubine totale, CRP, plaquettes et une baisse de TP, d'albumine et de créatinine. Enfin, une augmentation de tous les marqueurs tumoraux chez les patients cancéreux a été observée.

On conclue que l'hypertension portale et l'apparition du liquide d'ascite sont des signes révélateurs d'une cirrhose qui peut se développer en CHC, ceci se manifestant par l'apparition de multiples nodules péritonéaux et des masses hépatiques.

Mots clés : Carcinome hépatocellulaire, cirrhose, hypertension portale, ascite, varices œsophagiennes, transaminases, nodules péritonéaux.

Abstract

Hepatocellular carcinoma is a condition that occurs almost universally in people with underlying liver disease and is therefore amenable to surveillance.

The goal of this research was to determine the different epidemiological, clinical and serological aspects of cirrhosis and cirrhotic liver CHC.

The study of our 16 patients was carried out in the University Hospital to Mostaganem in agreement with the Mazagran Oncology Center, taking into account the analysis of biochemical assays and tumor markers in the laboratory and the various clinical abnormalities of the patients through the consultations of specialist doctors and the medical records of each patient, thus studying the morphological aspects of the liver by liver biopsy puncture.

The results obtained first revealed a significant prevalence which confirms the severity of hepatic decompensation linked to the presence of hepatic insufficiency including jaundice (50%), hepatic encephalopathy (18.25%) and portal hypertension where the common pathological aspects were ascites (81.25%) and esophageal varices (56.25%). Second, the latter allowed the assessment of liver damage by measuring the degree of severity of cirrhosis by the Child Pugh stage C score (63%) and stage B score (37%), and by performing a PBH as a histological study to determine the size of the nodules and liver masses. Finally, the results revealed a moderate increase in transaminases, gamma GT, alkaline phosphatase, urea, total bilirubin, CRP, platelets and a decrease in TP, albumin and creatinine. Finally, an increase in all tumor markers in cancer patients was observed.

It is concluded that portal hypertension and the appearance of ascites fluid are indicative of cirrhosis that can develop in CHC, manifested by the appearance of multiple peritoneal nodules and liver masses.

Key words: Hepatocellular carcinoma, cirrhosis, portal hypertension, ascites, esophageal varices, transaminases, peritoneal nodules.

المخلص

السرطان الكبدي هو حالة تصيب الناس عموماً تُؤثر بها بأمراض الكبد الكامنة، وهو بالتالي يُابل للمرابفة.

وكان الهدف من هذا البحث هو تحديد الجوانب الوبائية والإكلينيكية والسريرية المخلفة لتلويف الكبد.

وأجريت الدراسة على المرضى السنة عشر ني مسشنى الجامعي بمسغنام بالبناق مع مركز الأورام بمزغان، وأخذت ني العبار نحلل المواد الكيمائية الحوية وعالمات الورم ني المخبر، ومختلف الشوهات السريرية للمرضى من خلال اسنشرات الأطباء المخصصين والسجلات الطبية لكل مريض، وبالتالى دراسة الجوانب المورنولوجية للكبد عن طريق نؤب خزعة الكبد.

وكشنت النتائج الني تم الحصول عليها ني البداية عن انتشار ملحوظ يؤكد شدة البنك الكبدى المرتبط بوجود نؤص كبدى، بما ني ذلك البرزان (50 ني المائة)، واعتلال الدماغ الكبدى (18.25 ني المائة)، وارتناع ضغط بوابة الدم حيث كانت الجوانب المرضية الشائعة هي الأسدفة (81.25 ني المائة)، ونارسات المريء (56.25 ني المائة). نأزوا، سمح هذا الأخر ببؤييم ضرر الكبد من خلال نؤاس درجة خطورة تلويف الكبد ونؤا لدرجة نحل الأطنال (63% ودرجة المرحلة ب) (37%)، ومن خلال إجراء دراسة نؤب خزعة الكبد-PBH- (كدراسة نسوية لتحديد حجم النؤبات والكفل الكبدية).

وأخبراً، كشنت النتائج عن زيادة معتلة ني البرانسامزان، والغام GT، والنوسناناز النؤوي، والنورنا، ومجموع البيلوروبين، ومادة بروتين سي النفاعلي-CRP، والصنجات، وانخناض ني كميّة البروثرومبين-TP، والألبومين والكربونون. وأخبراً لوحظت زيادة ني جميع عالمات الورم لدى مرضى السرطان.

ويخلص النؤبر إلى أن ارتناع ضغط المزانذ وظهور السوائل الصدرية يؤديان إلى تلويف الكبد الذي يمكن أن يتطور ني سرطان الكبد الأولي-CHC، ويؤجلى ذلك ني ظهور عؤيدات صنراوية متعددة وكفل كبد.

الكلمات المفتاحية: سرطان الخالبا الكبدية، تلويف الكبد، ارتناع ضغط الدم مزفا، النهاب الجلد، وردبات المريء، نأقات الألمين، العؤيدات الصنراوية.