
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE MINISTERE
DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université'Aïn-TémouchentBelhadjBouchaib –UATBB-

Faculté des sciences et de la technologie

Département des sciences de la nature et de la vie



Projet de Fin d'Etudes

Pour l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Science Biologique

Spécialité : Biochimie

Par :

M^{elle} MADANI Loubna

M^{me} BEN SALAH Dounia

M^{me} BELGHERRAS Fatéma

Contribution à l'étude des Cancers du foie induit par l'hépatite B

Devant le jury composé de :

Président : Mr. ZIANE. M

« MCA » U.B.B.A.T

Examinatrice : Mme. CHIBANI. H

« MCB » U.B.B.A.T

Encadrant : Mme. TAHARI FZ

« MCB » U.B.B.A.T

Année Universitaire 2021/2022

Dédicace

. . «Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux»

Je dédie cette Thèse ...

A mon très cher père Bouziane

A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude. Tu as rempli ton devoir envers tes enfants, tu nous as mis dans le droit chemin. Tu nous as appris la simplicité, la politesse, le respect des autres et l'honnêteté. Tu nous as offert les plus belles chances dans la vie dont celle d'étudier, Nous sommes fiers de toi. Reçoit à ton tour le témoignage de notre respect et de notre reconnaissance infinis. Que Dieu te garde longtemps parmi nous.

A la mémoire de ma mère Fatna

Je ne saurais exprimer mon grand chagrin en votre absence, aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de mon amour et de mon attachement. Que ce travail soit une prière pour le repos de votre âme.

A mes très chères

Frère Souhile

Ma sœurs Asma et son mari Walid

Je ne cesserai de porter beaucoup d'amour et de respect pour vous. Je tiens à vous remercier pour votre soutien et l'amour que vous m'avez apporté. Que mon amour soit à la hauteur du votre.

A ma chère tante Zakia et ses filles Sheila et Nadia

Mon oncle Sid Ahmed et sa femme Touria

Ce travail et aussi le fruit de vos encouragements et de vos bénédictions

A ma meilleur amie Yousra

Merci beaucoup pour ce grand amour d'amitié et de fraternité

A tous mes collègues de la promotion de 2017-2022

A mon cher trinôme Dounia et Fatéma

Merci beaucoup pour votre aide et vous avez pleinement confiance a moi

À tous ceux qui nous ont encouragés et aidés de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.

loubna

Dédicace

J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail << **Allah**>>

A mon cher père BOUCIF

Toute l'encre du monde ne pourrait suffire pour exprimer mes sentiments envers un être très cher. Vous avez toujours été mon école de patience, de confiance et surtout d'espoir et d'amour. Ce travail est le résultat de l'esprit de sacrifice dont vous avez fait preuve, de l'encouragement et le soutien que vous ne cessez de manifester, j'espère que vous y trouverez les fruits de votre semence et le témoignage de ma grande fierté de vous avoir comme père. En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé et bonheur J'implore Dieu, tout puissant, de vous accorder une bonne santé, une longue vie et beaucoup de bonheur.

A ma chère mère RAFIKA

Aucune dédicace très chère maman, Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta Bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices. Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et Bonheur.

A mon mari ADIL

Pour l'amour et l'affection qui nous unissent. Je ne saurais exprimer ma profonde reconnaissance pour le soutien continu dont tu as toujours fait preuve. Tu m'as toujours encouragé, incité à faire de mon mieux, ton soutien m'a permis de réaliser le rêve tant attendu. Je te dédie ce travail avec mes vœux de réussite, de prospérité et de bonheur. Je prie Dieu le tout puissant de préserver notre attachement mutuel, et d'exaucer tous nos rêves

A mon très cher frère Mohamed et ma sœur Raouida Je vous souhaite une bonne continuation dans votre vie.

A mon petit enfant Iyed

Aucune dédicace, ne peut valoir pour exprimer toute ma tendresse et mon affection vis-à-vis de LUI, mon fils car le fait de savoir qu'il est là me donne davantage le courage et la volonté de mener à bien mes travaux. Puisse le bon DIEU daigne le faire grandir dans la sagesse, la bonne santé et l'intelligence nécessaire.

A MES BEAUX PARENTS

Dali Youcef Zouhir et sa femme Djamila et leurs fils kawter, Taha, Ilyes, Rajaa et Samir et son enfant Vous m'avez accueilli les bras ouverts. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect et mon estime envers vous. Pour vos conseils et votre soutien moral. J'implore dieu qu'il vous apporte bonheur et santé.

A TOUTE LA FAMILLE Que ce travail soit pour vous un témoignage de mon respect et de mon affection

A Mon trinôme loubna et ma tante fatima pour leur amitié et leur patience Et à tous ceux que j'aime et qui m'aiment

Dounia

Dédicace

À l'aide d'Allah, le tout puissant, j'ai pu réaliser ce modeste travail que

Je dédie :

Au plus cher que j'ai dans l'existence

Ma mère cet ange de tendresse et de générosité, pardonne-moi chaque minute de souffrance que je t'ai causée durant ce dur labeur ; je t'aime très fort chère ange.

Cher père qu'est toujours à mes côtés près de moi pendant mes moments de faiblesse celui qui a toujours sur le réconforter et me consoler sans montrer les moindres sentiments.

A MON MARI qui m'aide a complété mes études après une absence de 23ans, Que dieu tout puissant nous garde toujours ensemble.

A mes enfants Ibrahim El Khalil, Meriem Razika, Lina Wissal et Med Abderrahmane qui m'a encouragé et m'aidée.

A mes chers :

Frères Mohamed, Rachid et Abdelkader

Sœurs Fadila, Naima, Houria et Fatiha

*Une dédicace spéciale à la tendresse d'une amie du cœur et mon collègue **Salima**, merci beaucoup pour ce grand amour d'amitié et de fraternité.*

A mes collègues de travail (centre de transition CWTF, labo central), merci beaucoup pour votre aide.

A tous les étudiants de ma promotion de 2eme année master.

A mon cher trinôme Dounia et Loubna, merci pour votre confiance.

Pour toutes les personnes qui seront heureuses de ce succès

Fatéma

Remerciements

Avant tout, nous tenons à remercier Dieu le tout puissant qui nous a donné la santé, la volonté, le courage et la patience pour réaliser ce travail.

*Aussi nous adressons nos remerciements à notre promotrice **Mlle TAHARI. F** pour l'honneur qu'elle nous a accordé d'accepter de nous encadrer et pour sa collaboration à la réalisation de notre travail.*

*Nous tenons à remercier très particulièrement à **Mr. ZIANE. M**, qui nous a fait un grand honneur en présidant ce jury.*

*Nous souhaitons exprimer notre gratitude à **Mme. CHIBANI. H**, d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

A tous les enseignants, les responsables de notre département.

Un grand merci à toute personne ayant contribué à l'accomplissement de ce modeste travail.

Loubna, Dounia & Fatéma

SOMMAIRE

SOMMAIRE :

- ❖ Dédicace
- ❖ Remerciement
- ❖ Résumé
- ❖ Liste des abréviations
- ❖ Liste des figures
- ❖ Liste des tableaux

Chapitre I : revue bibliographique

Introduction.....	1
1. Foie normal.....	3
1.1. Anatomie du foie	3
1.2. Physiologie du foie	4
1.2.1. Stockage	4
1.2.2. Épuration.....	4
1.2.3. Synthèse.....	5
2. Foie pathologique.....	5
2.1. Tumeurs du foie	5
2.1.1. Tumeurs bénignes.....	5
2.1.2. Tumeurs malignes.....	6
2.1.2.1. Carcinome hépatocellulaire (CHC)	6
2.1.2.2. Cholangiocarcinome intrahépatique	6
2.1.2.3. Tumeurs primitives rares du foie	6
2.1.2.4. Métastases hépatiques	6
2.2. Classification de cancer du foie	6
2.2.1. Classification TNM et stade Pronostique	7
2.2.2. Classification de Child-Pugh	8
2.2.3. Classification Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).....	9
2.3. Facteurs de risque	10

2.3.1. Infection au virus de l'hépatite B ou C	10
2.3.2. Cirrhose du foie	10
2.3.3. Alcool	11
2.3.4. Tabac	11
2.3.5. Troubles métaboliques	11
2.3.6. Stéatohépatite non alcoolique (NASH)	11
2.3.7. Excès de poids	12
2.3.8. Contact avec l'aflatoxine	12
2.3.9. Contact avec des produits chimiques au travail	12
2.3.10. Diabète de type 2	12
2.4. Épidémiologie	13
2.5. Dépistage	14
2.6. Diagnostic	15
2.7. Moyen thérapeutique	16
2.7.1. Interventions chirurgicales	17
2.7.1.1. Résection ou hépatectomie partielle	18
2.7.1.2. Renforcement de la partie saine du foie	18
2.7.2. Transplantation hépatique	18
2.7.3. Ablation suivant des méthodes invasives	18
2.7.3.1. Thermoablation par radiofréquence	19
2.7.3.2. Injection percutanée d'éthanol	19
2.7.4. Embolisation	19
2.7.4.1. Chimioembolisation	20
2.7.4.2. Radioembolisation	21
2.7.5. Traitements médicamenteux	21
2.7.5.1. Chimiothérapie	21

2.7.5.2. Thérapies ciblées	21
2.7.5.2.1. Inhibiteurs de l'angiogenèse	22
2.7.5.2.2. Inhibiteurs de la tyrosine kinase	22
2.7.5.2.3. Immunothérapie	23
2.7.6. Radiothérapie	23
3. Virus de l'hépatite B (VHB)	23
3.1. Structure virale	23
3.1.1. Régions S	25
3.1.2. Régions Core	25
3.1.3. Régions P	25
3.2. Cycle de réplication du VHB	25
3.3. Infection par le virus de l'hépatite B	26
3.3.1. Modes de transmission du virus	26
3.3.2. Évolution clinique de l'hépatite	27
3.3.2.1. Infection aiguë	27
3.3.2.2. Infection chronique	28
3.4. Mécanismes moléculaires de l'hépatocarcinogénèse induite par le VHB.....	28
3.4.1. Mécanismes indirects	29
3.4.2 Mécanismes directs	30
 Chapitre II : Matériel et méthode 	
1. Matériel et méthodes	33

Chapitre III : Résultats et discussions

1. Données épidémiologiques	37
1.1. Âge	37
1.2. Sexe	38
1.3. Facteurs de risque	39
2. Signes révélateurs	40
3. Donnée biologique	41
3.1. Paramètres biochimiques	41
3.1.1. Albumine (ALB)	41
3.1.2. Alanine aminotransférase (ALAT)	42
3.1.3. Aspartate aminotransférase (ASAT).....	43
3.1.4. Bilirubine totale	44
3.2. Alpha- fœtprotéine (AFP)	45
3.3. HBeAg	46
Conclusion	49
Références bibliographiques	51

RÉSUMÉ

Résumé

Le cancer du foie est le 6^{ème} cancer le plus fréquent et le 2^{ème} plus meurtrier dans le monde (**Ferlay et al., 2015**). Malgré les progrès thérapeutiques, le cancer reste grave avec de lourdes séquelles tant physiques que psychiatriques (**Abid, 2004**).

L'objectif de notre étude bibliographique synthétisée à partir de quatre travaux de recherche scientifique réalisés sur le cancer du foie lié à l'hépatite B consiste à décrire les caractéristiques sociodémographiques, rechercher les principaux facteurs de risque et évaluer les paramètres biochimiques des patients atteints de cancer du foie lié à l'hépatite B dans les quatre séries de cas.

Selon **Fazal et al. (2021)** les patients bangladais hommes sont les plus touchés par le cancer du foie lié à l'hépatite B avec 74,36% (29 cas) et avec 80,49% (66 cas) selon **Sun et al. (2021)**. Les caractéristiques sociodémographiques des séries de cas nous ont permis de constater que l'âge moyen des patientes était de 51 ans pour les patients pris en charge par **Fazal et al. (2021)** avec des extrémités allant de 22 et 75 ans. Par ailleurs **Sun et al. (2021)** ont noté que l'âge moyen des cas est de 52,4 ans.

Les facteurs de risque que nous avons répertorié à partir des séries de cas **Chassagne (2017)** nous a permis de noter que la cirrhose constitue le facteur de risque le plus important avec un pourcentage de 37,50% . L'ascite (66,5%), la douleur abdominale (51,40%) et l'ictère (50%) sont les symptômes et les signes qui apparaissent à un grand pourcentage (**Chassagne, 2017**).

Les transaminases ont été déterminées par **Wan et al. (2021)**, ils ont conclu qu'ALAT est de 34,18 U/L et ASAT est de 48,3 U/L chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC). La concentration de l'alpha-fœtprotéine (AFP) est de 82,2 ng/ml chez les patients atteints de CHC.

Mots clés :

Le cancer du foie, caractéristiques sociodémographiques, facteurs de risque, Les transaminases, l'alpha-fœtprotéine.

Abstract

Liver cancer is the 6th most common cancer and the 2nd deadliest in the world (Ferlay et al., 2015). Despite therapeutic progress, cancer remains serious with heavy sequelae both physical and psychiatric (Abid, 2004).

The objective of our bibliographic study synthesized from four scientific research works carried out on hepatitis B-related liver cancer consists in describing the socio-demographic characteristics, researching the main risk factors and evaluating the biochemical parameters of patients with hepatitis B. Hepatitis B-related liver cancer in all four case series.

According to Fazal et al. (2021) male Bangladeshi patients are the most affected by hepatitis B-related liver cancer with 74.36% (29 cases) and with 80.49% (66 cases) according to Sun et al. (2021). The socio-demographic characteristics of the case series enabled us to observe that the average age of the patients was 51 years for the patients treated by Fazal et al. (2021) with ends ranging from 22 to 75 years. Furthermore, Sun et al. (2021) noted that the average age of cases is 52.4 years.

The risk factors that we have listed from the Chassagne case series (2017) have allowed us to note that cirrhosis is the most important risk factor with a percentage of 37.50%. Ascites (66.5%), abdominal pain (51.40%) and jaundice (50%) are the symptoms and signs that appear in a large percentage (Chassagne, 2017).

Transaminases were determined by Wan et al. (2021), they concluded that ALT is 34.18 U/L and AST is 48.3 U/L in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). The concentration of alpha-fet protein (AFP) is 82.2 ng/ml in patients with HCC.

Keywords :

Liver cancer, sociodemographic characteristics, risk factors, Transaminases, alpha-fetprotein.

المخلص

سرطان الكبد هو سادس أكثر أنواع السرطانات شيوعًا والثاني الأكثر فتكًا في العالم (فبرلاي وآخرون ، 2015). على الرغم من التقدم العلاجي ، إلا أن السرطان لا يزال خطيرًا مع مضاعفات ثقيلة جسدية ونفسية (عابد ، 2004).

يتمثل الهدف من دراستنا البيليوغرافية التي تم تجميعها من أربعة أعمال بحثية علمية أجريت على سرطان الكبد المرتبط بالتهاب الكبد B في وصف الخصائص الاجتماعية والديموغرافية ، والبحث في عوامل الخطر الرئيسية وتقييم المعايير الكيميائية الحيوية للمرضى المصابين بالتهاب الكبد B. سرطان الكبد في كل سلسلة الحالات الأربع.

وفقًا لـ (Fazal et al. (2021) المرضى البنغلاديشيون الذكور هم الأكثر تضررًا من سرطان الكبد المرتبط بالتهاب الكبد B بنسبة 74.36% (29 حالة) و 80.49% (66 حالة) وفقًا لـ (Sun et al. (2021). مكنتنا الخصائص الاجتماعية والديموغرافية لسلسلة الحالات من ملاحظة أن متوسط عمر المرضى كان 51 عامًا للمرضى الذين عولجوا من قبل فضل وآخرون. (2021) بنهايات تتراوح بين 22 و 75 سنة. علاوة على ذلك ، صن وآخرون. وأشار (2021) إلى أن متوسط عمر الحالات 52.4 سنة.

عوامل الخطر التي أدرجناها من سلسلة حالات (Chassagne (2017) سمحت لنا أن نلاحظ أن تليف الكبد هو أهم عامل خطر بنسبة 37.50%. الاستسقاء (66.5%) وآلام البطن (51.40%) واليرقان (50%) هي الأعراض والعلامات التي تظهر بنسبة كبيرة (Chassagne ، 2017).

تم تحديد Transaminases بواسطة (Wan et al. (2021) ، خلصوا إلى أن ALT هو U / L 34.18 و AST هو U / L 48.3 في مرضى سرطان الخلايا الكبدية (HCC). تركيز بروتين ألفا قدم (AFP) هو 82.2 نانوغرام / مل في مرضى سرطان الكبد.

الكلمات الدالة :

سرطان الكبد ، الخصائص الاجتماعية الديموغرافية ، عوامل الخطر ، Transaminases ، بروتين ألفا قدم.

Liste des figures :

Figure 1.Anatomie du foie.

Figure 2.Estimation en 2012 du nombre de cas de cancer, tous âges et sexes confondus à l'échelon mondial

Figure 3. Estimation en 2012 du nombre de décès par cancer, tous âges et sexes confondus à l'échelon mondial

Figure 4.Taux d'incidence ajusté à l'âge de cas de cancer du foie chez les hommes. Estimation de l'année 2000

Figure 5.Algorithme de diagnostic du CHC

Figure 6.Résection chirurgicale

Figure 7. Chimioembolisation transartérielle.

Figure 8. Le virus de l'hépatite B (particule de « Dane »)

Figure 9.Le génome du VHB et les quatre gènes codants

Figure 10. Le cycle de la réplication du VHB

Figure 11. Hépatocarcinogénèse induite par le VHB

Figure 12. Mécanismes de clairance virale induite par les CTL

Figure 13. Fréquence des sites d'intégration de différents loci du génome VHB est présentée sous forme d'un histogramme bleu

Figure 1. Représentation graphique de l'âge moyen des patients atteints de cancer du foie lié à l'hépatite B.

Figure 2. Répartition des malades selon le sexe

Figure 3. Facteurs de risque de CHC

Figure 4. Représentation des taux d'albumine selon l'état de santé

Figure 5. Représentation des taux d'Alanine aminotransférase (ALAT) selon l'état de santé

Figure 6. Représentation des taux Aspartate aminotransférase (ASAT) selon l'état de santé

Figure 7. Représentation des taux bilirubine totale (TBIL) selon l'état de santé

Figure 8. Représentation des taux d'Alpha-foetoprotéine (AFP) selon l'état de santé

Figure 9. Détection de HBeAg chez les patients atteints de CHC lié à l'hépatite B.

Figure 10. Répartition des patients en fonction des signes révélateurs

Liste des tableaux :

Tableau 1. Classification TNM du cancer du foie

Tableau 2. Stades fondés sur le système TNM.....

Liste des Abréviations:

ADNccc : covalently closed circular DNA

AgHBc : noyau nucléocapside

AgHBs : l'antigène de surface

ARNpg : ARN prégénomique

AFP : alphafoetoprotéine

ALAT : L'alanine aminotransférase

ALB : Albumine

ASAT : Aspartate aminotransférase

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer

Bili-IRM : cholangiographie par résonance magnétique

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CTL : lymphocytes T-cytotoxique

CT= Tomodensitométrie

HBc : protéines core

IRM : imagerie par résonance magnétique

IST : infections sexuellement transmissibles

MDCT= Tomodensitomètre multidétecteur

MRI= Image par Résonance Magnétique

MMPs : production des métalloprotéases matricielles

NAFLD : maladie du foie gras non alcoolique

NASH : stéatohépatite non alcoolique

ORFs : open reading frame

RE : réticulum endoplasmique

SGOT : sérum glutamo-oxalacétique transaminase

SGPT : alanine aminotransférase

TACE : chimioembolisation transartérielle

TAE : embolisation transartérielle

TERT : gene

Th : lymphocytes T-helper

TNM : « T » qui indique la taille de la tumeur et l'invasion des tissus environnants.

« N » qui indique la présence de cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques.

« M » qui indique la présence ou l'absence de métastase(s), ou propagation du cancer à d'autres organes du corps.

TQ : temps de Quick

US : ultrasonographie

PVC : polychlorure de vinyle

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

INTRODUCTION

Introduction

Le terme cancer ou tumeur maligne regroupe une famille de maladies impliquant une prolifération anarchique de cellules transformées au sein d'un tissu de l'organisme. Cependant toutes les tumeurs ne sont pas cancéreuses, c'est le cas des tumeurs bénignes. En effet, à l'inverse des tumeurs malignes, elles n'envahissent pas les autres tissus ou organes sains de l'organisme. Le cancer existe en plus de 100 types. Ces cellules anormales possèdent un potentiel d'invasion et de métastase conduisant éventuellement à une propagation incontrôlée dans d'autres parties du corps (**Cooper, 2000**).

Le cancer du foie prend naissance dans les cellules du foie. La tumeur cancéreuse est un groupe de cellules cancéreuses qui peuvent envahir les tissus voisins et les détruire. La tumeur peut également se propager à d'autres parties du corps. Quand le cancer apparaît d'abord dans les cellules du foie, il est appelé cancer primitif du foie (**Bartlett et al., 2008**).

L'hépatite virale est une maladie infectieuse, contagieuse due à un virus hépatotrope, elle est extrêmement répandue. Elle donne lieu le plus souvent à une affection bénigne, guérissent spontanément, sans séquelle. Dans une faible proportion des cas, mais ce représente finalement un assez grand nombre des malades, sans évolution, de façon imprévisible, se fait sur le monde grave ou prolongé, mettant alors en jeu le pronostic vital (**Baadi, 2016**).

L'objectif de notre étude bibliographique synthétisée à partir de quatre travaux de recherche scientifique réalisés sur le cancer du foie lié à l'hépatite B consiste à décrire les caractéristiques sociodémographiques, rechercher les principaux facteurs de risque et évaluer les paramètres biochimiques des patients atteints de cancer du foie lié à l'hépatite B dans les quatre séries de cas.

Ce manuscrit est reparti en trois principales parties, la première s'agit d'une synthèse bibliographique, la seconde partie décrit le matériel utilisé ainsi que les méthodes suivies par les quatre chercheurs pour déterminer les paramètres épidémiologiques et pathologiques des patientes, Quant à la dernière section, elle est consacrée aux résultats antécédents. À la fin du manuscrit une conclusion générale qui résume les résultats publiés dans les quatre œuvres scientifiques.

CHAPITRE I:
REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE

1. Foie normal

Le foie est un organe essentiel du corps puisqu'il traite l'élimination des toxines de tout l'organisme. Lorsqu'il est sain, il constitue une véritable petite usine de transformation chimique, qui préserve le corps en le purifiant et protège le système immunitaire du risque de surcharges (**Lukas, 2013**). En favorisant son bon fonctionnement par un régime de vie approprié, nous pouvons atténuer ou guérir de nombreux troubles de santé reliés à cet organe : fatigue chronique, manque d'entrain, surpoids, dépression nerveuse, problèmes due à l'abus d'alcool, maladies de la peau (**Lukas, 2013**)

1.1. Anatomie du foie

Le foie représente la glande la plus volumineuse de tout l'organisme, il pèse environ 1500g chez l'adulte, il est de couleur rouge brune, de consistance assez ferme, cependant il reste très friable. Le foie se situe dans la loge sous phrénique droite de la cavité abdominale, limité par le diaphragme en haut et en dehors, le colon transverse et le méso colon transverse en bas, La région cœliaque en dedans (**Klotz et al., 2000**).

C'est un Organe très malléable, il se moule sur les parois de l'abdomen et les viscères voisins ; ces éléments sont en grande partie responsables de sa morphologie externe (**Castaing et Veilhan , 2006**).

Il est entouré partiellement de péritoine et enveloppé d'une capsule fibreuse, la capsule de Glisson, qui se creuse en sillons délimitant quatre lobes et qui s'invagine (figure 1), sur sa face inférieure, pour former le hile hépatique ; c'est au niveau du hile, que pénètrent et sortent les vaisseaux sanguins et les nerfs, et que sortent les vaisseaux lymphatiques et les canaux biliaires (figure 1) (**Castaing et Veilhan , 2006**).

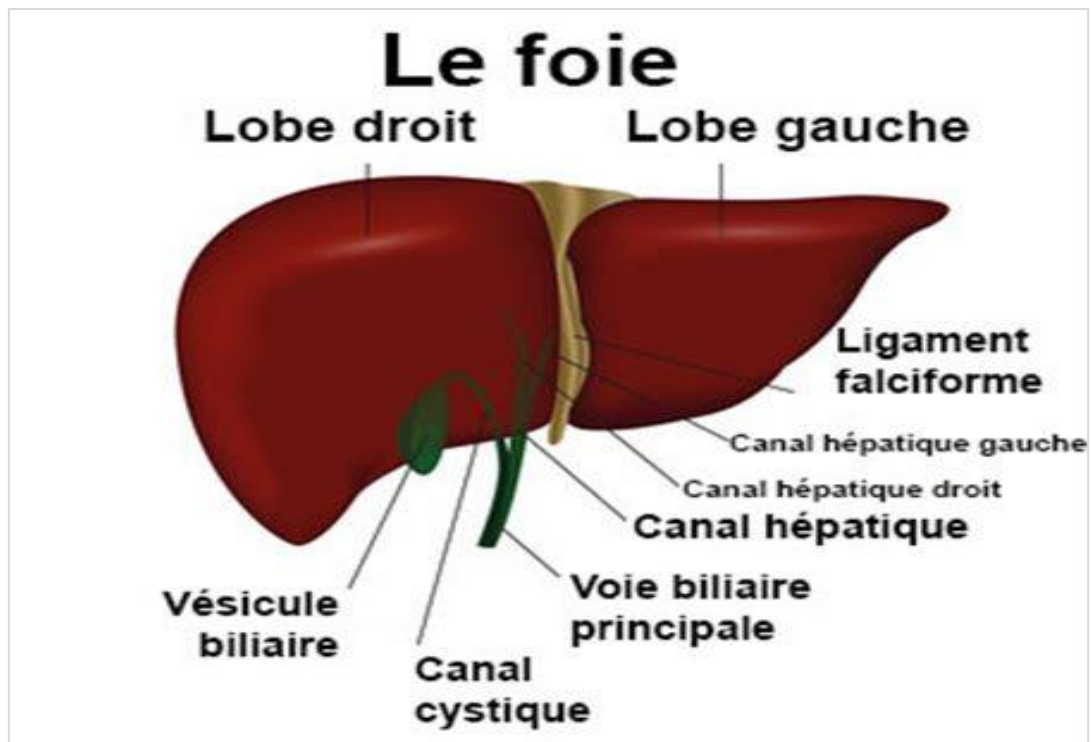


Figure 1. Anatomie du foie (Pageaux, 2012).

1.2. Physiologie du foie

Le foie possède trois principales fonctions.

1.2.1. Stockage

Le foie reçoit une grande partie du sang provenant directement du système digestif. Il est capable de stocker les nutriments apportés par la digestion et de les transformer en molécules plus complexes. Il participe au métabolisme des glucides et des lipides. Il peut donc transformer les glucides en glycogène et le stocker, pour finalement libérer progressivement du glucose dans le sang, en fonction des besoins de l'organisme. Il est le seul organe à la fois hypoglycémiant et hyperglycémiant. Les acides gras aussi sont transformés en molécules lipidiques complexes (triglycérides) afin de les stocker dans les adipocytes (cellules graisseuses). Il synthétise ou dégrade le cholestérol qui est un précurseur d'hormone et participe à la construction des membranes des cellules. Le foie est aussi capable de stocker des vitamines (Rekhoum et Sana, 2015).

1.2.2. Épuration

Le foie est également l'usine de recyclage de l'organisme, il est en charge de détoxifier le corps, en décomposant les substances toxiques (l'alcool, les drogues et les médicaments), et en

les rejetant dans l'intestin par la bile, ce dernier les retourne dans le sang afin qu'elles soient filtrées par les reins et éliminées par l'urine (**Rekhoun et Sana, 2015 ; Wendkiéta isidore, 2017**).

1.2.3. Synthèse

Le foie synthétise la bile. Celle-ci est transportée via des canaux biliaires vers la vésicule biliaire, où elle est stockée. La couleur jaune de la bile provient de la bilirubine qui est un produit de dégradation des globules rouges. C'est son relargage dans les selles qui leur donne leur couleur. Le foie synthétise aussi de nombreuses protéines impliquées notamment dans la coagulation du sang (fibrinogène) (**Rekhoun et Sana, 2015**).

2. Foie pathologique

2.1. Tumeurs du foie

Le foie peut être affecté de tumeurs bénignes ou malignes, chacune ayant une origine et une évolution particulière qui nécessite ou non une intervention (**Bulliard, 2019**).

2.1.1. Tumeurs bénignes

Une tumeur bénigne du foie ne s'étend pas au-delà de cet organe. Elle ne forme pas de métastases. Elle ne provoque en général pas de symptôme. Différentes sortes de modifications cellulaires bénignes peuvent affecter le foie. Voici les plus courantes:

- * **Hémangiome** qui est un conglomérat de vaisseaux sanguins qui est de loin la plus fréquente des tumeurs bénignes du foie.
- * **Hyperplasie nodulaire focale** qui est une tumeur formée de tissu cicatriciel.
- * **Adénome hépatocellulaire** qui est une tumeur glandulaire du foie qui peut devenir maligne.
- * **Cystadénome hépatique** qui peut devenir malin, surtout s'il est de grande taille.
- * **Kyste hépatique** qui est une cavité remplie de liquide.

Les tumeurs non cancéreuses du foie ne nécessitent en général pas de traitement à moins qu'elles n'occasionnent des troubles en raison de leur taille. Elles sont alors retirées par chirurgie.

Les adénomes hépatocellulaires doivent autant que possible être opérés, car ils présentent un risque élevé de dégénérer en tumeur maligne. Le terme adénome est un terme générique pour désigner des proliférations bénignes qui se développent aux dépens d'un tissu muqueux ou glandulaire. Les adénomes non traités peuvent parfois se rompre et provoquer une hémorragie interne susceptible de mettre la vie en danger (**Bulliard, 2019**).

2.1.2. Tumeurs malignes

Le cancer du foie désigne essentiellement une tumeur maligne qui prend naissance dans les cellules du foie, le carcinome hépatocellulaire, ou une tumeur plus rare des canaux biliaires à l'intérieur du foie, le cholangiocarcinome intrahépatique (Bulliard, 2019).

2.1.2.1. Carcinome hépatocellulaire (CHC)

Le carcinome hépatocellulaire est une tumeur maligne qui se forme à la suite de la dégénérescence des cellules hépatiques (hépatocytes) ou de cellules précurseurs de celles-ci (cellules souches hépatiques) qui se mettent à proliférer de manière anarchique. Chez la plupart des personnes touchées, il est associé à une cirrhose. À mesure que la maladie progresse, les cellules cancéreuses prennent la place du tissu hépatique sain et entravent son fonctionnement (Bulliard, 2019).

2.1.2.2. Cholangiocarcinome intrahépatique

Le cholangiocarcinome intrahépatique prend naissance dans les canaux biliaires situés à l'intérieur du foie. Les canaux biliaires acheminent la bile du foie à la première partie de l'intestin grêle, le duodénum, ou la stockent dans la vésicule biliaire. Le cancer peut aussi se développer dans les canaux biliaires à l'extérieur du foie. On parle alors de cholangiocarcinome extrahépatique (Bulliard, 2019).

2.1.2.3. Tumeurs primitives rares du foie

Des sarcomes des tissus mous, des tumeurs neuroendocrines et des lymphomes peuvent se développer dans le foie (Bulliard, 2019).

2.1.2.4. Métastases hépatiques

D'autres cancers peuvent former des métastases qui se propagent au foie. Dans ce cas, la tumeur qui se trouve dans le foie est composée de cellules de ce type de cancer. Le cancer du côlon en est un exemple (Bulliard, 2019).

2.2. Classification de cancer du foie

Le cancer du foie est classé en stades identifiés selon deux systèmes qui sont : la classification TNM et la classification *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC).

Étant donné que la plupart des cancers du foie se développent sur une cirrhose sous-jacente, il est nécessaire d'utiliser un système de classification des maladies du foie appelé Child-Pugh. En effet Les deux maladies (cancer et cirrhose) déterminent les options de traitement et les résultats attendus.

2.2.1. Classification TNM et stade Pronostique

La classification TNM classe les cancers selon les facteurs suivants (tableau 1) :

« T » qui indique la taille de la tumeur et l'invasion des tissus environnants.

« N » qui indique la présence de cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques.

« M » qui indique la présence ou l'absence de métastase(s), ou propagation du cancer à d'autres organes du corps.

Tableau 1. Classification TNM du cancer du foie (Palli-Science, 2022).

T= Tumeur	Description
T1	Tumeur solitaire sans invasion vasculaire
T2	Tumeur solitaire avec invasion vasculaire ou multiples tumeurs de moins de 5 centimètres
T3	Multiplés tumeurs de plus de 5 centimètres ou une tumeur impliquant une branche majeure des veines hépatiques ou portales
T4	Tumeurs qui envahissent directement les organes adjacents autres que la vésicule biliaire, ou Perforation du péritoine viscéral
N = Adénopathies	
N0	Pas d'atteinte des ganglions régionaux
N1	Atteinte des ganglions régionaux
M- Métastases	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastases à distance
Score de fibrose	
F0	Score de fibrose entre 0 et 4 (fibrose absente ou modérée)
F1	Score de fibrose entre 5 et 6 (fibrose sévère ou cirrhose)

Les stades fondés sur le système TNM sont décrits dans le tableau 2.

En stade I la tumeur est unique, n'a pas envahi les vaisseaux sanguins du foie et ne s'est pas disséminée non plus dans des ganglions lymphatiques ou d'autres parties du corps (Michiels, 2014).

En stade II soit la tumeur est unique et a envahi les vaisseaux sanguins du foie, Soit il existe plusieurs tumeurs dans le foie, mais aucune ne présente un diamètre supérieur à 5 cm et aucune

d'entre elles ne s'est propagée aux ganglions lymphatiques ou à d'autres parties du corps (**Michiels, 2014**).

Le stade III est divisé en trois sous-stades décrits ci-dessous. Dans tous les cas, les cellules tumorales ne se sont pas propagées aux ganglions lymphatiques ou à des organes situés au-delà (**Michiels, 2014**).

Le stade IIIA se caractérise par plusieurs tumeurs dans le foie et au moins l'une d'entre elles présente un diamètre supérieur à 5 cm.

Le stade IIIB est représenté par une tumeur qui envahi une branche de l'une des principales veines du foie.

Le stade IIIC se caractérise par une tumeur qui s'est propagée à un organe voisin (autre que la vésicule biliaire) ou à la membrane qui recouvre le foie (péritoine viscéral).

Dans le stade IV la tumeur s'est propagée aux ganglions lymphatiques ou à des organes se trouvant au-delà (**Michiels, 2014 ; Palli-Science, 2022**).

Tableau 2. Stades fondés sur le système TNM (**Palli-Science, 2022**).

T	N	M	Stade pronostique "anatomique"
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
Tout T	N1	M0	IIIC
Tout T	Tout N	M1	IV

2.2.2. Classification de Child-Pugh

Le score de Child-Pugh est une estimation du degré de fonctionnement du foie. On l'utilise pour déterminer s'il est possible de pratiquer une chirurgie en toute sécurité. Il s'agit d'un système de pointage qui mesure le degré d'atteinte ou d'insuffisance hépatique due à une cirrhose. La classification de Child-Pugh tient compte des facteurs suivants (on attribue entre 1 et 3 points à chaque facteur) (Cancer Institute; 2010):

- ✚ Présence d'une accumulation de liquide dans l'abdomen (ascite);

- ✚ Présence de symptômes d'une encéphalopathie hépatique (une affection qui survient lorsque le foie ne fonctionne pas correctement et que des déchets s'accumulent dans le sang);
- ✚ Taux de bilirubine;
- ✚ Taux d'albumine;
- ✚ Temps nécessaire à la coagulation du sang (appelé temps de Quick, TQ, ou temps de prothrombine, TP).

On additionne ensuite le nombre de points attribué à chaque catégorie pour obtenir le score de Child-Pugh (**Cancer Institute, 2010**) :

- ✚ A = 5 à 6 points
- ✚ B = 7 à 9 points
- ✚ C = 10 à 15 points

Un score de Child-Pugh élevé signifie qu'on ne devrait pas pratiquer une chirurgie parce qu'il serait risqué de le faire. Le pronostic des personnes qui ne peuvent pas subir de chirurgie est plus sombre que celui des personnes qui peuvent subir une chirurgie pour enlever le cancer du foie (**Cancer Institute, 2010**).

2.2.3. Classification Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)

BCLC définit 4 stades de cancer du foie, de A à D. Le BCLC est basé sur la taille et le nombre de tumeurs dans le foie, sur l'invasion des vaisseaux sanguins par la tumeur, sur la propagation du cancer hors du foie, sur la pression sanguine dans la veine alimentant le foie, sur le taux de bilirubine dans le sang, sur le score de Child-Pugh et sur l'indice de performance. La pression sanguine dans la veine alimentant le foie (appelée veine porte) peut être augmentée lorsque le sang ne passe plus facilement à travers le foie, en raison d'un changement de consistance. La bilirubine est une protéine qui est normalement évacuée par le foie dans la bile. Toutefois, lorsque le foie ne fonctionne plus parfaitement, on peut en voir dans le sang aussi. Le score de Child-Pugh tient compte de l'accumulation de liquide dans l'abdomen (ascite), du taux d'albumine et de bilirubine dans le sang, de la qualité de la coagulation du sang et de la présence d'une encéphalopathie. L'indice de performance évalue les capacités physiques des patients en donnant une note de 0, pour un patient pleinement actif, à 4 pour un patient complètement inactif en raison de sa maladie. Comme le système BCLC comprend de nombreux facteurs, il donne la meilleure prédiction quant au pronostic pour un patient qui souffre d'une cirrhose et

d'un cancer du foie, et s'avère être le moyen le plus utile pour la planification du traitement (Michiels, 2014).

2.3. Facteurs de risque

Certains comportements, substances ou états peuvent affecter le risque, ou la probabilité, d'avoir le cancer. Il y a des choses qui font augmenter le risque alors que d'autres le font diminuer. La plupart des cancers sont attribuables à de nombreux risques. Mais le cancer apparaît parfois chez des personnes qui ne présentent aucun risque.

La cirrhose du foie et l'infection au virus de l'hépatite B ou C sont les plus importants risques de cancer du foie. Le risque d'être atteint d'un cancer du foie augmente avec l'âge. Plus d'hommes que de femmes développent un cancer du foie. Le cancer du foie est plus fréquent dans les pays où les taux d'infection au virus de l'hépatite B et de l'hépatite C sont élevés. Certaines personnes atteintes de troubles génétiques particuliers présentent un risque plus élevé que la moyenne d'avoir un cancer du foie (Fong *et al.*, 2019).

2.3.1. Infection au virus de l'hépatite B ou C

Le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC) peuvent causer une inflammation du foie appelée hépatite. Le VHB peut se transmettre d'une personne à une autre par le sang ou un autre liquide corporel comme le sperme ou le liquide vaginal. Quant au VHC, il se transmet seulement par un contact avec du sang infecté. Une infection à l'un ou l'autre de ces virus accroît le risque de cancer du foie (I A, 2012).

2.3.2. Cirrhose du foie

Les personnes atteintes d'une cirrhose du foie risquent davantage d'avoir un cancer du foie. La cirrhose apparaît lorsque du tissu cicatriciel remplace le tissu sain du foie. Le tissu cicatriciel bloque la circulation du sang dans le foie, l'empêchant ainsi de fonctionner normalement. La cirrhose peut être causée par : une infection au virus de l'hépatite B ou C, une consommation de grandes quantités d'alcool pendant une période prolongée ainsi que des troubles métaboliques à l'origine de dommages au foie. Une infection au virus de l'hépatite conjuguée à la consommation d'alcool augmente grandement le risque de cirrhose et de cancer du foie (ACS, 2019).

2.3.3. Alcool

La consommation d'alcool accroît le risque de cirrhose, qui à son tour augmente le risque de cancer du foie. Plus la consommation d'alcool est élevée plus le risque de développer un cancer du foie augmente (**Wang et al., 2012**).

2.3.4. Tabac

Fumer du tabac accroît le risque de cancer du foie. Toutes les formes de tabac, dont la cigarette, le cigare et la pipe, font augmenter ce risque (**Wang et al., 2012**).

2.3.5. Troubles métaboliques

Les personnes atteintes de certaines affections génétiques qui nuisent au métabolisme risquent davantage d'avoir un cancer du foie. Ces affections peuvent engendrer une insuffisance hépatique ou une cirrhose du foie. L'hémochromatose (aussi appelée surcharge de fer) est un trouble qui fait que le corps entrepose une quantité de fer plus élevée que la normale. Cet excès de fer s'accumule dans divers tissus, en particulier dans le foie. Quand le foie emmagasine trop de fer et que l'affection n'est pas traitée, il peut subir des dommages. Les personnes atteintes d'une hémochromatose non traitée risquent davantage d'avoir un cancer du foie (**AICR, 2018**).

Les autres troubles métaboliques susceptibles d'accroître le risque de cancer du foie sont notamment ceux-ci : un déficit en alpha-1 antitrypsine, une porphyrie cutanée tardive et porphyrie aiguë intermittente, une tyrosinémie héréditaire et une glycogénose de types I et III (**AICR, 2018**).

2.3.6. Stéatohépatite non alcoolique (NASH)

La stéatohépatite non alcoolique (NASH) est une forme plus avancée de la maladie du foie gras non alcoolique (NAFLD). La NAFLD se caractérise par l'accumulation de cellules graisseuses dans le foie de personnes qui ne consomment que très peu d'alcool. Le principal facteur de risque de la NAFLD est l'obésité. La NASH est caractérisée par l'inflammation du tissu graisseux du foie, ce qui provoque la formation de tissu cicatriciel (cirrhose). La NAFLD en soi n'endommage pas le foie de façon significative et n'augmente pas le risque de cancer du foie. Mais la NASH peut finir par causer des dommages au foie et une cirrhose, ce qui accroît le risque de cancer du foie (**CRUK, 2019**).

2.3.7. Excès de poids

L'obésité et l'embonpoint augmentent le risque de cancer du foie. Cela peut être dû au fait qu'un excès de poids est susceptible d'accroître le risque de NASH et de cirrhose (CRUK, 2019).

2.3.8. Contact avec l'aflatoxine

L'aflatoxine est un type de toxine produite par des moisissures et des champignons et qu'on appelle mycotoxine. Elle peut contaminer différents aliments dont le maïs, le riz et le blé ainsi que les arachides, les fèves de soya et les graines de tournesol. On peut également l'observer dans des épices comme le gingembre et le piment de Cayenne, ainsi que dans des noix telles que les amandes, les noix de Grenoble et les pistaches. Les aflatoxines peuvent être un problème dans les pays où le climat est chaud et humide et les installations d'entreposage inadéquates. Les gens sont plus susceptibles d'entrer en contact avec des aflatoxines en Afrique et en Asie en raison du taux élevé de contamination des aliments, des grains entreposés, du sol et de l'eau (CRUK, 2019).

2.3.9. Contact avec des produits chimiques au travail

Le chlorure de vinyle est utilisé dans l'industrie des matières plastiques pour fabriquer du polychlorure de vinyle (PVC), qu'on trouve dans de nombreux produits. Le contact avec le chlorure de vinyle accroît le risque de développer un angiosarcome (un type rare de cancer du foie) ainsi qu'un carcinome hépatocellulaire (IARC, 2012).

Le plutonium est une substance radioactive. Les travailleurs qui inhalent accidentellement du plutonium risquent davantage d'être atteints d'un angiosarcome (IARC, 2012).

Le dioxyde de thorium (Thorotrast) est une solution radioactive. Elle était employée comme produit de contraste dans les années 1950 pour améliorer les radiographies du système sanguin, des voies nasales et des cavités des sinus. Une fois injecté, ce produit s'accumule dans le foie, la rate et la moelle osseuse. Les personnes qui ont été en contact avec le dioxyde de thorium ont un plus grand risque d'être atteintes d'un angiosarcome. Plus la dose est élevée, plus le risque est grand. Le cancer peut apparaître jusqu'à 45 ans après le contact avec le produit (IARC, 2012).

2.3.10. Diabète de type 2

Les personnes atteintes de diabète de type 2 pourraient présenter un risque accru de cancer du foie. Des études démontrent que les personnes atteintes de diabète de type 2 qui développent un cancer du foie ont parfois d'autres facteurs de risque comme une consommation excessive d'alcool, une infection au virus de l'hépatite ou bien les deux. De plus, de nombreuses

personnes atteintes de diabète de type 2 ont tendance à avoir un surplus de poids, ce qui peut également accroître leur risque de cancer du foie (IARC, 2012).

2.4. Épidémiologie

Le cancer du foie est le 6ème cancer le plus fréquent et la 2ème cause de décès par cancer dans le monde (Ferlay *et al.*, 2015). En 2012, les estimations portaient à 782 000 le nombre de nouveaux cas et 745 000 le nombre de morts causés par le cancer du foie à l'échelon mondial (Stewart and Wild 2014) (figure 2 et 3).

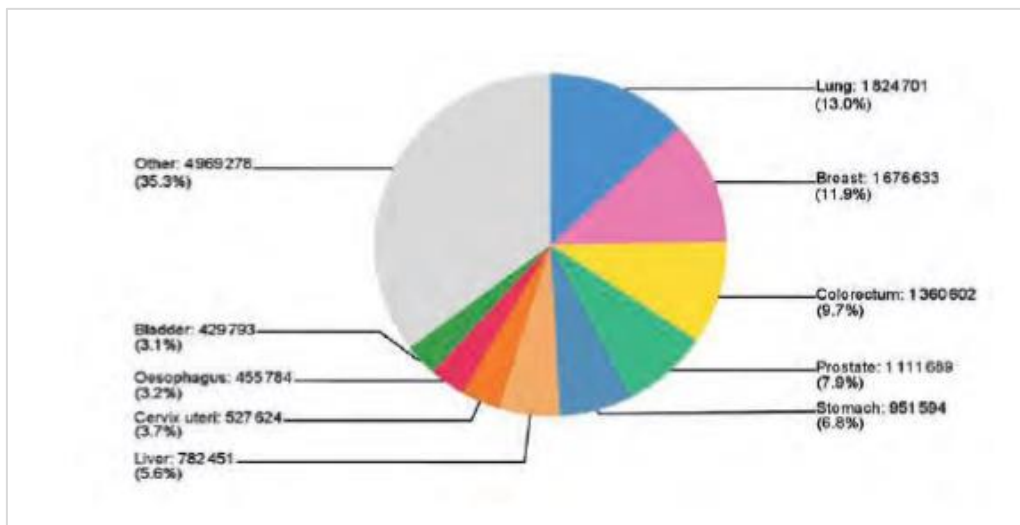


Figure 2. Estimation en 2012 du nombre de cas de cancer, tous âges et sexes confondus à l'échelon mondial (extrait de Stewart and Wild, 2014)

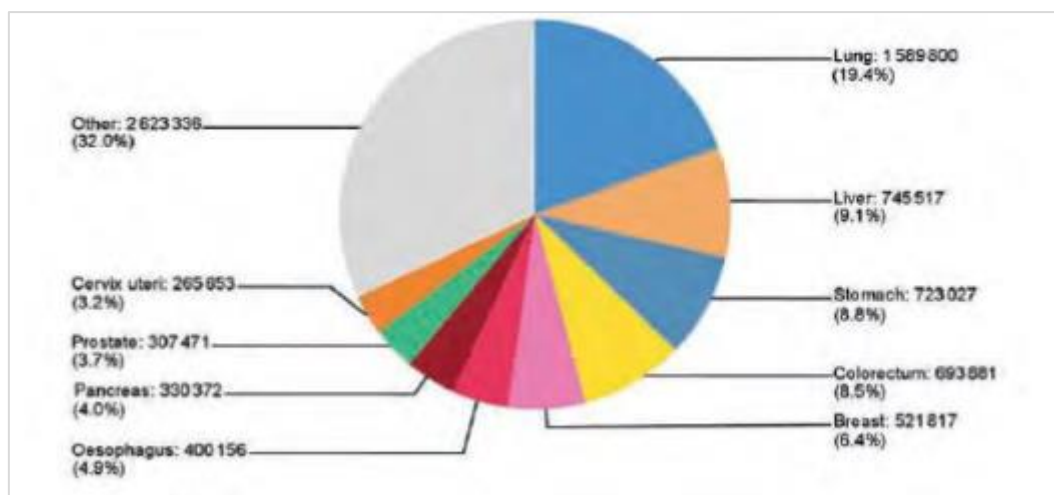


Figure 3. Estimation en 2012 du nombre de décès par cancer, tous âges et sexes confondus à l'échelon mondial (extrait de Stewart and Wild, 2014).

Les hommes représentent la population la plus touchée par le cancer du foie, puisqu'ils sont 2 à 4 fois plus atteints par la maladie que les femmes (**Bosch et al., 2004**). A titre de comparaison, 70,9% des nouveaux cas de cancer du foie et 69,9% des cas de décès par cancer du foie dans le monde touchaient le sexe masculin en 2012 (Torre et al. 2015).

Le cancer du foie est principalement rencontré dans les pays du Sud, et plus particulièrement dans trois régions (Figure 4) :

- Asie de l'Est (Chine, Corée du Nord, Corée du Sud, Japon, Taïwan) ;
- Asie du Sud-Est (Birmanie, le Brunei, le Cambodge, l'Indonésie, le Laos, la Malaisie, les Philippines, Singapour, la Thaïlande, le Timor Oriental, et le Vietnam) ;
- Afrique subsaharienne (regroupe 48 pays répartis sur le continent africain au sud du sahara).

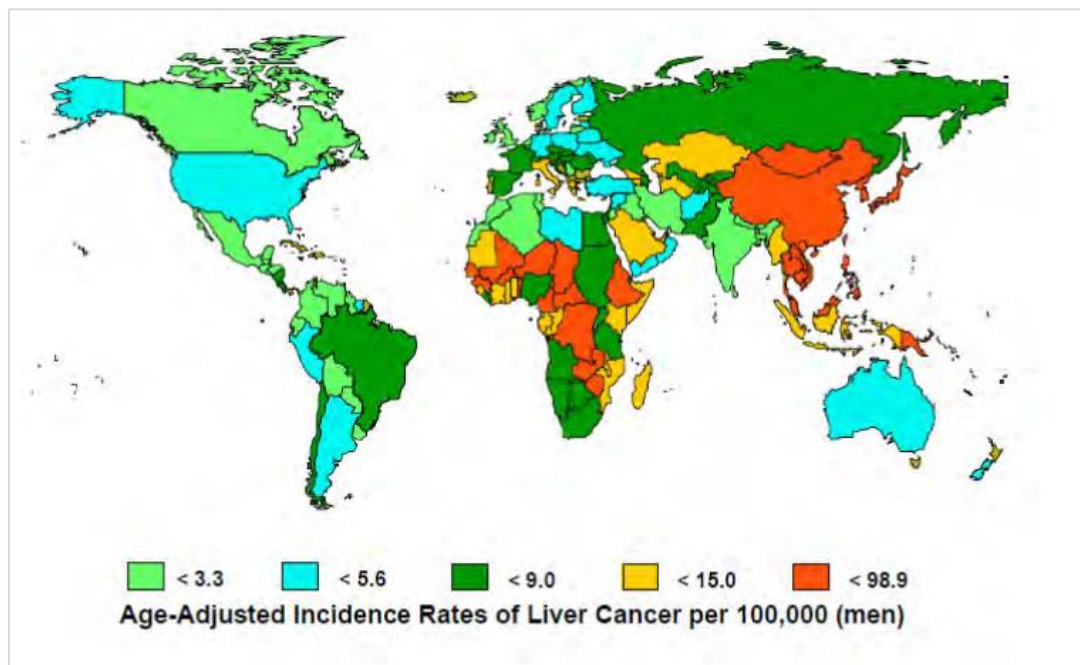


Figure 4. Taux d'incidence ajusté à l'âge de cas de cancer du foie chez les hommes. Estimation de l'année 2000 (**Bosch et al., 2004**).

2.5. Dépistage

Dans la majorité des cas, les patients souffrant d'un cancer du foie ne présentent pas de signes cliniques de la maladie. L'identification des populations à risque de développer la maladie et leur dépistage est donc d'une grande importance dans la prise en charge de la pathologie (**Yu et al., 1997**).

D'après **El-Serag et al., (2008)**, le dépistage du cancer du foie est recommandé chez

- ✚ Les patients porteurs d'une infection chronique au virus de l'hépatite B et : De race asiatique et d'un âge supérieur à 40ans, de race africaine et d'un âge supérieur à 20 ans, ayant une cirrhose avérée et/ou ayant une histoire familiale de CHC.
- ✚ Les patients atteints d'infection chronique à l'hépatite C, de cirrhose alcoolique, d'hémochromatose génétique, de cirrhose biliaire primitive, de déficit en alpha1 antitrypsine, de stéatose hépatique non alcoolique, ou d'hépatite auto-immune.

Les tests de dépistage les plus utilisés sont l'image échographique par la technique d'ultrasonographie (US) pour la recherche de nodules et la mesure du taux sérique d'alphafoetoprotéine (AFP), cette dernière méthode étant peu spécifique et peu sensible. Une fréquence de surveillance tous les 6 mois par la technique des ultrasons est donc recommandée (**EASL et EORTC, 2012**)).

2.6. Diagnostic

Le diagnostic de cancer du foie est principalement basé sur les techniques d'imagerie (tomodensitométrie (CT scan) et imagerie par résonance magnétique [IRM]) et la biopsie hépatique (Bruix and Sherman 2011). Les techniques d'imagerie médicale permettent de détecter la présence de nodules hépatiques et de déterminer leur taille. En fonction de ces résultats, d'autres méthodes de diagnostic sont à employer afin de confirmer ou non la présence d'un cancer du foie. Selon les auteurs, la taille de nodule à considérer dans les algorithmes de décision varie de 1 à 2 cm (**El-Serag et al., 2008 ; Bruix et Sherman, 2011; Bruix et al., 2016**). Dans l'exemple d'algorithme donné (figure 5), la détection d'un nodule inférieur à 1 cm doit être suivie par la réalisation d'échographie à intervalle régulier, alors que la détection d'un nodule de taille supérieur à 1 cm nécessite la réalisation d'examen complémentaires afin de confirmer le CHC.

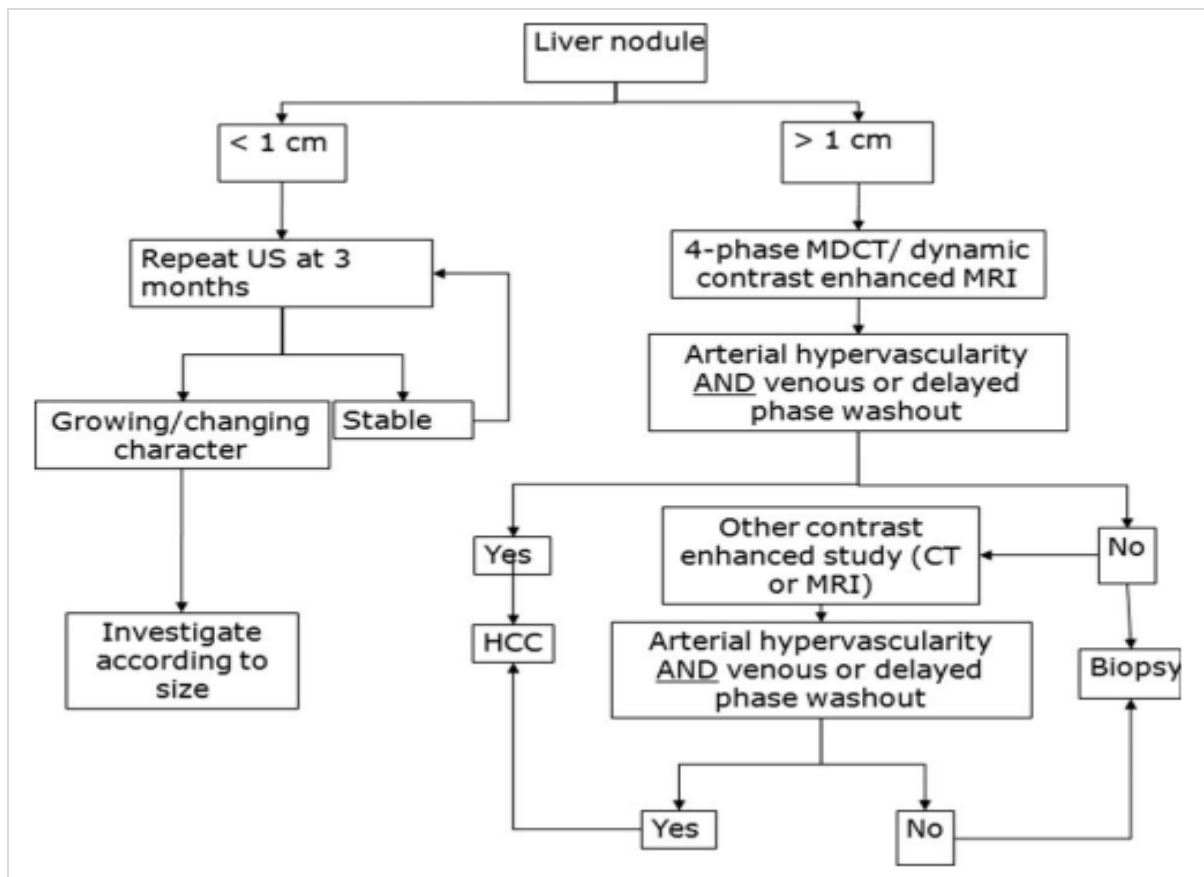


Figure 5. Algorithme de diagnostic du CHC (Bruix et Sherman, 2011).

(CT= Tomodensitométrie, MDCT= Tomodensitomètre multidétecteur, MRI= Image par Résonance Magnétique, US= Ultrasonographie).

De même que dans le cas du carcinome hépatocellulaire, le diagnostic du cholangiocarcinome se base principalement sur les techniques d'imagerie (tomodensitométrie (CT scan), imagerie par résonance magnétique (IRM) ou cholangiographie par résonance magnétique (Bili-IRM)). Bien que n'ayant pas prouvé son efficacité, le dépistage peut se réaliser chez les patients atteints de cholangite sclérosante primitive en recherchant la présence de nodules par des examens d'imagerie et en dosant les marqueurs tumoraux (CA 19-9, CA-125)

(Khan *et al.*, 2012).

2.7. Moyens thérapeutiques

Les thérapies principales du cancer du foie se résument en trois options : Enlever la tumeur par résection chirurgicale, remplacer le foie par transplantation et procéder à la destruction locale de la tumeur par ablation suivant des méthodes invasives minimales ou par embolisation.

La perspective d'une guérison sur le long terme du cancer du foie n'est en général envisageable que si la tumeur peut être complètement retirée par résection ou par transplantation. Dans le cas contraire ou si des métastases se sont formées dans d'autres organes, la guérison n'est la plupart du temps plus possible. La chimiothérapie ou la radiothérapie peut cependant freiner l'avancée de la maladie.

2.7.1. Interventions chirurgicales

2.7.1.1. Résection ou hépatectomie partielle

Cette intervention est indiquée en principe pour des patients qui ont une cirrhose « compensée », soit sans signe clinique de la maladie ni complication, ou qui ne souffrent pas de cirrhose. Elle constitue le traitement principal en présence d'une ou plusieurs petites tumeurs limitées au foie, un fonctionnement jugé normal du foie après la chirurgie, une pression normale dans la veine porte. L'intervention est effectuée par un chirurgien spécialisé en chirurgie viscérale qui retire toute la tumeur avec une marge de tissu sain (tumorectomie)(figure 6). Suivant la localisation et l'extension de la tumeur, le chirurgien peut aussi enlever un ou plusieurs segments du foie (segmentectomie, un segment ; bisegmentectomie, deux segments) (figure 6). Il peut même procéder à la résection d'un lobe du foie (lobectomie) (**Bulliard, 2019**).

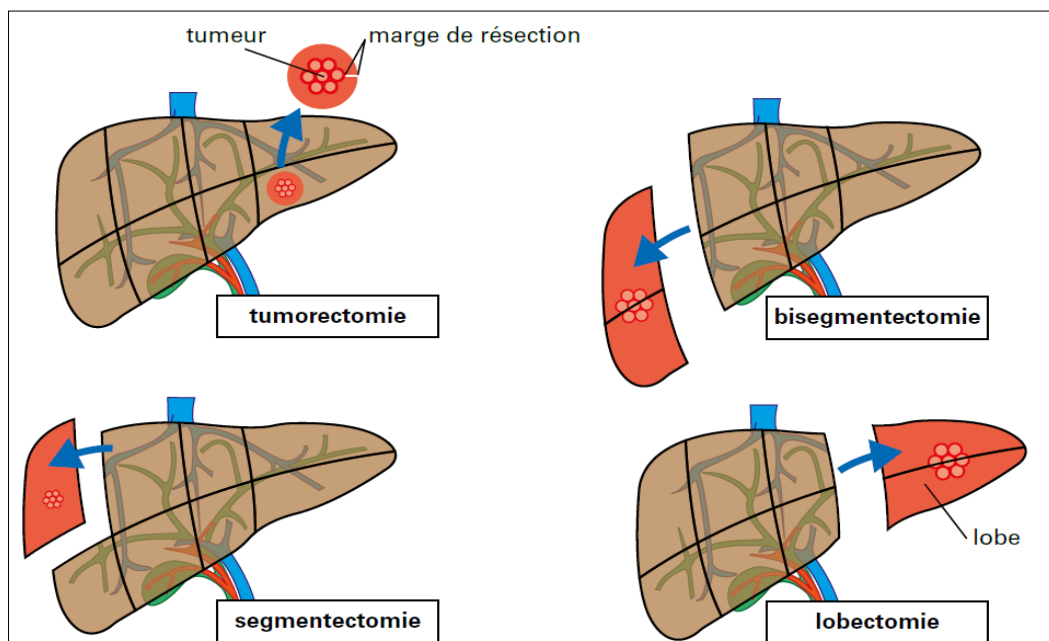


Figure 6. Résection chirurgicale (**Bulliard, 2019**).

2.7.1.2. Renforcement de la partie saine du foie

Dans certains cas, un traitement anticancéreux local ou une chimiothérapie peuvent être entrepris pour réduire la tumeur avant l'intervention. Souvent, la résection partielle nécessite une première hospitalisation pour préparer l'intervention : environ six semaines avant l'opération, la branche de la veine porte reliée à la partie du foie qui sera enlevée est «bouchée» afin de favoriser l'irrigation de la partie saine du foie et de garantir une régénération optimale après la résection.

2.7.2. Transplantation hépatique

La transplantation hépatique ou greffe du foie consiste à enlever le foie malade et à le remplacer par celui d'une autre personne. Le donneur peut être décédé ou vivant. Le donneur vivant ne cède qu'une partie de son foie. Une transplantation du foie n'est possible que chez 20 % des patients. Un risque ténu de récurrence persiste après la greffe. La transplantation est effectuée par des équipes multidisciplinaires dans des centres spécialisés, dont un chirurgien spécialiste des transplantations.

En enlevant le foie malade, on ne retire pas simplement la tumeur, mais l'organe tout entier, ce qui élimine les lésions préalables (cirrhose, hypertension portale, notamment). Une transplantation hépatique n'est toutefois possible que si la tumeur n'a pas encore envahi les vaisseaux sanguins, si les ganglions lymphatiques ne sont pas touchés et s'il n'y a pas de métastases à distance.

D'autres critères entrent également en ligne de compte. Ils doivent être clarifiés au préalable dans le cadre d'examen approfondis :

- ✚ Le temps d'attente avant l'attribution d'un organe ;
- ✚ Le risque de complications lié à la transplantation ;
- ✚ Le risque de rejet après la greffe et la nécessité de prendre un traitement immunosuppresseur à vie pour éviter un rejet.

Seuls les patients qui ont une bonne condition physique peuvent subir une greffe. La transplantation hépatique n'est malheureusement pas toujours réalisable, en raison notamment du manque de donneurs.

2.7.3. Ablation suivant des méthodes invasives

Pour ralentir la croissance des tumeurs du foie inopérables, on dispose de différentes méthodes qui déploient leurs effets localement, c'est-à-dire directement dans la tumeur. La tumeur n'est pas retirée de l'organisme, mais détruite à l'intérieur de celui-ci. Le médecin planifie le traitement et se guide par des techniques d'imagerie. Il introduit les substances dans

la tumeur par l'intermédiaire d'une sonde ou d'une aiguille fine à travers la paroi abdominale ou par cathéter via un vaisseau sanguin. Selon les cas, il peut appliquer certaines de ces méthodes lors d'une opération à ciel ouvert, par exemple pendant la résection partielle du foie. Une fois le traitement terminé, il procède à un scanner ou à une imagerie par résonance magnétique de contrôle.

2.7.3.1. Thermoablation par radiofréquence

L'ablation par radiofréquence est le type d'ablation le plus fréquent pour traiter le carcinome hépatocellulaire, notamment si une chirurgie n'est pas possible ou dans l'attente d'une greffe du foie. Elle sert alors à empêcher la tumeur de grandir. L'ablation par radiofréquence détruit la tumeur par la chaleur. Elle se pratique avec une fine aiguille insérée à travers la peau. L'imagerie médicale permet de conduire précisément l'aiguille au centre de la tumeur. Cette dernière est détruite par le courant électrique qui produit de la chaleur. Le tissu détruit est éliminé par l'organisme. L'ablation par radiofréquence est la plus efficace lorsque les tumeurs ne mesurent pas plus de 3 cm et lorsqu'il n'y en a pas plus que trois. Les tumeurs qui sont plus grosses ou plus nombreuses risquent de ne pas être complètement détruites.

2.7.3.2. Injection percutanée d'éthanol

De l'alcool concentré est injecté directement dans une ou plusieurs tumeurs. Il déshydrate les cellules cancéreuses, ce qui les détruit. Plusieurs séances sont généralement nécessaires. Ce traitement est proposé si une chirurgie ou une thermoablation par radiofréquence ne sont pas possibles. Il est efficace pour les petites tumeurs.

2.7.4. Embolisation

L'embolisation transartérielle (TAE) consiste à bloquer ou à ralentir l'apport en sang à des tissus, à un organe ou à une tumeur. Les cellules cancéreuses qui ne sont plus alimentées par la circulation sanguine meurent. La chimioembolisation transartérielle (TACE) utilise en plus des médicaments chimiothérapeutiques libérés directement dans la tumeur. Elle désigne l'intervention qui consiste à boucher l'artère hépatique pour traiter le cancer du foie.

2.7.4.1. Chimioembolisation

La chimioembolisation transartérielle (TACE) ne nécessite pas d'ouvrir l'abdomen, puisque le produit est amené jusqu'au foie par un vaisseau sanguin (figure 7). Cette intervention peut

être réalisée si la veine porte et l'artère hépatique sont intactes et s'il n'y a pas de liquide dans l'abdomen. Le médecin y recourt essentiellement lorsque l'ablation par radiofréquence et l'injection percutanée d'éthanol ne sont pas possibles en raison de la taille de la tumeur. Il peut la proposer lorsqu'une intervention chirurgicale n'est pas possible et lorsque le cancer n'a touché ni les principaux vaisseaux sanguins du foie ni les ganglions lymphatiques ni d'autres parties du corps. Il peut choisir également cette intervention pour réduire la tumeur hépatique chez les personnes en attente d'une greffe du foie.

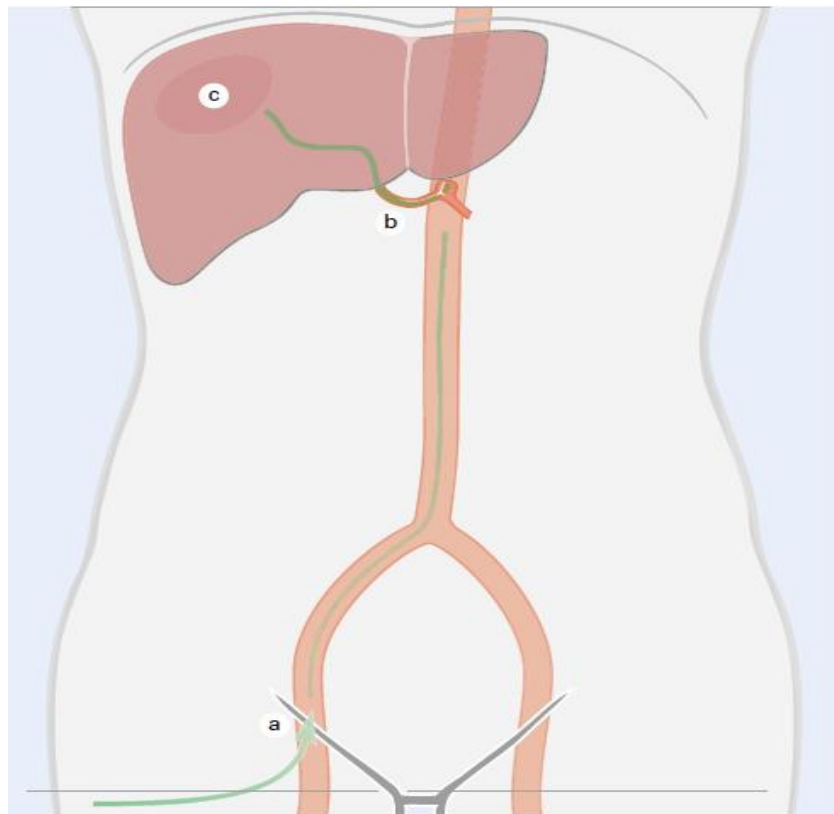


Figure 7. Chimioembolisation transartérielle.

a : Introduction du cathéter dans l'artère fémorale, b : Le cathéter est remonté jusqu'à l'artère hépatique, c : Un cytostatique (chimiothérapie) est introduit dans la tumeur.

La TACE est effectuée par un radiologue spécialisé. Elle a lieu sous anesthésie locale ou complète. Le médecin introduit un cathéter sous surveillance radiologique dans l'artère fémorale au niveau de l'aîne (figure 7) et le pousse jusqu'à l'artère hépatique (figure 7). Il injecte un produit de contraste pour positionner précisément le cathéter dans l'artère qui alimente la tumeur. Il injecte ensuite le traitement de chimioembolisation. Le médicament chimiothérapeutique agit sur la tumeur (figure 7). Les emboles bloquent les vaisseaux sanguins.

Elles se présentent sous forme de billes microscopiques, d'un produit gras ou d'une éponge gélatineuse. Elles privent la tumeur d'alimentation par le sang et l'asphyxient.

Elles empêchent aussi le médicament chimiothérapeutique de circuler dans tout le corps, ce qui diminue les effets secondaires du traitement. La chimioembolisation transartérielle avec billes à élution de médicaments utilise des billes qui contiennent déjà un médicament chimiothérapeutique.

2.7.4.2. Radioembolisation

La radioembolisation, aussi appelée radiothérapie interne sélective, permet d'administrer une radiation directement sur la tumeur à l'aide de minuscules billes radioactives. Les billes contiennent une matière radioactive. Elles irradient pendant plusieurs jours avec une portée d'une dizaine de millimètres et une très forte intensité. Un cathéter permet de les injecter dans l'artère hépatique jusque dans le foie où elles émettent la radiation vers la tumeur. Elles bloquent aussi l'apport sanguin à la tumeur de sorte que le cancer ne peut plus obtenir l'oxygène ni les éléments nutritifs dont il a besoin pour croître. L'intervention est effectuée par un radiologue spécialisé.

2.7.5. Traitements médicamenteux

Lorsque des métastases se sont développées ou qu'une intervention chirurgicale n'est pas possible, le médecin peut prescrire un traitement médicamenteux. Il s'agit rarement d'une chimiothérapie à base de cytostatiques, plus fréquemment d'une thérapie ciblée.

2.7.5.1. Chimiothérapie

Le traitement médicamenteux le plus connu pour lutter contre le cancer est la chimiothérapie. Celle-ci repose sur l'emploi de cytostatiques, des médicaments qui endommagent les cellules cancéreuses ou en bloquent la croissance. La chimiothérapie « classique » ne s'est toutefois pas révélée efficace pour traiter le cancer du foie.

La chimiothérapie est parfois utilisée pour contenir la tumeur ou pour réduire les symptômes. Elle est administrée par intraveineuse ou sous forme de comprimés. Le foie doit pouvoir supporter le traitement. La chimioembolisation est une forme de chimiothérapie.

2.7.5.2. Thérapies ciblées

Depuis quelques années, il existe des traitements médicamenteux qui peuvent également être utilisés au stade avancé pour prolonger la survie des patients.

Les substances actives utilisées peuvent freiner la croissance ou le métabolisme de la tumeur de façon durable ou transitoire. Étant donné qu'elles influencent des processus bien spécifiques

et que, contrairement à la chimiothérapie, elles n'endommagent pas les cellules saines, elles sont en principe mieux tolérées que les cytostatiques classiques. Des effets indésirables sont néanmoins aussi possibles. Pour le cancer du foie de stade avancé, on utilise les inhibiteurs de la tyrosine kinase. Ces médicaments font partie des inhibiteurs de l'angiogenèse.

2.7.5.2.1. Inhibiteurs de l'angiogenèse

L'angiogenèse signifie la formation de vaisseaux. Une cellule, normale ou cancéreuse, a besoin d'être approvisionnée en sang pour croître. Pour s'assurer l'apport sanguin nécessaire, les cellules cancéreuses émettent une substance qui ordonne aux vaisseaux voisins de former de nouvelles ramifications vers la tumeur et les métastases pour les alimenter en oxygène et en substances nutritives. En bloquant cette substance grâce à des médicaments, les inhibiteurs de l'angiogenèse, on stoppe la formation de nouveaux vaisseaux sanguins tandis que les vaisseaux déjà formés régressent. La tumeur ne peut alors plus croître, car elle n'est plus alimentée.

2.7.5.2.2. Inhibiteurs de la tyrosine kinase

Le terme kinase désigne des protéines sécrétées par l'organisme qui jouent un rôle dans la régulation de la croissance cellulaire. Il en existe différentes sortes. Dans les cellules cancéreuses, ces protéines sont souvent durablement (hyper) actives.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase sont des médicaments qui ciblent certaines de ces protéines pour les bloquer.

Ils perturbent ainsi la croissance, la division et l'approvisionnement en sang des cellules cancéreuses. Lorsqu'un médicament permet de bloquer plusieurs de ces protéines en même temps, on parle d'inhibiteur de la tyrosine kinase à cibles multiples. On utilise également l'expression d'inhibiteurs de la transduction du signal, la transduction désignant la transmission biochimique de signaux à l'intérieur des cellules.

Dans le traitement du cancer du foie, on utilise des inhibiteurs de la tyrosine kinase quand :

- ✚ Le foie est inopérable ;
- ✚ Le foie ne réagit plus aux autres traitements ;
- ✚ La fonction hépatique est suffisamment bonne ;
- ✚ Le cancer est avancé ou en présence de métastases ;
- ✚ La survie est estimée à plus de trois mois.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase sont pris quotidiennement sous forme de comprimés. Après quelque temps, une pause de deux à plusieurs semaines est parfois possible. Le traitement se poursuit jusqu'à ce que son efficacité diminue ou qu'il doive être interrompu en raison d'effets secondaires trop importants.

2.7.5.2.3. Immunothérapie

Pour traiter le cancer du foie, le médecin prescrit dans certains cas des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Ces anticorps se lient à la surface des récepteurs de la cellule appelés points de contrôle immunitaire et les bloquent. Ils permettent ainsi à certains globules blancs de reconnaître les cellules cancéreuses et de les éliminer. Le recours à l'immunothérapie pour traiter le cancer du foie avancé est limité en Suisse aux études cliniques.

2.7.6. Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement local. Elle n'agit qu'à l'endroit où les rayons sont appliqués. Elle se différencie en cela de bon nombre de traitements médicamenteux contre le cancer qui se diffusent dans tout l'organisme ou presque. La radiothérapie provoque des lésions dans les cellules cancéreuses, qui ne parviennent alors plus à se diviser et finissent par mourir. Elle peut également affecter les cellules saines, ce qui peut provoquer des troubles passagers. Les tissus concernés se régénèrent cependant pour la plupart au terme du traitement lorsque la production de nouvelles cellules saines reprend. La radiothérapie classique n'est pas indiquée pour traiter les tumeurs du foie. Le médecin peut utiliser cependant cette méthode de traitement comme mesure palliative au stade avancé de la maladie, afin d'atténuer les douleurs liées aux métastases dans les os.

3. Virus de l'hépatite B (VHB)

Le VHB est un virus enveloppé à ADN circulaire partiellement double brin appartenant à la famille des Hepadnaviridae, au genre Orthohépadnavirus (Nicoll *et al.*, 1997).

3.1. Structure virale

Le virus de l'hépatite B appartenant à la famille d'hépadnaviridae, est un virus d'ADN partiellement double brin de 42 nm, composée d'un noyau nucléocapside (AgHBc) de 27 nm, entouré par une enveloppe lipoprotéique externe contenant l'antigène de surface (AgHBs) (figure 8) (Yokosuka *et al.*, 2006).

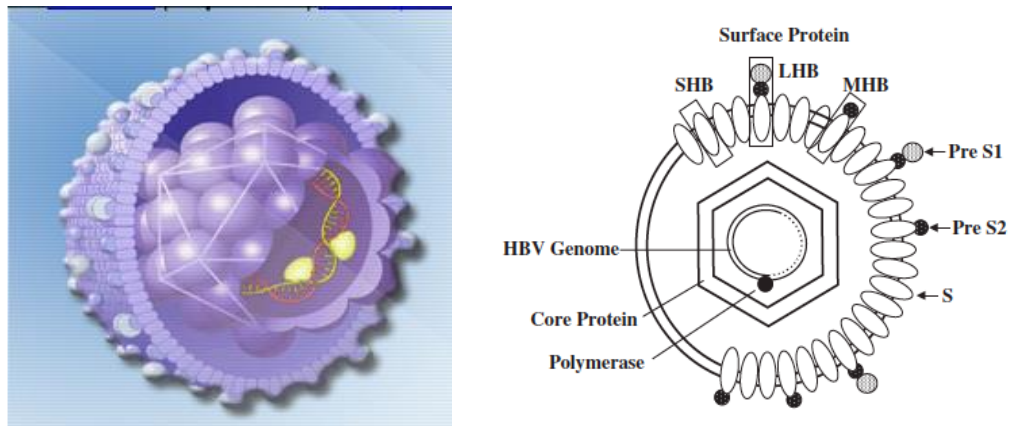


Figure 8. Le virus de l'hépatite B (particule de « Dane ») (Yokosuka *et al.*, 2006).

L'ADN du VHB est partiellement double brin, composé de 3020 à 3320 nucléotides (pour le brin négatif) et de 1700 à 2800 nucléotides (pour le brin positif) (Cao, 2014). La séquence nucléotidique du génome du VHB comprend quatre cadres de lecture ouverts (open reading frame, ORFs) situés sur le brin (-) et codant pour les différentes protéines virales (figure 9) (Arzumanyan *et al.*, 2013):

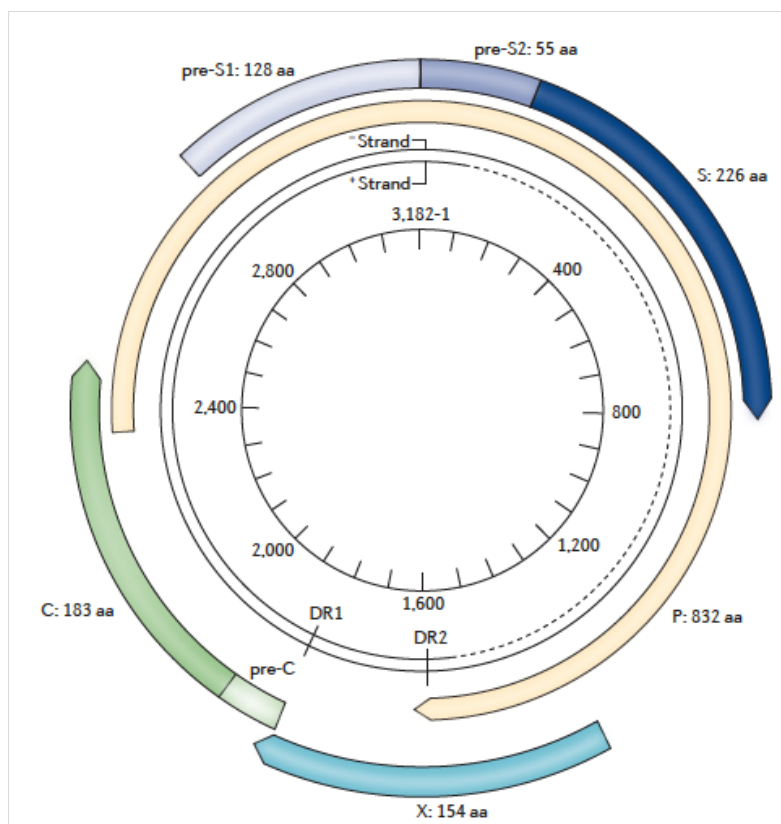


Figure 9. Le génome du VHB et les quatre gènes codants (S,C,X et P). aa: acides aminés. (Arzumanyan *et al.*, 2013).

3.1.1. Région S

Elle code pour les trois protéines de surface: (1) le gène S, pour la plus petite protéine (SHBs, 226aa) ; (2) le gène PrÉS2/S, pour la protéine moyenne (MHBs, 281aa) ; (3) le gène PrÉS1/PrÉS2/S, pour la protéine la plus grande (LHBs, 455aa), jouant un rôle dans l'infectiosité du VHB par sa présence sur les particules de « Dane » (reconnaissance du récepteur hépatocytaire) (Cao, 2014).

3.1.2. Région Core

Elle code pour la protéine de la nucléocapside. La région PréC/C présente une séquence supplémentaire en 5' du gène C codant pour un peptide-signal adressant le précurseur PréC/C vers le réticulum endoplasmique (RE) où il subit une maturation par clivage (protéolyse N- et C-terminale), lui permettant d'être sécrété sous forme d'une protéine de 16 kDa qui est l'antigène HBe. Cette protéine n'est pas nécessaire à la réplication virale, mais a probablement un rôle immunomodulateur (Alexopoulou *et al.*, 2014).

3.1.3. Région P

Elle code pour une protéine de 92 kDa: la polymérase virale. Ce gène présente 4 domaines de l'extrémité N-terminale vers l'extrémité C-terminale: (1) le domaine protéique Nterminal ayant un rôle dans l'initiation de la synthèse du long brin d'ADN et dans l'encapsidation; (2) le domaine non fonctionnel; (3) le domaine transcriptase inverse/ADN polymérase présentant des homologies avec la transcriptase inverse rétrovirale et (4) le domaine RNase H (Cao, 2014).

3.2. Cycle de réplication du VHB

Le cycle de réplication du VHB commence une fois que les virions s'accrochent aux récepteurs situés sur la membrane de la cellule hôte (figure 10) (Rehermann *et al.*, 2005). Après la fusion de l'enveloppe à la membrane, la particule Core pénètre dans la cellule et est transportée vers le noyau (Cao, 2014). L'ADN partiellement double brin du VHB est ensuite libéré et transformé en un ADN circulaire entièrement double brin appelé « covalently closed circular DNA » (ADNccc) qui va servir de matrice pour l'ARN polymérase II de l'hépatocyte hôte. Celle-ci va générer une série de transcrits subgénomiques codant pour les protéines virales ainsi qu'une version entière du génome viral sous forme d'ARN, appelée ARN prégénomique (ARNpg). Les ARN viraux vont être transportés vers le cytoplasme et traduits en protéines virales (figure 10).

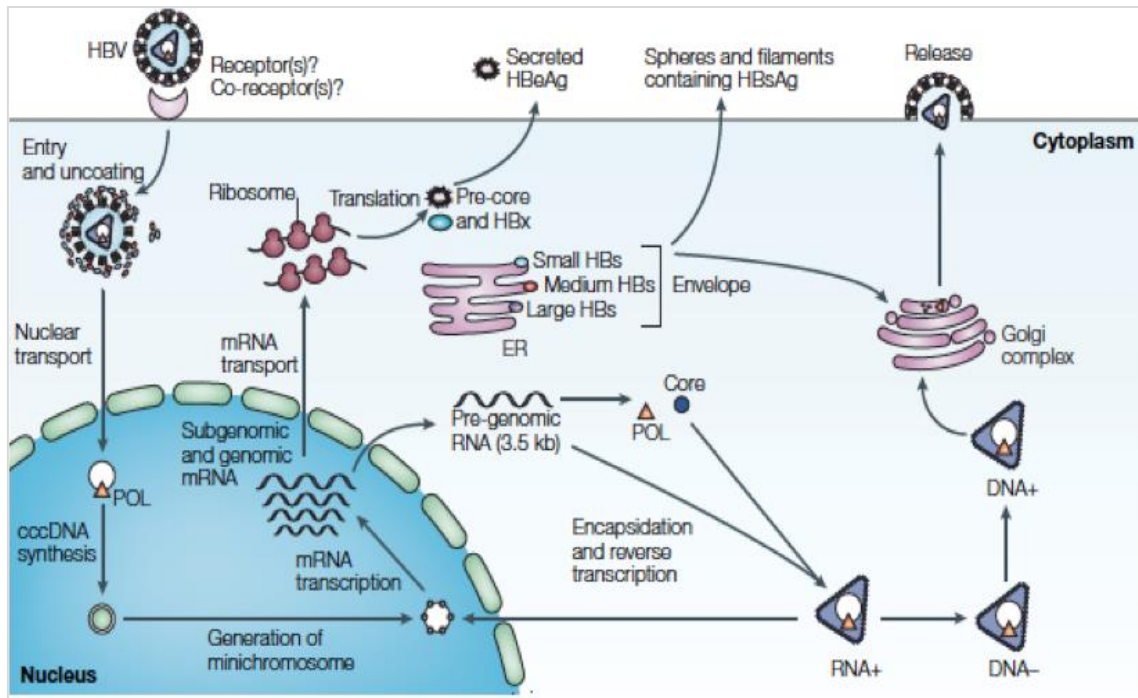


Figure 10. Le cycle de la réplication du VHB (Rehermann *et al.*, 2005).

La capsid virale composée de protéines core (HBc) s'assemble ensuite dans le cytosol, encapsidant une molécule de ARNpg et une polymérase (Cao, 2014). Une fois que l'ARNpg est encapsidé, sa rétro-transcription commence avec la synthèse séquentielle de l'ADN partiellement double brin du VHB. Tout d'abord, la polymérase synthétise un brin d'ADN à partir de l'ARNpg, puis dégrade la molécule d'ARN pour synthétiser le second brin d'ADN à partir du premier. Ensuite, une partie des virions va retourner au noyau pour repartir dans le cycle et ainsi créer un pool de ADNccc dans le noyau de l'hépatocyte infecté. L'autre partie va aller vers le réticulum endoplasmique afin d'y recevoir l'enveloppe virale de lipoprotéines codées par HBs (L, M et S) et, enfin, être sécrétée à l'extérieur de la cellule par transport vésiculaire (Raimondo *et al.*, 2007).

3.3. Infection par le virus de l'hépatite B

3.3.1. Modes de transmission du virus

Le virus de l'hépatite B se transmet directement ou indirectement par les liquides biologiques provenant d'individus infectés ; notamment le sang, les sécrétions sexuelles (sperme, sécrétions vaginales). Les principales voies de contamination sont (Wendkiéta isidore, 2017) :

- ✚ La transfusion sanguine non sécurisée.

- ✚ L'injection ou piqûre accidentelle avec du matériel contaminé. Le VHB est très répandu chez les drogués par voie veineuse partageant leurs seringues.
- ✚ L'effraction cutanée ou muqueuse même minime (par acupuncture, rasage, tatouage, piercings, pipetage de produits biologiques) en contact avec du sang contaminé par le virus.
- ✚ La voie sexuelle : l'infection par le VHB fait partie des infections sexuellement transmissibles (IST).
- ✚ La transmission verticale (mère-enfant) est très importante par sa fréquence et sa gravité à long terme entraînant l'endémie de portage chronique propre au Tiers-monde. Les femmes enceintes porteuses chroniques, même asymptomatiques, de l'Ag HBs peuvent transmettre le virus à leur enfant. Elle est accrue lors de la présence de l'Ag HBe dans le sérum (risque de 90% en cas de séropositivité pour l'Ag HBe et 5 à 20% lorsque l'Ag HBe est négatif). La transmission du virus à l'enfant est exceptionnelle en cas d'hépatite B aiguë de la mère au début de grossesse. En revanche l'enfant court un risque d'infection dans 50% des cas d'hépatite B aiguë durant le troisième trimestre de la grossesse. Sauf exception, la contamination n'est pas intra-utérine, mais prénatale (à J0) et post-natale d'où l'efficacité de la sérovaccination du nouveau-né, à condition d'être commencée dans les 12 premières heures de la vie. Dans les pays de grande endémie, la contamination mère-enfant aboutit très fréquemment à un état de chronicité (Wendkiéta isidore, 2017).
- ✚ La transmission par les contacts quotidiens intrafamiliaux.

Le VHB comme le VHC ne se transmet pas par les éternuements, les accolades, la toux, l'eau ou les aliments, l'utilisation commune de la vaisselle ou lors des contacts sociaux ordinaires (Wendkiéta isidore, 2017).

3.3.2. Évolution clinique de l'hépatite B

L'infection par le VHB peut être, soit aiguë, soit chronique. Les personnes dont le système immunitaire peut contrôler l'infection guérissent spontanément dans un délai d'une semaine à plusieurs mois.

3.3.2.1. Infection aiguë

L'hépatite B aiguë symptomatique est peu fréquente, elle se caractérise par un syndrome pré-ictérique (coloration jaune de la peau et des muqueuses). Elle survient après une période

d'incubation de 2 à 3 mois. L'hépatite B aiguë se présente sous différentes formes : asymptomatique, symptomatique et fulminante (**VCVHB.2010**) :

La forme asymptomatique ou anictérique qui représente 70 % des cas environ (Vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB).2010).

La forme symptomatique représentant 30 % des cas environ. Les principaux signes rencontrés sont : l'ictère, la coloration foncée des urines, la décoloration des selles, une altération de l'état général, une légère fièvre, des douleurs mal systématisées, le tout évoquant un état grippal. On observe également des troubles digestifs tels que la perte d'appétit, des nausées, des vomissements. La maladie dure quelques semaines, puis la plupart des personnes touchées présentent une amélioration progressive de leur état (**VCVHB.2010**) :

La forme fulminante dans 1 à 2 % des cas environ. Les patients présentent des taux de prothrombine < 45 % et des signes neurologiques d'insuffisance hépatique. Cette forme est létale dans 90 % des cas (**VCVHB.2010**) :

3.3.2.2. Infection chronique

L'infection chronique par le VHB est définie par la persistance de l'antigène HBs pendant plus de 6 mois après la contamination virale. Elle est le plus souvent asymptomatique. Le plus courant des symptômes étant une asthénie qui est un symptôme non spécifique. Ainsi, l'infection par le VHB est très souvent découverte tardivement et de manière fortuite. Le risque de passage à la chronicité est inversement proportionnel à l'âge auquel survient l'infection. Ce risque est majeur quand l'infection survient avant l'âge de 5 ans. Environ 90 % des enfants infectés avant l'âge d'un an, et 30 % à 50 % des enfants infectés entre un an et quatre ans, développent une infection chronique(**VCVHB.2010**) :

La persistance de l'antigène HBs est le principal marqueur du risque de développer une affection chronique du foie et, ultérieurement, une cirrhose voir un carcinome hépatocellulaire (CHC) (**VCVHB.2010**) :

3.4. Mécanismes moléculaires de l'hépatocarcinogénèse induite par le VHB

L'infection chronique par le VHB peut jouer un rôle dans la carcinogénèse hépatique de plusieurs façons. Bien que la majorité des cancers du foie se développe sur cirrhose, une fraction significative de CHC liés au VHB se produit dans un contexte d'hépatite chronique en l'absence de cirrhose (**Brechot, 2004**). Le pourcentage plus bas de CHC sur cirrhose par rapport aux autres étiologies suggère un rôle plus direct du VHB dans le processus hépatocarcinogénèse (**Honda et al., 2006**). L'intégration de l'ADN du VHB dans le génome de l'hôte et l'expression

persistante de protéines virales peut activer des oncogènes, induire un stress oxydatif et une instabilité génomique, offrant un terrain favorable à l'émergence d'altérations génétiques et épigénétiques conduisant à la transformation maligne des hépatocytes (figure 11) (Neuveut *et al.*, 2010).

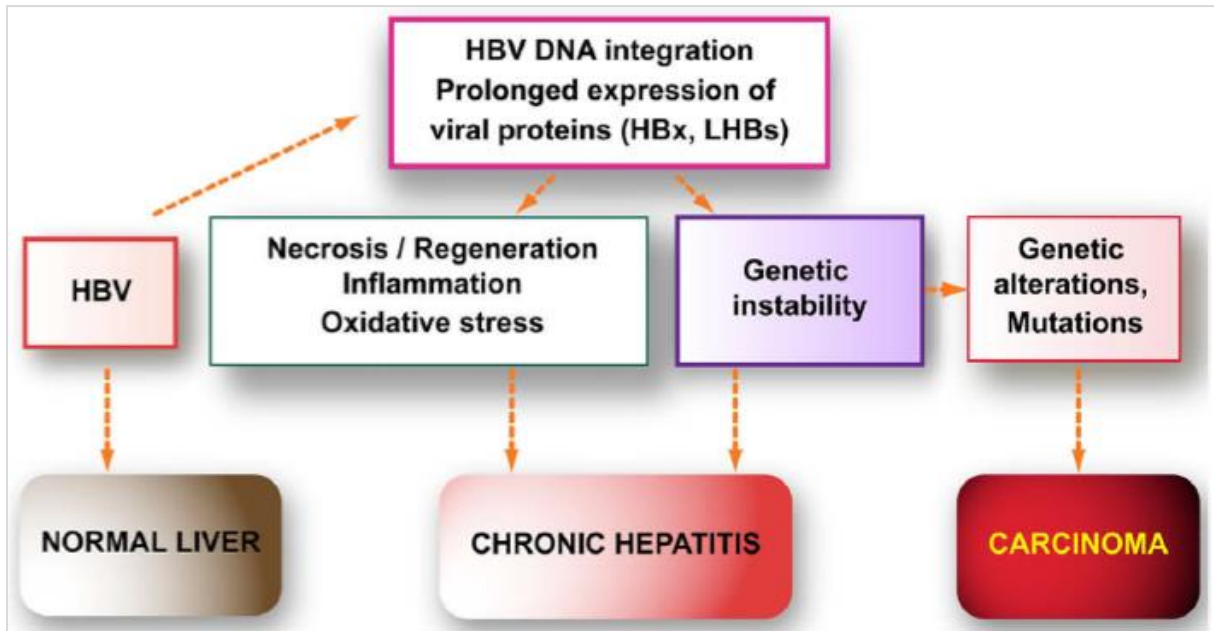


Figure 11. Hépatocarcinogénèse induite par le VHB (Neuveut *et al.*, 2010).

3.4.1 Mécanismes indirects

Le VHB n'a pas d'effet cytopathologique direct sur l'hépatocyte infecté (Guidotti *et al.*, 2006). La transformation maligne se produit après une longue période de maladie chronique du foie, souvent associée à une cirrhose, ce qui suggère un mécanisme non spécifique provoqué par la réponse immunitaire de l'hôte (Cougot *et al.*, 2005). A la suite de la réponse immunitaire innée, une inflammation chronique est induite par le virus de l'hépatite B et ses protéines, provoquant un stress du réticulum endoplasmique (RE) ou induire l'accumulation de lipides, qui à son tour conduit à un stress oxydatif avec la production de ROS (reactive oxygen species) et des lésions oxydatives de l'ADN. Alors que le rôle du système immunitaire adaptatif vis à vis de l'infection du VHB est principalement médié par la réponse cellulaire aux protéines du VHB présentes à la surface des hépatocytes, surtout celles des lymphocytes T-cytotoxique (CTL/CD8+) et des lymphocytes T-helper (Th/CD4+) (Dandri *et al.*, 2012; Lupberger *et al.*, 2007). Les cytokines et chimiokines induites par les lymphocytes T participent également à l'élaboration de la réponse immunitaire et contribuent à la clairance virale principalement en

bloquant l'entrée du virus dans les hépatocytes et en éliminant des virions infectieux de la circulation (figure 12) (Guidotti et al., 2006; Higgs et al., 2014).

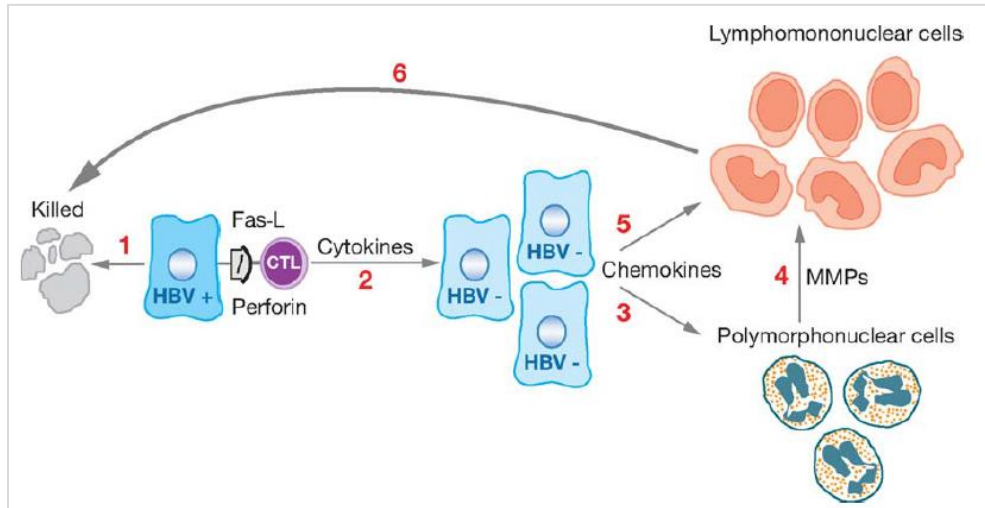


Figure 12. Mécanismes de clairance virale induite par les CTL (Higgs et al., 2014).

1) un petit nombre d'hépatocytes sont tués par l'intermédiaire de Fas-L et par la voie Perforin, et produisent des cytokines antivirales ; 2) qui inhibent la réplication VHB d'une manière non cytopathologique dans un plus grand nombre de cellules. Ces cytokines peuvent activer la production des chimiokines par les cellules parenchymateuses et non parenchymateuses hépatiques ; 3) qui peuvent contribuer à recruter des cellules polynucléaires non spécifiques (e.g. des neutrophiles) infiltrés dans le foie. La production des métalloprotéases matricielles (MMPs) par ces cellules ; 4) en plus de chimiokines ; 5) peuvent contribuer à la migration des cellules lymphomononucléaire non spécifiques (par exemple, des cellules 'natural killer' et les macrophages) dans le foie et amplifier la maladie du foie initiée par les CTL.

3.4.2 Mécanismes directs

Le génome d'ADN viral a la capacité de s'intégrer au génome des cellules hôtes infectées, et cette insertion peut se produire dès les stades précoces de l'infection virale (Lugassy et al., 1987) ou durant la phase d'hépatite chronique (Tanaka et al., 1988). Dans les CHC associés à l'infection par le VHB, des séquences intégrées du génome viral sont présentes dans 80% des échantillons (Brechot et al., 1980). L'intégration de l'ADN viral pourrait conférer un avantage sélectif de croissance aux cellules ciblées, ce qui conduirait à l'apparition de nodules

préneoplasiques. Le premier site d'intégration du génome du VHB signalé a été identifié au niveau du gène TERT, dans deux cas (**Gozuacik *et al.*, 2001**).

Par la suite, cinq intégrations impliquant les gènes FAR2, IP3R1, IRAK2, MAPK1, MLL2 et MLL4 ont été identifiées (**Gozuacik *et al.*, 2001**; **Murakami *et al.*, 2005**). Néanmoins, ces études se sont limitées à un faible nombre d'échantillons sans annotation clinique.

Cependant, cette situation a été récemment remise en cause par des analyses à grande échelle de sites d'insertion viraux (**Ding *et al.*, 2012**; **Murakami *et al.*, 2005**). Il a été démontré que le site d'insertion du VHB cible souvent des gènes impliqués dans les différentes étapes de la signalisation cellulaire ou de la régulation de la croissance cellulaire. (**Brechot *et al.*, 2010**; **Sung *et al.*, 2012**). L'intégration d'ADN VHB peut également altérer la stabilité chromosomique via des délétions, des duplications et des translocations (**Tsuei *et al.*, 2002**). Bien que l'intégration d'ADN VHB se fasse de manière aléatoire, le gène HBx est la partie d'ADN VHB le plus souvent impliqué dans les phénomènes d'intégration dans le génome humain (**Sung *et al.*, 2012**) (figure 13).

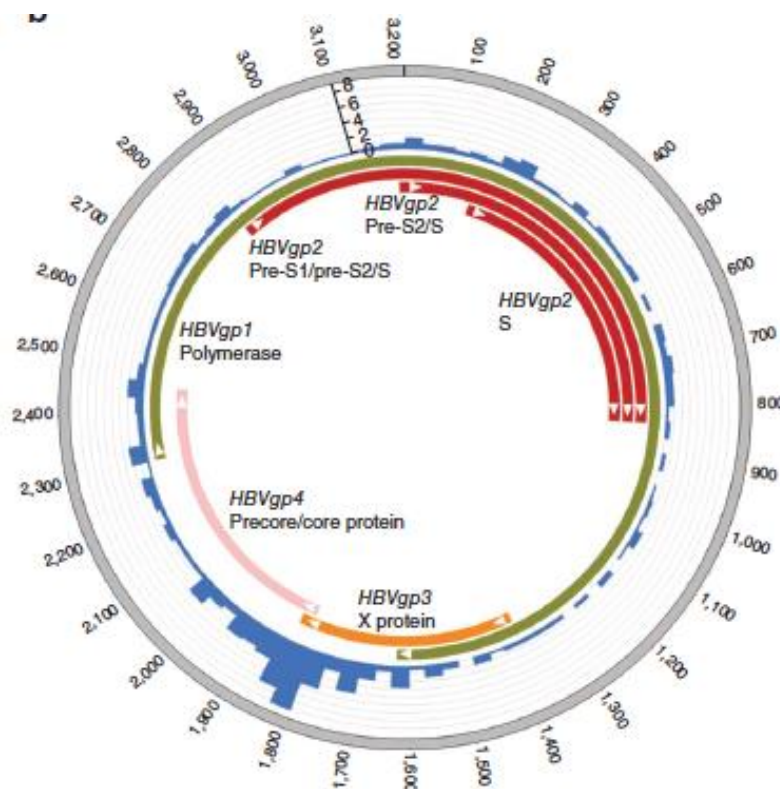


Figure 13. Fréquence des sites d'intégration de différents loci du génome VHB est présentée sous forme d'un histogramme bleu (**Sung *et al.*, 2012**).

CHPITRE II :
MATERIEL ET
METHODES

1. Matériel et méthodes

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), une tumeur maligne primitive du foie, est l'un des cancers les plus fréquents et la troisième cause de cancer décès (**Block et al., 2003 ; Bosch et al., 2005 ; Malaguarnera et al., 2010 ; Black et al., 2018 ; Kulik et al., 2019**). Ce type de cancer est principalement causé par le virus de l'hépatite B (VHB) ou infection par le virus de l'hépatite C (VHC) (**Budny et al., 2017 ; Elshaarawy et al., 2019**)

Notre travail consiste à une étude bibliographique synthétisée à partir de quatre travaux de recherche scientifique réalisés sur le cancer du foie et le carcinome hépatocellulaire lié à l'hépatite B.

Le premier œuvre est une thèse de doctorat réalisée par **Chassagne** en 2017 à l'université Paul Sabatier Toulouse 3 en France.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer les facteurs de risque majoritaires des patients atteints d'un cancer du foie au Cambodge et de préciser leurs profils sociodémographique, clinique et biologique.

Les travaux de **Chassagne (2017)** se sont focalisés sur l'étude de dossiers médicaux de patients cancéreux de l'hôpital Calmette de Phnom Penh en Cambodge, l'un des deux seuls hôpitaux référents en cancérologie dans le pays.

Une étude d'épidémiologie clinique rétrospective des patients ayant développé un cancer du foie a été réalisée dans deux services de l'Hôpital Calmette : le service de cancérologie et le service d'hépto-gastroentérologie.

Un total de 553 dossiers patients extraits des archives de ces services ont été révisées pour une période couvrant pratiquement 13 ans (de janvier 2003 à mai 2015). Les informations disponibles incluaient des données sociodémographiques, des manifestations cliniques, des analyses biologiques, des examens d'imagerie, les méthodes de diagnostic, ainsi que les traitements alloués.

Le deuxième œuvre est un article scientifique publié dans la revue « Journal of Acute Disease » en 2021. Il est réalisé par **Fazal et al.**

L'objectif de cette étude est d'étudier l'étiologie et d'autres facteurs de développement du carcinome hépatocellulaire lié à l'hépatite B au Bangladesh.

Comme Bangladesh est un pays en développement, le diagnostic échographique suivi de la cytologie par aspiration à l'aiguille fine est la modalité prédominante de diagnostic. Les

marqueurs viraux ne sont pas souvent possibles chez les patients car ils sont incapables de supporter les dépenses d'une telle enquête (**Fazal et al., 2021**).

Les plantes médicinales et les médecines traditionnelles retardent un peu le diagnostic. Les données sont principalement rétrospectives ou à petite échelle. Tant d'inférences et d'observations associées manquent. Les études antérieures n'incluaient pas l'anti-VHC car il n'était pas disponible à ce moment-là.

Le troisième œuvre consiste à un article scientifique publié dans la revue « Journal of the Balkan Union of Oncology » en 2021, il est réalisé par **Sun et al.**

L'objectif de leur travail est d'explorer l'effet de la thérapie antivirale combinée chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire lié à l'hépatite B.

La série de cas de cette étude est formé de 82 patients atteints d'un cancer primitif du foie lié à l'hépatite B chronique ayant visité l'hôpital « Weifang People's Hospital en Chine » à partir de janvier 2015 à juillet 2018. L'âge moyen des patients de $52,4 \pm 3,1$ ans, dont 66 hommes et 16 femmes.

Les critères d'exclusion choisis par **Sun et al. (2021)** étaient :

- Patients allergiques aux médicaments ;
- Patients avec indication de traitement chirurgical;
- Patients présentant d'autres dysfonctionnements organiques comme le cœur, les poumons, les reins ;
- Patients avec ADN VHB détection $<1 \times 10^3$ copies/ml ; Patients souffrant d'hémorragie de rupture de la veine œsophagienne et gastrique du fond d'œil ;
- Patients ayant reçu une chimiothérapie, une radiothérapie, thérapie antivirale;
- Patients présentant des métastases à distance suggérées par TDM ;
- Patients atteints d'autres affections chroniques combinées virus du cancer de l'hépatite ou cancer chronique diagnostiqué comme résultant de la toxicomanie, de l'alcool, de la stéatose hépatique, de la maladie auto-immune néphrite, virus de la maladie du foie.

Les critères d'inclusion choisis par **Sun et al. (2021)** étaient :

- Patients répondant aux critères diagnostiques de l'hépatite B dans les Lignes directrices pour la prévention et le traitement de l'hépatite B chronique (édition 2015) (**Cao et al., 2019**);

- Patients qui répondaient aux critères de diagnostic du cancer primitif du foie dans le diagnostic et le traitement du cancer primitif du foie Critères (édition 2015) (**Mehtha et al., 2015**);
- Patients positifs HBeAg et HBsAg positif testés lors de l'inspection du laboratoire ;
- Patients ayant reçu un traitement selon les directives par des médecins.

Les 82 patients qui ont formé la série de cas ont été divisés en deux groupes : 41 patients formants le groupe d'observation, qui reçoivent les antiviraux de routine combinés au traitement, et 41 patients formants le groupe témoin, qui reçoivent le traitement de protection de routine du foie.

Le quatrième œuvre est un article scientifique publié dans la revue « Clinical Biochemistry » en 2021, il est réalisé par **Wan et al. (2021)**.

L'objectif de leur étude est la comparaison de l'efficacité du diagnostic précoce du carcinome hépatocellulaire (CHC) lié à l'hépatite B à l'aide de la chaîne oligosaccharidique sérique (test G) et de l'alphafœtoprotéine (AFP).

Cette expérience est une étude rétrospective de 100 patients qui ont été admis au deuxième hôpital affilié de l'Université de Nanchang en Chine à partir d'Octobre 2019 à janvier 2020, et ont été confirmés comme porteurs de virus l'hépatite B.

Les critères d'exclusion adoptés par **Wan et al. (2021)** comprenaient :

- Patients atteints de maladies du foie causée par d'autres conditions telles que l'hépatite C, Schistosoma, stéatose hépatique, et maladie alcoolique du foie ;
- Patients avec d'autres antécédents de tumeur solide ;
- Echantillons présentant une hémolyse évidente, une hyperlipidémie, une jaunisse ou une maladie microbienne;
- Patients infectés par le VIH et glucocorticoïdes et utilisation d'immunosuppresseurs;
- Echantillons manquants avec peu d'information.

Les échantillons de chaque groupe comprenaient du sérum résiduel de patients hospitalisés ou les patients d'examen physique. Ces échantillons ont été placés dans des tubes Eppendorf (2 ml), collectés, numérotés et conservés à - 20 °C afin d'être utilisés pour déterminer les taux de test G et AFP de chaque patient.

CHPITRE III :
RESULTAT ET
DISCUSSION

1. Données épidémiologiques

1.1. Âge

Le cancer du foie se traduit par le développement d'une ou plusieurs tumeurs (nodules) au sein de l'organe. Il survient dans la majorité des cas chez les personnes déjà malades (Wang K et al, 2018).

L'incidence de CHC augmente de façon linéaire avec l'âge et le pic de fréquence varie selon l'origine géographique. Il semble que l'âge est d'autant plus jeune que l'incidence est plus élevée, ainsi dans les populations à bas risque (états unis, canada), le pic d'âge de survenue de CHC est de 75 ans et plus. Aux états unis, l'âge de découverte de CHC commence à diminuer au fur et à mesure que l'incidence de CHC augmente par l'augmentation des cas d'hépatite chronique C (Ait Taleb, 2008)

La figure 1 représente l'âge moyen des patients. **Fazal Karim et al., (2021)** ont enregistré un âge moyen de 51 ans pour leur série de cas avec des extrémités allant de 22 et 75 ans (figure 1), par ailleurs **Sun et al., (2021)** ont noté que l'âge moyen des cas est de 52,4 ans (figure 1). Les résultats obtenus par les deux scientifiques sont semblables. Cependant ils sont inférieurs à l'âge moyen enregistré par **Ait Taleb (2008)** qui est égal à 60 ans.

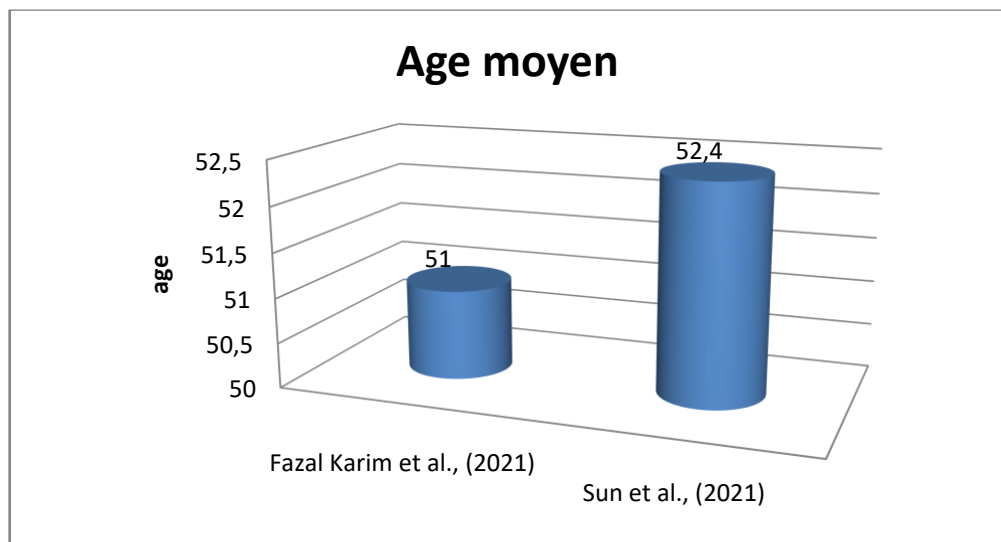


Figure 1. Représentation graphique de l'âge moyen des patients atteints de cancer du foie lié à l'hépatite B.

1.2. Sexe

La figure 2 représente la répartition des cas atteints de cancers du foie en fonction du sexe. **Fazal Karim et al., (2021)** ont remarqué que les patients bangladais hommes sont les plus touchés le cancer du foie lié à l'hépatite B avec 74,36% (29 cas). Le pourcentage des hommes atteints par le cancer était plus important dans la série de cas de **Sun et al., (2021)** avec 80,49% (66 cas) (figure 2).

En 2018, le nombre de cas de cancer du foie chez les français 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. Chez ce dernier, l'augmentation du taux d'incidence est de 1,6 % par an.

L'augmentation de l'incidence peut être expliquée en partie par l'épidémie liée au virus de l'hépatite C (VHC) dans les années 1980 avec, comme conséquence, l'augmentation du nombre de cirrhoses liées au VHC vingt ans plus tard ; par une meilleure prise en charge de la cirrhose, ce qui permet aux patients d'atteindre l'âge de survenue du cancer du foie (65 ans) ; et par l'augmentation de l'obésité, qui est un facteur de risque reconnu (**Joubert, 2020**).

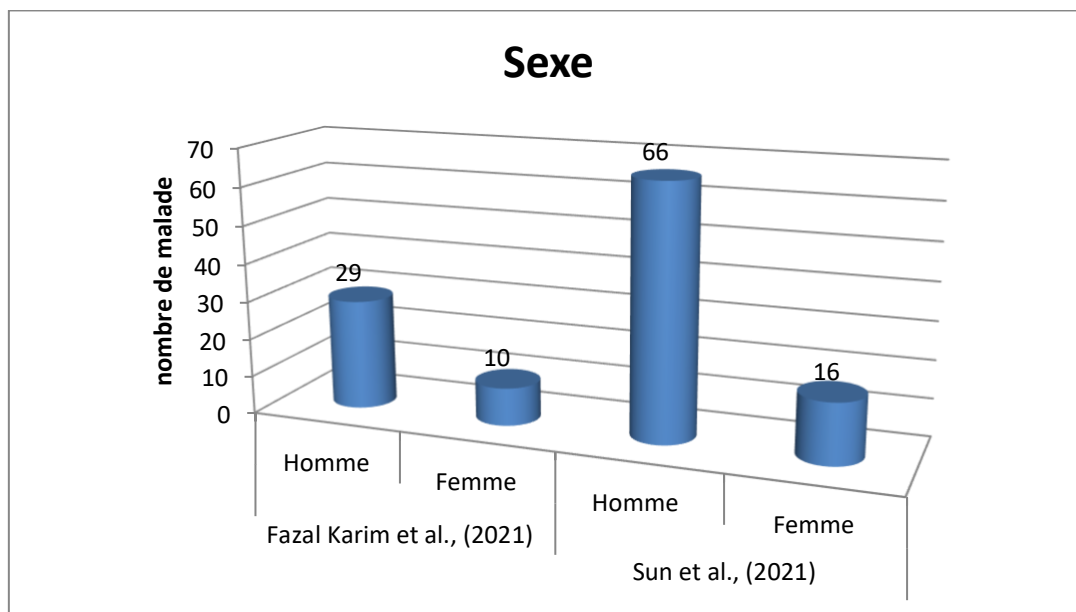


Figure 2. Répartition des malades selon le sexe.

1.3. Facteurs de risque

Chassagne (2017) a étudié les différents facteurs de risque enregistrés chez des patients cambodgiens atteints de cancer du foie. Il a noté que la cirrhose constitue le facteur de risque le plus important avec un pourcentage de 37,50% (figure 3). L'un des impacts de la cirrhose sur la santé réside dans l'augmentation du risque de CHC. Ce risque accru de cancer du foie est encore présent après qu'une personne a guéri de l'hépatite C (**CATIE, 2020**).

Les virus des hépatites B et C sont des facteurs de risque importants du cancer du foie. La plupart du temps, ces virus sont éliminés naturellement par l'organisme. Parfois l'infection virale persiste et devient chronique. Elle provoque une inflammation du foie appelée hépatite (qui donne son nom au virus) et qui peut au fil du temps évoluer en cirrhose et en cancer du foie (**INC, 2022**).

D'après les résultats de **Chassagne (2017)** 15% des cas sont infectés par le VHB (figure 3). L'infection chronique par le VHB constitue le premier facteur de risque de CHC. Il est estimé qu'environ 300000 de personnes dans le monde (~ 5%) ont une infection chronique au VHB (**Ait Taleb, 2008**).

Les patients infectés par le VHC représentent 11,50% des cas formant la série d'étude de **Chassagne (2017)** (figure 3). L'infection par le VHC constitue actuellement un facteur important dans le développement de CHC plus que l'HVB dans les pays occidentaux. La probabilité de survenue de CHC parmi les sujets infectés par le VHC est de 1 à 3% après 30 ans d'évolution. L'HVC augmente le risque de CHC en accélérant la fibrogénèse puis la cirrhose qui, une fois établie, se complique de CHC à un taux annuel allant de 1% à 4% jusqu'à 7% au Japon (**Ait Taleb, 2008**).

Les personnes ayant une consommation excessive d'alcool endommagent plusieurs systèmes au sein de leur organisme. Parmi les complications de l'abus d'alcool, les maladies du foie sont les plus fréquentes car le foie est le principal organe assurant la transformation de l'éthanol contenu dans les boissons alcoolisées (**Sobesky et Mony, 2014**).

La consommation d'alcool a été enregistrée chez 13,30% des cas de la série d'étude de **Chassagne (2017)** (figure 3). Une consommation répétée et prolongée sur le long terme de boissons alcoolisées peut provoquer une cirrhose. Cette dernière augmente fortement le risque de développer un cancer du foie (**INC, 2022**).

Les patients porteurs d'un diabète dans la série de cas étudié par **Chassagne (2017)** représentent 11,40% (figur 3). Le diabète de type 2 est un facteur de risque très significatif de développer un CHC (**Petit, 2019**).

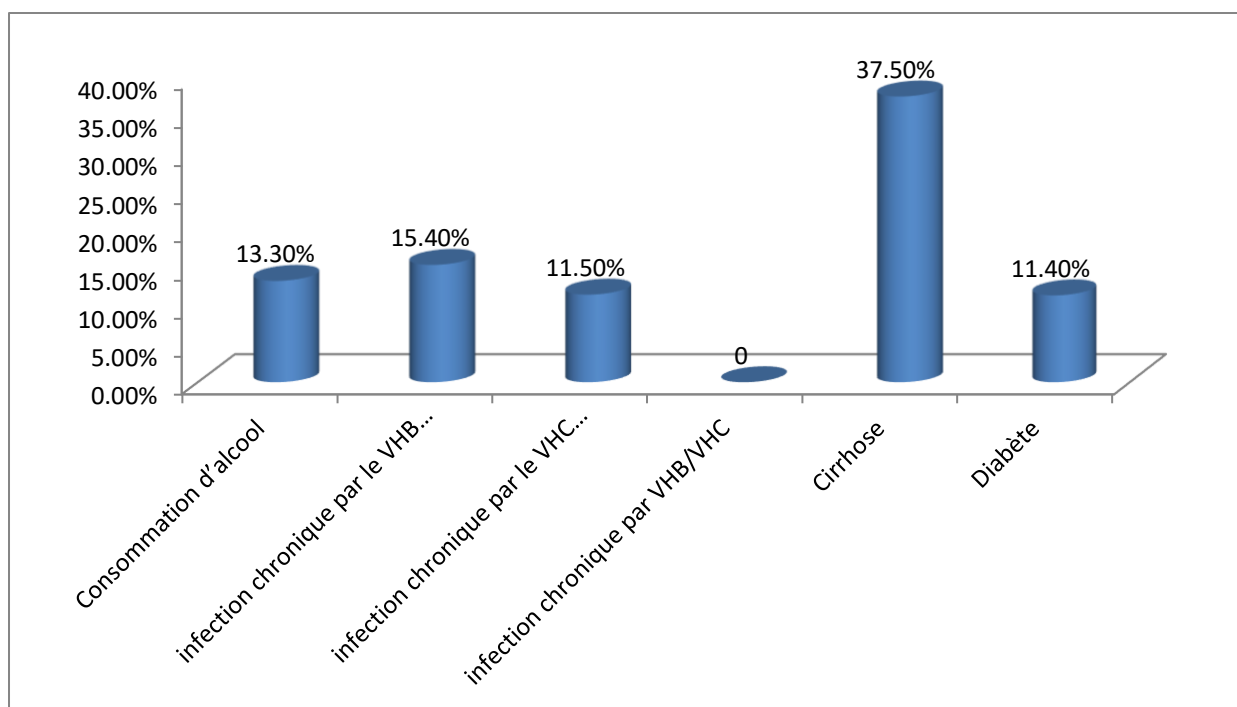


Figure 3. Facteurs de risque de CHC (Chassagne, 2017).

2. Signes révélateurs

Les signes et les symptômes apparaissent souvent lorsque la tumeur croît et provoque des changements dans le corps: Généralement, le cancer du foie se manifeste par une douleur abdominale, ascite, asthénie, fièvre, gastro-intestinal, hépatomégalie, jaunisse, prurit et enfin splénomégalie (ASCO ,2021).

Le signe révélateur le plus abondant dans la série des cas de **Chassagne (2017)** est l'ascite avec 66,5% (figure 4). Elle peut être un signe révélateur de CHC. Le mécanisme de l'ascite peut être dû à un envahissement péritonéal, une aggravation d'une HTP avec hypoalbuminémie et insuffisance hépatocellulaire, une thrombose de la veine porte (**Ait Taleb, 2008**). La pérennisation d'une ascite malgré un traitement bien conduit doit faire penser au diagnostic de CHC. Elle peut être soit typiquement hémorragique, trouble, exsudative ou simplement transudative (**Benhamou et Erlinger, 2000 ; Deugnier et al., 1990**). La douleur abdominale constitue le symptôme le plus fréquent de consultation, cette douleur siège au niveau de l'hypochondre droit avec irradiation typique vers l'épaule (**Rivoire, 2005 ; Ait Taleb, 2008**). Elle a été notée chez 51,40% des patients (figure 4) (**Chassagne, 2017**).

L'ictère peut être un signe révélateur de CHC, ainsi qu'une cholestase anictérique. Il survient chez plus de 50% des patients, et il est le reflet d'une insuffisance hépatocellulaire au delà de toutes possibilités thérapeutiques. Dans 10% des cas, elle peut être due à une obstruction biliaire par compression tumorale, hémobilie ou d'un bourgeon biliaire endo biliaire (**Deugnier et al., 1990 ; Rivoire, 2005**). Ces situations doivent être reconnues car elles permettent de proposer au patient un traitement à visée palliative (**Ait Taleb, 2008**). (**Chassagne, 2017**) a révélé un pourcentage de 44,20% de cas d'ictère dans sa série d'étude (figure 4).

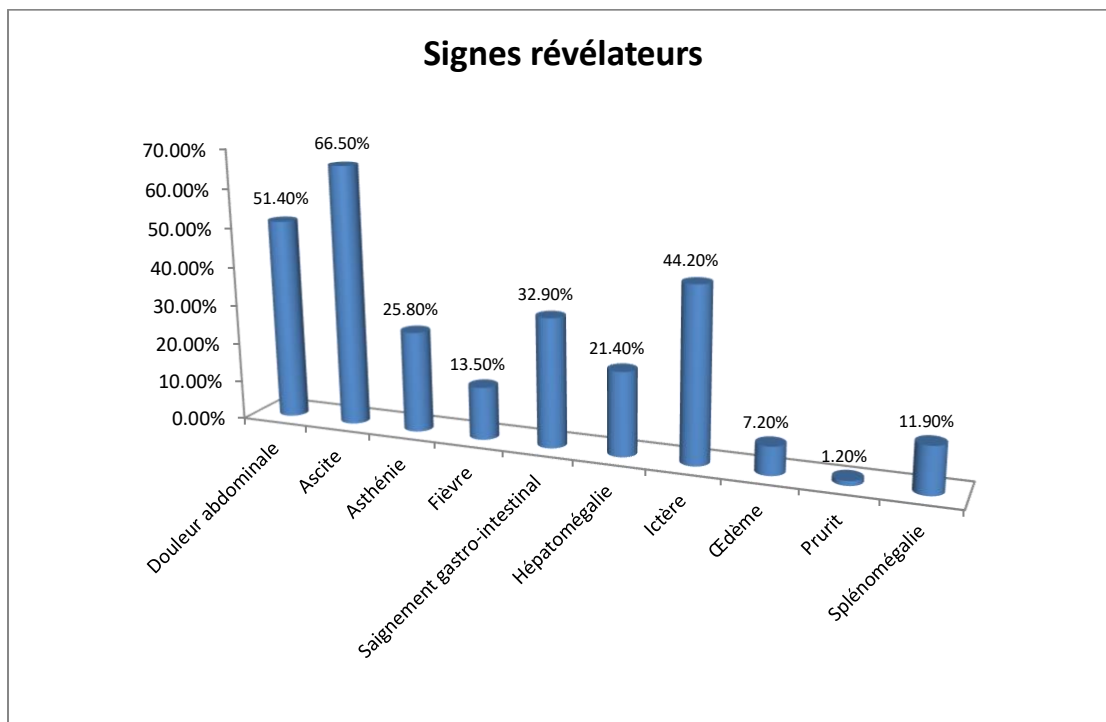


Figure 4. Répartition des patients en fonction des signes révélateurs (**Chassagne, 2017**).

3. Donnée biologique

3.1. Paramètres biochimiques

Lorsqu'un nodule est découvert, des examens sont effectués pour évaluer le fonctionnement du foie et la présence d'une éventuelle maladie comme la cirrhose ou l'hépatite. Cette observation oriente le choix des traitements et permet de prévenir d'éventuelles complications. Une analyse de sang est réalisée (**INC, 2022**) et permet de vérifier les paramètres biochimiques pour évaluer le bon fonctionnement du foie.

3.1.1. Albumine (ALB)

L'albumine est la protéine sanguine majoritaire : elle constitue 50 à 65% du plasma sanguin. Cette protéine est synthétisée par le foie. Elle joue un rôle dans le transport de nombreuses molécules, notamment le transport de la bilirubine. Chez un adulte en bonne santé, l'albuminémie (taux d'albumine dans le sang) s'élève à 40g/L environ (Roche, 2016).

Les résultats obtenus par Wan et al., (2021) montrent que, les patients infectés par le VHB représentent un taux d'albumine (45,53 g/L) supérieur à celui des témoins (41,44 g/L), cependant les patients atteints de VHB/Cirrhose et de CHC affichent des taux d'albumine inférieur aux normes avec 37,43 g/L et 37,66 g/L respectivement (figure 4). Un faible taux d'albumine peut indiquer la présence de dommages au foie (SCC, 2016).

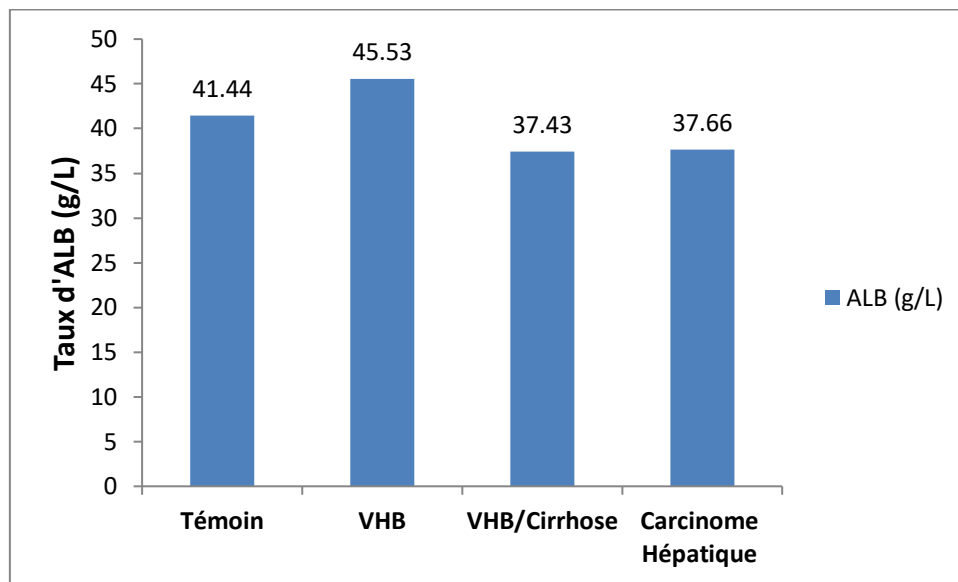


Figure 4. Représentation des taux d'albumine selon l'état de santé (Wan et al., 2021).

3.1.2. Alanine aminotransférase (ALAT)

L'alanine aminotransférase (ALAT ou SGPT) est une enzyme présente principalement dans le foie (Biron, 2022).

Wan et al., (2021) ont conclu que les trois groupes de malades ont affiché des taux élevés d'ALAT en comparaison avec le groupe témoin. Néanmoins le pic est observé chez les patients infectés par le VHB avec 62,57 g/L (figure 5).

Un taux bas d'ALAT dans le sang n'a aucune signification clinique. Un niveau plus élevé que la norme indique généralement que des cellules du foie sont endommagées et laissent échapper leur contenu dans le sang. Un taux élevé d'ALAT (300 U/L et plus) est généralement causé par

une hépatite virale aiguë. Ce taux va généralement à la normale en 1 à 2 mois, exceptionnellement en 3 à 6 mois. Un taux extrêmement élevé d'ALAT (souvent 3000 U/L et plus) signale une atteinte toxique du foie par un médicament ou un poison, ou encore une condition qui réduit le flot de sang à travers le foie avec destruction des cellules (ischémie). Une élévation plus modeste (moins de 4 fois la normale) est observée dans la plupart des autres atteintes du foie (hépatite chronique, cirrhose, obstruction des voies biliaires, cancer du foie, etc.) et quelques maladies musculaires, dont l'infarctus du myocarde.

Le dosage de l'ALAT est plus sensible que celui de l'ASAT pour détecter des atteintes légères du foie. Dans la plupart des maladies du foie, sauf dans l'hépatite alcoolique chronique, le taux d'ALAT est plus élevé que celui de l'ASAT (Biron, 2022).

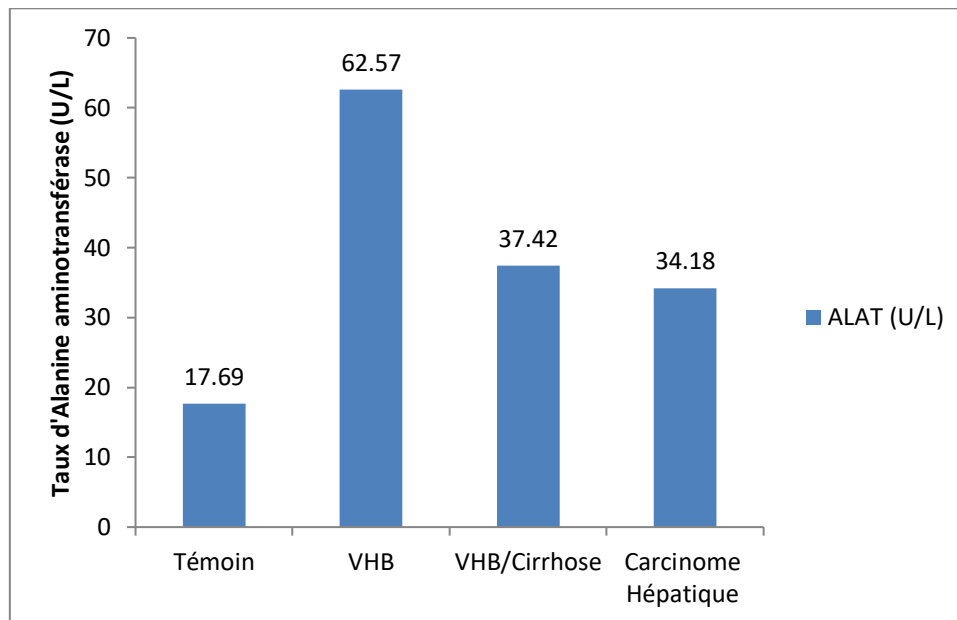


Figure 5. Représentation des taux d'Alanine aminotransférase (ALAT) selon l'état de santé (Wan *et al.*, 2021).

3.1.3. Aspartate aminotransférase (ASAT)

Le sérum glutamo-oxalacétique transaminase (SGOT), ou aspartate transaminase (ASAT), est une enzyme que l'on détecte dans les cellules du foie et du cœur (INC, 2019 a).

Les taux d'ASAT enregistrés chez les patients des groupes VHB, VHB/Cirrhose et CHC sont 44,52g/L , 48,79g/L et 48,3g/L respectivement. Les valeurs d'ASAT affichées par les trois groupes sont très élevées par rapport à celle du groupe témoin (19,43 g/L) (Wan *et al.*, 2021). Cela peut être dû à la libération d'ASAT dans le sang par les cellules hépatiques qui sont endommagées (INC, 2019 a).

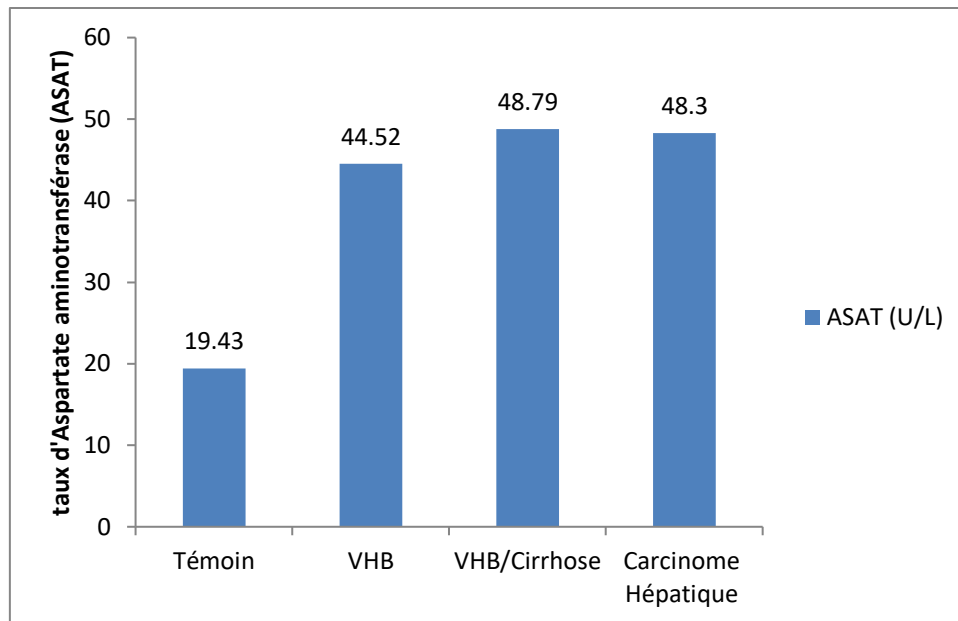


Figure 6. Représentation des taux Aspartate aminotransférase (ASAT) selon l'état de santé (Wan *et al.*, 2021).

3.1.4. Bilirubine totale

La bilirubine est dite libre jusqu'à son passage dans le foie où elle devient conjuguée, il s'agit de conjugaison hépatique. Le taux de bilirubine totale est égal à la somme des taux de bilirubine libre et conjuguée (Roche, 2016).

La valeur normale du taux de bilirubine total est à la naissance, compris entre 8 et 25 mg /, à la 1ère semaine, entre 25 et 20 mg /L, à la 2ème semaine, entre 10 et 110 mg /L, à 3ème semaine, entre 6 et 30 mg /L et à 4ème semaine, entre 3 et 15 mg /L. A partir de 1 mois et à l'âge adulte, il est compris entre 3 et 10 mg /L (Della Valle, 2022).

Dans l'étude de Wan *et al.*, (2021), les trois groupes de patients ont représenté des taux élevés de bilirubine totale, cependant le pic a été noté chez les patients atteints de VHB/Cirrhose avec 22,5mg/L.

Un taux élevé de bilirubine totale (hyperbilirubinémie), surtout causé par une augmentation de la fraction non conjuguée, peut signaler un problème de destruction des globules rouges, c'est une réaction à la suite d'une transfusion sanguine ou une cirrhose (Biron, 2022).

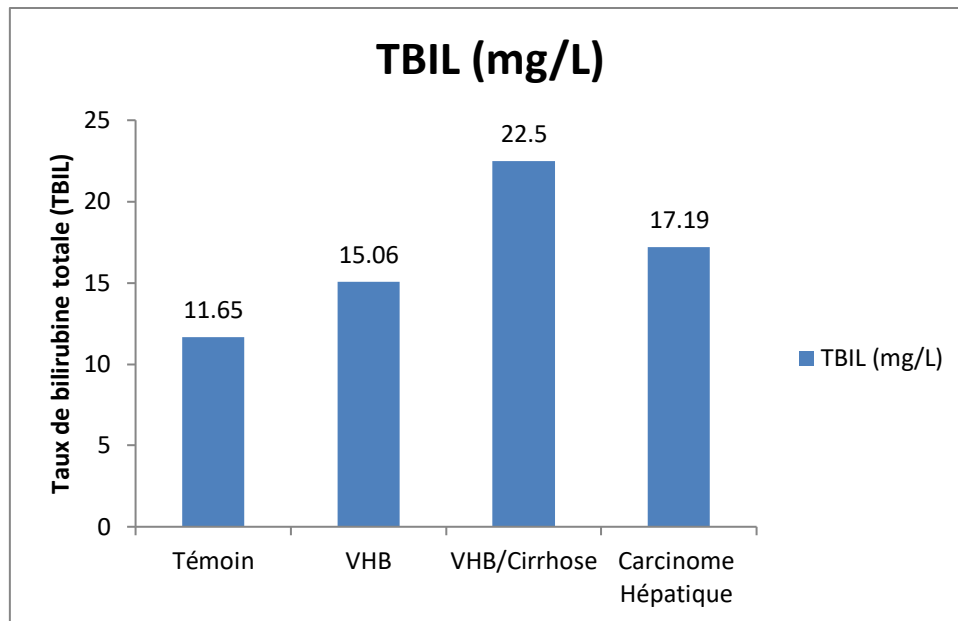


Figure 7. Représentation des taux bilirubine totale (TBIL) selon l'état de santé (**Wan et al., 2021**).

3.2. Alpha- fœtprotéine (AFP)

L'alpha-fœtprotéine est une glycoprotéine oncofœtale de 70 kDa découverte en 1957. L'AFP est présente chez le fœtus, elle aurait un rôle de transporteur, son pic sérique est observé vers la 16^{ème} semaine de grossesse. Chez le sujet normal, les concentrations sériques d'AFP sont élevées à la naissance puis diminuent pour atteindre des taux minimes, à l'âge de 8 mois l'alpha-fœtprotéine est strictement inférieur à 10 ng/mL) (Pham *et al.*, 2006 ; Ait Taleb, 2008).

Wan et al., (2021) ont enregistré un pic de taux d'AFP chez les patients atteints de CHC avec 82,2 ng/mL. Les groupes des patients infectés par VHB et VHB/Cirrhose ont affiché des taux de 4,85 ng/mL et 6,8 ng/mL respectivement.

L'AFP est augmentée en cas de : grossesse, mucoviscidose, hépatites aiguës, hépatites chroniques, les cirrhoses, autres tumeurs : gastriques, pancréatiques, biliaires, testiculaires (non séminomateuses) et ovariennes (germinales) (**Pham et al., 2006 ; Ait Taleb, 2008**).

La concentration d'AFP est sensiblement corrélée à la taille de la tumeur, 80% des petits CHC ne s'accompagnent pas d'une augmentation de l'AFP. La sensibilité est de 52% pour des CHC de taille supérieure à 3 cm mais chute à 25 % pour de petites tumeurs de taille inférieure à 3cm (**Ait Taleb, 2008**). La spécificité de l'AFP est faible en raison des augmentations observées en cas d'hépatite chronique et de cirrhose, mais dans ce contexte les valeurs sont généralement inférieures à 400 ng/mL. En revanche, une concentration d'AFP supérieure à 400 ng/mL est

fortement évocatrice de la présence d'un CHC (Trinchet et Ganne-Carrié, 2006 ; Pham *et al.*, 2006 ; Ait Taleb, 2008).

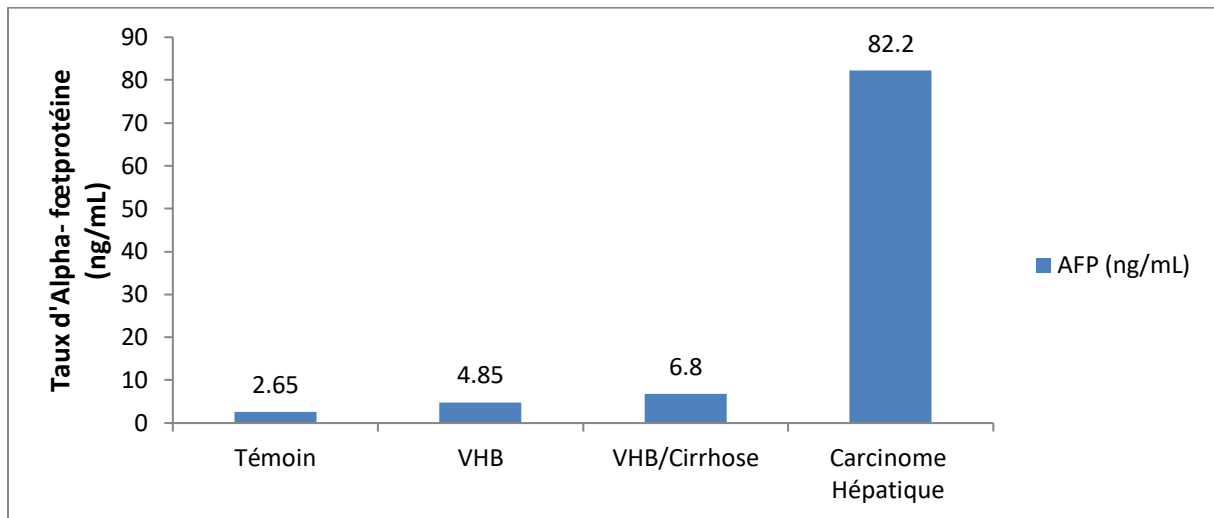


Figure 8. Représentation des taux d'Alpha-foetoprotéine (AFP) selon l'état de santé (Wan *et al.*, 2021).

3.3. HBeAg

L'HBeAg (antigène HBe, AgHBe, Ag HBe, antigène e) est la partie soluble de l'antigène du virus de l'hépatite B (VHB). La présence de l'HBeAg indique que le virus se multiplie activement et que la contagiosité est élevée. L'HBeAg apparaît dans le sang peu après l'HBsAg. Il persiste environ 3 à 6 semaines après la phase aiguë (symptomatique) de la maladie et peut persister longtemps ou réapparaître en cas d'hépatite chronique active (Biron, 2022).

Sun *et al.*, (2021) ont déterminé la présence ou absence de HBeAg au niveau sanguin chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire lié à l'hépatite B. Ils ont remarqué que la différence entre les deux groupes n'est pas significative. Les patients qui affichent un HBeAg sont plus nombreux dans le deuxième groupe avec 65,85% (27 cas) par rapport au premier groupe avec 56,10% (23 cas) (figure 9).

La mesure de l'HBeAg est donc le plus souvent utilisée pour indiquer le risque de contagiosité. Elle est également utile pour suivre l'efficacité d'un traitement (Biron, 2022).

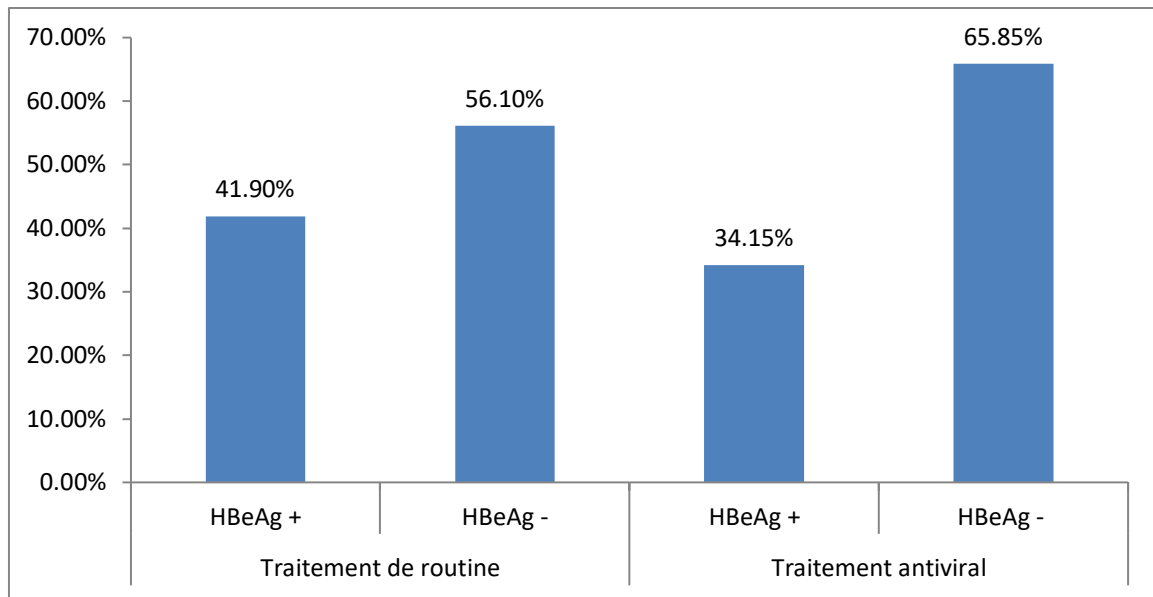


Figure 9. Détection de HBeAg chez les patients atteints de CHC lié à l'hépatite B.

CONCLUSION

Le cancer du foie est le sixième type de cancer le plus fréquent et représente la troisième cause de décès par cancer dans le monde. Il concerne principalement les pays en voie de développement. Les régions les plus touchées sont l'Est et le Sud de l'Asie, le centre et l'ouest Africain (**Ferlay *et al.*, 2015**).

À travers notre mémoire, nous avons réalisé une étude bibliographique et comparé des résultats antérieurs où nous avons abordé une étude les données épidémiologiques (Âge, Sexe, Facteurs de risque), donnée clinique et donnée biologique.

Au cours de ce travail, nous avons constaté que l'âge moyen des patients 51 ans pour la série des cas de **Fazal Karim *et al.* (2021)** et l'âge moyen des cas est de 52,4 ans dans l'étude de **Sun *et al.* (2021)**.

De plus, **Chassagne (2017)** a constaté que la cirrhose constitue le facteur de risque le plus important avec un pourcentage de 37,50%. . Nous avons remarqué que tranche le plus touchée dans les données clinique c'est jaunisse 73,80% comme Signes révélateurs.

Ensuite, les données biologique, le taux d'albumine 45,53 g/L et L'alanine aminotransférase 62,57 U/L supérieur dans les patients infectés par le VHB (**Wan *et al.*, 2021**) . Mais, le taux d'aspartate transaminase (ASAT) est très élevées chez les patients du groupe VHB/Cirrhose avec 48,79g/L et le taux de bilirubine total touché plus les patients infectés par VHB/Cirrhose avec 22,5mg/L. **Wan *et al.* (2021)** conclut que le taux d'AFP chez les patients atteints de CHC est 82,2 ng/mL.

En perspective il serait intéressant de réaliser une étude descriptive sur des patients de la région d'Ain Témouchent afin de décrire les caractéristiques épidémiologiques, biologiques et les traitements utilisés dans le cas de cancer du foie lié à l'hépatite B.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUE

Références bibliographiques

A

- A. Budny, P. Kozłowski, M. Kamińska, M. Jankiewicz, A. Kolak, B. Budny, W. Budny, J. Niemunis-Sawicka, G. Szczypiór, B. Kurniawka, F. Burdan, Epidemiology and risk factors of hepatocellular carcinoma], *Polski mercuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego* 43 (255) (2017) 133–139.
- Ait Taleb N. (2008). Le carcinome hépatocellulaire approche épidémiologique et prise en charge [thèse de Doctorat en Médecine]. Université Cadi Ayyad Marrakech.
- Alexopoulou, A., & Karayiannis, P. (2014). HBeAg negative variants and their role in the natural history of chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*, 20(24), 7644-7652.
- American Cancer Society . *Liver Cancer Risk Factors* . 2019 :
- A. Mehta, H. Herrera, T. Block, Glycosylation and liver cancer, *Adv. Cancer Res.* 126 (2015) 257–279.
- A.P. Black, A.S. Mehta, The search for biomarkers of hepatocellular carcinoma and the impact on patient outcome, *Curr. Opin. Pharmacol.* 41 (2018) 74–78.
- Arzumanyan, A., Reis, H. M., & Feitelson, M. A. (2013). Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Cancer*, 13(2), 123-135.
- American Society of Clinical Oncology (ASCO). *Cancer.net: Liver Cancer: Symptoms and Signs*. 2021: <https://www.cancer.net/cancer-types/liver-cancer/symptoms-and-signs>.
- Arankalle VA, Gandhi S, Lole KS, Chadha MS, Gupte GM, Lokhande MU. An outbreak of hepatitis B with high mortality in India: association with precore, basal core promoter mutants and improperly sterilized syringes. *J Viral Hepat.* 2011 Apr;18(4):e20-28.

B

- Bartlett DI, Di Bisceglie AM, & Dawson LA . Cancer of the liver. Devita, V. T., Jr., Lawrence, T. S., & Rosenberg, S. A. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 39.7:pp. 1129-1156.
- Benhamou, Y., Erlinger, S. (2000). *Maladies du foie et des voies biliaires* (4ème édition). Flammarion, paris: 2000
- Biron. (2022). *Antigène HBe, AgHBe, Ag HBe, antigène e*. Biron Groupe Santé. Repéré à : <https://www.biron.com/fr/glossaire/hbeag/>
- Biron. (2022c). *Bilirubine totale*. Biron Groupe Santé. Repéré à : <https://www.biron.com/fr/glossaire/bilirubine-totale/>

-Biron. (2022). *Transaminase glutamo-pyruvique, transaminase glutamique-pyruvique, alanine-aminotransférase, alanine-transaminase, ALT, ALAT, Alanine aminotransférase*. Biron Groupe Santé. Repéré à : <https://www.biron.com/fr/glossaire/alt/>

- Bosch, F.X., Ribes, J., Díaz, M., Cléries, R., 2004. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 127, S5–S16. doi:10.1053/j.gastro.2004.09.011

-Bruix, J., Reig, M., Sherman, M., 2016. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 150, 835–853. doi:10.1053/j.gastro.2015.12.041

-Bruix, J., Sherman, M., 2011. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 53, 1020–1022. doi:10.1002/hep.24199

-Bulliard, N. (2019). Le cancer du foie carcinome hépatocellulaire et cholangiocarcinome intrahépatique. *Ligue suisse contre le cancer*. P : 13-14.

C

-Chassagne, F. (2017). *Cancer du foie au Cambodge : état des lieux épidémiologiques, description des médecines traditionnelles utilisées et évaluation d'espèces médicinales sélectionnées* [thèse de Doctorat en Pharmacie]. Université Toulouse 3 Paul Sabatier

-Cancer Research UK . *Liver Cancer Risks and Causes* . 2019 :

-Cao Q. (2014). *Caractérisation moléculaire des carcinomes hépatocellulaires liés au Virus de L'hépatite B* [Thèse de doctorat en Biologie et Biotechnologie]. Université Paris-Descartes Paris 5.

-Cao Xi, Liu Xueen, Zhuang Hui, serum N-glycomics markers for diagnosis of hepatitis B and hepatitis C virus related liver fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma, *Chinese Journal of viral diseases* 9 (03) (2019) 228-235,9(03):228-235.

-Castaing , D; Veilhan , L.A. (2006). *Anatomie du foie et des voies biliaires*. (E. SAS, Éd.) Paris.

-CATIE. (2020). *La cirrhose et le dépistage continu du cancer du foie*. La source canadienne de renseignement sur le VIH et l'hépatite C. Repéré à : <https://www.catie.ca/fr/hepatite-c-un-guide-detaille/la-cirrhose-et-le-depistage-continu-du-cancer-du-foie#:~:text=L'un%20des%20impacts%20de,la%20surveillance%20continue%20est%20recommand%C3%A9e.>

Clinics in liver disease 9(2) (2005) 191-211, v.

-Custer, B., Sullivan, S.D., Hazlet, T.K., Iloeje, U., Veenstra, D.L., Kowdley, K.V., 2004. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J. Clin. Gastroenterol.* 38, S158-168

D

-Della Valle, A.C. (2022). *Bilirubine totale, libre, conjuguée : basse, élevée, pourquoi ?* Journal des Femmes- Santé. Repéré à : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2526548-bilirubine-totale-conjuguée-taux-bas-eleve/>

-de Martel, C., Ferlay, J., Franceschi, S., Vignat, J., Bray, F., Forman, D., Plummer, M., 2012. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 13, 607–615. doi:10.1016/S1470-2045(12)70137-7

-Désert R, Rohart F, Canal F, Sicard M, Desille M, Renaud S, et al. Human hepatocellular carcinomas with a periportal phenotype have the lowest potential for early recurrence after curative resection. *Hepatology.* 2017;66(5):1502–18.

-Deugnier, Y., Duvauferrier, R., Guyader, D. (1990). Carcinome hépatocellulaire : épidémiologie, physiopathologie, pathologie, expression et diagnostic. *Encycl. Med. Chir. (Paris, France), foie-pancréas,* 7-083 -A10 :16p

-Dill JA, Camus AC, Leary JH, Giallonardo FD, Holmes EC, Ng TFF. Distinct Viral Lineages from Fish and Amphibians Reveal the Complex Evolutionary History of Hepadnaviruses. *J Virol.* 2016 Sep 1;90(17):7920–33.

E

-El-Serag, H.B., Marrero, J.A., Rudolph, L., Reddy, K.R., 2008. Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 134, 1752–1763. doi:10.1053/j.gastro.2008.02.090

F

-Fong Y, Dupuy DE, Feng M, Abou-Alfa G. Cancer of the liver. DeVita VT Jr., Lawrence TS, Rosenberg SA, eds.. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology.* 11th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2019: 57:844–865.

- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., Bray, F., 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GL

-F.X. Bosch, J. Ribes, R. Cléries, M. Díaz, Epidemiology of hepatocellular carcinoma,

G

-G. Malaguarnera, M. Giordano, I. Paladina, M. Berretta, A. Cappellani, M. Malaguarnera, Serum markers of hepatocellular carcinoma, *Dig. Dis. Sci.* 55

-Grundy-Warr, C., Andrews, R.H., Sithithaworn, P., Petney, T.N., Sripa, B., Laithavewat, L., Ziegler, A.D., 2012. Raw attitudes, wetland cultures, life-cycles: Socio-cultural dynamics relating to *Opisthorchis viverrini* in the Mekong Basin. *Parasitol. Int., Opisthorchiasis and clonorchiasis: Major neglected tropical diseases in Eurasia* 61, 65–70. doi:10.1016/j.parint.2011.06.015

-Gust, I.D., 1996. Epidemiology of hepatitis B infection in the Western Pacific and South East Asia. *Gut* 38, S18–S23. doi:10.1136/gut.38.Suppl_2.S18

H

-Hamed, M.A., Ali, S.A., 2013. Non-viral factors contributing to hepatocellular carcinoma. *World J. Hepatol.* 5, 311–322. doi:10.4254/wjh.v5.i6.311

- Hopitaux Universitaires de Genève, Aug 6, 2019

I

-IARC Working Group, 2012. A review of human carcinogens - part B: biological agents. International Agency for Research on Cancer

-INC, (2019). *Diagnostic d'un cancer du foie*. Institut National du Cancer. Repéré à : <https://www.centre-hepato-biliaire.org/soin-traitement/examens/dosage-sanguin.html>

-INC, (2019 a). *Facteurs de risque*. Institut National du Cancer. Repéré à : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/liver/diagnosis>

-INC, (2022). *Facteurs de risque*. Institut National du Cancer. Repéré à : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-foie/Facteurs-de-risque>

-International Agency for Research on Cancer (IARC). *Volume 100A: Pharmaceuticals - A Review of Human Carcinogens*. 2012:

J

-Joubert, H. (2020). Cancer du foie (CHC). Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Repéré à : <https://www.snfge.org/content/cancer-du-foie-chc#:~:text=En%202018%2C%20le%20nombre%20de,soit%20la%20tranche%20d'%C3%A2ge.>

K

-Khan, S.A., Davidson, B.R., Goldin, R.D., Heaton, N., Karani, J., Pereira, S.P., Rosenberg, W.M.C., Tait, P., Taylor-Robinson, S.D., Thillainayagam, A.V., Thomas, H.C., Wasan, H., British Society of Gastroenterology, 2012. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* 61, 1657–1669. doi:10.1136/gutjnl-2011-301748.

-Kimman, M., Norman, R., Jan, S., Kingston, D., Woodward, M., 2012. The Burden of Cancer in Member Countries of the Association of Southeast Asian Nations (ASEAN). *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 13, 411–420. doi:10.7314/APJCP.2012.13.2.411

-Klotz, F; Nicolas , X; Debonne , J.M; Garcia , JF; Andreu , JM. (2000). Kystes hydatiques du foie. 7(23), 16. Paris.

-Kostaki E-G, Karamitros T, Stefanou G, Mamais I, Angelis K, Hatzakis A, et al. Unravelling the history of hepatitis B virus genotypes A and D infection using a full-genome phylogenetic and phylogeographic approach. *eLife.* 2018 Aug 7;7:e36709.

-Kramvis A, Arakawa K, Yu MC, Nogueira R, Stram DO, Kew MC. Relationship of serological subtype, basic core promoter and precore mutations to genotypes/subgenotypes of hepatitis B virus. *J Med Virol.* 2008;80(1):27–46.

L

-Lauber C, Seitz S, Mattei S, Suh A, Beck J, Herstein J, et al. Deciphering the Origin and Evolution of Hepatitis B Viruses by Means of a Family of Non-enveloped Fish Viruses. *Cell Host Microbe.* 2017 Sep 13;22(3):387-399.e6.

-(le Fonds Anticancer et l'ESMO .2014 . Cancer du foie: un guide pour les patients – Basé sur les recommandations de l'ESMO – v.2014.1 p 15-16)

- Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 196-204.

-Lin C-L, Kao J-H. Hepatitis B virus genotypes and variants. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 May 1;5(5):a021436.

-Ligue suisse contre le cancer 2019 . info@liguecancer.ch, www.liguecancer.ch 2e édition, direction du projet et rédaction Nicole Bulliard, spécialiste Publications, Ligue suisse contre le cancer, Berne.

-L. Kulik, H.B. El-Serag, Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma, *Gastroenterology* 156 (2) (2019) 477–491.e1.

- Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009 Sep;50(3):661–2.

-Lukas , H. (2013). La santé du foie. (Québec, Éd.)

M

-Michiels, A. (2014). Cancer du foie : un guide pour les patients. Basé sur les recommandations de l'European Society for Medical Oncology *ESMO* - v.2014.1.

-Mohd Hanafiah, K., Groeger, J., Flaxman, A.D., Wiersma, S.T., 2013. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 57, 1333–1342. doi:10.1002/hep.26141

N

- National Cancer Institute. *Adult Primary Liver Cancer Treatment (PDQ®) Health Professional Version*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2010

-Nicoll AJ, Angus PW, Chou ST, Luscombe CA, Smallwood RA, Locarnini SA. Demonstration of duck hepatitis B virus in bile duct epithelial cells: implications for pathogenesis and persistent infection. *Hepatology*, 1997; 25(2): 463-9.

O

-O. Elshaarawy, A. Gomaa, H. Omar, E. Rewisha, I. Waked, Intermediate stage hepatocellular carcinoma: a summary review, *Journal of hepatocellular carcinoma* 6 (2019) 105–117.

P

-Pageaux, G. P. (2012). *Maladies du foie : des réponses à vos questions*. Repéré à : <https://www.docteurcliv.com/faq/maladies-foie-reponses-question.aspx>

-Palli-Science. (2022). Tableau VII - Cancer du foie. Annexe 6 - Classification des cancers. Repéré à : <https://palli-science.com/content/tableau-vii-cancer-du-foie>

-Peiffer K-H, Kuhnhen L, Jiang B, Mondorf A, Vermehren J, Knop V, et al. Divergent preS Sequences in Virion-Associated Hepatitis B Virus Genomes and Subviral HBV Surface Antigen Particles From HBV e Antigen-Negative Patients. *J Infect Dis*. 2018 Jun 5;218(1):114–23.

-Perz, J.F., Armstrong, G.L., Farrington, L.A., Hutin, Y.J.F., Bell, B.P., 2006. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J. Hepatol*. 45, 529–538. doi:10.1016/j.jhep.2006.05.013

-Petit, J.M. (2019). *Cancer du foie chez le patient diabétique de type 2 : évaluation et prévention du risque. Complications, Diabète De Type 2*. Diabète et Obésité. Repéré à : <https://diabeteetobesite.fr/cancer-du-foie-chez-le-patient-diabetique-de-type-2-evaluation-et-prevention-du-risque/>

-Pham P, Saffroy R, Reffas M, Takka M, Lemoine A, Debuire B DÉPISTAGE, DIAGNOSTIC ET SUIVI BIOLOGIQUE DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE *Revue Francophone des Laboratoires*, 2006; 387:73-77.

-Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 200; 351: 2832-8

R

- Raimondo, G., Pollicino, T., Cacciola, I., & Squadrito, G. (2007). Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 46(1), 160-170.
- Rehermann, B., & Nascimbeni, M. (2005). Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol*, 5(3), 215-229.
- Rivoire, M. (2005). Diagnostiquer une tumeur de foie primitive et secondaire Polycopié nationale de cancerologie. Repéré à : <http://cancero.unice.fr>
- Roche, B. (2016). Les Dosages sanguins liés aux maladies hépatiques . Société National Française de Gastro-Entérologie. Repéré à : <https://www.centre-hepato-biliaire.org/soin-traitement/examens/dosage-sanguin.html>

S

- SCC. (2016). *Diagnostic du cancer du foie*. Société Canadienne du Cancer. Reperé à : <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/alcool-et-foie.html>
- Scott CS and Jinot J . Trichloroethylene and cancer: systematic and quantitative review of epidemiologic evidence for identifying hazards. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI Publishing; 2011.
- Shepard, C.W., Finelli, L., Alter, M.J., 2005. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect. Dis.* 5, 558–567. doi:10.1016/S1473-3099(05)70216-4
- Shin, H.-R., Oh, J.-K., Masuyer, E., Curado, M.-P., Bouvard, V., Fang, Y.-Y., Wiangnon, S., Sripa, B., Hong, S.-T., 2010. Epidemiology of cholangiocarcinoma: An update focusing on risk factors. *Cancer Sci.* 101, 579–585. doi:10.1111/j.1349-7006.2009.01458.x
- Sievert, W., Altraif, I., Razavi, H.A., Abdo, A., Ahmed, E.A., AlOmar, A., Amarapurkar, D., Chen, C.-H., Dou, X., El Khayat, H., elShazly, M., Esmat, G., Guan, R., Han, K.-H., Koike, K., Lagen, A., McCaughan, G., Mogawer, S., Monis, A., Nawaz, A., Piratvisuth, T., Sanai, F.M., Sharara, A.I., Sibbel, S., Sood, A., Suh, D.J., Wallace, C., Young, K., Negro, F., 2011. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. *Liver Int.* 31, 61–80. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02540.x
- Sithithaworn, P., Andrews, R.H., Van De, N., Wongsaroj, T., Sinuon, M., Odermatt, P., Nawa, Y., Liang, S., Brindley, P.J., Sripa, B., 2012. The current status of opisthorchiasis and clonorchiasis in the Mekong Basin. *Parasitol. Int.* 61. doi:10.1016/j.parint.2011.08.014
- Sithithaworn, P., Yongvanit, P., Duengai, K., Kiatsopit, N., Pairojkul, C., 2014. Roles of liver fluke infection as risk factor for cholangiocarcinoma. *J. Hepato-Biliary-Pancreat. Sci.* 21, 301–308. doi:10.1002/jhbp.62
- Sobesky, R. Mony, C. (2014) . *Alcool et foie*. Centre Hépato-Biliaire - Hôpital Universitaire Paul Brousse. Repéré à : <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/alcool-et-foie.html>
- Société canadienne du cancer. Organisme de bienfaisance enregistré : 118829803 RR 0001.04/2014.

-Sripa, B., Bethony, J.M., Sithithaworn, P., Kaewkes, S., Mairiang, E., Loukas, A., Mulvenna, J., Laha, T., Hotez, P.J., Brindley, P.J., 2011. Opisthorchiasis and Opisthorchis-associated cholangiocarcinoma in Thailand and Laos. *Acta Trop.* 120, S158–S168. doi:10.1016/j.actatropica.2010.07.006

-Sripa, B., Kaewkes, S., Sithithaworn, P., Mairiang, E., Laha, T., Smout, M., Pairojkul, C., Bhudhisawasdi, V., Tesana, S., Thinkamrop, B., Bethony, J.M., Loukas, A., Brindley, P.J., 2007. Liver Fluke Induces Cholangiocarcinoma. *PLOS Med.* 4, e201. doi:10.1371/journal.pmed.0040201

-Sripa B, Pairojkul C: Cholangiocarcinoma: lessons from Thailand. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:349-356.

-Srivatanakul, P., Sriplung, H., Deerasamee, S., 2004. Epidemiology of liver cancer: an overview. *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP* 5, 118–125

-Stewart, B.W., Wild, C.P., 2014. World Cancer Report 2014. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France. OBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int. J. Cancer* 136, E359–E386. doi:10.1002/ijc.29210

T

- Thompson ND, Perz JF, Moorman AC, Holmberg SD. Nonhospital health care-associated hepatitis B and C virus transmission: United States, 1998-2008. *Ann Intern Med.* 2009 Jan 6;150(1):33–9.

-T.M. Block, A.S. Mehta, C.J. Fimmel, R. Jordan, Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma, *Oncogene* 22 (33) (2003) 5093–5107.

- Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., Jemal, A., 2015. Global cancer statistics, 2012. *CA. Cancer J. Clin.* 65, 87–108. doi:10.3322/caac.21262

-Trinchet JC, Ganne-Carrié A, Faut-il dépister le carcinome hépatocellulaire ? *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 880-886.

- type de cancer. Le cancer du côlon en est un exemple (**Ligue suisse contre le cancer 2019**)

V

-Vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) : avantages et risques potentiels. Unité d'hépatologie, Université Paris Descartes 2010; 66 pages. (**VCVHB.2010**) :

W

-Wang C, Wang X, Gong G, et al . Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *International Journal of Cancer.* Hoboken, NJ: Wiley-Liss, Inc; 2012.

-Wang K, Jiang G, Jia Z, Zhu X, Ni C, Wang K, et al. Effects of transarterial chemoembolization combined with antiviral therapy on HBV reactivation and liver function in HBV-related hepatocellular carcinoma patients with HBV-DNA negative. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97:e10940.

- Wendkiéta isidore, Y. Virus de l'hépatite B connaissance et couverture vaccinale milieu scolaire et étudiantin dans la ville de bobo-Dioulasso, Burkina faso.2017.N 01.P (19-22).

X

-Xeuatvongsa, A., Komada, K., Kitamura, T., Vongphrachanh, P., Pathammavong, C., Phounphenghak, K., Sisouk, T., Phonekeo, D., Sengkeopaseuth, B., Som-Oulay, V., Ishii, K., Wakita, T., Sugiyama, M., Hachiya, M., 2014. Chronic Hepatitis B Prevalence among Children and Mothers: Results from a Nationwide, Population-Based Survey in Lao People's Democratic Republic. *PLOS ONE* 9, e88829. doi:10.1371/journal.pone.0088829

Y

-Yokosuka, O., & Arai, M. (2006). Molecular biology of hepatitis B virus: effect of nucleotide substitutions on the clinical features of chronic hepatitis B. *Med Mol Morphol*, 39(3), 113-120

- Yu, M.-W., Hsu, F.-C., Sheen, I.-S., Chu, C.-M., Lin, D.-Y., Chen, C.-J., Liaw, Y.-F., 1997. Prospective Study of Hepatocellular Carcinoma and Liver Cirrhosis in Asymptomatic Chronic Hepatitis B Virus Carriers. *Am. J. Epidemiol.* 145, 1039–1047. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009060

Z

-(Zenasni, FZ. Kalleche, S. Suivi biologique de la fonction hépatique chez les sujets sous traitement antituberculeux. 2018.P (18)).

- Zheng Y, Lu Y, Ye Q, Xia Y, Zhou Y, Yao Q, et al. Should chronic hepatitis B mothers breastfeed? a meta analysis. *BMC Public Health*. 2011 Jun 27;11:502