

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

République du Mali  
Un Peuple - Un But - Une Foi

Université des Sciences, des Techniques  
et des Technologies de Bamako (USTTB)

Faculté de Pharmacie (FAPH)



Année Universitaire 2020-2021

Thèse N° .....

### Titre

**CONTRIBUTION DE L'ALPHA-FOETOPROTEINE  
COMME MARQUEUR BIOLOGIQUE DE DIAGNOSTIC DU  
CARCINOME HEPATOCELLULAIRE A L'HOPITAL  
SOMINE DOLO DE MOPTI**

## THESE

Présentée et Soutenue publiquement le 18 / 12 /2021 devant le jury de la  
faculté de pharmacie par

**M. OUSMANE HAMADOUN BA**

Pour obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie  
(DIPLOME D'ETAT)

## JURY

Président :	Pr Mahamadou S. SISSOKO
Directeur :	Pr Boubacar MAIGA
Co-Directeur :	Dr Modibo COULIBALY
Membres :	Dr Djibril M. COULIBALY
	Dr Yéya dit Sadio SARRO

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE**  
**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021**

**ADMINISTRATION**

**Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur**

**Vice-doyen : Sékou BAH, Maître de Conférences**

**Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil**

**Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.**

**PROFESSEURS HONORAIRES**

<b>N°</b>	<b>PRENOMS</b>	<b>NOM</b>	<b>SPECIALITE</b>
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
4	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
5	Souleymane	DIALLO	Bactériologie – Virologie
6	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
7	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
8	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
9	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
10	Alou A.	KEÏTA	Galénique
11	Mamadou	KONE	Physiologie
12	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
13	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
14	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
15	Saïbou	MAÏGA	Législation
16	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
17	Mahamadou	TRAORE	Génétique
18	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

**PROFESSEURS DECEDES**

<b>N°</b>	<b>PRENOMS</b>	<b>NOM</b>	<b>SPECIALITE</b>
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Mahamadou	CISSE	Biologie

**DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES**

**1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
3	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
4	Alassane	DICKO	Santé Publique
5	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
6	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
7	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique/Nutrition
8	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
9	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

**2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
2	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/ Bio-statistique
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie/ <b>Chef de DER</b>
4	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
5	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Bio-statistique
6	Ousmane	TOURE	Santé Publiq/Santé environnement

**3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie Clinique
6	Antoine	DARA	Biologie Moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie -Mycologie
8	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
10	Kléligui Casimir	DEMBELE	Biochimie Clinique
11	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOÏTA	Biochimie Clinique

13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé publique
16	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Bactériologie-Virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

#### 4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
4	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEÏTA	Santé publique/Santé Environnement
6	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
8	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

#### **DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

##### 1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie/ <b>Chef de DER</b>

##### 2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

### 3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
8	Moussa	SANOGO	Gestion
9	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

### 4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
3	Adama	DENOU	Pharmacognosie
4	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
5	Assitan	KALOGA	Législation
6	Ahmed	MAÏGA	Législation
7	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutiques
11	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
12	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
13	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

### **DER : SCIENCES DU MEDICAMENT**

#### 1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique/ <b>Chef de DER</b>
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

## 2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie

## 3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
6	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

## 4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUO	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Chimie analytique

## **DER : SCIENCES FONDAMENTALES**

### 1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie/ <b>Chef de DER</b>

### 2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie appliquée

### 3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologie médicale

### 4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

### CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba	COULIBALY	Droit commercial
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Moussa I	DIARRA	Biophysique
7	Babacar	DIOP	Chimie organique
8	Aboubakary	MAÏGA	Chimie organique
9	Modibo	SANGARE	Anglais
10	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
11	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
12	Fana	TANGARA	Mathématiques
13	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
14	Mamadou B	TRAORE	Physiologie
15	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

# **DEDICACES**



## **DEDICACES**

Je dédie ce présent travail :

### **A ALLAH**

Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, l'omniscient, l'omnipotent, l'omniprésent, le créateur des cieux et de la terre, nous prions sur son prophète MAHOMET (paix et salut de DIEU sur lui), sur sa famille et sur tous ceux qui le suivront sur le droit chemin jusqu'au jour du jugement dernier qu'ALLAH nous en fasse parti ; **amine**. Nous remercions ALLAH de nous avoir donné la force, le courage et la foi de mener ce travail jusqu'à son dénouement.

### **A mon Père feu Hamadoun BA**

Après ta disparition, j'ai su combien cela coûte la perte d'un père dans une famille. Tu nous as laissé orphelin. Mon plus grand souhait était que vous soyez présent ce jour, hélas DIEU en à décider autrement. Repose en paix que la terre te soit légère. Amen !

### **A ma tendre mère Aïssatou DICKO**

Très chère mère aucun remerciement, aucun mot ne saurait exprimer tout le respect, toute l'affection et tout l'amour que je te porte. Tu as consacré entièrement tout ton temps à ton foyer et à notre éducation, sans jamais te lasser, sans jamais te plaindre. Tu es et tu restes une source d'inspiration pour nous, la meilleure des mamans. Grâce à toi je sens ce résidu maternel (chaleur, douceur, tendresse, foi). Merci pour tes sacrifices, ton amour, son soutien, tes prières et tes bénédictions de tous les jours. Tu as bravé la souffrance, la pauvreté, renoncée à tout au nom de l'amour. Ce travail n'est que le couronnement de tes sacrifices généreusement consentis, de tes encouragements incessants et de ta patience. Ma reconnaissance si grande qu'elle puisse être ne sera à la hauteur de tes sacrifices et tes prières pour moi. Pardonne- moi s'il m'est arrivé un jour de te décevoir sans le savoir. Sache tout simplement que je t'aime très fort ! Voici le moment tant attendu, que Dieu t'accorde une longue et heureuse vie à nos côtés et te fasse bénéficier des fruits de ce travail. **Amine**.

### **A mes frères et sœurs :**

- \*Fatoumata BA et Famille ;
- \*Mariam BA et Famille ;
- \*Amadou BA et Famille ;
- \*Boubacary BA et Famille ;
- \*Aminata BA et Famille ;
- \*Boubacar dit Sidy BA et Famille ;
- \*Souleymane dit Bakaina ;
- \*Haleymatou ;

\*Abdoulaye ;

\*Binta et Pathé nulle expression ne saurait exprimer l'amour, la tendresse, et l'attachement que j'ai pour vous, vous faites partis des hommes et des femmes qui ont constitué le socle de ma vie d'enfance et d'adolescence dont les efforts et les sacrifices n'ont jamais cessé pour mon instruction et mon bien-être. Veuillez trouver ici l'expression de mes souhaits les plus sincères de santé, de joie et de réussite. Restons unis à jamais !

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien ; merci d'être toujours là pour moi.

Mon père Boureima dit Yeraré BA je ne pourrais terminer ce travail, sans vous montrez ma gratitude, merci beaucoup pour tout cher Père, puisse le bon DIEU prêtez longue vie dans la sante.

Mon père et homonyme Dr Ousmane NIALYBOULY BA merci pour votre amour, pour tout le soutien dont vous avez toujours fait preuve à mon égard. Que ces mots soient un témoignage de mon affection. Je prie Dieu tout puissant de vous accorder santé, bonheur et succès. Chers papa ce travail est le vôtre Puisse le bon DIEU vous récompenser et vous prêtez longue vie dans la santé

Mes tantes Feue Coumba et Feue Dickorè mon souhait était que cela se passe devant vous mais on ne peut rien contre la volonté de Dieu. Reposez en paix. Qu'Allah le Tout Puissant le Miséricordieux vous accordes Paix et sérénité. **Amine.**

Mes tantes Dicko Yoro Aïssata dite Bossou, Oumou BANGOURA, Fanta DIALLO merci pour l'éducation que j'ai reçu de vous vos conseils votre tendresse et le soutien inconditionnel.

A mes cousins, cousines, nièces et neveux merci à tous pour l'amour, le soutien, les conseils puisse DIEU nous garder aussi longtemps que nous le souhaitons dans la paix et l'entente. Ce travail est le vôtre.

Moussa Traoré et famille merci pour les conseils et l'encouragement.

Astan SANGARE et famille, merci pour les conseils et les bons moments passé avec vous durant mon cursus universitaire. Puisse ALLAH vous donner longue vie et beaucoup de bonheur dans votre foyer.

A tous les membres de ma famille, petits et grands veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.

# **REMERCIEMENTS**

## **REMERCIEMENTS**

**À notre Maître et Directeur de Thèse Professeur Boubacar MAIGA**

Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant de diriger notre travail. Que votre sérieux, vos précieuses recommandations, votre compétence et votre rigueur de travail soient pour nous un exemple à suivre. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.

**A notre maître et co-directeur de thèse Dr Modibo COULIBALY**

Nous sommes très heureux de pouvoir vous exprimer toute notre reconnaissance pour votre encadrement et pour tous les efforts que vous avez déployés afin que ce travail puisse aboutir. Durant ce travail nous avons pu apprécier vos nombreuses qualités scientifiques et humaines. Merci pour nous avoir fait confiance et permis de réaliser ce projet malgré vos énormes responsabilités. Veuillez croire en notre sincère gratitude et en notre profond respect.

Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

**Dr Oumar GUINDO** Directeur Général de l'hôpital Sominé DOLO de Mopti merci pour l'accueil et l'attention que vous nous avez accordé au cours de cette période passée au sein de l'hôpital.

**Au capitaine Moussa DIAWARA** pour votre dévouement et votre abnégation dans l'accomplissement de votre prestigieuse tâche de transmission de savoir, pour la qualité de la formation et la rigueur dans l'exécution de votre mission.

**À Dr Adama KONDE** médecin spécialiste en Hépatogastroentérologie au service de médecine de l'hôpital Sominé DOLO de Mopti merci pour l'accueil l'attention et l'importance dont vous avez accordé à mon travail.

**A l'ensemble du personnel du Laboratoire :** Mr Afel CISSE, Mr Valentin SAGARA, Mr Soumaila TOURE, Mr Amadou DIARRA, Maître Bekaye Sekou TRAORE, Mr MAHAMADOU MAIGA, Mr Oumar BAH, Mr Bakary COULIBALY, Mr Oumar DIAKITE, Mr Mady KEITA, Mme BAMADIO Adjaratou DIAKITE, Mme CISSE Malado CISSE, Mme SAWADOGO Bintou BOCOUM, tous mes camarades INTERNES et tous les stagiaires du laboratoire de l'hôpital merci pour tout ce que vous nous avez appris, le savoir, l'humanisme, la ponctualité, la rigueur, la cohésion. Alors je termine en demandant pardon à tous et à toutes. Que DIEU vous bénisse et vous assiste dans vos projets futurs. Amine

Je tiens a remercié l'ensemble du personnel, de l'hôpital Sominé DOLO pour leurs patiences, leurs conseils pleins de sens et pour le suivi et l'intérêt qu'ils ont mis à mes travaux.

A tous mes camarades internes de l'hôpital et tous les délégués médicaux des différentes agences pour leurs accompagnement et leurs encouragements.

**A Dr Sékou NIANGALY** promoteur de la Pharmacie Fatoumata DAMA de Mopti merci pour l'encadrement reçu au cours de mes stages passer chez vous, merci de nous avoir montrer les valeurs d'un pharmacien d'officine, merci pour les encouragements et le soutien.

A tout le personnel de la Pharmacie Fatoumata DAMA

**A Dr Oumou BORE** Promotrice de la Pharmacie RAMATA de Sabalibougou (BKO) merci pour l'enseignement ;

**A Dr Diallo Lala DOUCOURE** Promotrice de la pharmacie BINTY BAYE merci pour l'encadrement, les conseils, le soutien et surtout merci pour la confiance porte en ma personne Puisse notre collaboration dure longtemps. A tout le personnel de la Pharmacie BINTY BAYE merci de m'avoir accepté parmi vous, merci pour les conseils et le bon moment passe à votre côté Puisse ALLAH nous garder longtemps.

A mes amis et collaborateurs

\*Team DELTA

\*Team D-CLAN

\*Team SIGUIDA

\*tous mes camarades internes de l'hôpital Sominé DOLO

\*AERMOS l'Association des Etudiants Ressortissant de la Région de Mopti et Sympathisants

\*JTP FMOS/FAPH

\*La GRANDE FAMILLE RASERE, le DIAMOND FAMILY

Toute la 12<sup>ème</sup> Promotion du numerus clausus (PROMOTION ELIMANE MARIKO) puisse ALLH nous permettre de terminés tous en bonne santé et qui nous donne tous un bon travail, Amen !

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Dans l'impossibilité de citer tous les noms mes sincères remerciements vont à tous ceux ou celles qui de près ou de loin, ont permis par leurs conseils et leurs compétences pour le déroulement de mes études.

*CONTRIBUTION DE L'ALPHA FOETOPROTEINE COMME MARQUEUR BIOLOGIQUE DE DIAGNOSTIC DU  
CARCINOME HEPATOCELLULAIRE A L'HOPITAL SOMINE DOLO DE MOPTI*

# **HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY**

**□ A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY**

xiv

**Pr Mahamadou Soumana SISSOKO**

- **MSPH en Biostatistiques ;**
- **Maitre de recherche a la faculté de Pharmacie ;**
- **PhD en recherche clinique en Santé Publique ;**
- **Directeur adjoint du MRTC Parasitologie/DEAP/FMOS-FAPH ;**
- **Coordinateur pédagogique du cours supérieur d'épidémiologie pour cadre supérieurs de la sante en Afrique.**

Honorable maître, c'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples et importantes occupations. Vos qualités humaines et pédagogiques ainsi que vos conseils ne nous ont pas échappés. Votre probité morale et votre simplicité seront pour nous une source inépuisable d'inspiration. Permettez-nous de vous exprimer à travers ce travail, toute notre reconnaissance et notre gratitude.

**□ A NOTRE MAITRE ET JUGE**



**Dr Djibril Mamadou COULIBALY**

- **Pharmacien Biologiste ;**
- **Maitre-assistant en Biochimie Clinique a la Faculté de Pharmacie ;**
- **Praticien Hospitalier au CHU du Point-G.**

Cher maitre, nous sommes très honorés que vous ayez accepté de juger ce travail. Pendant ce travail, nous avons bénéficié de la richesse et de la densité de vos connaissances. Nous vous sommes très reconnaissants pour votre apport dans l'amélioration de ce travail. Nous vous prions de bien vouloir accepter l'expression de notre profonde gratitude et notre sincère admiration.

**□ A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Dr Yéya dit Sadio SARRO**

- **Assistant en épidémiologie a la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie ;**
- **Epidémiologiste au CRLD ;**
- **Chercheur senior au Centre Universitaire de Recherche Clinique.**

Cher maître, nous nous réjouissons de vous avoir comme membre du jury. Votre disponibilité, votre simplicité, ainsi que vos qualités d'homme de science ont contribué à l'amélioration de ce travail. Veuillez accepter, cher maître notre profonde reconnaissance et nos vifs remerciements.

**☐ A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR**

**Dr Modibo COULIBALY**

- **Pharmacien Biologiste ;**
- **Praticien hospitalier à l'hôpital Sominé DOLO ;**
- **Chef de service du laboratoire de l'hôpital Sominé DOLO ;**
- **Chevalier de l'ordre de mérite de la Santé.**

Homme de grande simplicité, nous sommes flattés d'avoir appris à vos côtés. Votre rigueur scientifique, votre disponibilité et votre sens élevé de la responsabilité sont entre autres des qualités enviées de tous. Vous resterez pour nous un exemple à suivre. Vous avez accepté de codiriger ce travail malgré vos multiples occupations. Cher maître recevez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

**❑ A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE**

**Professeur Boubacar MAIGA**

- **Titulaire d'un PhD ;**
- **Maitre de conférences en immulogie ;**
- **Médecin chercheur au MRTC ;**
- **Modérateur de PROMED-Francophone pour les maladies infectieuses.**

Cher maître, nous sommes très heureux de vous avoir comme directeur de thèse. Vos immenses qualités scientifiques, humaines et pédagogiques font de vous une personne exceptionnelle. Nous garderons en mémoire tous vos conseils et savoirs acquis durant notre cycle universitaire. Recevez ici cher maître, l'expression de notre plus profond respect.

**SIGLES ET ABREVIATIONS**

$\alpha$ FP : Alphafœtoprotéine

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AgHBs : Antigène du virus de l'hépatite B

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CO : Contraception Orale

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DPC : Décarboxyprothrombine

EPO : Erythropoïétine

FAPH : Faculté de Pharmacie

HTP : Hypertension Portale

HH : Hémochromatose Héritaire

HMG-CoA : Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme-A

HSD-M : Hôpital Sominé Dolo de MOPTI

IC : Intervalle de Confiance

IHC : Insuffisance Hépatocellulaire

IMC : Indice Masse Corporelle

NASH : Stéatose-Hépatite Non Alcoolique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Ordre Ratio

ROS : *Reactive Oxygen Species* (Espèce Reactive Oxygène)

RR : Risque Relatif

USTTB : Université des Sciences Techniques et Technologiques de Bamako

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

## **LISTE DES FIGURES**

**Figure 1** : Répartition des patients selon le sexe.

**Figure 2** : Répartition des patients ayant le CHC selon les tranches d'âge.

**Figure 3** : Répartition des patients ayant le CHC selon le sexe.

**Figure 4** : Répartition des patients ayant le CHC selon le cercle de résidence.

**Figure 5** : Répartition des patients ayant le CHC selon la profession.

**Figure 6** : Répartition des patients ayant le CHC selon la zone.

**Figure 7** : Répartition des patients ayant le CHC selon le statut matrimonial.

**Figure 8** : Répartition des patients ayant le CHC selon état général.

**Figure 9** : Répartition des patients ayant le CHC selon l'ascite.

**Figure 10** : Répartition des patients selon la présence de nodule.

**Figure 11** : Répartition des patients selon la présence de varice œsophagiennes

**Figure 12** : Répartition des patients selon le grade de la varice œsophagienne.

**Figure 13** : Répartition des patients ayant le CHC selon la consommation d'alcool.

**Figure 14** : Répartition des patients ayant le CHC selon la consommation du tabac.

**Figure 15** : Répartition des patients ayant le CHC selon le statut virologique (HBs).

**Figure 16** : Répartition des patients ayant le CHC selon le statut virologique (HCV).

**Figure 17** : Répartition des patients ayant le CHC selon le statut transfusionnel.

**Figure 18** : Répartition des patients CHC selon la concentration en  $\alpha$ FP.

**Figure 19** : Répartition des patients n'ayant pas CHC selon la concentration en AFP.

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau I** : Température de conservation et la stabilité du réactif après ouverture.

**Tableau II** : Statistique descriptive de l'âge des patients reçu en consultation gastro-entérologie.

**Tableau III** : Statistique descriptive de l'âge des patients ayant le CHC.

**Tableau IV** : Répartition des patients selon le paramètre biologique ( $\alpha$ FP)

**Tableau V** : Répartition des patients selon la concentration en AFP.

**Tableau VI** : Evaluation de la sensibilité, de la spécificité et des valeurs prédictives de la présence de l' $\alpha$ FP pour le diagnostic du CHC.

**Tableau VII** : Statistique descriptive de l'âge des patients n'ayant pas le CHC.

**Tableau VIII** : Comparaison des moyennes d'âge des patients ayant le CHC et ceux n'ayant pas le CHC

**Tableau IX** : Comparaison entre les sujets CHC et non CHC en fonction des tranches d'âge

## Table de matières

<b>1. INTRODUCTION</b> .....	1
<b>2. OBJECTIFS</b> .....	5
<b>3. GENERALITES ET RAPPEL</b> .....	7
<b>3.1 ANATOMIE</b> .....	7
3.1.1 Morphologie externe.....	7
3.1.2 Anatomie fonctionnelle.....	7
<b>3.2 HISTOLOGIE</b> .....	8
Organisation générale	
<b>3.3 EPIDEMIOLOGIE</b> .....	9
3.3.1 CHC dans le Monde.....	9
3.3.2 CHC au Mali.....	10
<b>3.4 FACTEURS DE RISQUES</b> .....	10
3.4.1 Infection par le virus de l'hépatite b.....	10
3.4.2 Infection par le virus de l'hépatite c.....	11
3.4.3 Aflatoxine b1.....	12
3.4.4 Consommation d'alcool.....	12
3.4.5 Stéatose-hépatite non alcoolique.....	12
3.4.6 Obésité et diabète type 2.....	13
3.4.7 Tabac.....	14
3.4.8 Hémochromatose.....	14
3.4.9 Prise de médicament et autres substances.....	14
3.4.10 Autres facteurs de risques.....	15
<b>3.5 FACTEURS PROTECTEURS</b> .....	15
<b>3.6 ANATOMOPATHOLOGIE</b> .....	16
3.6.1 Généralités.....	16
3.6.2 Macroscopie.....	16
3.6.3 Microscopie.....	16
3.6.4 Formes particulières de CHC.....	17
<b>3.7 DIAGNOSTIC POSITIF</b> .....	18
3.7.1 Clinique.....	18
3.7.2 Examens complémentaires.....	20
3.7.2.1 Biologie.....	20



3.7.2.2 Imagerie.....	22
<b>4. METHODOLOGIE .....</b>	<b>24</b>
4.1.Cadre d'étude.....	24
4.2.Type d'étude.....	25
4.3.Méthodes.....	25
4.4.Gestion et analyses des données.....	29
4.5.Considération éthique.....	30
<b>5. RESULTAT .....</b>	<b>32</b>
<b>6. DISCUSION .....</b>	<b>47</b>
6.1.Fréquence et prévalence .....	47
6.2.Données socio-démographiques et cliniques .....	48
6.3.Données biologiques .....	49
6.4.Perspectives des marqueurs biologiques .....	51
<b>7. CONCLUSION.....</b>	<b>56</b>
<b>8. RECOMMANDATION.....</b>	<b>57</b>
<b>9. ANNEXES.....</b>	<b>71</b>

# **INTRODUCTION**

## **1. INTRODUCTION**

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est un cancer primitif du foie c'est la forme la plus fréquente du cancer du foie chez les adultes, généralement de 50 ans ou plus. Il est le cinquième cancer le plus fréquent chez les hommes (554,000 cas, 7,5% du nombre total des cancers) et le neuvième chez les femmes dans le monde (228,000 cas, 3,4%), il est classé au deuxième rang en matière de mortalité liée au cancer dans le monde (746,000 décès en 2012, 9,1% du nombre total des décès par cancer) [1, 2]. Le CHC présente plusieurs caractéristiques épidémiologiques notamment il existe de grandes différences de distribution entre les régions géographiques, les groupes ethniques, mais aussi en fonction du sexe et de la présence de plusieurs facteurs de risque liés à l'environnement. L'épidémiologie du CHC est étroitement liée à celles des principales causes des hépatopathies chroniques, le principal facteur de risque reste la cirrhose, quel que soit son origine, puisque le CHC survient dans 80% à 90% des cas sur un foie cirrhotique [3]. Les autres principaux facteurs de risque sont les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C, la stéatose hépatite non alcoolique (non alcoholic steatohepatitis [NASH]), la consommation d'alcool, l'hémochromatose, le diabète, le sexe masculin et le tabagisme [4,5]. Les données récentes montrent que 80% des CHC déclarés proviennent d'une fibrose avancée due aux hépatites virales ou à l'alcool [6].

Au Mali une étude ancienne a rapporté une fréquence hospitalière du carcinome hépatocellulaire à 9,6% des hospitalisations [7] et dans une autre étude plus récente un carcinome hépatocellulaire est survenu chez 12 patients cirrhotiques sur 40 après 12 mois de suivi [7,8]. L'antigène HBs a été retrouvé chez 55 à 66,2% des patients ayant un carcinome hépatocellulaire [7,9]. Quant au virus de l'hépatite C il a été retrouvé chez 15,4% des patients ayant une hépatopathie chronique [10]. La vaccination contre le virus de l'hépatite B a été introduite au programme élargi de vaccination en 2002 au Mali et étendue à d'autres couches de la population.

Le dépistage systématique du CHC chez la population à risque (les patients cirrhotiques, porteurs du VHB, porteurs d'une maladie métabolique) permet de détecter précocement les tumeurs de petites tailles et augmente les chances d'un traitement curatif.

Le diagnostic positif du CHC repose sur des critères non invasifs notamment la clinique, l'échographie abdominale et la biologie [11]. En ce qui concerne la biologie, de nombreux marqueurs ont été proposés dont certains sont déjà utilisés et d'autres sont en développement [12]. L'alphafœtoprotéine ( $\alpha$ FP) est le marqueur biologique du CHC le plus accessible et le plus couramment utilisé. Il s'agit d'une glycoprotéine présente pendant la vie fœtale mais va

normalement disparaître chez l'adulte. Son expression est liée à la régénération des hépatocytes. Elle augmente dans 75% des cas de cancers du foie, atteignant des concentrations > 350 UI/mL, parfois jusqu'à 7000 UI/mL. Ces valeurs sont en relation avec la croissance de la tumeur. C'est le marqueur de référence utilisé en association avec l'échographie, bien qu'il manque de sensibilité et de spécificité, il est plus utile pour la surveillance des traitements du CHC que dans le dépistage de tumeur primitive [13-14-15].

La sensibilité : Correspond à la probabilité que le test soit positif sachant le sujet est malade, elle mesure donc la capacité d'un test a détecté les malades.

La spécificité : Est la probabilité que le test soit négatif sachant que le sujet est sain.

La valeur prédictive positive : Proportion de cas effectivement positifs parmi les positifs détectés par le test.

La valeur prédictive négative : Proportion de cas effectivement négatifs parmi les négatifs détectés par le test. [16]

Le CHC existe-t-il a Mopti ? quel est le profil biologique des malades qui aurait le CHC ?  
l'αFP a-t-il une valeur diagnostic du CHC ?

Dans la perspective de répondre à ces questions soulignées, nous avons entrepris une étude prospective par recrutement successif sur le dépistage du CHC dans le service de médecine de l'hôpital Sominé DOLO de Mopti (HSD-M).

# **OBJECTIF**

## **2. OBJECTIF**

### **Objectif général**

Evaluer la contribution de l'alphafœtoprotéine dans le diagnostic du carcinome hépatocellulaire.

### **Objectifs spécifiques**

1. Déterminer les facteurs sociodémographiques des patients présentant le CHC dans le service de médecine de l'HSD-M,
2. Déterminer la prévalence du CHC à l'HSD-M au cours de la période d'étude,
3. Comparer la concentration de l'alphafœtoprotéine entre les sujets qui ont le CHC et les sujets ne présentant pas de CHC,
4. Déterminer la sensibilité et la spécificité de l'alphafœtoprotéine dans le diagnostic du CHC.

# **GENERALITES**

### **3. GÉNÉRALITÉ**

Le Carcinome hépatocellulaire est une complication redoutable des maladies chroniques du foie. Il constitue 70-90 % des cancers primitifs du foie [17]. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est un problème de sante majeur sur le plan mondial et responsable du tiers de la mortalité par cancers. Son incidence est variable selon les régions avec un taux élevé en Asie, en Afrique, en Europe, en Amérique du sud et en Amérique du nord [18]. Toutes les études rapportent que ce cancer est plus fréquent chez l'homme et fréquemment observé à un âge avancé, bien que l'âge moyen en Afrique soit inférieur à celui rapporté en milieu occidentale [18-19]. Une prédisposition raciale a été évoquée surtout aux USA avec une fréquence plus élevés chez les caucasiens et les afro-américains par rapport à la race blanche autochtone [18]. Les facteurs de risques associent à la survenue d'un CHC sont hétérogène, mais les plus fréquemment en cause sont le virus de hépatites B, hépatites C, l'alcool et la cirrhose. Le virus de l'hépatite B est responsable de la grande majorité de cas du CHC en Asie et en Afrique [18,20] et le virus de l'hépatite C est prédominant en milieu occidental [18].

La cirrhose est le facteur de risque le plus important indépendamment de la cause [18]. Dans les pays à forte prévalence du virus de l'hépatite B, la vaccination contre le virus de l'hépatite B à large échelle a été une véritable révolution dans la prévention de l'infection par le virus de l'hépatite B en général et de la prévention du CHC en particulier comme l'atteste l'exemple de Taiwan [21-22].

#### **3.1. ANATOMIE**

##### **3.1.1. Morphologie externe :**

Le foie est de couleur rouge-brun, homogène. Sa surface, recouverte en grande partie de péritoine et d'une capsule fibreuse, est lisse. Il est de consistance ferme, discrètement élastique. Le foie pèse environ 2 % du poids corporel (en moyenne 1,5 kg). Sa densité est estimée à 1, ce qui permet d'évaluer son volume. Il est situé dans l'étage sus-mésocolique, dans l'hypochondre droit et une partie de l'épigastre, sous la coupole diaphragmatique droite et une partie de la gauche. Ovoïde asymétrique, très développé à droite, il est à grand axe transversal, mesurant environ 28 cm de large, 8 cm de haut et 16 cm d'avant en arrière.

##### **3.1.2. Anatomie fonctionnelle :**

Longtemps le foie a été décrit uniquement en utilisant une anatomie « morphologique » fondée sur son aspect extérieur. Depuis le début du XXe siècle, une nouvelle approche basée sur une division vasculaire du foie a été développée par plusieurs auteurs, pour être ensuite



formalisée par Couinaud en 1957 [23-24]. À ce jour, cette anatomie dite « fonctionnelle » est la plus employée, étant notamment mieux adaptée à la chirurgie et devenue primordiale dans le suivi de lésions intra-parenchymateuses. L'anatomie fonctionnelle du foie est basée sur la distribution des veines portales accompagnées par des éléments artériels et biliaires, et par celle des veines sus hépatiques et donc elle est à l'origine de la segmentation hépatique qui est une double segmentation : l'une basée sur la distribution du pédicule sus hépatique, c'est la segmentation sus hépatique, et l'autre basée sur la distribution du pédicule portal, c'est la segmentation portale.

#### **a. Segmentation portale :**

C'est une division du foie en plusieurs territoires parenchymateux bien individualisés théoriquement correspondant aux ramifications à l'intérieur du foie, de la veine porte. Ces territoires vasculaires peuvent correspondre à des segments ou à des secteurs, séparés entre eux par un plan de partage appelé scissure.

Au total, le foie est divisé en cinq secteurs : deux secteurs paramédians droit et gauche ; deux secteurs latéraux droit et gauche ; un secteur dorsal à cheval sur les deux foies. Chaque secteur comporte deux segments à l'exception du secteur latéral gauche et du secteur dorsal. Ainsi le foie comprend huit segments : numérotés de I à VIII au niveau de la face inférieure du foie, en tournant autour du tronc porte dans le sens inverse de l'aiguille d'une montre, le segment VIII apparaît seulement sur la face supérieure [23-25-26].

#### **b. Segmentation sus-hépatique :**

La segmentation sus-hépatique est basée sur la disposition des veines sus-hépatiques. La veine sus hépatique droite est superposée sur la scissure portale droite, elle draine le secteur sus-hépatique droit. La veine sagittale est placée dans le plan de la scissure portale principale séparant le foie droit du foie gauche. Elle draine le secteur sus-hépatique médian. La veine sus-hépatique gauche est superposée à la scissure portale gauche ; elle draine le secteur sus-hépatique gauche correspondant au lobe gauche. Les veines spiegelienues assurent la circulation de retour du secteur sus-hépatique dorsal correspondant au secteur portal dorsal [27].

## **3.2. HISTOLOGIE**

**Organisation générale :** La capsule de Glisson qui entoure le foie émet des prolongements qui le divisent en petites unités ou lobules. Chacun de ces lobules polyédriques, larges d'environ 1 à 2 millimètres, représentent une unité structurelle et fonctionnelle du foie. Ces lobules hépatiques sont organisés autour d'une veine centrale, et séparés entre eux par des espaces portes contenant des canaux biliaires, des petites branches de la veine porte et de l'artère hépatique. Les lobules ont une forme hexagonale et sont constitués de travées cellulaires de 20 à 25 hépatocytes, reliées entre elles en délimitant des lacunes hépatiques à l'intérieur desquelles cheminent les sinusoides hépatiques. Chaque lacune est ainsi divisée en une sinusoides et un espace péri-sinusoidal (ou de Disse) : la surface basale des hépatocytes est donc séparée des cellules endothéliales sinusoidales adjacentes par l'espace de Disse, lieu des échanges de substances entre le sérum et les hépatocytes [28].

## **3.3. EPIDEMIOLOGIE**

### **3.3.1. CHC dans le monde :**

Le CHC représente entre 85% et 90% des cancers primitifs du foie. Il est classé le septième cancer le plus fréquent dans le monde chez les deux sexes (782,451 cas, 5.6% du nombre total des cancers). Il est le cinquième cancer le plus fréquent chez les hommes (554,000 cas, 7.5%) et neuvième chez les femmes dans le monde (228,000 cas, 3.4%), avec une tendance à augmenter ces 20 dernières années. Il est classé en deuxième rang en matière de mortalité liés au cancer dans le monde (746,000 décès en 2012, 9,1% du nombre total des décès par cancer) [29-30]. En ce qui concerne la répartition géographique du CHC, on constate que chez les hommes, les régions de forte incidence sont l'Asie de l'Est et du Sud-est où l'incidence ajustée à l'âge est de 31,9 et 22,2 respectivement. Des taux intermédiaires se produisent en Europe du Sud (9,5) et en Amérique du Nord (9,3) et les taux les plus bas sont en Europe du Nord (4,6) et l'Asie du Sud-Central (3,7). Chez les femmes, les taux sont généralement beaucoup plus faibles, le plus élevé étant en Asie orientale et de l'Afrique de l'Ouest (respectivement 10,2 et 8,1), le plus bas en Europe du Nord (1,9) et la Micronésie [29-30]. Cette disparité d'incidence selon les régions du monde tient à la différence de répartition des facteurs étiologiques du CHC. En Afrique et en Asie, les facteurs de risque les plus fréquemment mis en cause dans le développement du CHC sont les hépatites virales chroniques B ainsi que l'exposition à l'aflatoxine B1. En Europe et en Amérique du Nord, les facteurs de risque de CHC les plus

fréquents sont les hépatites virales chroniques C, la consommation excessive d'alcool et la stéatose-hépatite non alcoolique (non alcoholic steatohepatitis [NASH]) [29-30].

### 3.3.2. CHC au Mali :

Au Mali une étude ancienne a rapporté une fréquence hospitalière du CHC à 9,6% des hospitalisations [7] et dans une autre étude plus récente un CHC est survenu chez 12 patients cirrhotiques sur 40 après 12 mois de suivi [7-8]. L'antigène de surface de l'hépatite B (Ag-HBs) a été retrouvé chez 55 à 66,2% des patients ayant un CHC [7,9]. Quant au virus de l'hépatite C il a été retrouvé chez 15,4% des patients ayant une hépatopathie chronique [10]. La vaccination contre le virus de l'hépatite B a été introduite au programme élargi de vaccination en 2002 au Mali et étendue à d'autres couches de la population.

## 3.4. Facteurs de risque

### 3.4.1. Infection par le virus de l'hépatite B :

L'association entre les infections par le virus de l'hépatite B (VHB) et le CHC est suggérée par :

- L'augmentation d'incidence de ce cancer dans les zones d'endémie virale,
- Les études cas-contrôles montrant que les sujets porteurs de l'antigène HBs ou des anticorps anti-HBc présentent plus fréquemment un CHC que les patients sans marqueur viral, avec un risque relatif (RR) de 10 à 100 dans les zones d'endémie.
- La diminution significative de l'incidence du CHC suite à la réduction de 85 % du portage chronique chez les nouveau-nés de mères infectées et de 50 % de la prévalence du portage chronique de l'antigène HBs en Europe et aux États-Unis,
- La diminution significative de la morbidité et de la mortalité rapportées à l'infection ainsi que de la fréquence du CHC dans les zones de haute endémie (Hong Kong, Singapour, Taïwan) par les politiques de vaccination systématique des nouveau-nés et des adolescents. À titre d'exemple, à Singapour, où la vaccination a été débutée de manière extensive dès 1987, l'incidence du CHC parmi les hommes a diminué significativement de 27,8 entre 1978 et 1982 à 19 pour 100 000 habitants par an entre 1988 et 1992. À Taïwan, où la vaccination a débuté en 1984, l'incidence annuelle du CHC chez les enfants de 6 à 14 ans a diminué significativement de 0,7 entre 1981 et 1986, à 0,57 entre 1986 et 1990 puis à 0,36 pour 100 000 enfants entre 1990 et 1994. Cette tendance est encore plus nette dans la tranche des 6-9 ans où cette même incidence passe de 0,52 chez les enfants nés entre 1974 et 1984 à 0,13 pour 100 000 enfants nés entre 1984 et 1986 [29,31].

- Les études prospectives, notamment à Taïwan, et les modèles animaux d'infections par les Hepadnavirus, affirment donc l'association entre les infections par le VHB et le CHC [32]. La particularité du CHC lié au virus de l'hépatite B réside dans le fait que le CHC peut survenir même en l'absence de cirrhose hépatique, ceci étant expliqué par le mécanisme d'intégration du génome viral dans le génome des hépatocytes infectés. Le risque de développement du CHC augmente avec la charge virale B et la durée de l'infection [33-34]. Les mécanismes de l'hépatocarcinogénèse virale B sont complexes liés à l'inflammation chronique, aux phénomènes de réarrangement chromosomique et aux mécanismes viraux de cisactivation (mutagenèse insertionnelle) ou de transactivation [35-36]. Bien que les mécanismes d'hépatocarcinogénèse virale B soient acquis, il est probable qu'ils interagissent avec d'autres facteurs étiologiques : l'alcool, des cocarcinogènes chimiques, l'exposition à des aflatoxines, des hormones notamment sexuelles (le CHC est plus fréquent chez l'homme que chez la femme), le VHC ou la cirrhose elle-même [36-37].

### **3.4.2. Infection par le virus de l'hépatite C :**

Différents arguments, principalement épidémiologiques, suggèrent que le virus de l'hépatite C (VHC) pourrait favoriser l'émergence de CHC. L'association entre l'infection par le VHC et le risque accru de CHC est bien établie et a été démontrée dans les études de cas et de cohorte. L'infection par le VHC est le principal facteur de risque de développement d'un CHC en Europe occidentale, en Amérique du Nord, en Corée du Sud et au Japon [38-39]. Dans une méta-analyse de 21 études cas-témoins dans lesquelles on a utilisé des tests immuno-enzymatiques de deuxième génération pour anti-VHC, le risque de CHC a été multiplié par 17 chez les patients infectés par le VHC par rapport aux témoins négatifs pour le VHC [40]. Le VHC est maintenant clairement considéré comme un facteur étiologique majeur de la carcinogénèse hépatique. La forte prévalence de l'infection VHC explique, dans ce contexte, l'augmentation d'incidence du CHC et son accroissement prévisible dans les 20 prochaines années [41-42]. Il a longtemps été considéré que seule l'activité nécrotico-inflammatoire, responsable d'une régénération continue puis d'une cirrhose, est impliquée dans la carcinogénèse mais aujourd'hui de nombreuses données expérimentales soulignent l'implication du VHC dans des voies plus directes d'oncogénèse hépatocytaire. Plusieurs protéines virales, notamment la protéine du core du virus, NS3 et NS5A ont été directement incriminées dans la transformation et dans le développement du CHC [43-44].

Le risque de développer un CHC chez des patients souffrant d'une infection à VHC augmente en combinaison avec un abus d'alcool concomitant, une obésité, une résistance à l'insuline et une infection VHB ancienne ou actuelle [45].

### **3.4.3. Aflatoxine B1 :**

Les aflatoxines sont des mycotoxines hépato carcinogènes puissantes d'origine naturelle produites par certaines espèces d'*Aspergillus* qui poussent sur un grand nombre de substrats, y compris les céréales, le maïs, le manioc, les arachides et les haricots de soja fermentés, particulièrement dans des conditions d'humidité élevée dans certaines régions d'Afrique subsaharienne et d'Asie orientale. Dans les régions où l'ingestion d'aliments contaminés par les aflatoxines est fréquente, les taux d'incidence du CHC ont tendance à être élevés, probablement en raison d'une mutation caractéristique du gène suppresseur de tumeur p53 qui a été trouvée dans 30 à 60% des CHC dans ces régions [46-47]. En outre, il a été constaté que les individus infectés par le VHB et qui sont exposés à l'aflatoxine ont un risque encore plus élevé de cancer du foie, ce qui suggère un effet synergique entre le VHB et l'aflatoxine. Une étude de cohorte prospective menée en Chine a révélé que chez les personnes atteintes d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B, le risque relatif ajusté (RR) du CHC est passé de 7,3 chez les sujets infectés par le VHB, sans exposition aux aflatoxines à 60 chez ceux qui ont également été exposés à l'aflatoxine [48].

### **3.4.4. Consommation d'alcool :**

La consommation excessive d'alcool, définie comme une ingestion de l'alcool > 50-70 g par jour pendant des périodes prolongées, est un facteur de risque de CHC bien établi. L'alcool pourrait être impliqué dans le développement du CHC via des mécanismes directs de toxicité sur le génome des hépatocytes, mais surtout et bien plus largement par la cirrhose hépatique éthylique. Il n'est pas clair si le risque de CHC est significativement modifié chez les personnes ayant une consommation d'alcool faible ou modérée. Par ailleurs, il existe des preuves d'un effet synergique de l'ingestion d'alcool lourd par le VHC ou le VHB, et ces facteurs fonctionnent probablement ensemble pour augmenter le risque du CHC en favorisant plus activement la cirrhose [49].

### **3.4.5. Stéatose hépatique non alcoolique :**

La Stéatose hépatique non alcoolique (NASH) est une pathologie dont la définition est histologique associant une accumulation de graisse dans le foie, une inflammation et une dégénérescence des cellules hépatiques. Elle est caractérisée par des anomalies du bilan hépatique (augmentation du taux de transaminases ou de Gamma GT dans le sang), un tableau histologique de stéatose et d'hépatite (avec ou sans fibrose) et la survenue chez un patient qui n'a pas d'autre maladie hépatique (d'origine virale, auto-immune, génétique ou toxique) et surtout qui n'a pas une maladie alcoolique du foie [50]. La NASH est maintenant clairement associée à l'obésité, à l'insulinorésistance et à l'hyperlipidémie, c'est à dire à un syndrome métabolique. Cette pathologie a longtemps été considérée comme bénigne. Pourtant, certains patients peuvent présenter une véritable inflammation hépatique, exposant à un risque de cirrhose et du CHC [50]. L'incidence et la prévalence du CHC dans la NASH dépendent des caractéristiques du patient et des comorbidités. Selon une récente méta-analyse chez des patients non cirrhotiques qui ont la NASH comme facteur de risque, la mortalité cumulative du CHC était de 0% à 3% pour la durée d'étude étalée sur 20 ans. Chez des patients cirrhotiques qui ont la NASH comme facteur de risque l'incidence cumulative varie de 2,4% sur 3 ans à 12,8 % sur 7 ans [50]. Actuellement, on estime que la NASH est à l'origine de presque 20% des cas de CHC en France [51].

### **3.4.6. Obésité et diabète type 2 :**

L'incidence croissante du CHC est parallèle à celle de l'obésité et du diabète de type 2 dans de nombreux pays. Il a été estimé que jusqu'à 90% de tous les sujets obèses ( $IMC > 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ ) et jusqu'à 70% de toutes les personnes atteintes de diabète de type 2 ont un certain degré de stéatose hépatique [52]. L'effet de l'obésité sur le risque du CHC a été examiné dans plusieurs études de cohorte. Dans une grande étude de cohorte prospective aux États-Unis menée auprès de plus de 900 000 personnes suivies pendant une période de 16 ans, les taux de mortalité par cancer du foie étaient 4,5 plus élevés chez les hommes dont l'IMC était supérieur à  $35 \text{ kg}/\text{m}^2$  et 1,7 plus élevés chez les femmes dont l'IMC était supérieur à  $35 \text{ kg}/\text{m}^2$  par rapport aux personnes dont l'IMC était normal [53]. Deux autres études de cohortes basées sur la population en Suède et au Danemark ont révélé un risque du CHC de 2 à 3 fois plus élevé chez les hommes et les femmes obèses que chez les IMC normaux [54-55].

Plusieurs études cas-témoins ont examiné l'association entre le diabète, principalement le type 2 et le CHC. La majorité a trouvé une association statistiquement significative entre le CHC et

le diabète de 50% à 100%. Cependant on ne peut pas dire que cette association est de nature causale parce que dans certains cas le diabète lui-même pourrait être un résultat de la cirrhose. Quelques études de cohortes, mieux adaptées à l'évaluation de la temporalité, ont été menées, montrant que les individus atteints de diabète de type 2 avaient en moyenne un risque double de développer un CHC, l'une montrant une association entre une plus longue durée de diabète et un risque accru du CHC [38,56]. Des études épidémiologiques suggèrent que l'hyperinsulinisme, qui est compensatrice à l'insulinorésistance, participe au développement et/ou à la progression du CHC [56].

#### **3.4.7. Tabac :**

Le tabac est actuellement considéré comme un cofacteur dans le développement du CHC, et non pas un facteur de risque indépendant [57].

#### **3.4.8. Hémochromatose :**

L'hémochromatose héréditaire (HH) est due à la présence d'une mutation dans le produit de synthèse protéique codé par le gène HFE (de l'anglais High, « élevé », et du symbole de l'élément fer, Fe). Les mutations les plus fréquentes sont celles de type C282Y et H63D [58-59]. Ces mutations entraînent une hyper absorption du fer et donc une surcharge hépatique en fer devenant toxique pour le foie. L'HH non traitée entraînera une fibrose qui évoluera vers la cirrhose [60]. Le lien entre l'hémochromatose et l'apparition d'un CHC n'est pas seulement dû à l'établissement d'une cirrhose, certains cas de CHC chez des patients souffrant d'HH en absence de cirrhose ayant été recensés [61]. Une partie de ces derniers résultats s'explique par la toxicité tissulaire du fer [62]. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'association statistique entre l'HH et l'apparition d'un CHC. En premier lieu, un milieu enrichi en fer augmente la synthèse d'ADN d'hépatocytes primaires de rats en culture et stimule la prolifération de lignées cellulaires du CHC [63-64]. Le fer étant essentiel à la prolifération, l'hypothèse proposée est que la présence accrue de fer chez ces patients constituerait un terrain favorable à la prolifération de foyers néoplasiques. Des données montrent que l'administration de fer par voie orale n'augmente pas l'apparition de cancer et la surdose de fer serait plutôt un facteur de promotion que d'initiation du CHC. D'un autre côté, le fer libre induit une augmentation de la production de l'espèce réactive de l'oxygène (réactive oxygen species) ROS pouvant ainsi provoquer des dommages à l'ADN [65]. De plus, l'augmentation de ce stress oxydatif favoriserait l'apparition plus rapide de la cirrhose et donc du CHC [66].

Finalement, la présence de fer libre diminuerait l'efficacité du système immunitaire et par conséquent du contrôle tumoral [67].

#### **3.4.9. Prise médicamenteuse et autres substances :**

- Les oestroprogestatifs : Les récepteurs à l'œstrogène existent dans les cellules hépatiques, et leur expression augmente lors de la survenue du CHC, faisant suggérer une sensibilité hormonale accrue du tissu hépatique néoplasique. La prise d'oestroprogestatifs pourrait favoriser la survenue d'adénomes qui peuvent secondairement se transformer. Mais les études faites jusqu'à nos jours sont encore non concluantes pour établir une relation entre l'usage de la contraception orale (CO) et le risque de survenue du CHC. En plus, il n'existe pas d'informations nouvelles sur l'utilisation de doses basses de CO [67].
- Autres médicaments : Quelques rapports de cas ont incriminé certains médicaments comme l'azathioprine, le méthotrexate, le denazol et l'acétate de cytoprotérone dans la carcinogénèse hépatique [67].

#### **3.4.10. Autres facteurs de risque :**

Les autres facteurs de risque de survenue d'un CHC comprennent toutes les autres conditions acquises ou héréditaires favorisant le développement d'une cirrhose hépatique incluant les hépatites auto-immunes, les cirrhoses biliaires primitives, les cholangites sclérosantes primitives, le déficient alpha-1-antitrypsine et la maladie de Wilson [67].

### **3.5. FACTEURS PROTECTEURS**

Outre les facteurs de risque certains facteurs jouent un rôle protecteur ; la consommation de la caféine pourrait être un facteur protecteur contre le CHC, comme le suggère la méta-analyse de Bravi et al : [68], toutefois cela reste controversé. Une méta-analyse publiée en 2012 a également fait ressortir la metformine comme étant associée à une diminution du risque de survenue d'un cancer du foie, dont le CHC, chez les patients diabétiques de type 2 [69]. Cette méta-analyse basée sur 5 études dont 3 prospectives a estimé que la metformine était associée à une diminution du risque de survenue de cancer du foie de 62% (OR=0,38 ; 95% IC : 0,24-0,59 ;  $p < 0,001$ ). Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore bien connus [66]. L'effet protecteur des inhibiteurs de Hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme-A (HMG-CoA) réductase, ou statines, dans le CHC a été suggéré récemment. Deux études taïwanaises, de type cas-témoin, incluant donc un nombre important de patients présentant une infection virale B chronique, ont montré une réduction de l'incidence du CHC chez les patients traités



par statines au long cours [70-71]. Plus récemment, une autre étude taïwanaise s'intéressant aux patients infectés par le VHC a également suggéré un rôle protecteur des statines pour le CHC dans cette population [72]. L'effet protecteur était d'autant plus important que la durée de traitement par statines était longue.

### **3.6. ANATOMOPATHOLOGIE**

#### **3.6.1. Généralités :**

Sur le plan histologique, le CHC est une prolifération tumorale épithéliale maligne dont les cellules tumorales ressemblent morphologiquement et fonctionnellement à des hépatocytes. La prolifération peut prendre un aspect trabéculaire ou tubulaire dans les formes bien ou moyennement différenciées ; la prolifération est plutôt d'aspect anarchique avec parfois une fibrose associée dans les formes plus indifférenciées [73].

#### **3.6.2. Macroscopie :**

C'est une tumeur nodulaire molle unique avec parfois des nodules satellites de moins de 2 cm et siégeant à moins de 2 cm de la tumeur principale, soit une lésion diffuse et/ou multifocale, souvent polychrome, blanche, beige, jaune, ou verdâtre avec des remaniements nécrotiques et hémorragiques. Les CHC sont classés en plusieurs types selon la présence ou non d'une capsule, la présence ou non d'une cirrhose et d'un envahissement vasculaire :

- **le type infiltrant** : tumeur unique, à limites imprécises, non encapsulée, très souvent propagée au système veineux, plus fréquent sur foie non cirrhotique que sur foie cirrhotique.
- **le type expansif** : Décrit surtout sur foie cirrhotique. C'est une ou plusieurs tumeurs nodulaires, encapsulées, repoussant le parenchyme hépatique avoisinant sans l'envahir. Pas d'emboles veineux.
- **le type mixte** : type expansif avec infiltration au-delà de la capsule contiguë ou à distance.
- **le type diffus** : multiples nodules de 0.5 à 1 cm de diamètre, répartis dans le foie cirrhotique et ne fusionnant pas. La tumeur, de diagnostic difficile en macroscopie, remplace les nodules de régénération [74].

### **3.6.3. Microscopie :**

L'architecture de la prolifération tumorale reproduit celle du foie, c'est à dire une organisation en travées séparées par des sinusoides. Cependant les travées de cellules tumorales sont plus épaisses que dans du foie normal ( $\geq$  à 3 cellules) et il existe une diminution du collagène péri-sinusoidal mis en évidence par les colorations de la réticuline (imprégnations argentiques) ou de rouge Sirius. L'architecture peut également être pseudo glandulaire (formation d'acini par dilatation du canalicule biliaire) ou compacte avec des massifs de cellules tumorales sans travées, ni sinusoides. On peut également observer des remaniements à type de péliose (dilatation des sinusoides), d'hémorragie ou de nécrose. Les cellules tumorales des CHC peuvent comporter des vacuoles de stéatose, du glycogène avec un aspect clarifié du cytoplasme PAS+, des globules hyalins PAS+ (amas d'alpha-1antitrypsine), des inclusions rose-pâle (amas de fibrinogène) des corps de Mallory (anti-ubiquine+).

Le CHC est une tumeur vascularisée par des branches de l'artère hépatique et qui a par ailleurs la particularité de disséminer par voie portale, ainsi un envahissement portal, voir une thrombose portale sont fréquents et caractéristiques.

Plusieurs systèmes de classification anatomopathologique ont été proposés. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe les CHC en tumeurs bien, moyennement et peu différenciées et le grade d'Edmondson-Steiner qui évalue également le degré de différenciation des tumeurs : le grade I correspond à un carcinome très bien différencié, difficile à distinguer du tissu non tumoral, et le grade IV correspond à un carcinome peu différencié [75].

### **3.6.4. Formes particulières de CHC :**

#### **3.6.4.1. Hepatocholangiocarcinome :**

Il s'agit d'une tumeur très rare avec une double différenciation : une différenciation hépatocellulaire et une différenciation cholangiocellulaire avec production de mucus [75].

#### **3.6.4.2. CHC fibrolamellaire :**

Il s'agit également d'une tumeur très rare, survenant chez l'adulte jeune sur un foie non cirrhotique. Le CHC fibrolamellaire a un meilleur pronostic que le CHC classique. Les cellules tumorales sont de grande taille, polygonales, oncocytaires (aspect très éosinophile du cytoplasme). Elles sont organisées en travées ou amas, séparés par d'épaisses laines de collagène hyalinisé [75].

### **3.6.4.3.CHC sclérosant :**

Les travées de cellules tumorales ne sont pas séparées par des sinusoides, mais sont entourées par de la fibrose dense. Les principaux diagnostics différentiels du CHC sclérosant sont le cholangiocarcinome et la métastase hépatique d'un adénocarcinome [75].

### **3.6.4.4.CHC à cellules claires :**

Les cellules tumorales ont un aspect clair par accumulation de glycogène ou de graisses dans le cytoplasme. Les principaux diagnostics différentiels sont la métastase d'un cancer du rein ou de la surrénale [75].

### **3.6.4.5.CHC à cellules fusiformes :**

Les cellules tumorales sont fusiformes et agencées en faisceaux. Le diagnostic différentiel est celui de sarcome [75].

### **3.6.4.6.CHC anaplasique :**

Les cellules tumorales sont très atypiques, monstrueuses, parfois multinucléés. Il est alors très difficile de reconnaître la différenciation hépatocytaire [75].

## **3.7. DIAGNOSTIC POSITIF**

Le diagnostic de CHC est habituellement envisagé après la découverte d'une lésion focale nodulaire hépatique à l'échographie, ou à l'occasion de symptômes en cas de tumeur évoluée. Les manifestations cliniques varient selon le stade auquel le CHC a été découvert (petite tumeur asymptomatique versus volumineux syndrome de masse tumorale). Le diagnostic peut aussi être évoqué lors d'une complication (ictère, ascite, encéphalopathie, hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes). Les symptômes plus spécifiquement liés au cancer (douleurs abdominales ou altération de l'état général) sont, en général, le reflet d'une tumeur évoluée et d'un mauvais pronostic [76].

### **3.7.1. Clinique :**

- **Circonstances de découverte :**

Le CHC peut être découvert :

Au cours d'un examen d'imagerie (échographie le plus souvent) réalisé dans le cadre d'un programme de dépistage surtout chez les cirrhotiques. C'est le cas le plus favorable où l'on observe souvent des petites lésions qui peuvent poser des problèmes diagnostiques ;

Au cours d'investigations réalisées pour des manifestations liées à la tumeur elle-même : c'est la situation la plus péjorative où l'on observe souvent des grosses lésions qui ne posent pas de problème diagnostique mais des problèmes de prise en charge. Cette situation est beaucoup plus fréquente chez les patients atteints de CHC sans cirrhose associée ;

Fortuitement au cours d'un examen d'imagerie réalisé pour des manifestations non liées à la tumeur elle-même : complication d'une maladie du foie sous-jacente ou de toute autre maladie qui a conduit à réaliser une exploration morphologique du foie ; ou par la manifestation des signes cliniques révélateurs d'un CHC (souvent une hépatomégalie ou une douleur de l'hypochondre droit), ou lors d'une décompensation d'une cirrhose que celle-ci soit connue ou non (décompensation œdémato-ascitique, hémorragie digestive par rupture des varices œsophagienne provoquée par une hypertension portale (HTP) qui sont souvent en rapport avec une thrombose portale et un ictère associé à un CHC qui signe un mauvais pronostic si symptomatique) [76].

- **Signes cliniques :**

**\*Signes généraux :** Les signes généraux peuvent être : un amaigrissement, une asthénie ou une fièvre [76].

**\*Signes fonctionnels :**

-La douleur de l'hypochondre droit, symptôme le plus fréquent, qui peut survenir sur un mode aigu, simulant un abcès du foie,

-Une simple pesanteur de l'hypochondre droit,

-Une sensation de masse épigastrique,

-Une hémorragie digestive par hypertension portale [76].

**\*Signes physiques :** L'examen physique révèle :

Une douleur de l'hypochondre droit, isolée le plus souvent ;

Une hépatomégalie avec masse palpable dure, le plus souvent douloureuse, avec une surface irrégulière à bord inférieur mousse ;

Un ictère par insuffisance et/ou un obstacle par compression des voies biliaires, ou un embole intra canalaire ;

Un Syndrome paranéoplasique : Fièvre, Polyglobulie, Hypercalcémie, Hypoglycémie, Hypercholestérolémie ;

Des signes d'insuffisance hépatocellulaire (IHC) : Angiomes stellaires, Érythrose palmaire, Hippocratismes digitaux, Foëtor hépatique, Astérix.

Des signes d'hypertension portale (HTP) : Splénomégalie, Ascite, une encéphalopathie hépatique.

### **3.7.2. Examens complémentaires :**

#### **3.7.2.1. Biologie :**

- **Dosage de l'alphafœtoprotéine ( $\alpha$ FP) :**

##### **Domaine d'utilisation**

Test immunologique pour la détermination quantitative in vitro de l' $\alpha$ FP dans le sérum et le plasma humains. Ce test est destiné à être utilisé comme :

- Une aide au diagnostic du carcinome hépatocellulaire (CHC),
- Une aide à la prise en charge des patients atteints de tumeurs germinales non-séminomateuses,
- Un élément pour évaluer le risque de trisomie 21 (Syndrome de Down) en association avec d'autres paramètres. Pour le diagnostic d'aberrations chromosomiques, le recours à d'autres analyses est nécessaire.

Ce test immunologique par électrochimiluminescence « ECLIA » peut s'utiliser sur tous les systèmes d'immunoanalyse en automate et en semi-automate.

La concentration en  $\alpha$ FP d'un échantillon de patient peut varier selon le test pratiqué. Le compte rendu du laboratoire doit donc toujours préciser la méthode de dosage d' $\alpha$ FP utilisée. Les taux d' $\alpha$ FP d'un patient obtenu à partir de différentes méthodes ne peuvent être comparés, ceci pouvant conduire à des erreurs d'interprétation médicale. En cas de changement de méthode au cours du suivi thérapeutique, les taux d' $\alpha$ FP doivent être confirmés pendant une période transitoire en effectuant des dosages en parallèle par les deux méthodes.

**Intérêt clinique :** L'alphafœtoprotéine ( $\alpha$ FP) est une glycoprotéine d'un poids moléculaire d'environ 70 kDa et de structure proche de l'albumine. Elle est synthétisée dans les cellules non différenciées du foie, dans le sac vitellin ainsi que dans le tractus gastro-intestinal du fœtus [77-78].

L' $\alpha$ FP est principalement synthétisée par les tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS), les tumeurs du sac vitellin de l'ovaire et les carcinomes hépatocellulaires (CHC).

Par ailleurs, l' $\alpha$ FP est un élément important de l'évaluation du risque de trisomie 21 au cours du deuxième trimestre de la grossesse en plus de l'hCG+ $\beta$  et d'autres paramètres [79].

Le stigmate biologique essentiel du CHC est l'élévation de l' $\alpha$ FP. Elle est souvent normale en cas de CHC de petite taille. L' $\alpha$ FP est une glycoprotéine fœtale codée par un gène situé sur le chromosome 4. La concentration est élevée pendant la vie fœtale. Chez les sujets sains, l' $\alpha$ FP est élevée chez les nouveau-nés et se normalise à 1 an. On peut également observer une élévation modérée de la concentration de l' $\alpha$ FP sans qu'il existe un CHC dans les situations suivantes : la grossesse, la mucoviscidose, une hépatite aiguë (30% à 50%), une hépatite chronique active (15% à 50%) ou une cirrhose (11% à 47%) et plus rarement, au cours de certains cancers (gastrique, pancréatique, biliaire, testiculaire non séminomateux). C'est un stigmate peu sensible et souvent peu spécifique mais il reste le marqueur biologique le plus utilisé pour le dépistage et le suivi du CHC. Une élévation de l' $\alpha$ FP, même supérieure à 280 UI/mL (400 ng/ml), n'est pas suffisante pour poser le diagnostic de CHC, celle-ci pouvant être liée à des tumeurs germinales ou d'autres tumeurs digestives [80].

#### **Cancer des testicules :**

Le suivi étroit des marqueurs tumoraux sériques  $\alpha$ FP et hCG (gonadotrophine chorionique humaine) est essentiel dans la prise en charge des patients présentant des tumeurs germinales (TG), tant dans le diagnostic, le suivi de la réponse au traitement et la détection précoce de récurrences qu'en tant qu'indicateurs de pronostic [81]. De plus, l'hCG et l' $\alpha$ FP sont des indicateurs importants de survie des patients atteints de Tumeur germinale non séminomateuses avancées et sont également recommandés par la National Academy of Clinical Biochemistry des États Unis pour la prise en charge de ces patients [82].

#### **Le carcinome hépatocellulaire (CHC) :**

Le CHC résulte souvent d'une maladie hépatique avancée et peut se développer chez les patients présentant, ou non, une cirrhose. L' $\alpha$ FP est reconnue depuis longtemps comme un biomarqueur du CHC et joue un rôle important dans son diagnostic [83]. Les taux sensiblement élevés d' $\alpha$ FP peuvent indiquer un carcinome des cellules hépatiques primaire et il a été rapporté que les taux d' $\alpha$ FP augmentent en fonction de la taille de la tumeur [84]. Le diagnostic du CHC repose principalement sur la présence d'éléments typiques observés en imagerie avec agent de contraste, sur l'évaluation histopathologique et sur les taux sériques d' $\alpha$ FP [85]. Même si l' $\alpha$ FP est élevée lors [86-87] d'une hépato-carcinogénèse, elle peut également être trouvée dans d'autres tumeurs telles que le cancer des testicules, de l'estomac ou le cancer embryonnaire. Selon la littérature, la sensibilité de l' $\alpha$ FP chez les patients atteints de CHC se situe entre 39 et 65 %, et sa spécificité entre 76 et 94 % [88]. Les écarts de

sensibilité et de spécificité de l' $\alpha$ FP dans ces études résultent probablement de différents facteurs incluant les étiologies, des conceptions d'études variables et différentes valeurs seuils. Comme les taux d' $\alpha$ FP peuvent augmenter durant la régénération du foie, on observe une légère élévation du taux d' $\alpha$ FP en cas de cirrhose du foie d'origine alcoolique et d'hépatite virale aiguë [89]. Plusieurs directives de pratique clinique recommandent de surveiller les patients à risque de CHC par échographie abdominale et dosage de l' $\alpha$ FP [90-91-92].

### **Trisomie 21 :**

Déterminée au cours du deuxième trimestre de la grossesse en association avec l'hCG+ $\beta$  et d'autres paramètres, comme l'âge gestationnel exact et le poids maternel, l' $\alpha$ FP contribue à l'évaluation du risque de trisomie 21 [79]. Dans les grossesses trisomiques, la concentration en  $\alpha$ FP dans le sérum maternel est diminuée tandis que la concentration en hCG+ $\beta$  est approximativement deux fois plus élevée que la médiane des grossesses normales [93].

### **3.7.2.2. Imagerie : L'échographie**

C'est une méthode sûre d'imagerie pour le dépistage du CHC ayant prouvé son efficacité [94]. Cet examen répond aux critères exigés d'un test de dépistage : très grande acceptabilité, absence d'effets secondaires, coût peu élevé. La sensibilité pour le diagnostic de CHC de petite taille atteint 90 à 100 %. Cette sensibilité est supérieure à celle observée avec le dosage de l' $\alpha$ FP. L'échographie est l'examen qui devrait découvrir le plus grand nombre de CHC puisqu'il s'agit de l'examen de dépistage utilisé lors de la surveillance semestrielle de cirrhose. Il doit donc être appliqué à la recherche de l'apparition de nouveaux nodules ou de la modification de l'aspect de nodules connus. L'échographie de contraste n'est plus reconnue comme élément de diagnostic non invasif par les récentes recommandations internationales [94].

# **METHODOLOGIE**

## **4. METHODOLOGIE**



#### 4.1. Cadre de l'étude

Notre étude a été réalisée à l'Hôpital Sominé DOLO de Mopti (HSD-M) un hôpital de deuxième référence en collaboration avec la Faculté de Pharmacie (FAPH) de l'Université des Sciences Techniques et Technologiques de Bamako (USTTB).

L'Hôpital Sominé DOLO de Mopti (HSD-M), est l'unique structure médico-chirurgicale de 2<sup>ème</sup> référence de la 5<sup>ème</sup> région administrative du Mali. Il est situé à la zone administrative de Sévaré au bord de la route nationale 15 (RN 15). Il est construit sur une superficie de 5,2 ha ; la surface bâtie est de 12 000 ares. Précédemment situé au quartier « Komoguel II » de Mopti, l'HSD-M, hérité d'un établissement sanitaire colonial, a vu le jour au début des années cinquante. Au fil des ans, il a connu des évolutions aussi bien sur le plan institutionnel que structurel. C'est ainsi qu'constitué d'un seul bâtiment en 1952, il passa par diverses appellations notamment « Hôpital Secondaire » en 1969, puis « Hôpital Régional » à partir de 1972 et bénéficia à chaque étape de nouvelles constructions.

L'HSD-M a pour missions d'assurer :

- Les soins curatifs de 2<sup>ème</sup> référence et la prise en charge des urgences ;
- La formation (contribution à la formation initiale des élèves et étudiants et la formation continue des personnels médicaux et paramédicaux) ;
- La recherche dans le domaine de la santé.



#### 4.2. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude transversal prospective réalisée de janvier 2020 à février 2021 par recrutement consécutif.

### **4.3. Echantillonnage**

- **Critères d'inclusion :**

Ont été inclus dans cette étude les patients ayant consultés au service de médecine pour hépatomégalie dure, douloureuse, douleur de l'hypochondre droit, présence de nodule de plus de 2 cm. Le diagnostic différentiel entre carcinome hépatocellulaire (CHC) et autre hépatopathies a été effectué par les bilans d'extension comme l'échographie, la fibroscopie et l'anatomopathologie. L' $\alpha$ FP a été dosé chez tous les patients afin d'évaluer sa performance diagnostique dans le CHC.

Les sujets étaient tous des patients du service de la médecine de l'hôpital Sominé DOLO suivit par le médecin spécialiste en hépato-gastroentérologie.

- **Critères de non inclusion :**

N'ont pas été inclus les malades ayant consultés pour d'autres pathologies en dehors du syndrome d'hépatopathie et ceux ayant refusé de donner leur consentement éclairé.

### **4.4. Méthodes**

**4.4.1. Examen clinique :** Les patients inclus dans l'étude ont bénéficié d'un examen clinique complet.

**\*Interrogatoire :** Nous avons recherché

Le mode de début, la durée, un ictère (en cours ou ancien), une douleur de l'hypochondre droit, une exposition à un facteur de risque (toxicomanie intra veineuse, alcool, tabac, d'hépatite virale connue), une notion d'hépatite virale ou d'ictère dans la famille.

**\*Examen physique :** a recherché

-Hépatomégalie et ses caractères : sensibilité, consistance, surface, aspect du bord inférieur, présence de souffle hépatique ;

-Les signes d'hépatopathie chronique associés : ascite, splénomégalie, ictère, circulations veineuses collatérales.

- IMC (indice de masse corporel)

**4.4.2. Examens para cliniques :** Ils ont comporté

#### **4.4.2.1.Examens biologiques :**

- **Le dosage de l' $\alpha$ FP**

Nos échantillons ont été dosés sur l'analyseur cobas e 411 de Roche Diagnostic™.

#### **Prélèvement et préparation des échantillons**

Seuls les types d'échantillons indiqués ci-dessous ont été testés et peuvent être utilisés.

- Sérum recueilli sur tubes de prélèvement standard ou contenant un gel séparateur,
- Plasma recueilli sur héparinate de lithium, EDTA dipotassique et EDTA tripotassique,
- Les tubes de prélèvement de plasma contenant un gel séparateur peuvent être utilisés.
- Les différents types d'échantillons indiqués ci-dessus ont été testés à l'aide d'une sélection de tubes de prélèvement disponibles dans le commerce au moment du test : Les tubes de prélèvement des différents fabricants n'ont pas tous été testés. Les systèmes de prélèvement du sang de divers fabricants peuvent contenir différents matériaux pouvant, dans certains cas, avoir une influence sur le résultat du test. En cas d'utilisation de tubes primaires (systèmes de prélèvement du sang), suivre les instructions données par le fabricant.
- Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.
- Ne pas utiliser d'échantillons inactivés par la chaleur.
- Les échantillons ou contrôles stabilisés par de l'azide ne doivent pas être utilisés.
- S'assurer avant l'analyse que la température des échantillons de patients, des calibrateurs et des contrôles se situe entre 20 et 25 °C.
- En raison des risques d'évaporation, il est recommandé de doser les échantillons, les contrôles et les calibrateurs dans les 2 heures qui suivent leur mise en place sur les analyseurs.

**Précautions d'emploi et mises en garde.** Pour diagnostic in vitro :

Observer les précautions habituelles de manipulation en laboratoire en termes de biosécurité et de bio sûreté. L'élimination de tous les déchets devrait être effectuée conformément aux dispositions légales en matière de gestion des déchets biomédicaux.

### **Préparation des réactifs**

Les réactifs contenus dans le coffret sont prêts à l'emploi et ne peuvent être utilisés séparément.

Toutes les informations nécessaires au bon déroulement du test sont mémorisées sur le code-barres des flacons de réactifs et doivent être saisies.

### **Conservation et stabilité**

Conservation entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler.

Ranger le coffret de réactifs Elecsys en position verticale, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées pour l'homogénéisation automatique qui précède l'analyse.

**Tableau I** : Température de conservation et la stabilité du réactif après ouverture.

Stabilité :	
Avant ouverture, entre 2 et 8 °C	Jusqu'à la date de péremption indiquée
Après ouverture, entre 2 et 8 °C	12 semaines
Sur les analyseurs <b>cobas e 411</b> et <b>cobas e 601</b>	8 semaines
Sur l'analyseur <b>cobas e 602</b>	4 semaines

**Principe du dosage de l' $\alpha$ FP** : elle est basée sur l'électrochimieluminescence en méthode « sandwich ».

**Méthode « sandwich »**. La durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

**-1<sup>ère</sup> incubation** : 10  $\mu$ L d'échantillon sont mis en présence d'un anticorps monoclonal anti- $\alpha$ FP spécifique biotinylé et d'un anticorps monoclonal anti- $\alpha$ FP spécifique marqué au ruthénium (Ru(bpy) : Tris(2,2'-bipyridyl) ruthénium (II)). Il se forme un « sandwich ».

**-2<sup>ème</sup> incubation** : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunitaire est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

Le mélange réactionnel est aspiré dans la cellule de mesure où les microparticules sont maintenues au niveau de la surface de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou ProCell M. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée spécifiquement pour l'analyseur utilisé par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans l'étiquette code-barres ou le e-code-barres du réactif.

**Réactifs - composition et concentrations**. Le rackpack réactif est étiqueté  $\alpha$ FP.

**-M** : Microparticules tapissées de streptavidine (bouchon transparent), 1 flacon contenant 6,5 mL : microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/mL, conservateur,

**-R1** : Ac anti- $\alpha$ FP-biotine (bouchon gris), 1 flacon contenant 10 mL : anticorps (monoclonal de souris) anti- $\alpha$ FP biotinylé 4,5 mg/L ; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 6,0 ; conservateur,

**-R2** : Ac anti- $\alpha$ FP-Ru(bpy) (bouchon noir), 1 flacon contenant 10 mL : anticorps (monoclonal de souris) anti- $\alpha$ FP marqué au ruthénium 12,0 mg/L ; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 6,0 ; conservateur.

### **Calibration Traçabilité :**

La méthode a été standardisée par rapport à la première préparation internationale : 1<sup>st</sup> IRP WHO référence 72/225.

Le code-barres des réactifs Elecsys contient toutes les informations nécessaires à la calibration du lot. La courbe de référence est adaptée à l'analyseur à l'aide du CalSet respectif.

**Fréquence des calibrations** : effectuer une calibration par lot en utilisant du réactif frais (ayant été enregistré depuis au maximum 24 heures sur l'analyseur).

La fréquence de calibration peut être réduite après une vérification acceptable de la calibration par le laboratoire.

Une nouvelle calibration est recommandée :

-après 1 mois (28 jours) pour un même lot de réactif,

-après 7 jours pour un même coffret de réactif resté sur l'analyseur,

si nécessaire : par ex. si les résultats du contrôle de qualité se situent en dehors des limites de confiance définies.

### **Contrôle de qualité**

Utiliser PreciControl Tumor Marker ou PreciControl Universal.

D'autres contrôles appropriés peuvent également être utilisés.

Il est recommandé de réaliser un dosage simple des contrôles au moins une fois toutes les 24 heures pendant une routine, pour chaque nouveau coffret et après chaque calibration.

**La fréquence des contrôles** et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance définies. Chaque laboratoire devra établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors des limites définies.

Le cas échéant, refaire une analyse des échantillons concernés.

Se conformer à la réglementation et aux directives locales en vigueur relatives au contrôle de qualité.

### **Calcul des résultats**

L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Les résultats sont exprimés au choix en UI/mL, ng/mL, kUI/L et en UI/L sur les analyseurs cobas e411, e601 et cobas e602.

- **Le dosage de l'Ag HBs**

**Principe du dosage de l'AgHBs par chimiluminescence (Méthode sandwich)**

La durée totale du cycle analytique : 18 minutes

▪**1ère incubation** : 50 µL d'échantillon sont mis en présence de deux anticorps monoclonaux anti-HBsAg biotinylés et d'un mélange contenant un anticorps monoclonal anti-HBsAg et des anticorps polyclonaux anti-HBsAg marqués au ruthénium (Ru(bpy) : Tris(2,2'-bipyridyl) ruthénium (II)) Il se forme un « sandwich ».

▪**2ème incubation** : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunitaire est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

▪Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou ProCell M. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

▪Le logiciel détermine automatiquement les résultats en comparant le signal électrochimiluminescent généré par la réaction avec la valeur seuil ayant été obtenue lors d'une calibration.

- **Le dosage de l'Ac anti-VHC**

**Principe du dosage de l'Ac anti HCV par chimiluminescence (Méthode sandwich)**

La durée totale du cycle analytique : 18 minutes

▪**1ère incubation** : 30 µL d'échantillon, un réactif contenant des antigènes spécifiques de VHC marqués à la biotine et un réactif contenant des anticorps spécifiques de VHC marqués au ruthénium (Ru(bpy) : Tris(2,2'-bipyridyl) ruthénium (II)) réagissent pour former un « sandwich ».

▪**2ème incubation** : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunitaire est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

▪Le mélange réactionnel est aspiré dans la cellule de mesure où les microparticules sont maintenues au niveau de la surface de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell II M. Une différence de potentiels appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

▪Le logiciel détermine automatiquement les résultats en comparant le signal électrochimiluminescent généré par la réaction avec la valeur seuil ayant été obtenue lors d'une calibration.

#### **4.4.2.2. Examens morphologiques :**

-L'échographie abdominale a recherché des nodules hépatiques et ses caractères (nombre si possible, la taille moyenne, la localisation)

#### **4.5. Gestion et Analyse des données**

Les données ont été doublement saisies sur Microsoft Excel 2016 ensuite le fichier consolidé a été importé et analysé sur le logiciel Ri386 version 3.4.4 disponible sur le site Cran.r-project.org. Le chi-carré de Pearson ou le test exact de Fisher ont été utilisés pour la comparaison des proportions. La normalité des variables quantitatives a été vérifié par le test de Shapiro. La comparaison des moyennes a été effectuée par le test de Student lorsque les variables suivaient une distribution normale ou par le test non paramétrique de Kruskal Wallis dans le cas échéant. Le seuil de signification statistique a été fixé à un  $p \leq 0,05\%$ .

#### **4.6. Considération éthique**

Nous avons débuté l'étude après amendement et accord de la faculté de pharmacie (FAPH) de l'université des sciences techniques et technologiques de Bamako (USTTB). Un consentement éclairé a été administré à tous les sujets pendant la période d'échantillonnage dans leur langue. Aucun sujet n'avait été inclus dans cette étude qu'après avoir compris les avantages et inconvénients et donner son accord. Ils ont été notamment informés du caractère anonyme de l'étude, de l'existence d'examen biologiques et un counseling pré-test et du fait que leurs résultats personnels leurs seront communiqués pour prise en charge médicale si nécessaire.

# **RESULTATS**



## 5. RESULTATS

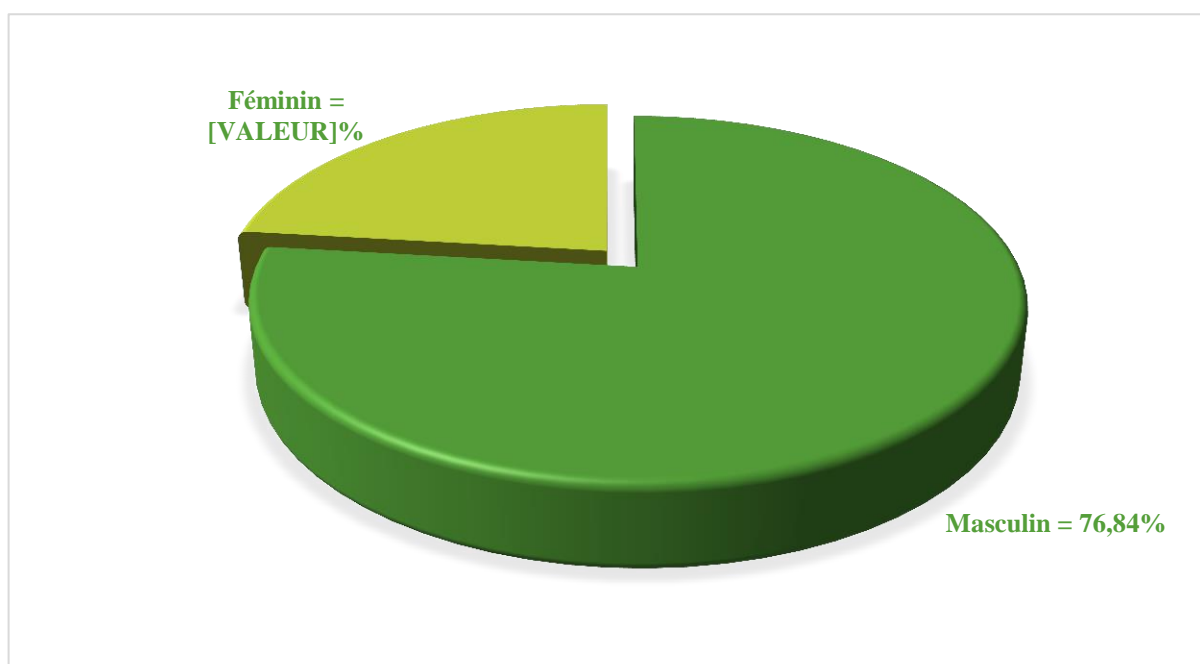
Au cours de notre études 95 patients dont 34 cas de carcinome ont été enregistrés

### 5.1. Résultats globaux

**Tableau II** : Statistique descriptive de l'âge des patients reçu en consultation gastro-entérologie.

	Min	1rst IQ	Moyenne	Ecart-type	3rd IQ	Max
Age (ans)	14	40	49	14,16	60	75

L'âge moyen était de  $49 \pm 14,16$  ans avec des extrêmes allant de 14 à 75 ans.



**Figure 1** : Répartition des patients en global selon le sexe.

Les hommes étaient les plus représentés avec une proportion de 76,84% et un sexe-ratio de 3,32.

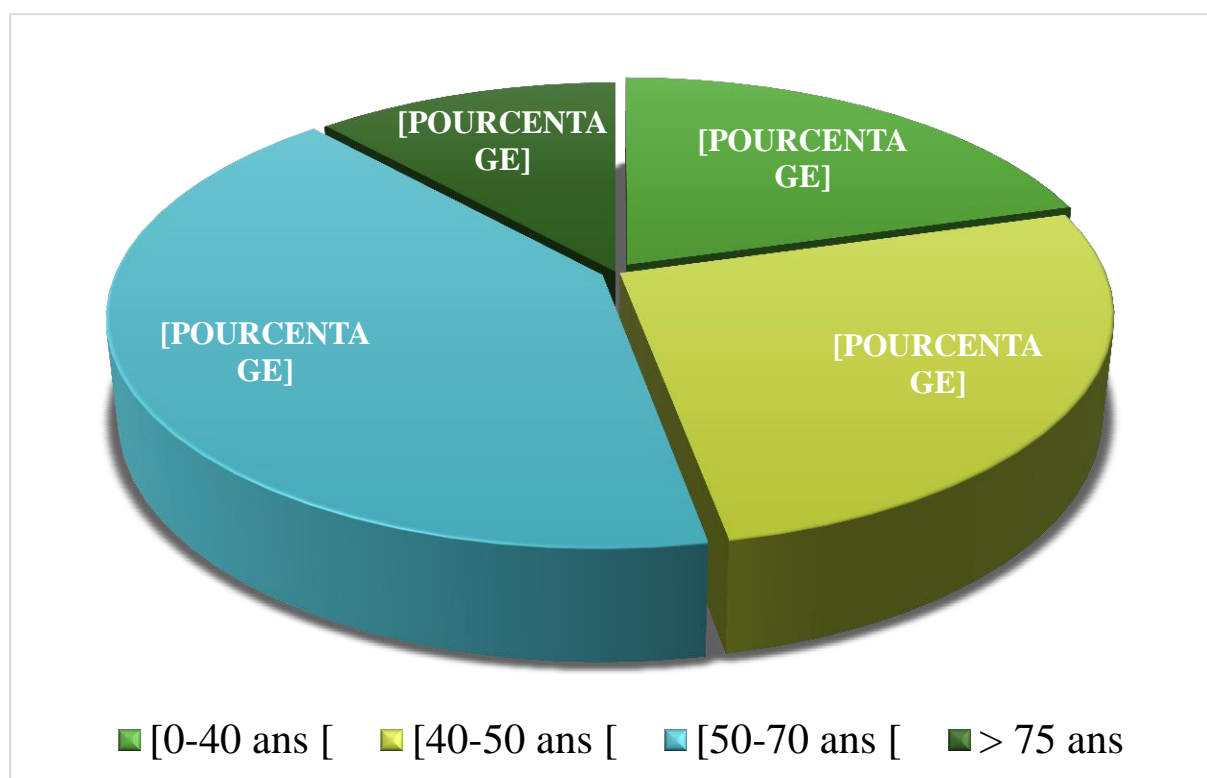
### 5.2. Paramètres des patients atteints de CHC

### 5.2.1. Paramètre socio-démographique et clinique des patients ayant le CHC

**Tableau III** : Statistique descriptive de l'âge des patients ayant le CHC.

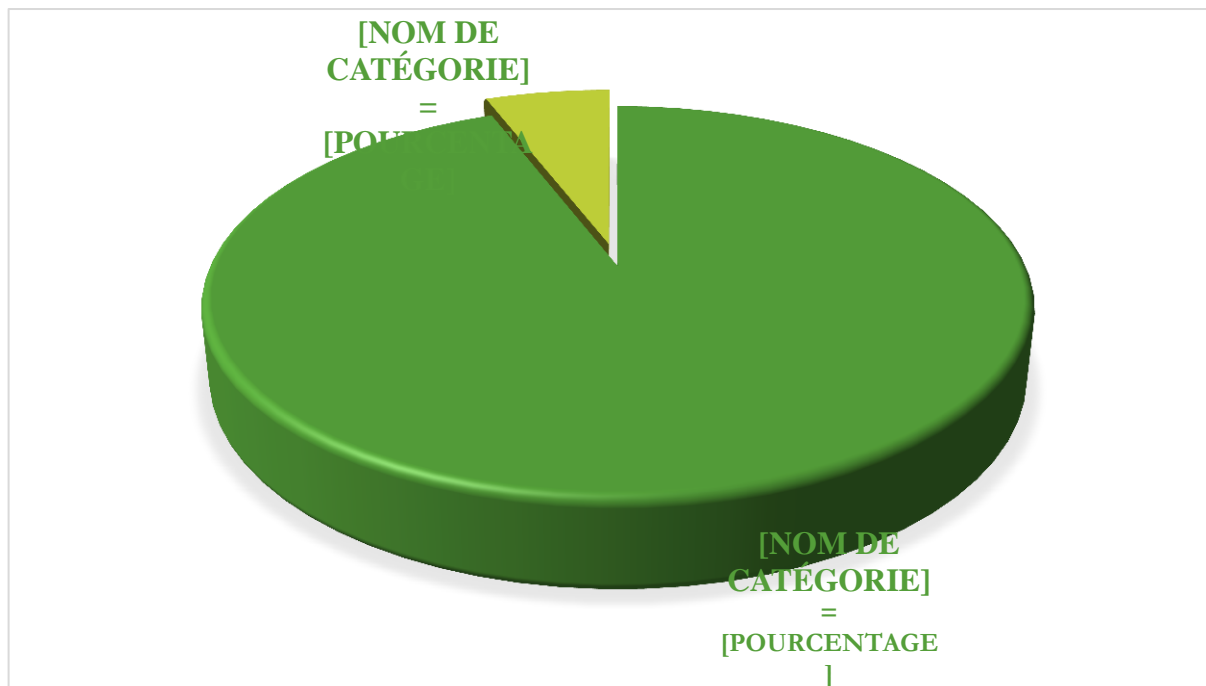
	Min	1 <sup>er</sup> Q	Moyenne	Ecart-type	3 <sup>em</sup> Q	Maximum
Age (ans)	32	42,25	51,56	12,27	59,0	75

La moyenne d'âge était de 51,56 avec un écart-type de 12.27.



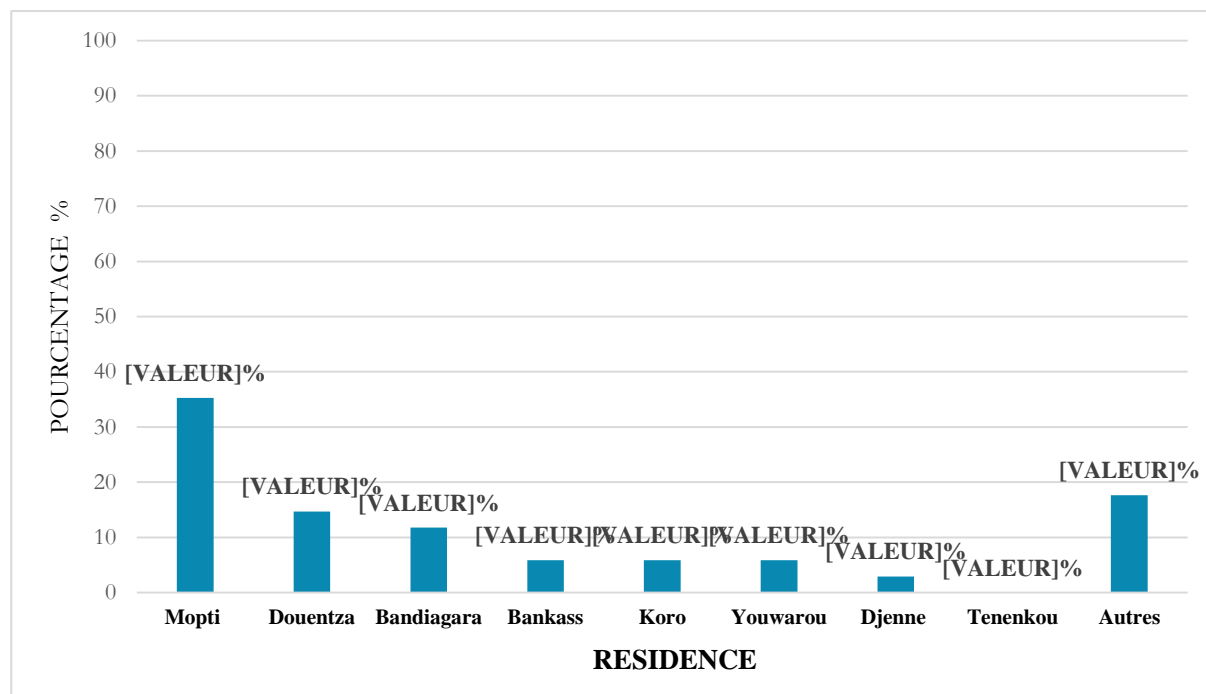
**Figure 2** : Répartition des patients ayant le CHC selon les tranches d'âge.

La majorité des sujets avait un âge compris entre 50 – 70 ans et ont représenté 41,17 %



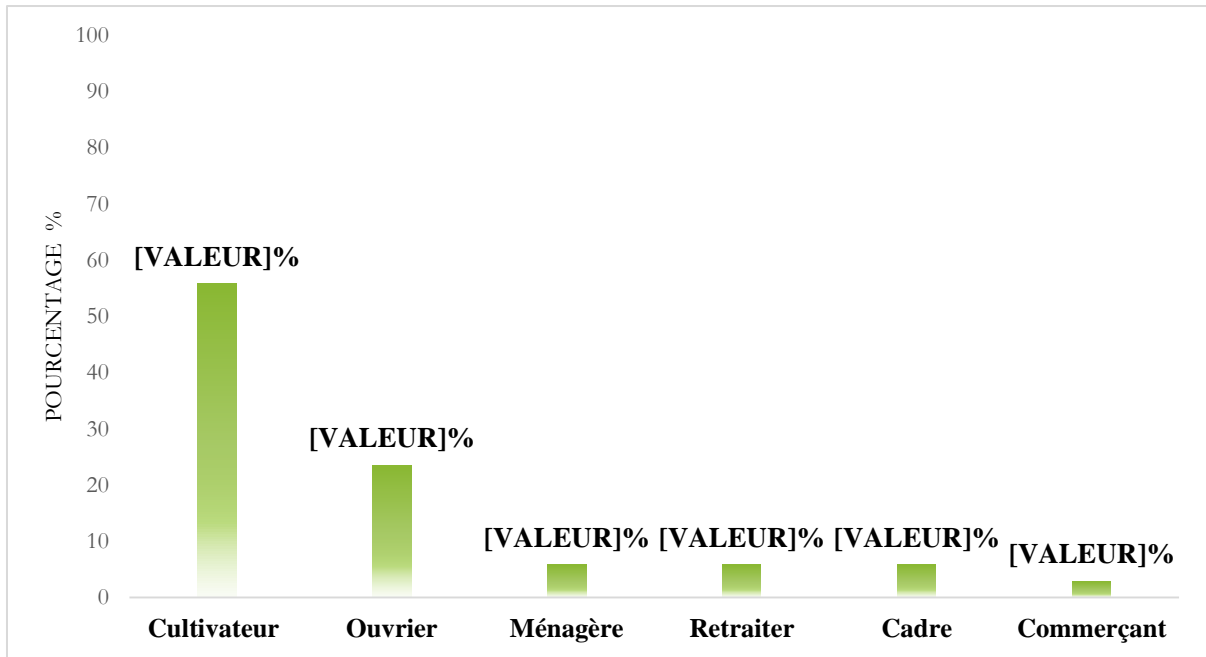
**Figure 3 :** Répartition des patients ayant le CHC selon le sexe

Le sexe masculin était le plus représenté avec un sex-ratio de 16.



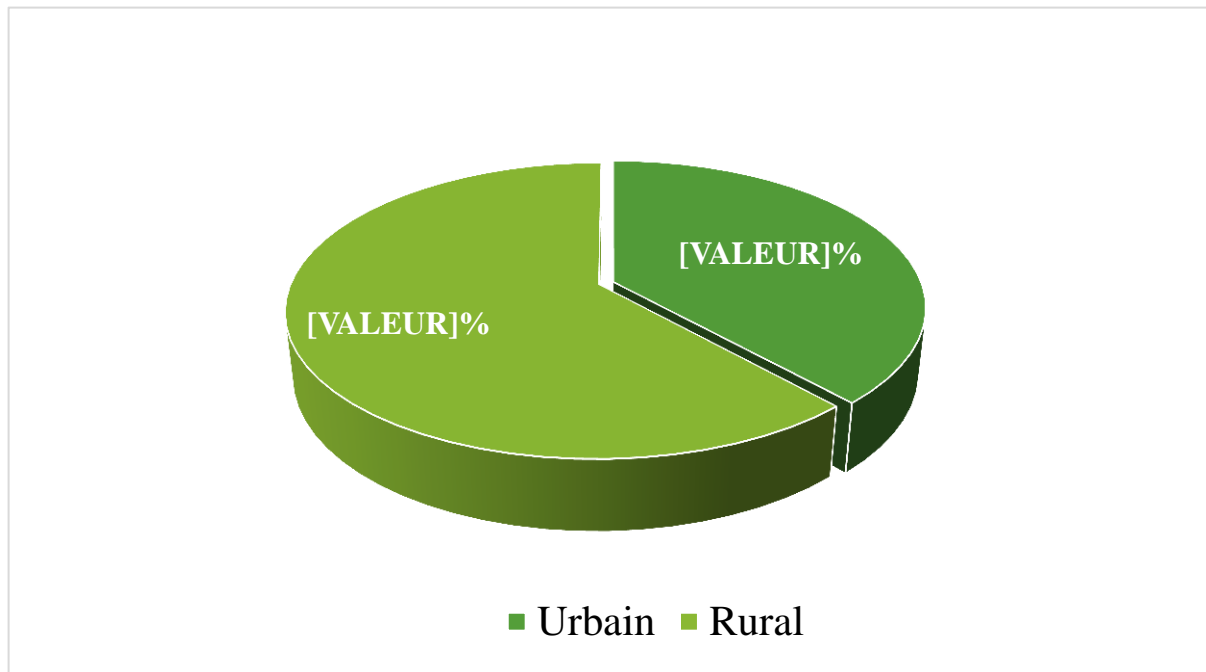
**Figure 4 :** Répartition des patients ayant le CHC selon le cercle de résidence.

Les patients présentant le CHC était majoritaire dans le cercle de Mopti avec 35,30%.



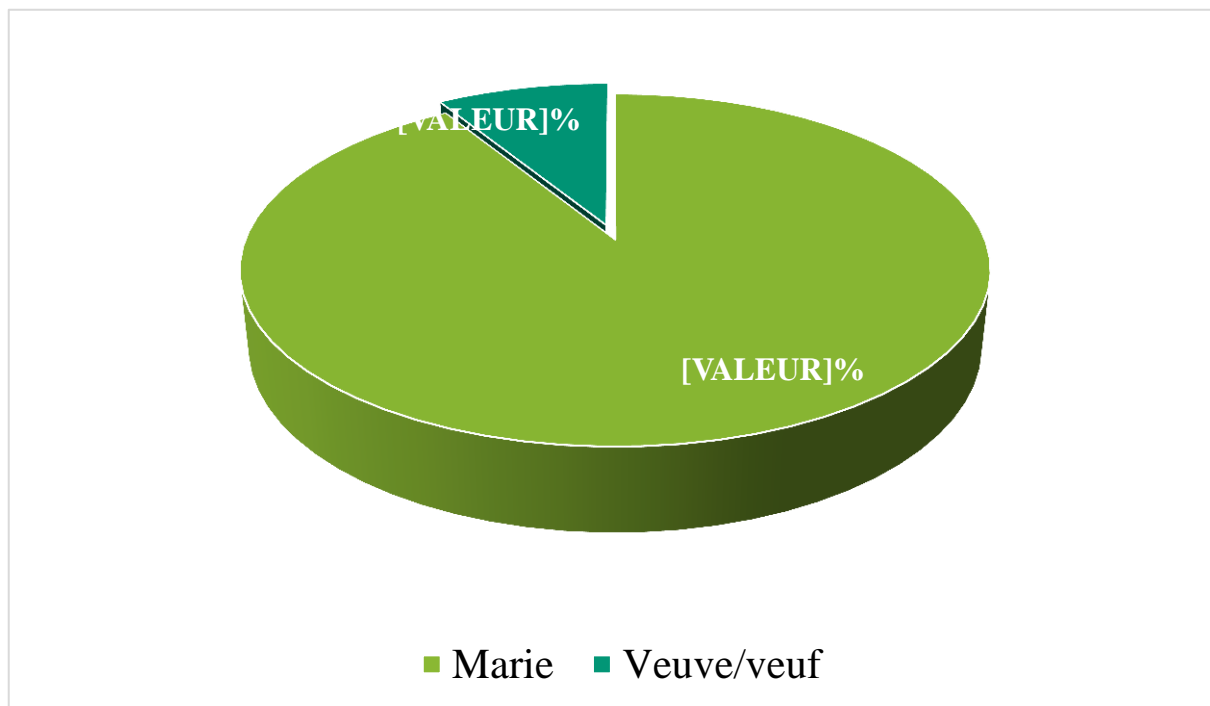
**Figure 5 :** Répartition des patients ayant le CHC selon la profession.

55,88 % des patients était cultivateur.



**Figure 6 :** Répartition des patients ayant le CHC selon la zone.

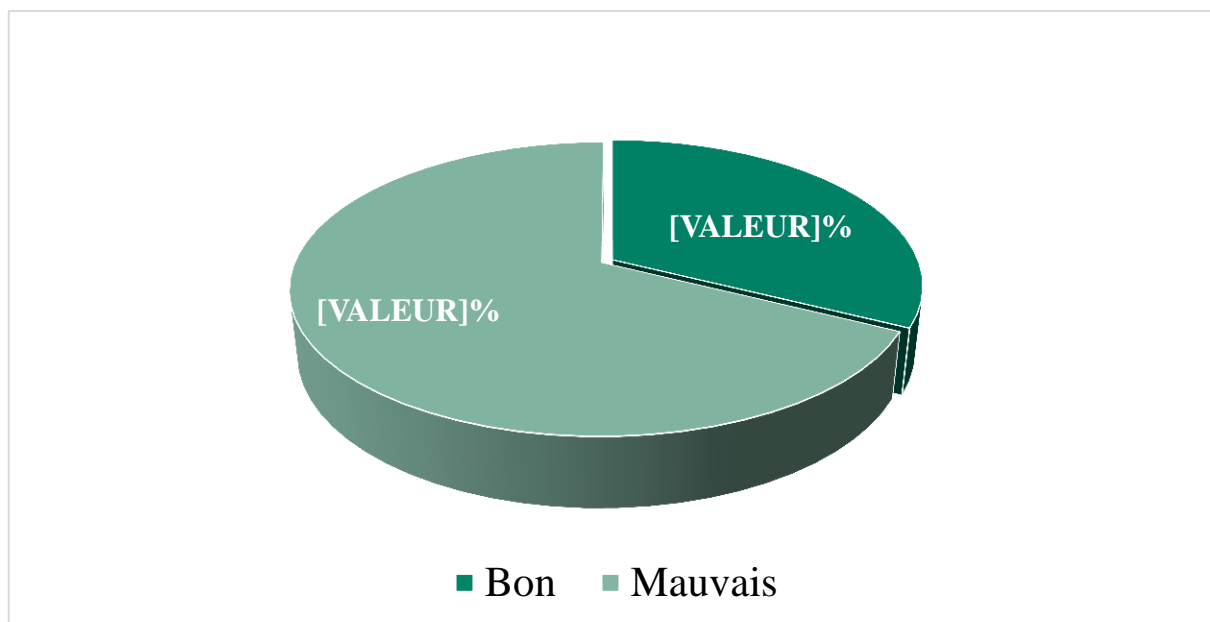
61,77 % des patients était des résidant des zones rurales.



**Figure 7 :** Répartition des patients ayant le CHC selon le statut matrimonial.

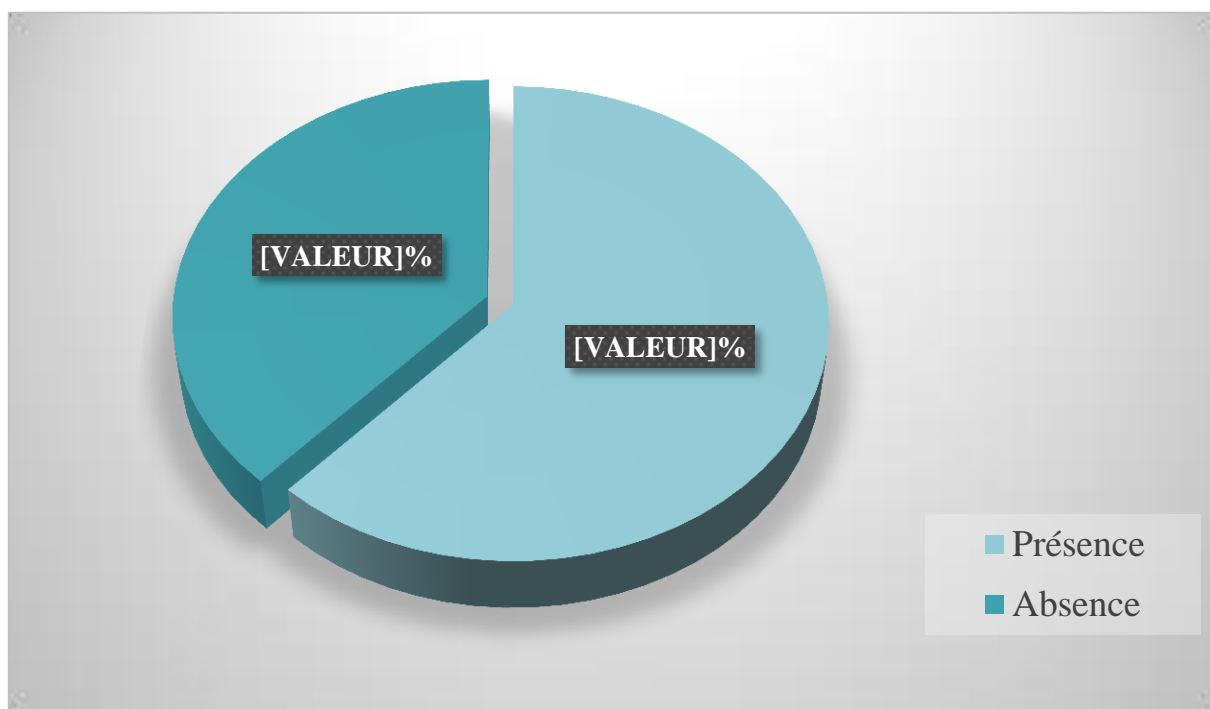
Les mariés étaient les plus représentés avec 91,18%.

Nous n'avons pas trouvé de célibataire ni de divorcé parmi les sujets.



**Figure 8 :** Répartition des patients ayant le CHC selon état général.

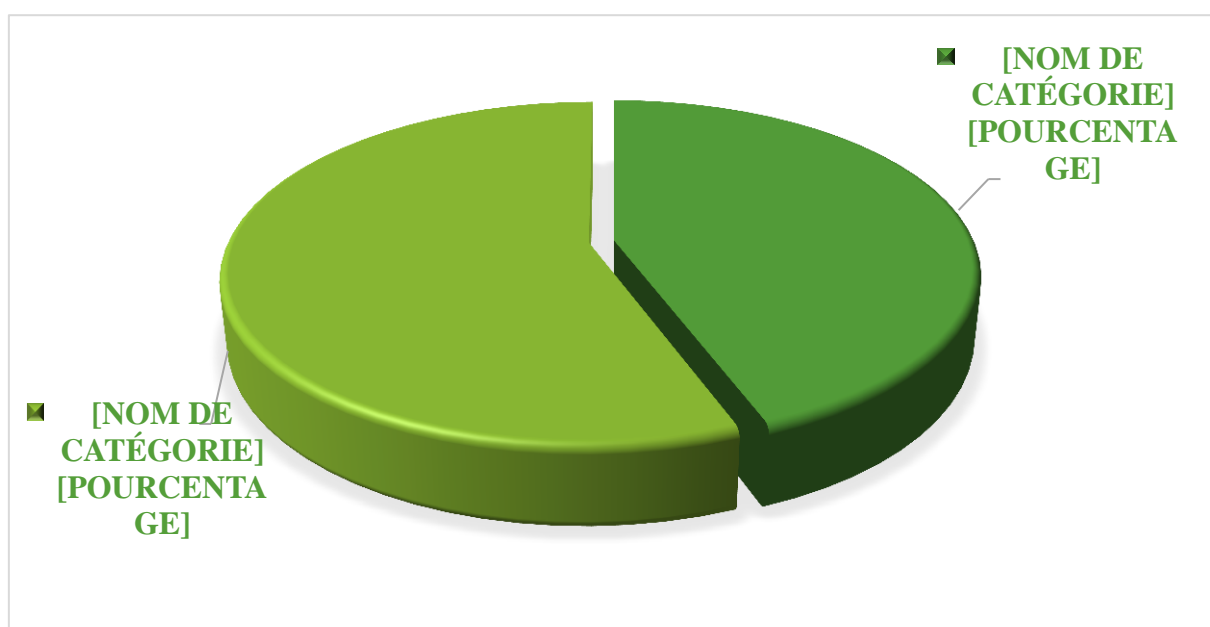
Etat général était mauvais chez 67,65% des patients.



**Figure 9** : Répartition des patients ayant le CHC selon l'ascite.

61,76 % des patients présentaient une ascite.

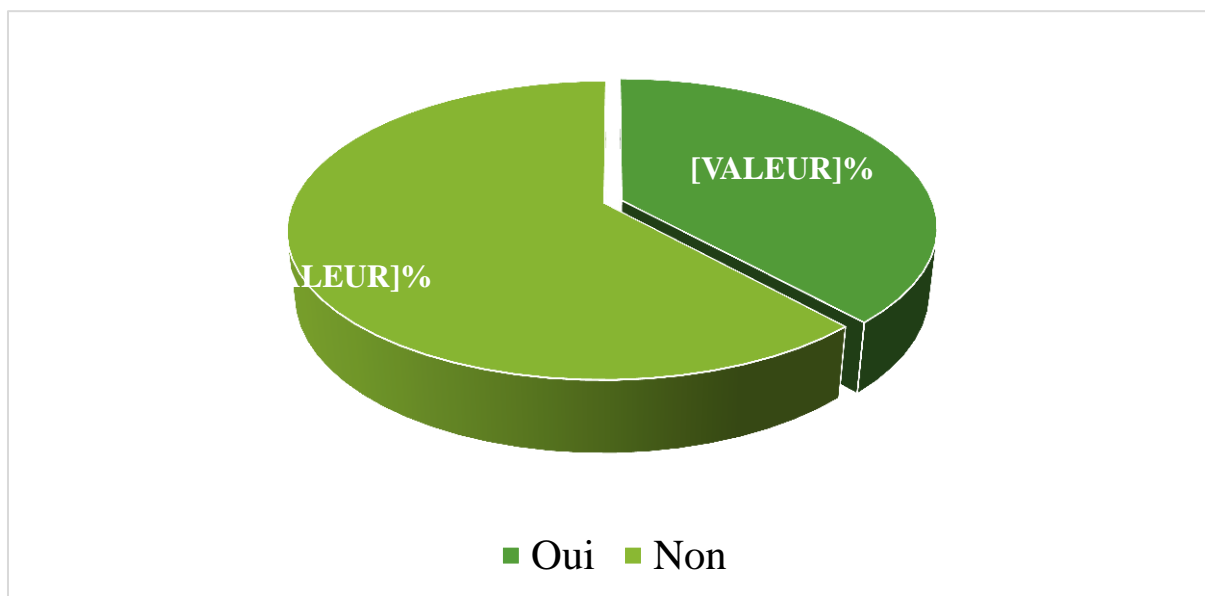
### 5.2.2 Données échographiques



**Figure 10** : Répartition des patients selon la présence de nodule.

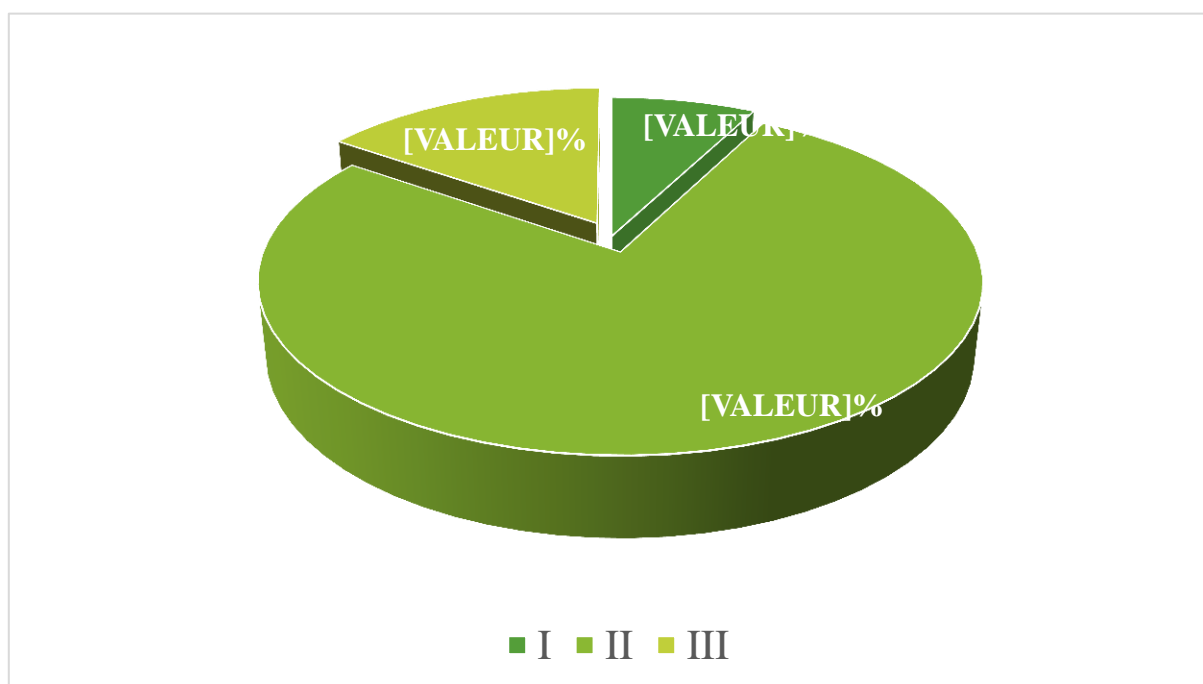
Le nodule était présent chez 44,12 % des patients.

### 5.2.3. Données fibroscopiques



**Figure 11** : Répartition des patients selon la présence de varice œsophagiennes

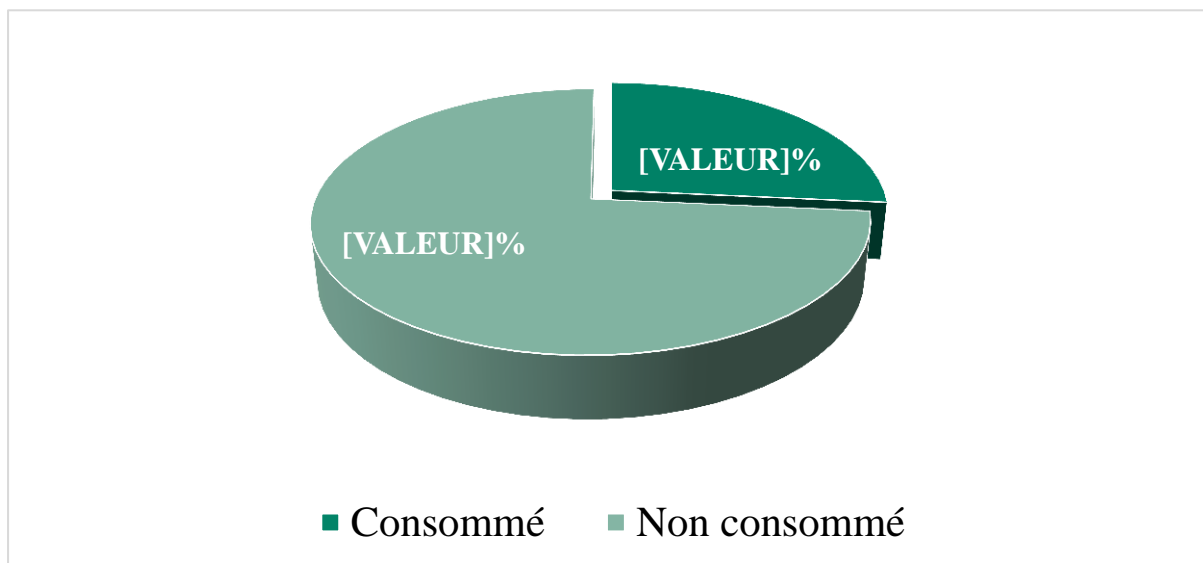
La varice œsophagienne a été observé chez 38,24% contre 61,76%.



**Figure 12** : Répartition des patients selon le grade de la varice œsophagienne.

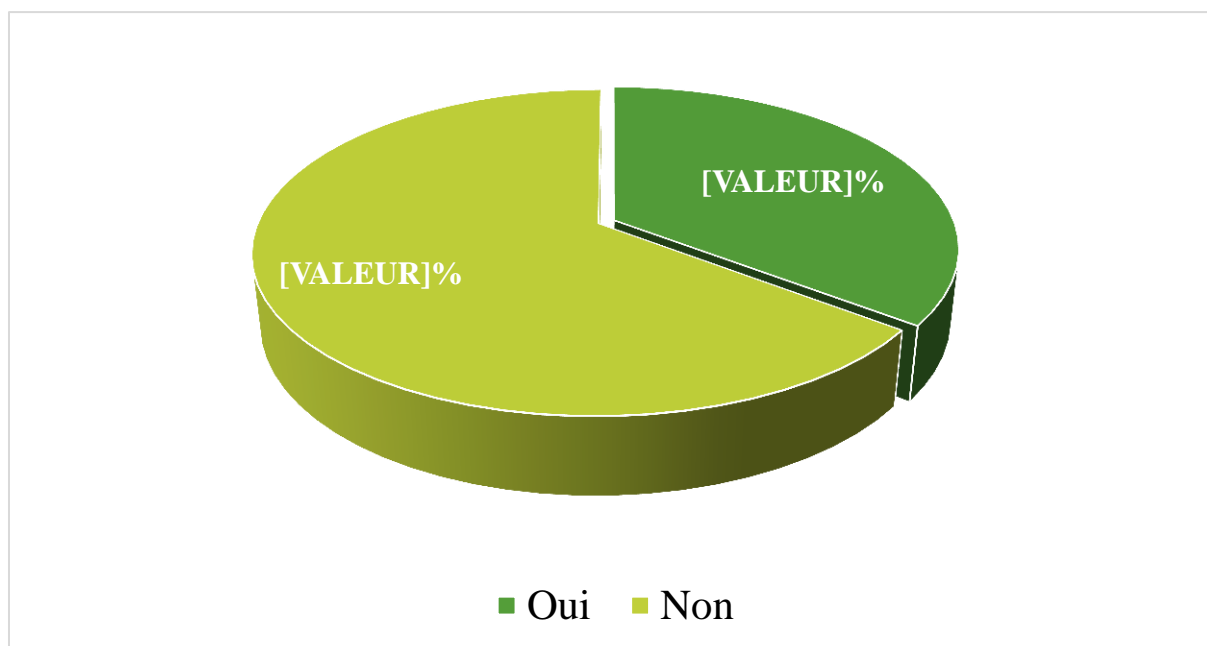
76,92% avait une varice œsophagienne de grade II.

#### 5.2.4. Paramètres comportementaux



**Figure 13** : Répartition des patients ayant le CHC selon la consommation d'alcool.

Les consommateurs de l'alcool ont représenté 26,47% parmi les patients.

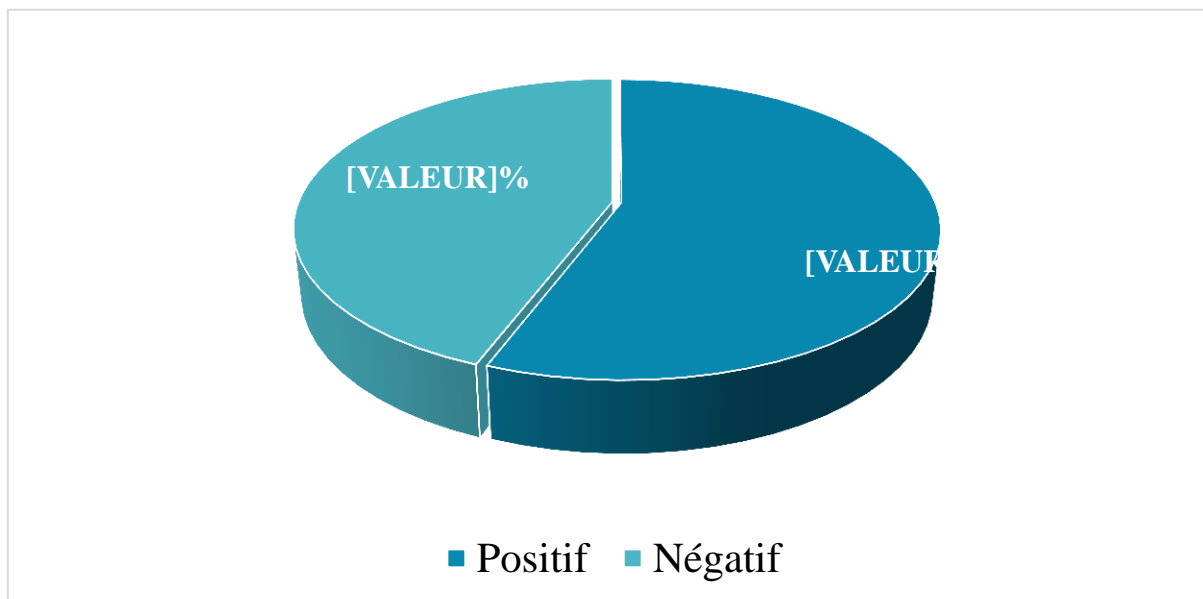


**Figure 14** : Répartition des patients ayant le CHC selon la consommation du tabac.

La consommation de tabac a été observé chez 35,29% des patients présentant le CHC.

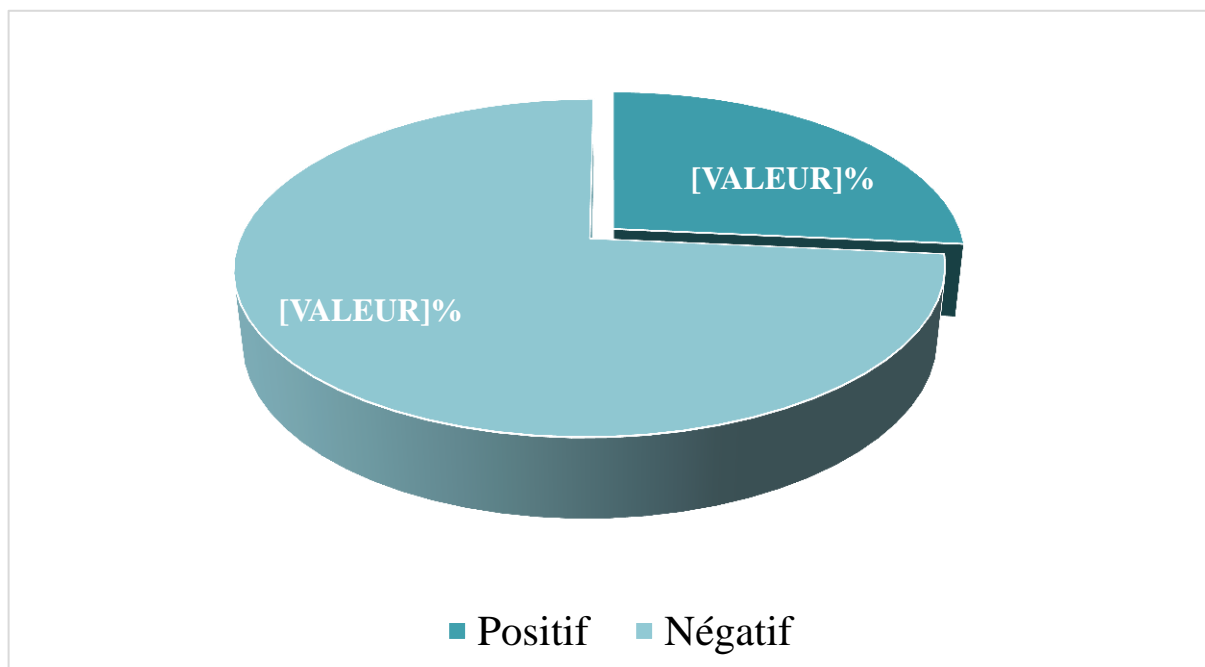


### 5.2.5. Paramètre biologique



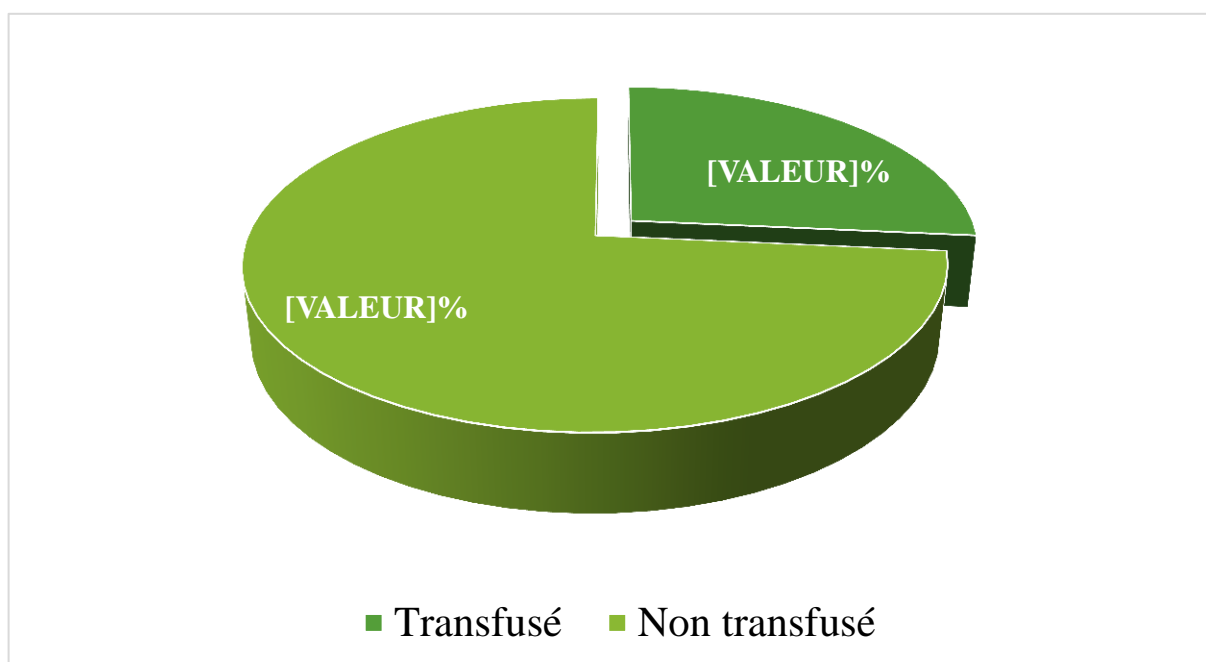
**Figure 15 :** Répartition des patients ayant le CHC selon le statut virologique (HBs).

55,88% des patients ayant le CHC avait un HBS positif.



**Figure 16 :** Répartition des patients ayant le CHC selon le statut virologique (HCV).

Le HCV était positif à 26,47% chez les patients ayant le CHC.

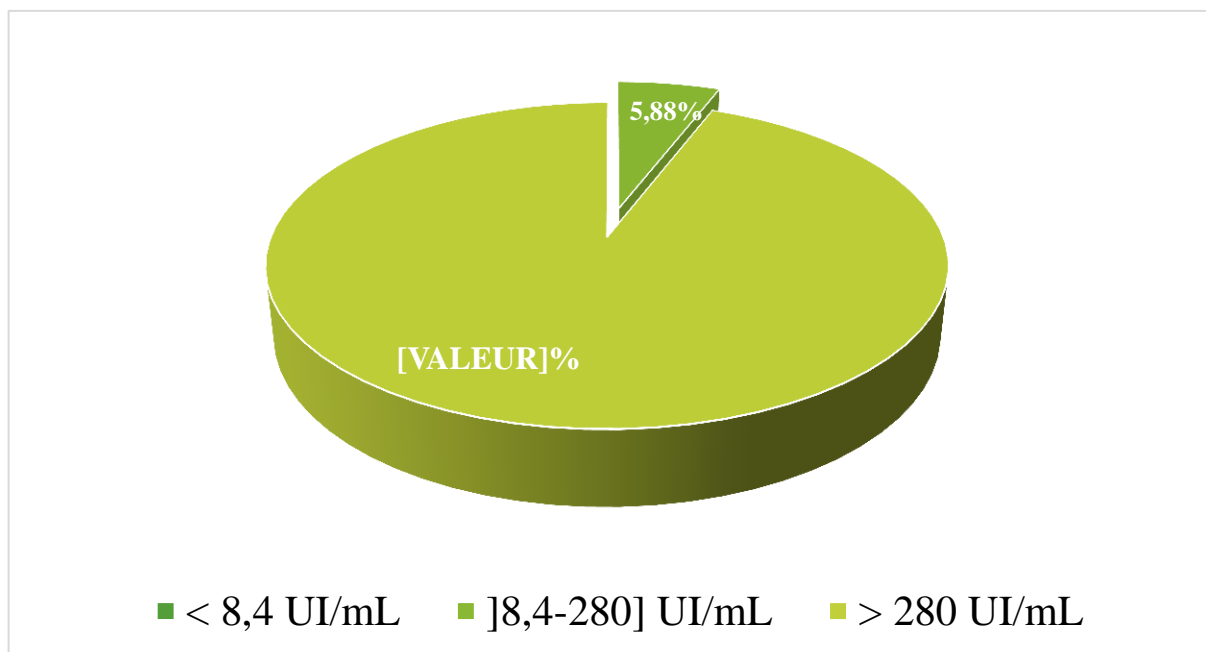


**Figure 17** : Répartition des patients ayant le CHC selon le statut transfusionnel.  
26,47% des sujets avait un antécédent transfusionnel.

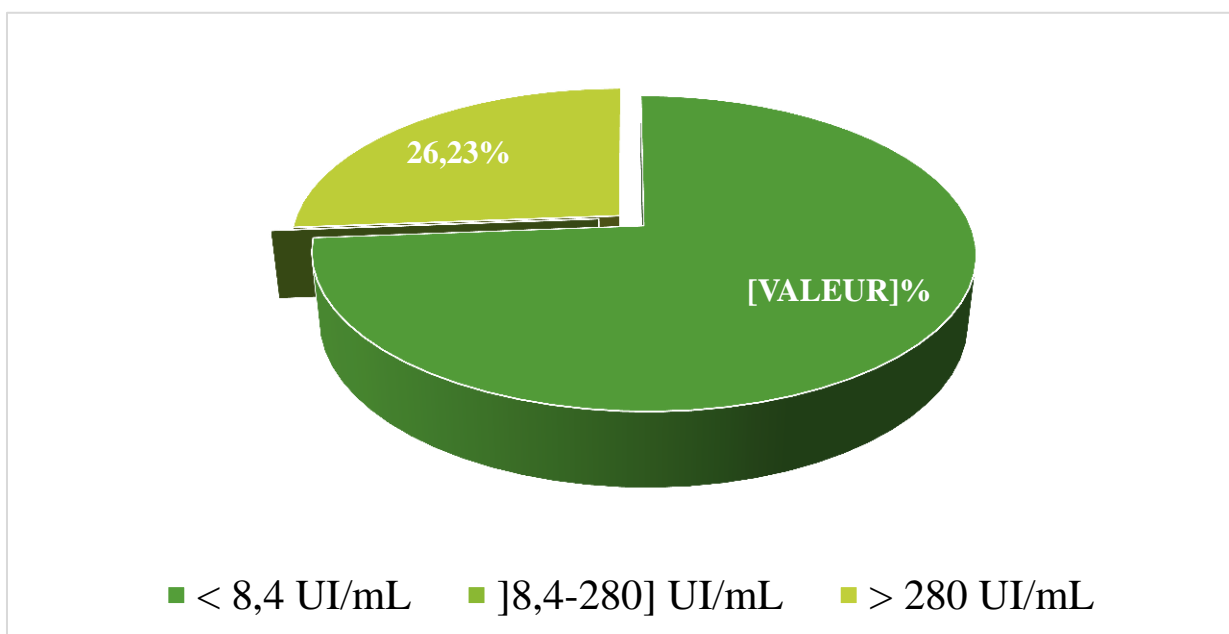
**Tableau IV** : Répartition des patients selon le paramètre biologique ( $\alpha$ FP).

	Min	1 <sup>er</sup> Q	Médiane	3 <sup>em</sup> Q	Maximum	p
<b><math>\alpha</math>FP global</b>	0,5	2,9	489,3	1000,00	325720	
<b><math>\alpha</math>FP non CHC</b>	0,50	2,11	4,16	489,30	8885,00	<0,001
<b><math>\alpha</math>FP CHC</b>	74,52	1000,00	1000,00	1000,00	325720	

Les concentrations d' $\alpha$ FP ne suivant pas une distribution normale : globalement, la médiane d' $\alpha$ FP 489,3 UI/mL avec comme 1<sup>er</sup> IQ = 2,9 UI/mL et le 3<sup>em</sup> IQ = 1000 UI/mL. Pour les sujets non CHC, elle était de 4,16 UI/mL avec comme 1<sup>er</sup> IQ = 2,11 et le 3<sup>em</sup> IQ = 489,3 UI/mL. En ce qui concerne les sujets des CHC, la médiane était de 1000 UI/mL avec comme 1<sup>er</sup> et 3<sup>em</sup> IQ = 1000 UI/mL.



**Figure 18 :** Répartition des patients CHC selon la concentration en  $\alpha$ FP. L' $\alpha$ FP était supérieur à 280 UI/mL chez 94,12% des patients ayant le carcinome hépatocellulaire. Aucun patient CHC n'avait une concentration en  $\alpha$ FP < 8,4 UI/mL.



**Figure 19 :** Répartition des patients n'ayant pas CHC selon la concentration en AFP.

73,77 % des patients n'ayant pas le CHC avait un  $\alpha$ FP inférieur à 8,4 UI/mL.

**Tableau V** : Répartition des patients selon la concentration en  $\alpha$ FP.

Patients	$\alpha$ FP $\leq$ 8,4 UI/mL	$\alpha$ FP ]8,4-280] UI/mL	$\alpha$ FP $>$ 280 UI/mL
	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Global</b>	45 (47,37)	1 (1,05)	49 (51,58)
<b>Non CHC</b>	45 (73,77)	0	16 (26,23)
<b>CHC</b>	0(0,0)	1 (2,94)	33 (97,06)

Sur les 95 patients, 47,37% avait une concentration d' $\alpha$ FP  $\leq$  8,4 UI/mL, 1,05% entre 10,5-280 UI/mL et 51,58% était  $>$  280 UI/mL. Chez les patients non CHC, la majorité des patients soit 73,77% avait une concentration d' $\alpha$ FP  $\leq$  8,4 UI/mL contre 26,23% qui avait une concentration d' $\alpha$ FP  $>$  280 UI/mL. En revanche, chez les patients CHC, la majorité soit 97,06% avait une concentration d' $\alpha$ FP  $>$  280 UI/mL.

**Tableau VI** : Evaluation de la sensibilité, de la spécificité et des valeurs prédictives de la présence de l' $\alpha$ FP pour le diagnostic du CHC.

	CHC	NON CHC
<b><math>\alpha</math>FP positif (<math>&gt;</math> 280 UI/mL)</b>	33	16
<b><math>\alpha</math>FP négatif (<math>\leq</math> 280 UI/mL)</b>	01	45

Le taux de vrais positifs par le test  $\alpha$ FP (sensibilité) était de 97,06% ; tandis que le taux de vrais négatifs (Spécificité) était de 73,77%.

La valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative étaient respectivement de 67,35% et 97,35%.

### **5.3. Comparaison entre les sujets carcinome hépatocellulaire et ceux qui n'en ont pas**

**Tableau VII** : Statistique descriptive de l'âge des patients n'ayant pas le CHC.

	Min	1rst IQ	Moyenne	Ecart-type	3rd IQ	Max
<b>Age (ans)</b>	14	39	47,95	15,06	60	74

L'âge moyen était de 47,95 avec un écart-type de 15,06 et des extrêmes allant de 14 à 74 ans.

**Tableau VIII** : Comparaison des moyennes d'âge des patients ayant le CHC et ceux n'ayant pas le CHC

Diagnostic	Moyenne d'âge	P
CHC	51,56 ± 14,16	0,21
Non CHC	47,95 ± 15,06	

La moyenne d'âge était comparable entre les sujets ayant le CHC et les patients qui ne présentaient pas cette pathologie 51,56 ans vs 47,95 ans, p=0.21.

**Tableau IX** : Comparaison entre les sujets CHC et non CHC en fonction des tranches d'âge

Tranches d'âge	Carcinome	Non carcinome	P
< 50 ANS (%)	47,06 %	52,46 %	0,77
> 50 ANS	52,94 %	47,54 %	

Chez les sujets CHC 52,94% avait un âge > à 50 ans contre 47,06% d'âge < 50 ans. Par contre, chez les sujets non CHC, 47,54% avait un âge > à 50 ans contre 52,46% d'âge < 50 ans. Nous n'avons pas observé de différence significative les sujets d'âge < 50 ans et > 50 ans lorsqu'il s'agissait de CHC ou non, p = 0,77.

# **COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

## **6. DISCUSSION**

Nous avons mené une étude prospective par recrutement successif sur la contribution de l'alphafœtoprotéine ( $\alpha$ FP) comme marqueur tumoral dans le service de médecine unité de gastro-entérologie. Ont été inclus dans cette étude, tous les patients ayant consultés au service de médecine de l'hôpital Sominé DOLO de Mopti durant la période de janvier 2020 à février 2021 pour douleurs abdominales aiguë ou chronique avec asthénie générale et amaigrissement. N'ont pas été inclus, les patients qui n'avaient pas de syndromes abdominaux. Le diagnostic du carcinome hépatocellulaire (CHC) a été retenu chez tous les patients qui avait un ou plusieurs nodules hépatiques suspect à l'échographie comme décrit par Peter RG et al, 2018 [95]. Au total, 95 sujets ont été colligés dont 34 cas de CHC selon la définition de cas retenue et 61 cas qui ne répondaient pas à la définition de cas de CHC.

### **6.1.Fréquence et prévalence**

Au total 5113 consultations ont été effectuées au service de médecine dont 34 cas de CHC soit 0,66%. Cette prévalence était inférieure à celle rapporté par Bouglouga et al, 2012 [20] qui avait trouvé 5,1% de cas de CHC dans le service d'hépatogastro-entérologie du centre hospitalier et universitaire de Lomé, Togo. Diarra M et al, 2010 dans une étude prospective et longitudinale portant sur les aspects évolutifs de la maladie cirrhotique dans un service d'hépatogastro-entérologie du CHU Gabriel Touré, Mali, ont rapporté une mortalité globale de 82,5% dont 33,3% était attribuable au CHC [8]. Ntagirabiri R et al, 2015 dans une étude prospective de suivi d'une cohorte de patients porteurs chroniques du VHB sur une période de 5ans ont rapporté une incidence cumulée de CHC de 8,8% dans la population d'étude soit une incidence annuelle de 1,8%. Cette incidence était proportionnelle au degré de fibrose selon le FibroTest [19]. Selon, Sombié R et al, 2016 le CHC constitue une préoccupation majeure en pratique quotidienne 50 à 70 % des malades hospitalisés au service d'hépatogastro-entérologie du centre hospitalier universitaire Yalgado-Ouédraogo de Ouagadougou, Burkina Faso [96]. Une étude multicentrique menée par Dong Yang Y et al, 2016 a montré que le constat était le même dans les autres pays de l'Afrique au Sud du Sahara [97]. À l'échelle internationale, le cancer du foie reste un défi de santé mondial et son incidence augmente dans le monde. On estime que, d'ici 2025, > 1 million de personnes seront touchées par un cancer du foie chaque année. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la forme la plus courante de cancer du foie et représente environ 90 % des cas [98].

## 6.2. Données sociodémographiques et cliniques

L'âge moyen de façon globale était de  $49 \pm 14,16$  ans avec des extrêmes allant de 14 à 75 ans. La moyenne d'âge chez les sujets CHC était supérieur à celle des sujets n'ayant pas le CHC, soit  $51,56 \pm 12,27$  ans contre  $47,95 \pm 15,06$  ans. Cette différence n'était pas significative,  $p$ -value = 0,21. Diarra M et al, 2010, Dembélé M et al, 20004 ont rapporté respectivement un âge moyen inférieur au notre, de  $41,5 + 15,3$  ans,  $44,9$  ans  $\pm 14,2$  [8-9]. Par contre, Grace LHW et al, 2014 ont rapporté un âge moyen supérieur au notre soit  $52, 6 \pm 12$  ans [99]. Les tranches d'âge comprises entre 40- 50 ans et 50 – 70 ans étaient les plus représentées dans notre série soit respectivement 26,47% et 41,17%. De façon générale la prévalence du CHC croit de façon linéaire avec l'âge comme le cas dans la série de Bouglouga et al, 2012 qui avait aussi trouvé une prévalence élevée dans les tranches d'âge de 30 à 50 ans (42,7%) et de 50 à 70 ans (32,6%) [20]. Cependant, la prévalence du CHC rechute après 70 ans dans les deux séries. Cette chute pourrait s'expliquer par l'espérance de vie inférieur à 70 ans mais également par le pronostic péjoratif du CHC [98].

Le sex-ratio dans notre série était de 3,32 autrement dit 76,84% de nos patients étaient des hommes. Chez les patients ayant le CHC, le sex-ratio était de 16. Cette prédominance masculine a été reporté par plusieurs auteurs [8-9,99]. La prédominance masculine est rapportée par la plupart des études dans les pays à haut risque de CHC [7] alors que la fréquence du CHC semble égale dans les deux sexes dans les pays industrialisés [100].

En ce qui est la provenance des patients, la plupart des patients résidait dans le cercle de Mopti, lieu d'implantation de l'hôpital Sominé DOLO de Mopti (HSD-M) qui a servi de cadre d'étude. Les cultivateurs avaient représenté 55,88% de la population d'étude. La fréquence plus élevée du CHC a été aussi rapportée dans cette population à bas niveau de vie par Diarra et al [7] qui avait trouvé 65,5 %. En contraste, Bouglouga et al, 2012 [20] ont reporté une fréquence plus élevée de CHC chez les fonctionnaires avec 25,3 % dans leur série. Nos patients provenaient majoritairement des zones rurales soit 61,77 %. La fréquence de cette affection dans les populations démunies est une conception classique et trouve son explication dans la promiscuité favorisant la transmission interhumaine du virus de l'hépatite B qui est plus fréquemment en cause dans notre contexte. Également, l'absence d'infrastructure sanitaire et le faible taux de vaccination contre le virus de l'hépatite B pourraient expliquer la fréquence élevée du CHC en milieu rural [98].



Dans notre série, 91,18% de nos patients étaient mariés et 8,82% étaient des veufs. Nous n'avons pas trouvé de patients célibataires ou divorcé dans notre série. Kpossou AR et al, 2020 ont également rapporté une prévalence élevée de facteur de risque dont l'hépatite B chez les sujets mariés [101].

Au plan clinique, 44,12% des patients présentaient un ou des nodules. La varice œsophagienne a été retrouvé chez 13 patients soit 38,24% et 10 avaient une varice de grade II. Bouglouga et al, 2012 ont trouvé une atteinte hépatique diffuse supérieure au notre soit 72% de leur patient. Par contre, les varices œsophagiennes ont été retrouvé chez seulement 16% de la série de Bouglouga et al [20]. L'ascite a été retrouvé chez 61,76% des sujets CHC dans notre série. Cette proportion était comparable à celle obtenue par Zakari N et al, 2010 [102] qui avait rapporté 60,3% d'ascite. Bouglouga et al ont rapporté une fréquence d'ascite moindre soit 52,6% dans leur série [20].

En ce qui concerne les facteurs comportementaux de nos patients, le tabac était consommé par 35,29 %. Diarra et al, 2006 [7] ont rapporté que 19 % de leurs patients consommaient ce toxique. La consommation d'alcool dans notre série était de 26,47%. Dans une étude chez des sujets présumés sains, Petrick JL et al, 2018 ont rapporté que les consommateurs actuels du tabac augmentaient le risque de CHC de 1,86 fois (IC 95% : 1,57-2,20). Le risque était comparable entre les sujets ayant arrêtés le tabac il y a trente ans et les sujets qui n'avaient jamais fumés soit 1,09 (IC 95% : 0,74-1,61). Le même auteur a rapporté qu'une consommation faible à modérée d'alcool c'est à dire inférieur à 3 verres par jour était associé à une réduction du risque du CHC 0,77 (IC 95% : 0,67-0,89) [103]. De plus, Kolly P et al, 2017 ont montré que la consommation du tabac était négativement liée à la survie des patients avec le CHC. Cependant, l'analyse multivariée a montré que le tabac était un facteur indépendant prédictif de la survie des patients porteurs des virus de l'hépatite B et C sur CHC [104].

### **6.3. Données biologiques**

L'infection chronique par les virus de l'hépatite B et C sont des facteurs de risque du CHC [105]. Dans notre série, l'antigène de surface du virus de l'hépatite B a été trouvé dans 55,88% des cas de CHC. Le virus de l'hépatite C a été retrouvés dans 26,47 % des cas. Ce virus joue également un rôle dans la carcinogénèse hépatique dans notre contexte. Dicko MY et al, 2020 avait trouvé 63,8% et 33,8% de cas de CHC porteurs respectivement du virus de

l'hépatite B et de l'hépatite C [106]. Dans notre série, 26,47 des patients CHC avait été transfusés contre 17,5% rapporté par Noah D et al, 2014 [107].

Le rôle infectieux du virus de l'hépatite B a été démontré dans la carcinogenèse au niveau du foie. Dans les cas de CHC co-infectés par le VHB et le VHC, la positivité à l' $\alpha$ FP était de 85,7%. Dans le CHC associé au VHB seul, la positivité était de 62,9%, et 54,5% des cas de CHC AFB1 positifs ont montré une positivité à l' $\alpha$ FP. Dans les cas de CHC négatifs pour le VHB et le VHC, la positivité était de 20,5 %, et dans les cas de CHC associé au VHC, elle était de 17,6 %. Le groupe co-infecté par le VHB/VHC et les cas de CHC positifs au VHB seul présentaient des niveaux significativement élevés d' $\alpha$ FP [108]. Une analyse multivariée a montré que le statut positif de l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) et l'implication de la tumeur bilobaire représentaient les facteurs indépendants pour prédire des valeurs élevées d' $\alpha$ FP. Cependant, il ne peut pas être considéré comme un marqueur tumoral sensible, en particulier pendant les premiers stades chez les patients HBsAg-négatifs [109].

L' $\alpha$ FP est le marqueur du carcinome hépatocellulaire (CHC) le plus utilisé. Il a été effectué chez tous les malades de notre série. L' $\alpha$ FP dans notre série ne suivait pas une distribution normale (Shapiro-test,  $p < 0,001$ ). De ce fait la médiane globale et les premier et troisième interquartile étaient de 489,3 [2,9-1000] UI/mL. Il y avait une différence significative en termes de la médiane de l' $\alpha$ FP entre les sujets CHC et les sujets non CHC : 1000 vs 4,16 ;  $p < 0,001$ . Selon les classes de l' $\alpha$ FP, nos patients étaient repartis comme suite ; 47,37%, 1,05%, 51,58% respectivement pour les concentrations d' $\alpha$ FP  $< 14$  UI/mL, ]14-280 UI/mL et  $> 280$  UI/mL.

La proportion de patients CHC ayant une concentration d' $\alpha$ FP  $> 280$  UI/mL était significativement plus élevée que celle des patients non CHC (97,06% versus 26,23% ;  $p < 0,001$ ). Ma Wj et al, 2013, ont rapporté que 36,11% de leur série avait une concentration d' $\alpha$ FP  $> 280$  UI/mL chez les malades souffrant de CHC. Cette proportion est inférieure à la nôtre qui était de 97,06 dans notre série [110]. Police SMC et al, 2020 ont également rapporté une proportion supérieure à celle de Ma Wj et al mais inférieur au nôtre soit 73%. Tangkijvanich P et al, 2000 dans une étude ont classé les patients en groupe 1 avec  $\alpha$ FP normale ( $< 20$  UI/mL), groupe 2 avec  $\alpha$ FP modérément élevée (20-399 UI/mL) et groupe 3 avec AFP nettement élevée ( $\geq 400$  UI/mL). Parmi ceux-ci, il y avait 76 (24,6 %), 78 (25,2 %) et 155 patients (50,2 %) dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement [109]. La concentration de l' $\alpha$ FP est un facteur de risque indépendant du grade du CHC (odds ratio [OR], 2,56 ; 95%

intervalle de confiance [CI], 2,07–3,16 ;  $P < 0.001$ ), du stade TNM-7 (OR, 2,794; CI, 2,41–3,24 ;  $P < 0.001$ ), et de la taille de la tumeur (OR, 1,748; 95% CI, 1,574–1,941;  $P < 0,001$ ). L'analyse multivariée avec le model de Cox a montré que la concentration de l' $\alpha$ FP était un facteur de risque indépendant qui prédit la survie des patients CHC ayant subi une intervention chirurgicale (Hazard ratio [HR], 1,66 ; 95% CI, 1,53–1,80 ;  $P < 0,001$ ), et de ceux qui n'avaient pas subi d'intervention chirurgicale (HR, 1,534; 95% CI, 1,348–1,745 ;  $P < 0.001$ ) [111].

#### 6.4. Perspectives des marqueurs biologiques du CHC

L' $\alpha$ FP est le marqueur du carcinome hépatocellulaire (CHC) actuellement reconnu. Il s'agit d'une glycoprotéine présente pendant la vie fœtale mais va normalement disparaître chez l'adulte (valeur usuelle  $< 14$  UI/mL). Son expression est liée à la régénération des hépatocytes. Elle augmente dans 75% des cas de cancers du foie, atteignant des concentrations  $> 500$  UI/mL, parfois jusqu'à 10 000 UI/mL. Ces valeurs sont en relation avec la croissance de la tumeur. C'est le marqueur de référence utilisé en association avec l'échographie, bien qu'il manque de sensibilité et de spécificité, il est plus utile pour la surveillance des traitements du CHC que dans le dépistage de tumeur primitive [13-14-15]. Nous n'avons pas trouvé une élévation de l' $\alpha$ FP ( $\geq 280$  UI/mL) chez 1 patient CHC soit 2,94% qui représente le cas de CHC  $\alpha$ FP-négatif dans notre série. Sur les 61 patients non CHC de notre étude, 45 avait une concentration d' $\alpha$ FP  $< 14$  UI/mL soit (73,77%) et 16 patients non CHC soit 26,23% avaient une concentration d' $\alpha$ FP supérieur à 280 UI/mL. En considérant l' $\alpha$ FP comme étant positif lorsque sa concentration  $> 280$  UI/mL et négatif lorsqu'elle était  $\leq 280$  UI/mL ; la sensibilité et la spécificité de ce marqueur ont été respectivement de 97,06% et de 73,77% dans notre étude. El-Husseini ME et al, 2005 ont trouvé une sensibilité inférieure à la nôtre soit 68,2% [112]. La sensibilité et la spécificité de l' $\alpha$ FP dépendent de la valeur seuil choisie. Dans l'étude menée par Bruno D et al, 2004, chez les patients cirrhotiques, en utilisant un seuil de 14 UI/mL, la sensibilité n'était que d'environ 60 % et la valeur prédictive positive varie de 9 % à 50 %, selon la prévalence du CHC. La sensibilité et la spécificité sont beaucoup plus élevées (94,1 % et 99,9 %, respectivement) chez les porteurs de l'hépatite B, mais la valeur prédictive positive n'est que de 5 % [11].

Les mécanismes de carcinogénèse, qui semblent dépendre des étiologies et de l'ethnie des patients, pourraient expliquer l'absence d'un marqueur sensible et spécifique [113].

Actuellement, de nombreuses études ont été menées pour trouver un biomarqueur fiable dans le diagnostic du CHC  $\alpha$ FP-négatif [114]. C'est ainsi que Dave L et al ont trouvé une sensibilité et une spécificité combinée de l' $\alpha$ FP et de la fraction  $\alpha$ FP-L3 respectivement de 56% et  $> 95\%$  pour le diagnostic du CHC [115].

Une régression logistique combinant plusieurs paramètres hématologiques (volume moyen plaquettaire, le volume de distribution des globules rouges, le rapport volume plaquettaire-PC moyen, du rapport neutrophiles-lymphocytes et du rapport numération plaquettaire-lymphocytes) a présenté une meilleure efficacité diagnostique avec une aire sous la courbe de 0,92, une sensibilité de 83,0% et une spécificité de 93,1% chez les patients CHC- $\alpha$ FP-négatif [116]. De plus, la positivité nucléaire de la  $\beta$ -caténine a été fréquemment plus retrouvé parmi les tumeurs hépatiques  $\alpha$ FP-négatives [117].

Toujours dans les perspectives de recherche de marqueurs plus sensibles et spécifiques, d'autres marqueurs du CHC sont utilisés en biologie clinique, il s'agit de la des-gamma-carboxyprothrombine (DCP) [118-119] et l'alpha-L-fucosidase [14,120-121-122]. La DCP est la forme incomplètement carboxylée de la prothrombine. Elle est dosée par une méthode immunoenzymatique et sa valeur usuelle est  $< 2$  g/L. Sa concentration plasmatique est augmentée dans 2/3 des CHC mais n'est pas corrélée à celle de l' $\alpha$ FP. D'autres auteurs ont montré l'intérêt de la détermination simultanée de l' $\alpha$ FP et de la DCP dans le diagnostic des CHC [119]. La DCP est la forme incomplètement carboxylée de la prothrombine. Elle est dosée par une méthode immunoenzymatique et sa valeur usuelle est  $< 2$  g/L. Sa concentration plasmatique est augmentée dans 2/3 des CHC mais n'est pas corrélée à celle de l' $\alpha$ FP. D'autres auteurs ont montré l'intérêt de la détermination simultanée de l' $\alpha$ FP et de la DCP dans le diagnostic des CHC [123].

La sensibilité mise en commun de la DCP, la spécificité, le PLR, la NLR et la DOR étaient de 0,71 (95% CI : 0,59, 0,80), 0,93 (95% CI : 0,87, 0,96), 9,5 (95% CI : 5,2, 17,5), 0,32 (95% CI : 0,22, 0,46) et 30 (95% CI : 13, 72), respectivement. L'aire sous la courbe de ROC était de 0,91 (95% CI : 0,88, 0,93). Dans le diagnostic du CHC sur terrain hépatite B, la DCP pourrait être un marqueur idéal à prendre en compte à des fins de surveillance [119]. L'aire sous ROC pour l' $\alpha$ FP et la Glypican-3 (GPC3) combinée était de 0,81 (IC à 95 % 0,77-0,84) dans l'étude de Xu C et al, 2013. Ils ont conclu que la GPC3 est comparable à l' $\alpha$ FP en tant que marqueur sérique pour le diagnostic du CHC, la combinaison de l' $\alpha$ FP et de la GPC3 peut augmenter la sensibilité du diagnostic [124].

Les études pan-génomiques, de protéomique et de métabolomique sont aussi très importantes dans la recherche de nouveaux marqueurs pour le CHC- $\alpha$ FP-négatif. Au-delà de l'analyse par la spectrométrie de masse couplée à la chromatographie liquide (SM-CL) ou la spectrométrie de masse assistée par laser ionisation, désorption temps de vol (MALDI-TOF), l'imagerie fonctionnelle et moléculaire représente une technologie supplémentaire pour identifier des biomarqueurs potentiels pour le CHC [12]. En effet, le développement de nouveaux radiotraceurs au-delà du  $^{18}\text{F}$ -Fluorodexoyglucose (FDG) pour l'imagerie tomographique par émission de positons (TEP) pourrait relier les résultats des analyses protéomiques et métabolomiques à l'imagerie et ainsi ajouter des informations utiles et importantes pour le diagnostic du CHC [125].

Le sérum contient également des microARN, une classe de petits ARN non codants qui jouent un rôle important dans la régulation de l'expression des gènes. Le miR-122 est spécifique au foie et est fortement corrélé avec les niveaux d'enzymes hépatiques et l'activité nécro-inflammatoire, et d'autres microARN sont corrélés avec le degré de fibrose [126]. Le miR-122 s'est également avéré nécessaire pour l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), tandis que d'autres microARN ont joué un rôle antiviral. Il a été démontré que le miR-125a-5p et miR-1231 ciblent directement les transcrits du virus de l'hépatite B, et d'autres sont régulés à la hausse ou à la baisse chez les individus infectés. Les profils de microARN diffèrent également en cas d'infection par le VHB et le VHC, ainsi qu'entre les patients AgHBe positifs et négatifs, et chez les patients présentant une infection par le VHB occulte ou active [126]. Des études ont montré que de nombreux microARN circulants exprimés de manière aberrante (miARN) peuvent être utilisés comme outil de diagnostic pour le CHC. Dans cet ordre d'idée, une méta-analyse a été entreprise par Peng C et *al*, 2019 [127] pour résumer la précision diagnostique des miARN circulants. Il ressort de cette étude que les miARN circulants peuvent être utilisés comme marqueur diagnostique précoce du CHC et que la combinaison des miARN et de l' $\alpha$ FP a un grand potentiel en tant que nouvelle stratégie pour le diagnostic du CHC [127].

Du point de vue développement clinique, parmi les biomarqueurs, certains sont en phase II d'essais cliniques dont le DCP [118] et d'autres en phase III dont l'osteopontin [128], le Midkine [114] et le GALAD [129].

En termes de perspective de la molécule, L' $\alpha$ FP ne joue pas seulement le rôle de marqueur tumoral, on sait maintenant que l' $\alpha$ FP n'est pas seulement une forme fœtale de protéine porteuse et un marqueur tumoral, elle est également impliquée de manière critique dans la

régulation de plusieurs fonctions cellulaires importantes, telles que la croissance cellulaire, la différenciation, l'apoptose, l'angiogénèse et la régulation immunitaire [13,15].

Notre étude était limitée car nous n'avons pas eu certaines données chez les sujets non CHC comme la réalisation des examens anatomo-pathologiques, la sérologie des hépatites B et C, la consommation du tabac et de l'alcool. Ces données pourraient améliorer la qualité de ce travail. La faible spécificité de l' $\alpha$ FP comme marqueur de diagnostic du CHC suscite déjà la recherche d'autres marqueurs biologiques de diagnostic du CHC à  $\alpha$ FP négative pour améliorer le diagnostic de cette forme nosologique de CHC.

# **CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

## **7. CONCLUSION**

Le but de ce travail était d'évaluer l'apport du dosage de l' $\alpha$ FP dans le diagnostic du carcinomes hépatocellulaire (CHC) au service de médecine générale de l'hôpital Sominé DOLO de Mopti sur une période allant de janvier 2020 à février 2021.

Nous avons observé une prevalence du carcinome hépatocellulaire a 0,66%, chez les patients non CHC, la majorité des patients soit 73,77% avait une concentration d' $\alpha$ FP  $\leq$  8,4 UI/mL contre 26,23% qui avait une concentration d' $\alpha$ FP  $>$  280 UI/mL. En revanche, chez les patients CHC, la majorité soit 97,06% avait une concentration d' $\alpha$ FP  $>$  280 UI/mL. La proportion de patients CHC ayant une concentration  $\alpha$ FP  $>$  280UI/ml était significativement plus élevée que celle des patients non CHC (97,06% versus 26,23% ;  $p < 0,001$ ). La sensibilité de l' $\alpha$ FP était de 97,06% et la spécificité était de 73,77%. Avec des valeurs prédictives positive et negative de 67,35% et 97,83% respectivement. En effet, 2,94% de nos patients CHC était  $\alpha$ FP négative c'est-à-dire une concentration d' $\alpha$ FP  $<$  280 UI/ml.

La faible spécificité de l' $\alpha$ FP comme marqueur de diagnostic du CHC oblige la recherche d'autres marqueurs biologiques de diagnostic du CHC à  $\alpha$ FP négative pour améliorer le diagnostic de cette forme nosologique de CHC.

## **8. RECOMMANDATION**

### **8.1.AUX PATIENTS :**

- 8.1.Faire une consultation médicale devant toute douleur abdominale quel que soit le degré de gravité,
- 8.2.Observer quelques règles d'hygiène de vie, afin de réduire le risque de contamination par les virus de l'hépatite, l'aflatoxine ; éviter de fumer du tabac, éviter l'excès de poids et éviter également la consommation excessive de l'alcool.

### **8.2.AUX PERSONNELS SOIGNANTS et AUX CHERCHEURS :**

- a. Faire l'échographie abdominale devant toute symptomatologie hépatique, surtout si celle-là est associée à un ictère, une douleur et une altération de l'état général ;
- b. L' $\alpha$ FP même peu spécifique représente un intérêt dans le diagnostic des cas CHC  $\alpha$ FP positive et dans ce sens, elle devrait faire partir du bilan devant toute suspicion de CHC
- c. La recherche d'autres marqueurs biologiques du CHC  $\alpha$ FP négative.



### **8.3.AUX AUTORITES ADMINISTRATIVES :**

- a. Instaurer une politique efficace de prévention contre les facteurs de risques infectieux du CHC (hépatites virale et aflatoxines), et les facteurs de risques non infectieux (tabac, alcool, obésité),
- b. Assurer la sécurité transfusionnelle en évitant les infections transmises par la transfusion en faisant la qualification biologique de toutes les poches de sang collectées ;
- c. Formation du personnel soignant pour une prise en charge efficiente des cas de CHC y compris le dosage de l' $\alpha$ FP ;
- d. Promouvoir la recherche de marqueurs biologiques du CHC qui pourraient s'associer avec l' $\alpha$ FP pour augmenter sa sensibilité et sa spécificité ou qui pourraient prédire le CHC de façon indépendante surtout dans les formes nosologiques à  $\alpha$ FP négative.

# **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## **Références Bibliographiques**

1. U.S. Cancer Statistics Working Group, United States Cancer Statistics : Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 GLOBOCAN 2012 [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
2. Ferla J, Parking DM, Crado MP, et al. Cancer incidence in five continents, volumes I to X : IARC CANCER Base. 10. 2014 <http://ci5.iarc.fr/Default.aspx>
3. El-Sera HB. Hépatocellulaire carcinoma. N Eng J Med.2011 Sep 22 ; 365(12) :1118– 27.
4. European Association for of, European Organisation for Research and Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines : management of hepatocellular carcinoma. Eur J Cancer Oxf Eng. 2012 Mar ; 48(5) :599–641.
5. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2008 May ; 134(6) :1752–63.
6. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa Hetal Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850patients. Cancer 2011 ; 56 :918-928.
7. Diarra M, Konaté A, M, Koné B, Wandji MJ, Maiga MY, Traoré HA. Carcinome hépatocellulaire : Aspects épidémiologiques, clinique et évolutifs. Méd Afr Noire 2006 ; 53(1) :23-28.
8. Diarra M, Konaté A, Soukho A Epouse K, Dicko M, Kallé A, Doumbia K Epouse Samaké, Sow H, Traoré HA, Maiga M Y. Aspects évolutifs de la maladie cirrhotique dans un service d'hépatogastro-entérologie au mali. Mali Médical. 2010 ; 25(1) : 42-46.
9. Dembele M, Maïga I, Minta D, Konate A, Diarra M, Sangare D, Traore HA, Maïga MY, Tounkara A, Payan C, Lunel F, Carbonnelle B, Cales P. Etude de l'antigène HBs et des anticorps anti-virus de l'hépatite C au cours des hépatopathies chroniques dans des services hospitaliers à Bamako, Mali. *Bull Soc Pathol Exot*, 2004, **97**, 3, 161-164. <https://pathexo.societe-mtsi.fr/documents/articles-bull/T97-3-2440-4p.pdf>
10. Konate A, Diarra M, Minta D, Dembélé M, Maiga I, Sangaré D, et al. Place de l'infection par le virus de l'hépatite C au cours des hépatopathies chroniques au Mali. Mali Médical 2005 ; 20(3) :11-14
11. Bruno D, Alfonso B, Angelo SM, Vincenza T.  $\alpha$ -fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2004, 127(1) :108-112. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.023>

12. Ocker M. Biomarkers for hepatocellular carcinoma: What's new on the horizon? *World J Gastroenterol.* 2018 Sep 21;24(35):3974-3979. <http://doi.org/10.3748/wjg.v24.i35.3974>
13. Meng W, Bai B, Bai Z, Li Y, Yue P, Li X, Qiao L. The immunosuppression role of alpha-fetoprotein in human hepatocellular carcinoma. *Discov Med.* 2016 Jun;21(118):489-94. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27448785>
14. Xing H, Qiu H, Ding X, Han J, Li Z, Wu H, Yan C, Li H, Han R, Zhang H, Li C, Wang M, Wu M, Shen F, Zheng Y, Yang T. Clinical performance of alpha-L-fucosidase for early detection of hepatocellular carcinoma. *Biomark Med.* 2019 May;13(7):545-555. <http://doi.org/10.2217/bmm-2018-0414>
15. Zheng Y, Zhu M, Li M.J Effects of alpha-fetoprotein on the occurrence and progression of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res Clin Oncol.* 2020 Oct;146(10):2439-2446. <http://doi.org/10.1007/s00432-020-03331-6>
16. Daisy B, Joel F, Catherine B, Johannes C.Z Efficacité, sensibilité, spécificité : Comparaison de différents tests de lecture 2010/2 VOL.110/ page299 a 320. <https://www.cairn.info/revue-l-année-psychologique1-2010-page299.htm>
17. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004 Nov ;127 (5 Suppl 1) : S72-8.
18. Marrero J A. Hepatocellular carcinoma. In Zakin and Boyer's hepatology. Philadelphia : Elsevier 2012 :1005-1031
19. Ntagirabiri R, Munezero B, Kaze H, Ndirahisha E, Manirakiza S. Incidence du carcinome hépatocellulaire lors de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B. *Pan African Medical Journal.* 2015 ; 20(1) :167. <http://doi.org/10.11604/pamj.2015.20.167.6227>
20. Bouglouga O, Bagny A, Lawson Ananissaoh LM, Djibril MA, Redah D, Agbeta A. La prise en charge du carcinome hépatocellulaire progresse-telle en Afrique noire ? *Rev Med Madag* 2012 ; 2(3) :176-179
21. NI YH, Juang LM et al. Two decades of Universal hepatitis B vaccination in Taiwan : impact and implication for future strategies. *Gastroenterology* 2007 ; 132 :1287-1293
22. Chang MH, Chen CJ, Lai MS et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan childhood hepatoma study group. *N ENG J Med* 1997 ; 36 : 1855-1859.
23. Couinaud C. Le foie : études anatomiques et chirurgicales. Paris, France : Masson. <https://www.sudoc.fr/066256240>

24. Anatomie clinique 3ème Edition tome 3 thorax-abdomen MALOINE.
25. Couinaud C. Partition réglée du foie pour transplantation : contraintes anatomiques. Paris : Édition personnelle.
26. Anatomie du foie et des voies biliaires D. Castaing, L.-A. Veilhan 2008 Elsevier Masson SAS figure 12.
27. Anatomie du foie et des voies biliaires D. Castaing, L.-A. Veilhan 2008 Elsevier Masson SAS figure 14.
28. Source : Gray's Anatomie pour les étudiants, Richard L. Drake (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, 978044306952). Elsevier Masson, 2e édition, 2011. Figure 4.102.
29. Beasley RP, Lin CC, Hwang LY, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus : a prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981 ; 2 :112933.
30. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007 ; 45 : 507-39.
31. Su F, Schneider R. Hepatitis B virus HBx protein sensitizes cells to apoptotic Killing by tumor necrosis factor alpha. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94:87448749.
32. Koike K, Moriya K, Iino S, Yotsuyanagi H, Endo Y, Miyamura T, et al. High-level expression of hepatitis B virus HBx gene expression and hepatocarcinogenesis in transgenic mice. *Hepatology* 1994 ; 19 :810-819.
33. Kim C, Koike K, Saito I, Miyamura T, Jay G. HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. *Nature* 1991 ; 351 :317-320.
34. Feitelson M, Ranganathan P, Clayton M, Zhang S. Partial characterization of the woodchuck tumor suppressor, p53, and its interaction with woodchuck hepatitis virus X antigen in hepatocarcinogenesis. *Oncogene* 1997 ; 15 :327336.
35. Elmore L, Hancock A, Chang S, Wang X, Callahan C, Geller D, et al. Hepatitis B virus X protein and p53 tumor suppressor interactions in the modulation of apoptosis. *Proc Natl Acad Sei USA* 1997 ; 94 :14707-14712.
36. Hsia C, Nakashima Y, Tabor E. Deletion mutants of the hepatitis B virus X gene in human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1997 ; 241 :726-729.
37. Fasani P, Sangiovanni A, De Fazio C, Borzio M, Bruno S, Ronchi G, Del Ninno E, Colombo M. High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors. *Hepatology*. 1999 Jun ; 29(6) :1704-7.
38. Stroffolini T, Andreone P, Andriulli A, Ascione A, Craxì A, Chiaramonte M, Galante D, Manghisi OG, Mazzanti R, Medaglia C, Pilleri G, Rapaccini GL, Albanese M, Taliani G, Tosti ME, Villa E, Gasbarrini G. Gross pathologic types of hepatocellular carcinoma in Italy. *Oncology*. 1999 Apr ; 56(3) :189-92.

- 39.** Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2005 Sep ; 5(9) : 558-67.
- 40.** Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, Trevisi P, Ribero ML, Martelli C, S, Nardi G Alcohol and hepatocellular carcinoma : the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol.* 2002 Feb 15 ; 155(4) :323-31.
- 41.** Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS The past incidence of hepatitis C virus infection : implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology.* 2000 Mar ; 31(3) :777-82.
- 42.** Tanaka Y, Hanada K, Mizokami M. Inaugural article : a comparison of the molecular clock of hepatitis C virus in the United States and Japan predicts that hepatocellular carcinoma incidence in the United States will increase over the next two decades. *Proc Natl Acad Sci USA*2002 ;99 :15584-9.
- 43.** Moriya K, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Tsutsumi T, Ishibashi K, et al. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med*1998 ; 4 :1065-7.
- 44.** Yoshida T, Hanada T, Tokuhisa T. Activation of STAT3 by the hepatitis C virus core protein leads to cellular transformation. *J Exp Med*2002 ; 196 :641-53.
- 45.** Sakamuro D, Furukawa T, Takegami T. Hepatitis C virus nonstructural protein NS3 transforms NIH 3T3 cells. *J Virol*1995 ; 69 :3893-6.
- 46.** Pol, V. Mallet S, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Sogni P, Perret C, Terris B, Cavard C. Carcinome hépatocellulaire et hépatocarcinogénèse virale EMChépatologies
- 47.** Zhang YJ, Chen Y, Ahsan H, Lunn RM, Chen SY, Lee PH, Chen CJ, Santella RM Silencing of glutathione S-transferase P1 by promoter hypermethylation and its relationship to environmental chemical carcinogens in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.* 2005 Apr 28 ; 221(2) :135-43.
- 48.** Qian GS, Ross RK, Yu MC, Yuan JM, Gao YT, Henderson BE, Wogan GN, Groopman JD. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994 Jan-Feb ; 3(1) :3-10.
- 49.** Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, Trevisi P, Ribero ML, Martelli C, Porru S, Nardi G. Alcohol and hepatocellular carcinoma : the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol.* 2002 Feb 15 ; 155(4) :323-31.
- 50.** Maeda S, Kamata H, Luo JL, Leffert H, Karin M. IKKbeta couples hepatocyte death to cytokine-driven compensatory proliferation that promotes chemical hepatocarcinogenesis. *Cell* 2005 ; 121 :977-90.

51. Trinchet, J. C. (2009). "Hepatocellular carcinoma : increasing incidence and optimized management." *Gastroenterol Clin Biol*33 (8-9) : 830-839.
52. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis : summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003 May ; 37(5) :1202-19.
53. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ N Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *Engl J Med*. 2003 Apr 24 ; 348(17) :1625-38.
54. Mellempgaard A, Lindvig K, Olsen JH. Obesity and cancer risk : a Danish recordlinkage study. *Moller H, Eur J Cancer*. 1994 ; 30A (3) :344-50.
55. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). Wolk A, Gridley G, Svensson M, Nyrén O, McLaughlin JK, Fraumeni JF, Adam HO *Cancer Causes Control*. 2001 Jan ; 12(1) :13-21.
56. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Feb ; 126(2) :460-8.
57. Hollebecque A, Cattan S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma : the impact of the ChildPugh score. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2011 ; 34 :1193–1201.
58. Blonski W, Kotlyar DS, Forde KA. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010 ; 16 :3603-3615.
59. Elmberg M, Hultcrantz R, Ekblom A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, Lindgren S, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first degree relatives. *Gastroenterology* 2003 ; 125 :1733-1741.
60. Kowdley KV. Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : S79-86.
61. Von Delius S, Lersch C, Schulte-Frohlinde E, Fend F, Dobritz M, Schmid RM, Eckel F. Hepatocellular carcinoma associated with hereditary hemochromatosis occurring in non-cirrhotic liver. *Z Gastroenterol* 2006 ; 44 :39- 42.
62. Singh P, Kaur H, Lerner RG, Patel R, Rafiyath SM, Singh Lamba G. Hepatocellular Carcinoma in Non-cirrhotic Liver Without Evidence of Iron Overload in a Patient with Primary Hemochromatosis. Review. *J Gastrointest Cancer* 2010.
63. Chenoufi N, Loreal O, Drenou B, Cariou S, Hubert N, Leroyer P, Brissot P, et al. Iron may induce both DNA synthesis and repair in rat hepatocytes stimulated by EGF/pyruvate. *J Hepatol* 1997 ; 26 :650-658.
64. Hann HW, Stahlhut MW, Hann CL. Effect of iron and desferoxamine on cell growth and in vitro ferritin synthesis in human hepatoma cell lines. *Hepatology* 1990 ; 11 :566-569.

- 65.** Marrogi AJ, Khan MA, van Gijssel HE, Welsh JA, Rahim H, Demetris AJ, Kowdley KV, et al. Oxidative stress and p53 mutations in the carcinogenesis of iron overload-associated hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2001 ; 93 :1652-1655.
- 66.** Houglum K, Ramm GA, Crawford DH, Witztum JL, Powell LW, Chojkier M. Excess iron induces hepatic oxidative stress and transforming growth factor beta1 in genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1997 ; 26 :605-610.
- 67.** Green R, Esparza I, Schreiber R. Iron inhibits the non specific tumoricidal activity of macrophages. A possible contributory mechanism for neoplasia in hemochromatosis. *Ann N Y Acad Sci* 1988 ; 526 :301-309.
- 68.** Di Costanzo GG, Tortora R, Iodice L, Lanza AG, Lampasi F, Tartaglione MT, et al. Safety and effectiveness of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma in clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2012 ; 44 :788–792.
- 69.** Pressiani T, Boni C, Rimassa L, Labianca R, Faggioli S, Salvagni S, et al. Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma : a prospective feasibility analysis. *Ann. Oncol.* 2012.
- 70.** Koschny R, Gotthardt D, Koehler C, Jaeger D, Stremmel W, Ganten TM. Diarrhea is a positive outcome predictor for sorafenib treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2013 ; 84 :6–13.
- 71.** Bruix J, Raoul J-L, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma : subanalyses of a phase III trial. *J. Hepatol.* 2012 ; 57 :821–829.
- 72.** Boige V, Barbare J-C, Rosmorduc O. [Use of sorafenib (Nexavar) in the treatment of hepatocellular carcinoma : PRODIGE AFEF recommendations]. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2008 ; 32 :3–7.
- 73.** Challen C, Guo K, Collier JD, Cavanagh D, Bassendine MF. Infrequent point mutations in codons 12 and 61 of ras oncogenes in human hepatocellular carcinomas. *J Hepatol* 1992 ; 14 :3426.
- 74.** Valerie P. *Multidisciplinary Treatment of Hepatocellular Carcinoma, Recent Results in Cancer Research* 190, DOI : [http://10.1007/978-3-642-16037-0\\_2](http://10.1007/978-3-642-16037-0_2), Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013.
- 75.** Guichard, Amaddeo, Imbeaud et al, *Nature Genetics*, 2012.
- 76.** Zhang X, Xu HJ, Murakami Y, Sachse R, Yashima K, Hirohashi S. Deletions of chromosome 13q, mutations in Retinoblastoma 1, and retinoblastoma protein state in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1994 ; 54 :4177-82.
- 77.** Taketa K. Alpha-Fetoprotein in the 1990s. In: Sell SS. *Serological cancer markers.* Humana Press 1992; 31-46, ISBN: 0-89603-209-4.



78. Terentiev AA., Moldogazieva NT. Alpha-fetoprotein : a renaissance. *Tumor Biology* 2013; 34: 2075-2091.
79. Wald NJ, Kennard A, Densem JW, et al. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. *BMJ* 1992; 305:391-394.
80. Zhang B-H et al. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004 ; 130 :417-422.
81. Klepp O. Serum tumor markers in testicular and extragonadal germ cell malignancies. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1991 ;206 :28-41.
82. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers. *Clin Chem* 2008;54:12:e11-e79.
83. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;14:2:16018.
84. Toro A, Ardiri A, Mannino M, et al. Effect of pre- and post-treatment alpha-fetoprotein levels and tumor size on survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by resection, transarterial chemoembolization or radiofrequency ablation: a retrospective study. *BMC surgery* 2014;14:40.
85. Gonzalez SA and Keeffe EB. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Role of Tumor Markers and Liver Biopsy. *Clin Liver Dis* 2011;15:297-306.
86. Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann. Intern. Med.* 2003;139(1):46-50.
87. Chen J, Röcken C, Treiber G, et al. Clinical implications of alphafetoprotein expression in gastric adenocarcinoma. *Dig Dis* 2003;21(4):357-362.
88. Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, et al. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:108-112.
89. Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular Carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. *Cancer* 1996;77,11:2217-2222.
90. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2018;67(1):358-80.
91. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatology* 2015; 45:123-127.

- 92.** Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int* 2017;11:317-370.
- 93.** Schlebusch H. Prenatal screening for Down's syndrome. In: Thomas L (ed.). *Clinical Laboratory Diagnosis*, TH-Books, Frankfurt, 1st English edition 1998:1124-1125.
- 94.** Llovet JM, Ducreux M. EASL-EORTC clinical practise guidelines : management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012 ; 56 :908-43.
- 95.** Peter RG, Alejandro Forner, Josep M Llovet, Vincenzo Mazzaferro, Fabio Piscaglia, Jean-Luc Raoul, Peter Schirmacher, Valérie Vilgrain and European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul ;69(1) :182-236. <http://doi.org.10.1016/j.jhep.2018.03.019>
- 96.** Sombié R. Un drame africain : à quand la fin du carcinome hépatocellulaire ? *J. Afr. Hépatol. Gastroentérol.* (2017) 11:1-2. <http://doi.org/10.1007/s12157-017-0716-6>
- 97.** Dong Yang Y, Mohamed AE, AAO Ashraf, et al (2016) Characteristics, management, and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in Africa: a multicountry observational study from the Africa Liver Cancer Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30161-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30161-3)
- 98.** Llovet, J.M., Kelley, R.K., Villanueva, A. *et al.* Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 7, 6 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
- 99.** Grace L.H. Wong, Henry L.Y. Chan, Yee-Kit Tse, Hoi-Yun Chan, Chi-Hang Tse, Angeline O.S. Lo, Vincent W.S. Wong. (2014) On-treatment alpha-fetoprotein is a specific tumor marker for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. *Hepatobiliary Malignancies*; 59, 3, 986-995. <https://doi.org/10.1002/hep.26739>
- 100.** Adrian M, Bseglie DI, Befeler AS, Hepatic tumor and cysts in steinsenger and fordtran's. *Gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia: Elsevier 2016; 2: 1603-1625.
- 101.** Kpoussou AR, Paraiso MN, Sokpon CN, et al. Hépatite virale B lors d'une campagne de dépistage en population générale au Bénin: séroprévalence et facteurs associés. *Pan Afr Med J.* 2020; 37:247. Published 2020 Nov 18. <http://doi.org/10.11604/pamj.2020.37.247.26070>

- 102.** Zakari N, Appolinaire S, Gilberte KC, Rabiou C. Carcinomes hépatocellulaires en milieu africain burkinabè : Contribution de l'échographie à propos de 58 cas. *The Pan African Medical Journal*. 2010; 7(1): 2-10. <http://doi.org/10.4314/pamj.v7i1.69116>
- 103.** Petrick JL, Campbell PT, Koshiol J, Thistle JE, Andreotti G, Beane-Freeman LE, et al. Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. *Br J Cancer*. 2018 Apr;118(7):1005-1012. <http://doi.org/10.1038/s41416-018-0007-z>
- 104.** Kolly P, Knöpfli M, Dufour JF. Effect of smoking on survival of patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2017 Nov;37(11):1682-1687. <http://doi.org/10.1111/liv.13466>
- 105.** Liu XN, Cui DN, Li YF, Liu YH, Liu G, Liu L. Multiple "Omics" data-based biomarker screening for hepatocellular carcinoma diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2019 Aug 14;25(30):4199-4212. <http://doi.org/10.3748/wjg.v25.i30.4199>
- 106.** Dicko MY, Tounkara MS, Doumbia Épouse Samake K, Sow Épouse Coulibaly H, Sanogo Épouse Sidibe D, Katile D, Haladou A, Konate A, Minta D, Diarra, MT, Traore HA, Maiga MY. Carcinome hépatocellulaire : Quels facteurs de risque du en milieu hospitalier Bamakois ? *Jaccr Africa* 2020 ; 4(3) : 427-431.
- 107.** Noah ND, Nko'ayissi G, Ankouane AF, Eloumou BS, Ndoeye E, Njouom R. Présentation clinique, biologique et facteurs de risque du Carcinome hépatocellulaire : une étude Cas-Témoins à Yaoundé au Cameroun. *Rev Méd Pharm* 2014; 4(2):
- 108.** Kailapuri G, Murugavel, S, Mathews, V, Jayanthi, Esaki Muthu Shankar, R, Hari, R, Surendran, Appasamy Vengatesan, K, Raghuram, P, Rajasambandam, A, Murali, Usha Srinivas, K.R, Palaniswamy, T, Pugazhendhi, Sadras Panchatcharam Thyagarajan, Alpha-fetoprotein as a tumor marker in hepatocellular carcinoma: investigations in south Indian subjects with hepatotropic virus and aflatoxin etiologies. *International Journal of Infectious Diseases*; 2008, 12(6): Pages e71-e76. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.04.010>
- 109.** Tangkijvanich, Pisit M.D.; Anukulkarnkusol, Nopporn M.D.; Suwangool, Pongspeera M.D.; Lertmaharit, Somrat M.Sc.; Hanvivatvong, Orrawadee M.Sc.; Kullavanijaya, Pinit M.D.; Poovorawan, Yong M.D. Clinical Characteristics and Prognosis of Hepatocellular

Carcinoma: Analysis Based on Serum Alpha-fetoprotein Levels, *Journal of Clinical Gastroenterology*: December 2000 - Volume 31 - Issue 4 - p 302-308.

**110.** Ma Wj, Wang Hy & Teng Ls. Correlation analysis of preoperative serum alpha-fetoprotein (AFP) level and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatectomy. *World J Surg Onc* 11, 212 (2013). <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-212>

**111.** Bai DS, Zhang C, Chen P *et al.* The prognostic correlation of AFP level at diagnosis with pathological grade, progression, and survival of patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 7, 12870 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12834-1>

**112.** El-Houseini ME, Mohammed MS, Elshemey WM, Hussein TD, Desouky OS, Elsayed AA. Enhanced Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Control*. 2005: 248-253. <http://doi.org/10.1177/107327480501200407>

**113.** Luo P, Wu S, Yu Y, Ming X, Li S, Zuo X, Tu J. Current Status and Perspective Biomarkers in AFP Negative HCC: Towards Screening for and Diagnosing Hepatocellular Carcinoma at an Earlier Stage. *Pathol Oncol Res*. 2020 Apr;26(2):599-603. <http://doi.org/10.1007/s12253-019-00585-5>

**114.** Vongsuvan R, van der Poorten D, Iseli T, Strasser SI, McCaughan GW, George J. Midkine Increases Diagnostic Yield in AFP Negative and NASH-Related Hepatocellular Carcinoma. *PLoS One* 2016; 11: e0155800 <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0155800>

**115.** Dave L, Tonya M, Shinji Satomura. AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma. *Clinica Chimica Acta*. 2001 ; 313(1-2) : 15-19. [http://doi.org/10.1016/S0009-8981\(01\)00644-1](http://doi.org/10.1016/S0009-8981(01)00644-1)

**116.** Luo CL, Rong Y, Chen H, Zhang WW, Wu L, Wei D, Wei XQ, Mei LJ, Wang FB. A Logistic Regression Model for Noninvasive Prediction of AFP-Negative Hepatocellular Carcinoma. *Technol Cancer Res Treat*. 2019 Jan 1; 18:1533033819846632. <http://doi.org/10.1177/1533033819846632>

**117.** Görög D, Regöly-Mérei J, Paku S, Kopper L, Nagy P. Alpha-fetoprotein expression is a potential prognostic marker in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2005;11(32):5015-5018. <http://doi.org/10.3748/wjg.v11.i32.5015>

- 118.** Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR, Reddy KR, Harnois D, Llovet JM, Normolle D, Dalhgren J, Chia D, Lok AS, Wagner PD, Srivastava S, Schwartz M. Alpha-fetoprotein, des- gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 137: 110-118. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.005>
- 119.** Jiu Chen, Guolin Wu, Youdi Li, "Evaluation of Serum Des-Gamma-Carboxy Prothrombin for the Diagnosis of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis", *Disease Markers*, vol. 2018, Article ID 8906023, 10 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/8906023>
- 120.** Fawzy Montaser M, Amin Sakr M, Omar Khalifa M. Alpha-L-fucosidase as a tumour marker of hepatocellular carcinoma. *Arab J Gastroenterol.* 2012 Mar;13(1):9-13. <http://doi.org/10.1016/j.ajg.2012.03.006>
- 121.** Gan Y, Liang Q, Song X. Diagnostic value of alpha-L-fucosidase for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014 May;35(5):3953-60. <http://doi.org/10.1007/s13277-013-1563-8>,
- 122.** Waidely E, Al-Youbi AO, Bashammakh AS, El-Shahawi MS, Leblanc RM. Alpha-l-Fucosidase Immunoassay for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Anal Chem.* 2017 Sep 5;89(17):9459-9466. <http://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b02284>
- 123.** Wong RJ, Ahmed A, Gish RG. Elevated alpha-fetoprotein: differential diagnosis-hepatocellular carcinoma and other disorders. *Clin Liver Dis.* 2015 May;19(2):309-23. <http://doi.org/10.1016/j.cld.2015.01.005>
- 124.** Xu, C., Yan, Z., Zhou, L. *et al.* A comparison of glypican-3 with alpha-fetoprotein as a serum marker for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* **139**, 1417–1424 (2013). <https://doi.org/10.1007/s00432-013-1458-5>
- 125.** Ayuso C, Rimola J, Vilana R, Burrel M, Darnell A, García-Criado Á, Bianchi L, Belmonte E, Caparroz C, Barrufet M, Bruix J, Brú C. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines. *Eur J Radiol.* 2018; 101:72–81. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.01.025>

**126.** Hayes CN, Chayama K. MicroRNAs as Biomarkers for Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2016 Feb 24;17(3):280. <http://doi.org/10.3390/ijms17030280>.

**127.** Peng C, Ye Y, Wang Z, Guan L, Bao S, Li B, Li W. Circulating microRNAs for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2019 May;51(5):621-631. <http://doi.org/10.1016/j.dld.2018.12.011>

**128.** Shang S, Plymoth A, Ge S, Feng Z, Rosen HR, Sangrajang S, Hainaut P, Marrero JA, Beretta L. Identification of osteopontin as a novel marker for early hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012; **55**: 483-490 <http://doi.org/10.1002/hep.24703>

**129.** Johnson PJ, Pirrie SJ, Cox TF, Berhane S, Teng M, Palmer D, Morse J, Hull D, Patman G, Kagebayashi C, Hussain S, Graham J, Reeves H, Satomura S. The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model based on serological biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; **23**: 144-153. <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0870>

# **ANNEXES**

## **RESUME**

**INTRODUCTION :** Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cancer primitif du foie le plus fréquent. Son diagnostic biologique repose sur l'utilisation de l' $\alpha$ FP comme marqueur. Cependant, l' $\alpha$ FP est peu performant surtout dans le diagnostic des CHC à  $\alpha$ FP négatives.

**OBJECTIFS :** Le but de ce travail était d'évaluer la contribution de  $\alpha$ FP dans le diagnostic du carcinome hépatocellulaire à l'hôpital Sominé DOLO de Mopti.

**MATERIELS ET METHODES :** Il s'agissait d'une étude prospective, observationnelle par recrutement successif à l'hôpital Sominé DOLO de Mopti sur une période allant de janvier 2020 à février 2021. Ont été inclus dans cette étude, les patients ayant consultés au service de médecine pour douleur abdominale avec des signes d'hépatopathies et ayant donné leur consentement éclairé. N'ont pas été inclus dans notre étude, les patients ayant consultés pour d'autres pathologies ne répondant pas à nos critères d'inclusions= et également les patients ayant refusés de donner leur consentement éclairé.

**RESULTATS :** Au terme de notre étude, nous avons inclus 95 patients dont 34 cas de CHC. Le carcinome touche majoritairement les hommes (sexe ratio :16). Avec une moyenne d'âge de 51,56 ans (32-75 ans). La majorité des patients soit 35,3% résidait dans le cercle de Mopti, (lieu de l'étude), les résidant des zones rurales étaient les plus représentés avec une prédominance chez les cultivateurs. La consommation de tabac et d'alcool a été observé respectivement chez 35,29% et 26,47% des patients CHC. Les nodules ont été retrouvés chez 44,12% des patients lors de l'échographie et 38,24% avait une varice œsophagienne dont 76,92% était au grade II.

Les virus de l'hépatite B et C étant des facteurs de risque important pour cette pathologie ils ont été retrouvés respectivement à 58,88 % et 26,47% dans notre série.

Sur les 95 patients, 47,37% avait une concentration d' $\alpha$ FP  $\leq$  8,4 UI/mL, 1,05% entre 15-280 UI/mL et 51,58% était  $>$  280 UI/mL. Chez les patients non CHC, la majorité des patients soit 73,77% avait une concentration d' $\alpha$ FP  $\leq$  8,4 UI/mL contre 26,23% qui avait une concentration d' $\alpha$ FP  $>$  280 UI/mL. En revanche, chez les patients CHC, la majorité soit 97,06% avait une concentration d' $\alpha$ FP  $>$  280 UI/mL. La proportion de patients CHC ayant une concentration  $\alpha$ FP  $>$  280UI/ml était significativement plus élevée que celle des patients non CHC (97,06% versus 26,23% ;  $p < 0,001$ ). La sensibilité de l' $\alpha$ FP était de 97,06% avec une spécificité de 73,77%. En effet, 2,94% de nos patients CHC était  $\alpha$ FP négative c'est-à-dire une concentration d' $\alpha$ FP  $<$  280 UI/mL. En revanche, 26,23% des patients non CHC aussi était  $\alpha$ FP positive c'est une concentration en  $\alpha$ FP  $>$  280 UI/mL. Nos résultats suggèrent une



faible spécificité de l' $\alpha$ FP comme marqueur de diagnostic du CHC. La recherche d'autres marqueurs biologiques de diagnostic du CHC à  $\alpha$ FP négative est nécessaire pour améliorer le diagnostic de cette forme nosologique de CHC.

**CONCLUSION :** Le diagnostic du CHC est le plus souvent tardif et son pronostic reste donc sombre. L'amélioration de la prise en charge passe d'abord par une politique de prévention et d'un suivi régulier et rigoureux des patients présentant une hépatopathie chronique. L'amélioration de la prise en charge passe également par la recherche de marqueurs biologiques plus performant dans le diagnostic des CHC  $\alpha$ FP négatives.

### **ABSTRACT**

**INTRODUCTION :** Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver cancer. Its biological diagnosis is based on the use of  $\alpha$ FP as a marker. However,  $\alpha$ FP as poor diagnostic performance values especially when it come to deal with  $\alpha$ FP negative HCCs.

**OBJECTIVES :** The aim of this work was to determine the contribution of  $\alpha$ FP in the diagnosis of hepatocellular carcinoma at Hôpital Sominé DOLO de Mopti.

**MATERIALS AND METHODS :** This was a prospective, observational study by successive recruitment at Hôpital Sominé DOLO de Mopti over a period from January 2020 to February 2021. This study included patients who consulted in the department of medicine for abdominal pain with signs of liver disease and having given their informed consent. Patients who consulted for other pathologies that did not meet our inclusion criteria, and also patients who refused to give their informed consent were not included in our study.

**RESULTS :** At the end of this study, a total of 95 patients was included including 34 cases of HCC. Carcinoma mainly affects men (sex-ratio : 16). The average age was 51.56 years and age ranked from 32 to 75 years. The majority of patients, ie 35.3%, resided in the Cercle of Mopti (study location). Those residing in rural areas were the most represented with a predominance among farmers. Tobacco and alcohol consumption were observed in 35.29% and 26.47% of HCC patients, respectively. The nodules were found in 44.12% of patients on ultrasound and 38.24% had an oesophageal varicose vein of which 76.92% was of grade II. The hepatitis B and C viruses were found in 58.88% and 26.47% patients in our series, respectively. Out of the 95 patients, 47.37% had an  $\alpha$ FP concentration  $\leq$  8.4 IU / mL, 1.05% between 15-280 IU / mL and 51.58% was  $>$  280 IU / mL. In non-HCC patients, the majority of patients i.e. 73.77% had an  $\alpha$ FP concentration  $\leq$  8.4 IU / mL versus 26.23% who had an

$\alpha$ FP concentration  $> 280$  IU / mL. In contrast, in HCC patients, the majority, 97.06%, had an  $\alpha$ FP concentration  $> 280$  IU / mL. The proportion of HCC patients with an  $\alpha$ FP concentration  $> 280$  IU / mL was significantly higher than that of non-HCC patients (97.06% versus 26.23% ;  $p < 0.001$ ). The sensitivity of  $\alpha$ FP was 97.06% while the specificity was 73.77%. In fact, 2.94% of our HCC patients were  $\alpha$ FP negative, i.e. an  $\alpha$ FP concentration  $< 280$  IU / mL. In contrast, 26.23% of non-HCC patients were also  $\alpha$ FP positive, i.e.  $\alpha$ FP concentration  $> 280$  IU / mL. Our results suggest a low specificity of  $\alpha$ FP as a diagnostic marker for HCC. The search for other diagnostic biomarkers of  $\alpha$ FP negative HCC is necessary to improve the diagnosis of this nosological form of HCC.

**CONCLUSION :** The diagnosis of HCC is most often late and its prognosis therefore remains poor. Improving care begins with a prevention policy, regular and rigorous monitoring of patients with chronic liver disease. Improving of this disease management also involves the development of more efficient biological markers in the diagnosis of  $\alpha$ FP negative HCCs.

## FICHE SIGNALETIQUE

**Nom : BA**

**Prénoms : OUSMANE HAMADOUN**

**Ville de la soutenance : Bamako (Mali).**

**Titre : Contribution de l'Alpha-fœtoprotéine comme marqueur biologique de diagnostic du carcinome hépatocellulaire à l'hôpital Sominé DOLO de Mopti**

**Contact : bahoussou3@gmail.com.**

**Année universitaire : 2020-2021.**

**Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie ; et de la Faculté de Pharmacie.**

**Secteur d'intérêt : Hépto-gastro-entérologie et Laboratoire**

**FICHE D'ENQUETE N°**

**I -INTERROGATOIRE**

## 1. IDENTIFICATION

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe :

Profession :

Provenance :

Milieu rural-urbain :

Statut matrimonial :

Régime matrimonial :

Si polygamie : à préciser

Homme nbre d'épouse (s) :

Femme nbre de coépouse (s) :

Tel :

## 2. MOTIF DE CONSULTATION :

### 3. ANTECEDENTS

1-Oui                      2-non

Transfusion :                      

Ictère :

Alcool :                       Quantité :                       Durée :

Tabac :                       Paquets/années :

Hépatite Virale connue :

Régime alimentaire de base :

Nombre de consommation hebdomadaire de pâte d'arachide :

Autres :

## II- EXAMEN PHYSIQUE

Etat Général :

1-Bon

2-Mauvais

Pouls :  Poids :  Taille :  IMC :

Température :

Conjonctives :  1-Pâleur ; 2-Normales ; 3-ictère

OMI :  1-présents ; 2 absents

Ascite :  1-Présente ; 2-Absente

Hépatomégalie : Bord inf. : Consistance : sensibilité :

Astérixis :  1-présent ; 2-absent

### **III-EXAMENS COMPLEMENTAIRES**

#### 1. Biologie

AgHBs :  1 : positif ; 2 : négatif

Ac anti VHC :  1-positif ; 2-négatif

Alfa foetoprotéine :

Glycémie :

Autres :

#### 2. Echographie abdominale

Le foie : Taille : écho structure :

Ascite :  1 : oui 2 : non Splénomégalie :  1 : oui 2 : non

#### 3. Endoscopies

VO :  1 : présent ; 2 : absent grade :

## **SERMENT DE GALIEN**

Je jure, en présence des maîtres de la



Faculté, des conseillers de l'Ordre  
des Pharmaciens, et de mes  
condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit  
dans les préceptes de mon art et de  
leur témoigner ma reconnaissance  
en restant fidèle à leur enseignement,

D'exercer dans l'intérêt de la Santé  
Publique ma profession avec  
conscience et de respecter non  
seulement la législation en vigueur,  
mais aussi les règles de l'honneur,  
de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine,  
En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les  
mœurs et favoriser les actes criminels,

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque !

**Je le jure !**