



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة الشهيد حمه لخضر

Université Echahid Hamma Lakhdar - El OUED

كلية علوم الطبيعة والحياة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسم البيولوجيا الخلوية و الجزيئية

Département de biologie Cellulaire et Moléculaire

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Sciences

Biologique

Spécialité : Toxicologie

THEME

**Etude du statut épidémiologique, inflammatoire et oxydant
du carcinome hépatocellulaire au niveau de la région d'El
Oued**

Présenté par :

Mlle. Benziane Nadia Radia

Mme. Frahtia Ahlem

Devant le jury composé de :

Président: ALLOUCHE Djanat

MAA

Université d'El-Oued.

Examineur : NADJI Nassima

MAA

Université d'El-Oued.

Promotrice : ZETTAL Housna

MAA

Université d'El-Oued.

Année universitaire : 2020/2021

Table des matières:

Remerciement

Dédicace

Résumé

Abstract

Liste des Figures

Liste des Tableaux

Liste des Abréviations

I. Introduction.....	1
II. Revue bibliographique	
II.1. Anatomie, histologie et physiologie du foie.....	3
II.1.1. Anatomie	3
II.1.2. Aspect Extérieur	3
II.1.3. Vascularisation	5
II.1.4. Lobes, Ségments et Lobules du Foie.....	6
II.1.5. Histologie.....	7
II.1.6. Physiologie	8
2. Le carcinome Hépatocellulaire, épidémiologie et physiopathologie.....	9
II.2.1. Le Carcinome Hépatocellulaire (CHC).....	9
II.2.1.2. Epidémiologie	9
II.2.1.3. Facteurs de risque et Etiologie	10
II.2.1.3.1. L'existence d'une Cirrhose	11
II.2.1.3.2. L'hépatite virale B ou VHB.....	11
II.2.1.3.3. L'hépatite virale C ou VHC.....	12
II.2.1.3.4. L'Aflatoxine B1.....	12
II.2.1.3.5. L'Ethylisme chronique.....	12
II.2.1.3.6. La Stéatose Hépatique non Alcoolique.....	12
II.2.1.3.7. L'Obésité.....	13
II.2.1.3.8. Autres facteurs de risques.....	13
II.2.1.4. Le développement du cancer.....	14
II.2.1.5. Physiopathologie du carcinome hépatocellulaire.....	15
II.2.1.6. Diagnostic du CHC.....	17

II.2.1.7. Examen de laboratoire	18
II.3. L'inflammation.....	18
II.3.1. Définition	18
II.3.2. Les types de l'inflammation.....	19
II.3.2.1. L'inflammation Aigue	19
II.3.2.2. L'inflammation Chronique.....	19
II.3.3. Les phases de l'inflammation.....	19
II.3.3.1. La phase vasculaire.....	19
II.3.3.2. L'adhésion, la diapédèse, le chimiotactisme.....	20
II.3.3.3. Activation des Leucocytes	21
II.3.3.4. La phase de résolution ou de réparation.....	22
II.3.4. Les médiateurs de l'inflammation.....	23
II.3.4.1. Les Cytokines.....	23
II.3.4.2. Les Neuropeptides	24
II.3.4.3. Les Médiateurs lipidiques.....	25
II.3.4.3.1. PAF.....	25
II.3.4.3.2. Les Leucotriènes.....	25
II.3.4.3.3. Les prostanoïdes.....	25
II.3.4.4. Les fractions du complément.....	25
II.3.4.5. Les formes activés de l'Oxygène et de l'Azote (FAO).....	26
II.3.4.6. Les protéines de la phase aigüe	26
II.3.4.7. L'histamine	26
II.4. Le Stress Oxydant.....	27
II.4.1. Définition	27
II.4.2. Les Radicaux Libres	27
II.4.3. L'origine du Stress Oxydant.....	28
II.4.4. Conséquences du stress oxydant.....	29
II.4.4.1. Oxydation des Lipides	29
II.4.4.2. Oxydation des Proteines.....	29
II.4.4.3. Oxydation de l'ADN.....	29
II.4.5. Les antioxydants	30
II.4.5.1. Les antioxydants enzymatiques.....	30
II.4.5.1.1. La superoxyde dismutase (SOD).....	30

II.4.5.1.2. La catalase.....	30
II.4.5.1.3. Glutathion peroxydase (GPx)	30
II.4.5.2. Les antioxydants non enzymatiques d'origine exogène.....	31
II.4.5.2.1. La vitamine A.....	31
II.4.5.2.2. La vitamine E.....	32
II.4.5.2.3. La vitamine C.....	32
II.4.5.2.4. Les Minéraux et Oligo éléments.....	32
II.4.5.2.5. Protéines transporteuses.....	32
II.4.5.2.6. Les polyphénols.....	32
II.4.6. Le stress Oxydant et le cancer.....	32
III. Matériel et Méthodes.....	35
III.1. Population cible.....	35
III.2. Archives non électroniques dans les dossiers médicaux du service d'oncologie (CAC El Oued).....	36
III.3. Analyse biologiques.....	36
III.3.1. Prélèvements sanguins.....	36
III.3.2. Dosage des paramètres biologiques.....	36
III.3.2.1. Marqueur du stress oxydatif (MDA).....	36
III.3.2.2. Marqueur de l'inflammation CRP.....	37
III.4. Limite de l'étude.....	37
III.5. Etude statistique	37
IV. Résultats et Discussions.....	38
IV.1. Epidémiologie.....	38
IV.1.1.1. Age.....	38
IV.1.1.2. Sexe.....	39
IV.1.1.3. Antécédents.....	39
IV.2. Paramètres biologiques	41
IV.2.1. Marqueur tumoral AFP.....	41
IV.2.2. CRP.....	42
IV.2.3. MDA	42
V. Conclusion et Perspectives.....	44
VI. Références Bibliographiques.....	45

Annexe

REMERCIEMENTS

Nous tenons à témoigner de notre profonde gratitude à notre directrice de recherche M^{ELLE} ZETTAL HOUSNA pour avoir accepté de diriger notre mémoire. Ainsi que pour sa disponibilité et ses précieux conseils.

Nos sincères remerciements s'adressent également à tous nos enseignants pour leurs efforts et leurs enseignements.

Nos remerciements les plus profonds s'adressent au personnel du CAC d'El Oued pour leur accueil et l'aide qui nous on fournit pour réaliser ce modeste travail ainsi qu'à toute l'équipe du Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire de l'Université Hamma Lakhder d'Eloued.

Nous sommes redevables à tous ceux qui, de près ou de loin, ont rendus ce travail réalisable.

Frahtia Ahlem

Benziane Nadia Radia

DÉDICACE

A

Mes chers parents : archétype de tendresse et d'amour, source de soutien indéfectible. Votre confiance et votre présence m'ont permis de surmonter les obstacles. J'espère vous avoir rendu fiers de moi.

Mon frère et son épouse, ma sœur, mon autre moi, son mari et mes petits neveux chéris : vous êtes ma joie de vivre et mes repères.

BENZIANE NADIA RADIA

DÉDICACE

À

Mon Mari, présent toujours à mes côtés par son appui
et ses encouragements. A Ma famille et mes amies,
pour leur amour et soutien.

FRAHTIA AHLEM

Résumé:

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la plus fréquente des tumeurs malignes primitives du foie et survient le plus souvent chez un patient atteint de cirrhose. L'objectif de notre travail à atteindre est de voir l'étroite relation et l'impact du stress oxydant et du statut inflammatoire lors d'une pathologie cancéreuse tel que le carcinome hépatocellulaire. Dans une première réflexion, notre travail de recherche porte sur une étude épidémiologique du CHC dans la région d'El Oued effectuée sur une période étalée entre l'année 2020 et le premier trimestre de l'année 2021. Notre étude est basée sur 7 patients atteints de CHC mobilisés dans ce but; dans une deuxième réflexion, nous avons visé un des marqueurs du stress oxydant le MDA et celui de l'inflammation la CRP. Les taux élevés du MDA signe d'un stress oxydant marquant ainsi le déséquilibre dans la balance oxydant/antioxydant, alors que le taux élevé de la CRP traduit la présence d'un état inflammatoire en cours.

Mots clés: épidémiologie, inflammation, stress oxydant, CHC, CRP, MDA.

Abstract

Hepatocellular Carcinoma (HCC) is the most frequent type of primary liver cancer and occurs mainly in patient with cirrhosis. The objective of our work is to see the close relation and the impact of oxidative stress and inflammatory status in a cancerous pathology such as hepatocellular carcinoma. In a first reflection, our research work relates to an epidemiological study of the HCC in the region of El Oued carried out over a period between 2020 and the first quarter of the year 2021. Our study is based on 7 patients with HCC mobilized for this purpose ; In a second réflexion, we targeted one of the markers of oxidative stress (MDA) and an other one of inflammation (CRP). The high levels of MDA signify an oxidative stress marking the imbalance in the oxidant/antioxidant balance ; while the high level of CRP reflects the présence of ongoing inflammatory state.

Keys words : Epidemiology, Inflammation, oxidative stress, HCC, CRP, MDA.

الملخص

سرطان الخلايا الكبدية (HCC) هو الورم الخبيث الأساسي الأكثر شيوعًا في الكبد ويحدث بشكل شائع في مرضى تليف الكبد. الهدف من عملنا المراد تحقيقه هو رؤية العلاقة الوثيقة وتأثير الإجهاد التأكسدي والحالة الالتهابية في علم الأمراض السرطاني مثل سرطان الخلايا الكبدية. في الانعكاس الأول، يتعلق عملنا البحثي بدراسة وبائية لمرض سرطان الكبد في منطقة الواد تم إجراؤها على مدى فترة امتدت بين عام 2020 والربع الأول من عام 2021. وتستند دراستنا إلى 7 مرضى مصابين بسرطان الكبد. معاً لهذا الغرض؛ في انعكاس ثانٍ، استهدفنا واحدة من علامات الإجهاد التأكسدي، MDA، وعلامات الالتهاب، CRP. تدل المستويات العالية من MDA على الإجهاد التأكسدي، مما يشير إلى عدم التوازن في توازن الأكسدة / مضادات الأكسدة، في حين أن المستوى العالي من CRP يعكس وجود حالة التهابية مستمرة.

الكلمات المفتاحية: علم الأوبئة، الإلتهاب، الإجهاد التأكسدي، HCC، CRP، MDA.

Liste des Figures:

Figure 1:	Situation du foie dans le corps.....	3
Figure 2:	Morphologie hépatique : vue antérieure et inférieure.....	4
Figure 3:	La vascularisation du foie	5
Figure 4:	Les différents segments du foie.....	6
Figure 5:	La structure des lobules du foie.....	7
Figure 6:	Schéma représente l'histologie du foie.....	8
Figure 7:	Epidémiologie du CHC : prévalence mondiale.....	10
Figure 8:	Principaux facteurs de risque à la survenue du CHC.....	14
Figure 9:	Caractéristiques distinctives des cellules cancéreuses.....	15
Figure 10:	Représentation illustrée de la modification des cellules hépatique selon le stade de la maladie.....	16
Figure 11:	Réaction inflammatoire : La diapédèse.....	20
Figure 12:	La migration leucocytaire faisant intervenir les phases de capture ; d'adhérence et de transmigration.....	21
Figure 13:	Les cinq étapes de la réaction inflammatoire.....	22
Figure 14:	Les médiateurs de l'inflammation.....	24
Figure 15:	Les radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie.....	27
Figure 16:	les sources des radicaux libres.....	28
Figure 17:	Régulation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) par les systèmes de défenses antioxydants.....	31
Figure 18:	Répartition des malades atteints de CHC selon l'âge.....	38
Figure 19:	Répartition du CHC selon le sexe.....	39
Figure 20:	Antécédents des malades atteints de CHC.....	40
Figure 21:	Répartition des malades selon l'état du foie.....	41
Figure 22:	Taux CRP chez les populations étudiées T et CHC.....	42
Figure 23:	Teneur en MDA chez les populations étudiées T et CHC.....	43

Liste des tableaux:

Tableau 1	Le taux d'AFP.....	41
Tableau 2	Les résultats biochimiques du statut de l'inflammation et oxydant.....	42

Liste des abréviations:

AG HBs: Antigène Hépatite Bs

CD62E: Antigen-like family member E

CD62L: The L selectin

CD62P: Platelet P-selectin

CHC: Carcinome Hépatocellulaire

CRP: C Reactive Protein

CTAP: Connective tissue activating protein.

DAMP: Damage associated molecular pattern molecules.

ERO: Espèces Réactives de l'Oxygène.

ESL.1: E- selectin ligand-1.

FAO: formes activées de l'Oxygène.

GRO: growth related oncogene.

ICAM-1: Intercellular adhesion molecule -1.

IL 12: Interleukine 12.

IL 6: Interleukine 6.

IL 8: Interleukine 8.

IL-1B: Interleukine 1 B.

IL2: Interleukine 2.

IMC: Indice de Masse corporel.

LFA 1: Leukocyte function associated antigen-1.

MCP: Monocytes chemotactic peptides.

MDA: malonedialdéhyde.

MIP: Macrophage inflammatory proteins.

NAFLD: Non Alcoholic Fatty Liver

NASH: Non Alcoholic Steato Hepatitis.

NO: Monoxyde d'Azote.

O₂⁻: anion superoxide.

P 53: Tumor Protein 53.

PAF: facteur d'activation plaquettaire.

PAMP: Pathogen Associated Molecular Patterns.

PGE2: prostaglandines E2.

PSGL-1: P-selectin glycoprotein ligand-1.

RANTES: regulateur de l'activation normale des cellules T exprimé et sécrété.

RL: Radicaux libres.

SAP : serum Amyloid-P.

SO: Stress Oxydant.

SOD: Superoxyde dismutase.

TNF γ : Tumor nécrose factor α .

VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule-1.

VHB: Hépatite Virale B.

VHC: Hépatite virale C.

VLA4: Very late antigen 4.

Introduction

I. Introduction :

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le principal cancer primitif du foie et le sixième type de cancer le plus fréquent et représente la troisième cause de décès dans le monde **(Grigoletto, 2012)**.

L'incidence du CHC est en progression ce qui pose de gros problèmes thérapeutique car il survient souvent sur une cirrhose (véritable état précancéreux) **(Grigoletto, 2012)**.

Il y'a une forte variation géographique dans l'incidence globale du CHC, 85% de l'incidence globale du CHC est associé à l'Asie orientale et l'Afrique Subsaharienne alors qu'en Europe elle est significativement plus basse ; avec un gradient sud plus élevé en Suisse latine qu'en Suisse Allemande par contre l'augmentation de l'incidence dans les pays occidentaux est inquiétante en lien avec l'évolution des facteurs de risque de l'hépatopathie sous-jacente **(Goossens et al., 2018)**.

Le CHC prend naissance suite à certaines conditions générant du stress oxydant qui joue un rôle important dans les principales étapes de la carcinogénèse dont les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont des médiateurs de l'inflammation, ainsi l'inflammation et la nécrose entraînent l'apparition des maladies hépatiques chroniques comme la fibrose et la cirrhose puis le CHC **(Brodeur, 2019)**.

Ce travail comprend une Revue bibliographique composée de quatre parties : la première partie est un rappel sur l'anatomie, l'histologie et la physiologie du foie ; la deuxième partie comporte une définition du carcinome hépatocellulaire ; l'épidémiologie, la physiopathologie et le diagnostic du CHC, dans la troisième partie on a définie l'inflammation ; les types et les médiateurs de l'inflammation et en fin une dernière partie sur le stress oxydant et son importance dans la pathologie cancéreuse ensuite une partie pratique divisée en Matériel et Méthodes, Résultats et discussion et enfin conclusion et perspectives.

L'objectif final à atteindre est de préciser l'impact du stress oxydant tout comme l'inflammation reconnue aujourd'hui comme des acteurs clés dans l'apparition de la pathologie cancéreuse ainsi que beaucoup de pathologie chronique.

Les données épidémiologiques du CHC restent incomplètes en Algérie ; ainsi en se basant sur ces données et dans une première réflexion nous avons précisé le profil épidémiologique à travers une étude rétrospective descriptive sur une population de 7 patients réalisée au sein du

centre anti cancer (CAC) de la wilaya d'El Oued durant l'année 2020 et le premier trimestre de l'année en cours (2021) par la collecte de données épidémiologiques au niveau des archives (non électronique).

Dans une deuxième réflexion, nous avons tenté d'explorer un des marqueurs du stress oxydant le plus touché et le plus utilisé dans la pathologie cancéreuse le Malondialdéhyde (MDA) ainsi qu'une évaluation du statut inflammatoire par le dosage de l'un des paramètres de l'inflammation qui est le C réactive protéine (CRP) sur des échantillons plasmatiques, une étude de cas témoins ciblant un groupe de personne indemne de CHC recrutés pour réaliser cette partie du travail.

Revue bibliographique

II. 1. Anatomie, histologie et physiologie du foie:

Le foie est l'organe le plus volumineux de l'organisme humain c'est une glande annexée au tube digestif ; un organe multifonction, essentiel au bon fonctionnement de l'organisme (Boukhatim, 2008).

II. 1.1. Anatomie:

Représente 2% de la masse corporelle totale chez l'adulte, le foie est sous la coupole droite du diaphragme (loge sous phrénique droite ou hypocondre droit), mais il la déborde largement à gauche vers la région cœliaque et même la loge sous phrénique gauche. Il draine par la veine porte l'ensemble du sang veineux du tube digestif et joue un rôle métabolique essentiel et complexe.

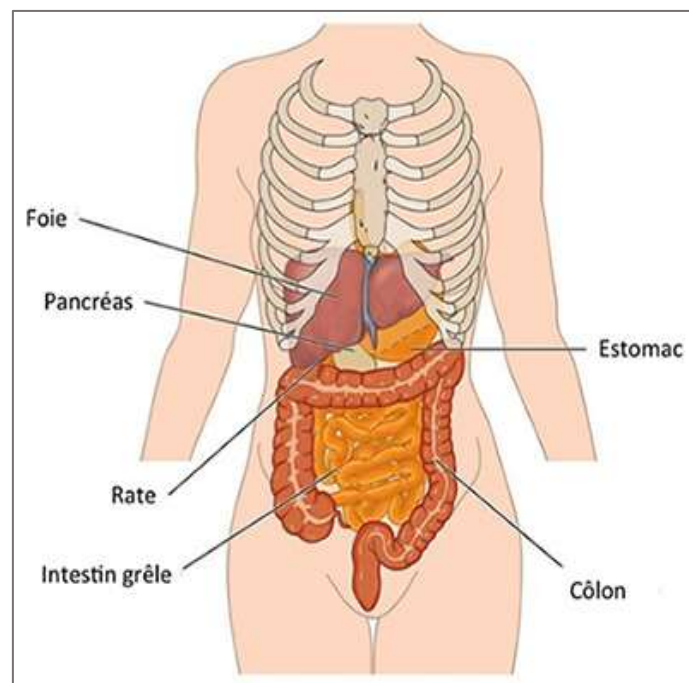


Figure 1: Situation du foie dans le corps (Boukhatim, 2008).

II.1.2. Aspect Extérieur:

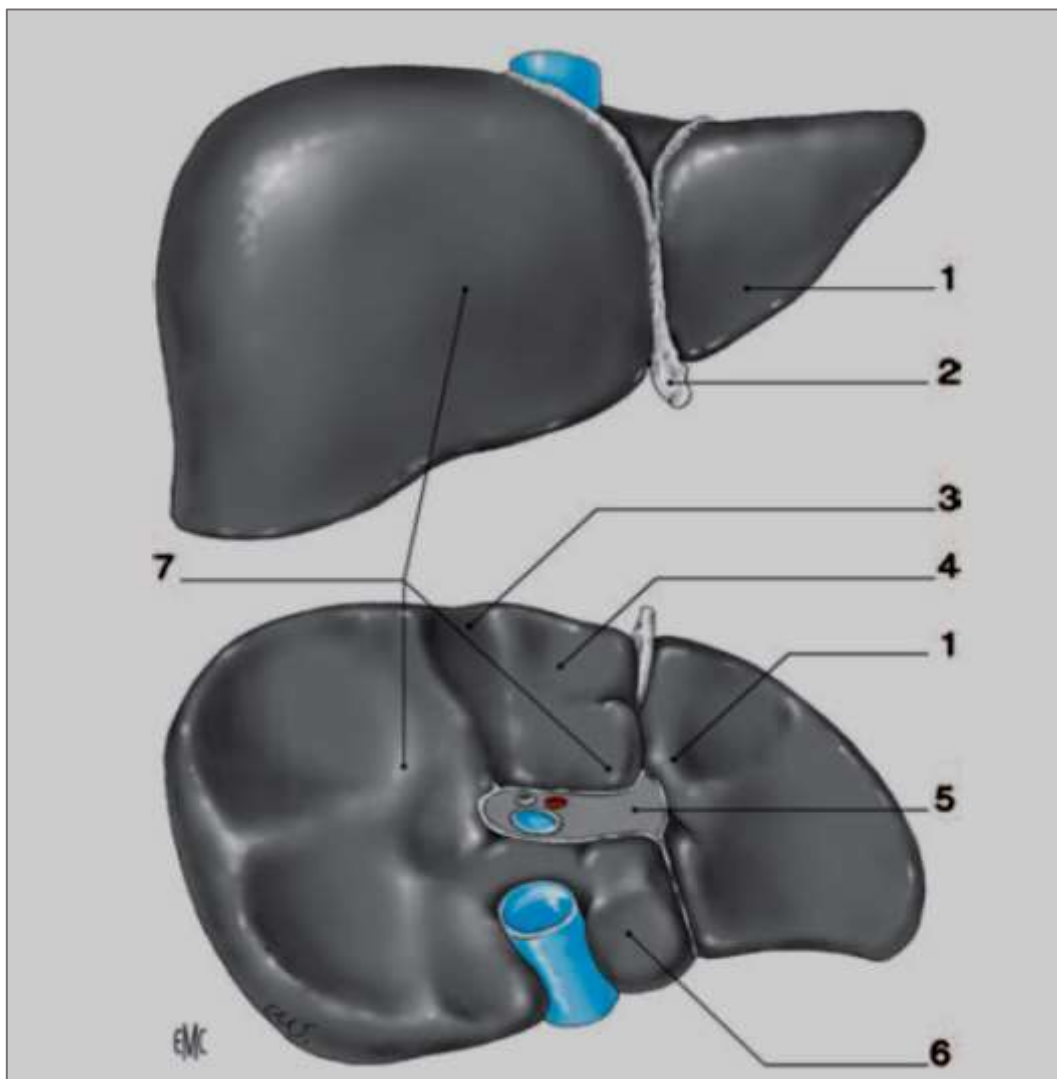
Le foie est rouge brun de consistance ferme, mais friable et fragile sa surface est lisse, recouverte par une capsule propre et par le péritoine on lui décrit :

- ☞ Une face supérieure, convexe, divisée par le ligament suspenseur du foie, en lobes droit et gauche (Fig.1) (Domart & Bourneuf, 2002).

Une face inférieure parcourue par trois sillons : le sillon gauche, antéropostérieur, occupé par le ligament rond et le canal d'Arantius ; le sillon droit, antéropostérieur, dont la partie

☞ Une face postérieure, verticale, dont la concavité s'adapte à gauche à la colonne vertébrale et où deux sillons contiennent, l'un à droite la veine cave inférieure, l'autre à gauche le canal d'Arantius **(Domart & Bourneuf, 2002)**.

Le foie est maintenu solidement en place par un tissu conjonctif, qui l'uni en partie par la veine cave inférieure et par des ligaments péritonéaux : coronaires, triangulaires et falciforme **(Domart & Bourneuf, 2002)**.



4

II. 1.3. Vascularisation:

Le foie est très vascularisé : contient environ 900g de sang. Le foie reçoit le sang de deux vaisseaux majeurs : l'artère hépatique et la veine porte. En pénétrant dans le foie, ces vaisseaux se divisent jusqu'à former un très dense réseau de vaisseaux extrêmement fins (**Fig.3**) (**Site.1**).

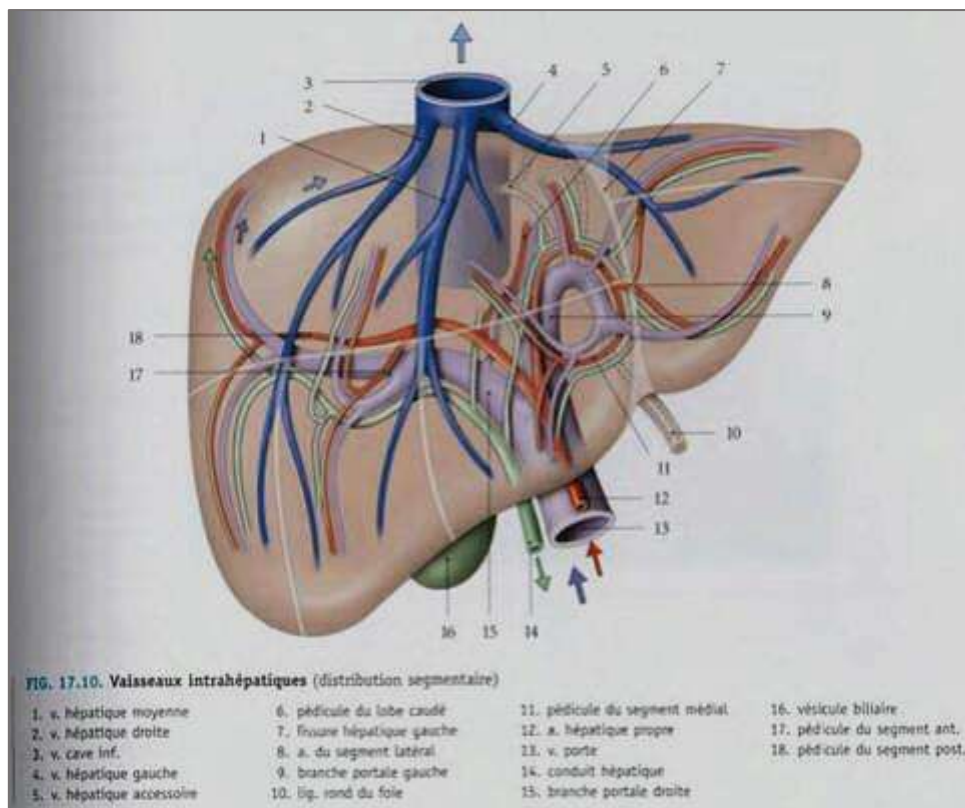


Figure 3 : La vascularisation du foie (Site.2).

Le sang de l'artère hépatique apporte essentiellement l'oxygène nécessaire aux cellules du foie. Selon les personnes, l'anatomie varie. Le foie peut posséder une à trois artères (**Fig.3**) (**Site.1**):

- ☞ L'artère hépatique moyenne, qui naît du tronc cœliaque.
- ☞ L'artère hépatique droite, qui naît de l'artère mésentérique supérieure.
- ☞ L'artère hépatique gauche, qui naît de l'artère gastrique gauche.

La veine porte naît de la réunion de la veine mésentérique supérieure, de la veine mésentérique inférieure, et de la veine splénique. Le sang de la veine porte apporte donc des substances provenant de l'estomac, des intestins, de la rate et du pancréas, qui seront transformées au cours de leur passage dans le foie (**Fig.3**) (**Castaing et Veilhan, 2008**).

Après ses échanges avec les cellules hépatiques, le sang emprunte un réseau de veines de plus en plus larges, jusqu'aux trois veines sus-hépatiques qui quittent le foie et se jettent dans la veine cave inférieure (**Castaing et Veilhan, 2008**).

II.1.4. Lobes, segments et lobules du foie:

Le foie se divise en quatre lobes inégaux ; le lobe hépatique droit est le plus volumineux, le lobe hépatique gauche est la partie la plus étroite de l'organe. Entre ces deux lobes majeurs, on distingue le lobe carré et le lobe caudé. La vésicule biliaire est attachée au foie à la limite du lobe carré et du lobe hépatique droit (**Fig.2**) (**Boukhatim, 2008**).

Le lobe carré et le lobe caudé sont séparés par un sillon appelé le hile du foie. C'est au niveau du hile que la veine porte et l'artère hépatique pénètrent dans le foie, et que passent des canaux biliaires majeurs (**Fig.2**) (**Boukhatim, 2008**).

Chaque lobe du foie est divisé en segments ; on compte 8 segments en tout. Ces divisions anatomiques sont importantes pour les interventions chirurgicales : lorsqu'une partie du foie est endommagée et doit être extraite, la résection suit souvent ces contours anatomiques (**Fig.4**) (**Site.1**).

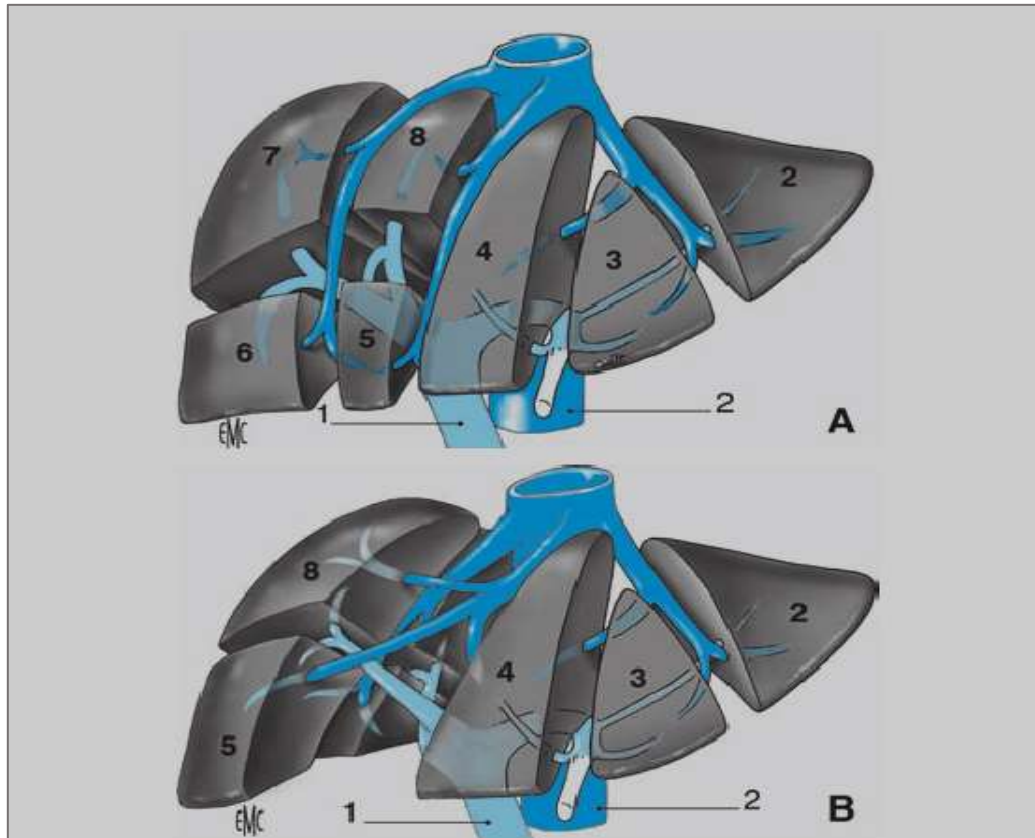


Figure 4: Les différents segments du foie (**Castaing et Veilhan, 2008**).

Cet organe est constitué de millions de lobules hépatiques entre lesquels circulent les vaisseaux sanguins qui alimentent les lobules et collectent les substances qu'ils produisent des canaux biliaires qui collectent la bile produite par les lobules. Au centre de chaque lobule hépatique, une veine centro lobulaire collecte le sang qui quitte le lobule **(Fig.5) (Site.1)**.

Chaque lobule est constitué de milliers de cellules hépatiques. Elles sont organisées de façon complexe pour assurer d'une part la production et l'écoulement de la bile, et d'autre part les échanges avec le sang **(Site.1)**.

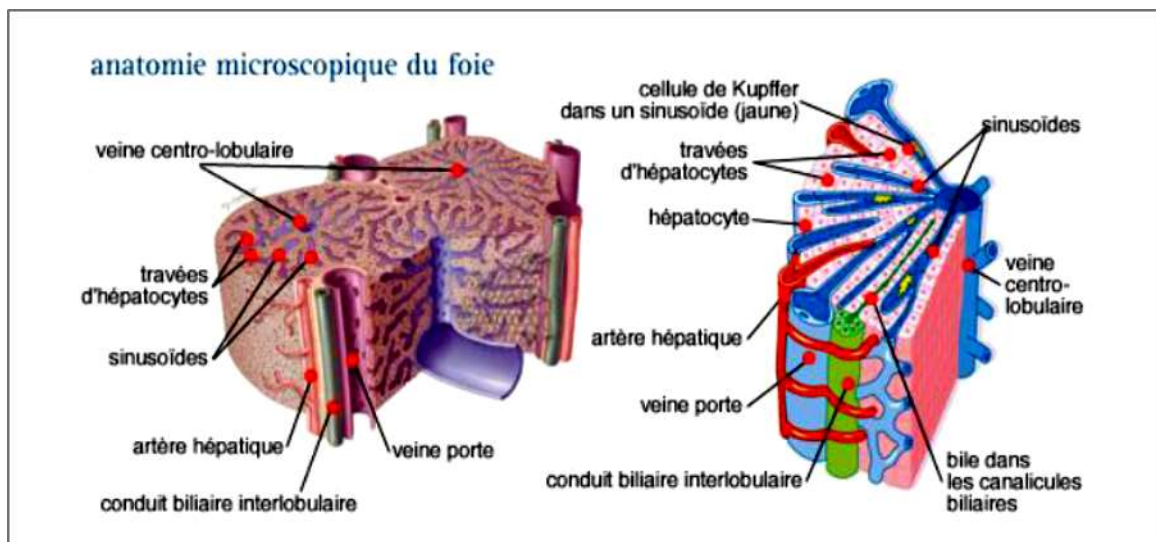


Figure 5: La structure des lobules du foie (Grigolletto, 2012).

II.1.5. Histologie:

Le foie est constitué par un labyrinthe de lames de cellules étant les hépatocytes qui sont très riches en organites cellulaires : mitochondries, lysosomes réticulum endoplasmique, plages glycogéniques **(Domart & Bourneuf, 2002)**.

80% des cellules du foie sont des hépatocytes mais il existe d'autres types cellulaires **(Fig.6)**:

- ☞ Cellules des canaux biliaires ;
- ☞ Cellules endothéliales ;
- ☞ Cellules de Kuppfer (macrophages) ;
- ☞ Cellules de Ito ou cellules étoilées ou stellaires (stockage de la vitamine A et des 7 lipides, et synthèse de la matrice extracellulaire autour de cellules endothéliales)
- ☞ Cellules ovales ou cellules pluripotentes (fonction de régénération des hépatocytes et des cellules endothéliales) ;

☞ Lymphocytes hépatocytaires (Heath et al., 2007).

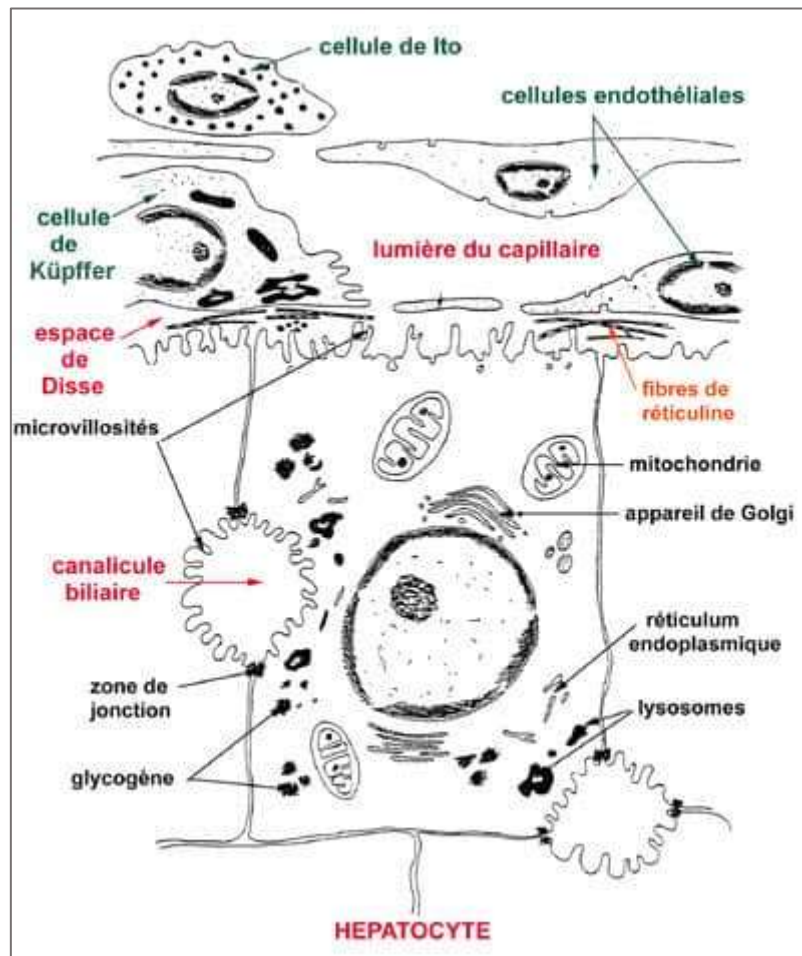


Figure 6: Schéma représente l'histologie du foie (Site.3).

II.1.6. Physiologie:

Le foie participe à presque tous les métabolismes, et sa destruction complète est incompatible avec la vie (Domart & Bourneuf, 2002).

Le foie intervient dans le métabolisme des protéides ; synthétise le sérum albumine, certains alpha et beta-globulines, le fibrinogène, les facteurs de coagulation du groupe prothrombique. Assure le catabolisme des acides aminés et intervient dans le métabolisme des lipides ; il capte les chylomicrons (globules graisseux de la lymphe) et les acides gras libres du sang. Il peut cataboliser ces lipides ou les faire repasser dans le sang après transformation en bêta-lipoprotéines. Le foie synthétise et estérifie le cholestérol (Domart & Bourneuf, 2002).

Le foie joue un rôle fondamental dans le métabolisme des glucides. Il peut synthétiser le glucose à partir des lipides et des protéides (néoglucogenèse) ou par transformation d'autres

oses (galactose). Il est surtout chargé du stockage du glucose sous sa forme polymérisée, le glycogène (fonction glycogénique) **(Domart & Bourneuf, 2002)**.

Le foie joue un rôle majeur dans la détoxification des médicaments et des toxiques et dans l'inactivation de certaines hormones. Le foie est l'organe de stockage de la vitamine B12 ; responsable également de la sécrétion biliaire qui assure l'élimination de la bilirubine et de l'élimination sous forme de sels biliaires du surplus de cholestérol de l'organisme **(Domart & Bourneuf, 2002)**.

En fin les cellules endothéliales, et plus particulièrement les cellules de Kupffer, phagocytent les particules colloïdales et les bactéries circulantes. Ce mécanisme protège en particulier l'organisme contre les bactéries en provenance de l'intestin **(Domart & Bourneuf, 2002)**.

II.2. Le carcinome hépatocellulaire (CHC): épidémiologie et physiopathologie:

II.2.1. Le carcinome Hépatocellulaire:

Le CHC est une tumeur primitive du foie qui survient essentiellement sur un terrain de maladie hépatique chronique et est associé à une morbidité et une mortalité élevées ainsi qu'à une prise en charge complexe **(Goossens et al., 2018)**.

Le CHC est la plus fréquente des tumeurs malignes survient dans 90% des cas chez un patient atteint de cirrhose, savoir si le parenchyme hépatique est cirrhotique ou non est une étape préalable indispensable pour le diagnostic **(Trinchet, 2009)**.

II.2.1.2. Epidémiologie :

Dans le monde, le cancer hépatique est la 5^{ème} cause de cancer (7 % de tous les cancers) mais la 2^{ème} cause la plus fréquente de mortalité liée au cancer **(Fig.7) (Goossens et al., 2018)**.

Il y a une forte variation géographique dans l'incidence du CHC, en partie liée à la diversité des étiologies des hépatopathies sous-jacentes. Par exemple, 85 % de l'incidence globale de CHC est associée à l'Asie orientale et l'Afrique subsaharienne, alors qu'en Europe elle est significativement plus basse **(Fig.7) (Goossens et al., 2018)**.

En Europe, il y a un gradient nord-sud d'incidence de CHC, qui est plus élevée dans le sud de l'Europe. L'incidence de CHC en Suisse est intermédiaire, elle est plus élevée en Suisse latine (Suisse romande et italienne) qu'en Suisse allemande (6,3 par 10 000 personnes-année)

reflétant la position géographique centrale de la Suisse en Europe (**Fig.7**) (**Goossens et al., 2018**).

De façon inquiétante, il y a une augmentation globale de l'incidence du CHC, en particulier dans les pays occidentaux, en lien avec l'évolution des facteurs de risque de l'hépatopathie sous-jacente (vieillessement des patients infectés par le virus de l'hépatite C et l'augmentation des cas liés au foie gras non alcoolique) (**Fig.7;8**) (**Goossens et al., 2018**).

Les hommes représentent la population la plus touchée par le cancer du foie, puisqu'ils sont 2 à 4 fois plus atteints par la maladie que les femmes (**Bosch et al., 2004**). A titre de comparaison, en 2012, 70.9% des nouveaux cas de cancer du foie et 69.9% des cas de décès par cancer du foie dans le monde touchaient le sexe masculin (**Torre et al., 2015**) (**Fig.7**).

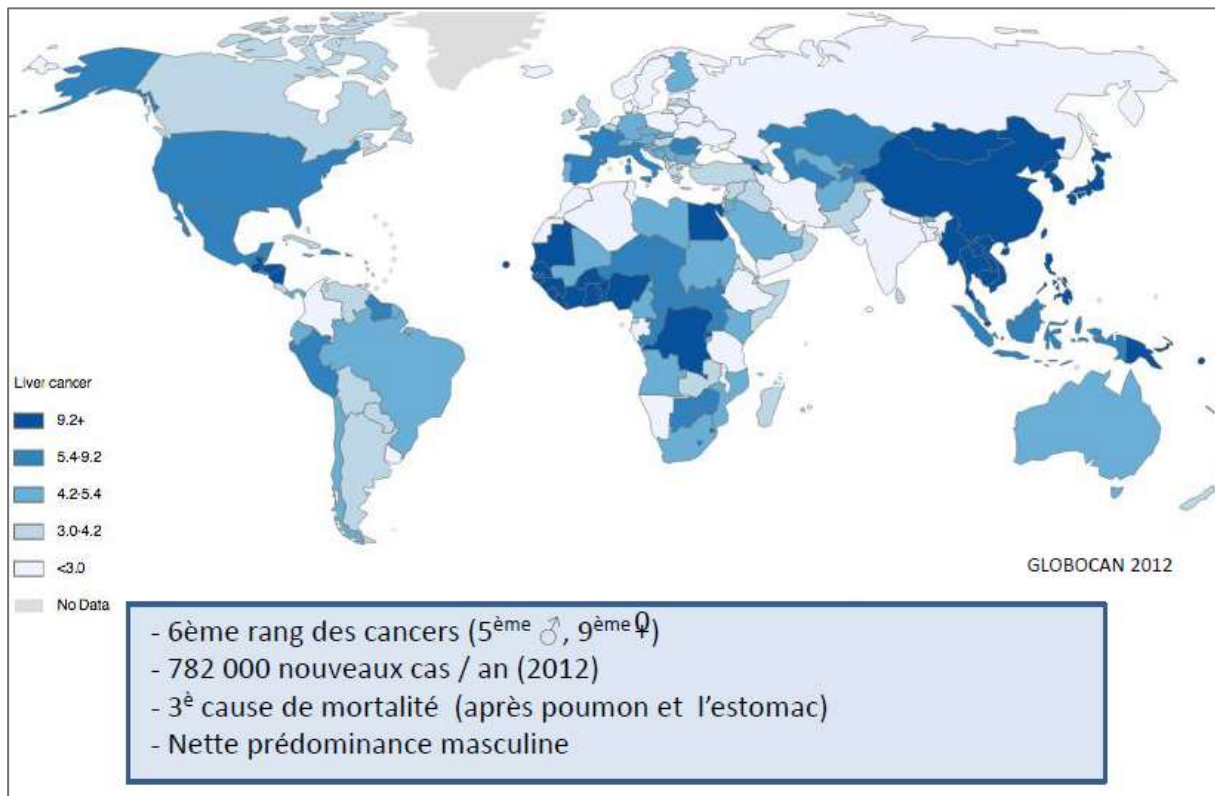


Figure 7: Epidémiologie du CHC : prévalence mondiale (**Fitzmaurice, 2017**).
Les zones de forte prévalence (Asie et Asie du Sud-Est, Afrique subsaharienne) sont représentées en bordeaux. La France fait partie des pays à forte prévalence.

II.2.1.3. Facteurs de risque et étiologie:

Une des particularités du CHC est qu'il se développe rarement en l'absence d'une pathologie sous-jacente du foie. Différents facteurs de risque sont rapportés dans la littérature:

II.2.1.3.1. L'existence d'une cirrhose:

Principal facteur de risque : 90% des CHC surviennent sur foie cirrhotique qui est un véritable état précancéreux. 30 à 40% des cirrhoses se compliquent d'un CHC, avec un risque maximal pour les cirrhoses compliquant surtout une hépatite virale B ou C. Ce risque diminue avec un traitement efficace de la cause de la cirrhose mais persiste toujours **(Ntagirabiri et al., 2015)**. La consommation excessive d'alcool est largement reconnue comme étant un facteur de risque de développement du CHC.

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 via un mécanisme indirect qui conduit à la constitution d'une cirrhose hépatique **(Seigne, 2013)**.

La relation dose-effet est mal connue, tout comme l'impact de la durée de consommation.

Une consommation d'alcool quotidienne supérieure à 60 g pourrait être admise comme facteur de risque de survenue de CHC **(Seigne, 2013)**.

L'âge de début et la durée de consommation ne semblait pas avoir d'impact sur le risque de survenue d'un CHC. Par ailleurs, il est intéressant de remarquer que les infections virales B et C sont des comorbidités fréquemment associées chez les patients souffrant d'éthylisme chronique **(Seigne, 2013)**.

II.2.1.3.2. L'hépatite virale B ou VHB:

L'infection chronique au virus de l'hépatite B (VHB) est de loin le plus important facteur de risque de CHC puisqu'il est mis en cause dans la survenue de plus de la moitié des CHC **(Liovet et al., 2008)**.

Les patients porteurs chroniques de l'antigène HBs ont environ 100 fois plus de risque de développer un CHC que les patients non porteurs chroniques de l'Ag HBs **(Guiu et al., 2010)**.

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 **(Ladoire et al., 2011)**.

Ainsi, le programme de vaccination des nouveau-nés contre le VHB à Taiwan a permis de réduire spectaculairement l'incidence du CHC chez les enfants taiwanais **(Bruix et Sherman, 2005)**.

II.2.1.3.3. L'Hépatite Virale C ou VHC:

L'incidence du CHC parmi les individus présentant une cirrhose postvirale C est de 3 à 5% par an. Alors que l'incidence du CHC lie à l'hépatite B est en diminution grâce aux programmes de vaccination, celle du CHC lie à l'hépatite C pour laquelle aucun vaccin n'est encore disponible est en nette progression. Ceci explique en partie l'augmentation de l'incidence du CHC dans les pays développés (Seigne, 2013).

A l'échelle mondiale, l'infection à VHC est mise en cause dans 31% des cas de CHC (Fig.8) (Seigne, 2013).

II.2.1.3.4. L'Aflatoxine B1:

L'exposition a un carcinogène alimentaire dérive des champignons *Aspergillus parasiticus* et *Aspergillus flavus*, l'aflatoxine B1, pouvant contaminer principalement les pousses de soja, de maïs et les cacahuètes, est un important facteur de risque de survenue de CHC en Afrique et en Asie (Seigne, 2013).

L'Aflatoxine B1 représente la cause principale du CHC ou 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 les pays tropicaux à climat chaud et humide en chine du sud et en Afrique subsaharienne (El-Serag et Rudolph, 2007).

II.2.1.3.5. L'éthylisme chronique:

La consommation excessive d'alcool est largement reconnue comme étant un facteur de risque de développement du CHC. 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 via un mécanisme indirect qui conduit à la constitution d'une cirrhose hépatique (Lencioni & Llovet, 2010).

La relation dose-effet est mal connue, tout comme l'impact de la durée de consommation. L'étude de Donato *et al* (Seigne, 2013) a suggéré qu'une consommation d'alcool quotidienne supérieure à 60 g pourrait être admise comme facteur de risque de survenue de CHC. L'âge de début et la durée de consommation ne semblait pas avoir d'impact sur le risque de survenue d'un CHC (Lencioni & Llovet, 2010).

Par ailleurs, il est intéressant de remarquer que les infections virales B et C sont des comorbidités fréquemment associées chez les patients souffrant d'éthylisme chronique (**Lencioni & Llovet, 2010**).

II. 2.1.3.6. La stéatose hépatique non alcoolique:

La stéatose hépatique non alcoolique (aussi appelée stéato-hépatite métabolique ou NASH, « Non Alcoholic Steato Hepatitis ») représente une maladie hépatique sous-jacente de plus en plus fréquente chez les patients atteints de CHC. La stéato-hépatite métabolique, survient chez environ 1/3 des patients, évolue à travers différents degrés de fibrose vers une cirrhose et favorise l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire (**Desbois-Mouthon, 2011**).

II.2.1.3.7. L'obésité:

Bien que l'Analyse de **Renahan (2008)** n'ait pas retrouvé une association significative entre le surpoids et la survenue de CHC chez l'homme et la femme.

Le résultat de nombreuses autres études pourraient nous laisser penser qu'une augmentation de l'IMC semble favoriser la survenue d'un CHC et un risque de mortalité plus grand, par ailleurs l'étude d'**Okhi et al (2009)** à démontrer que l'accumulation de graisse viscérale était un facteur de risque indépendant de récurrence du CHC après traitement curatif par radiothérapie.

Dans cette étude le risque de récurrence du CHC était associé à la surface de graisse viscérale, mais non à l'IMC. Ceci pourrait être en partie expliqué par le fait de l'accumulation de graisse viscérale engendre une insulino-résistance plus spécifiquement que l'augmentation de l'IMC. Or l'insulinodépendance est un facteur bien connu d'accumulation intra-hépatique d'acides gras (**Lolacono et al., 2007**).

II.2.1.3.8. 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 l'hémochromatose, les hépatites auto-immunes, les cirrhoses biliaires primitives, les cholangites sclérosantes primitives, le déficit en alpha-1-antitrypsine et la maladie de Wilson (**Sherman & Llovet, 2011**).

Le tabac est actuellement considéré comme un cofacteur dans le développement du CHC, et non pas un facteur de risque indépendant (**Sherman & Llovet, 2011**).

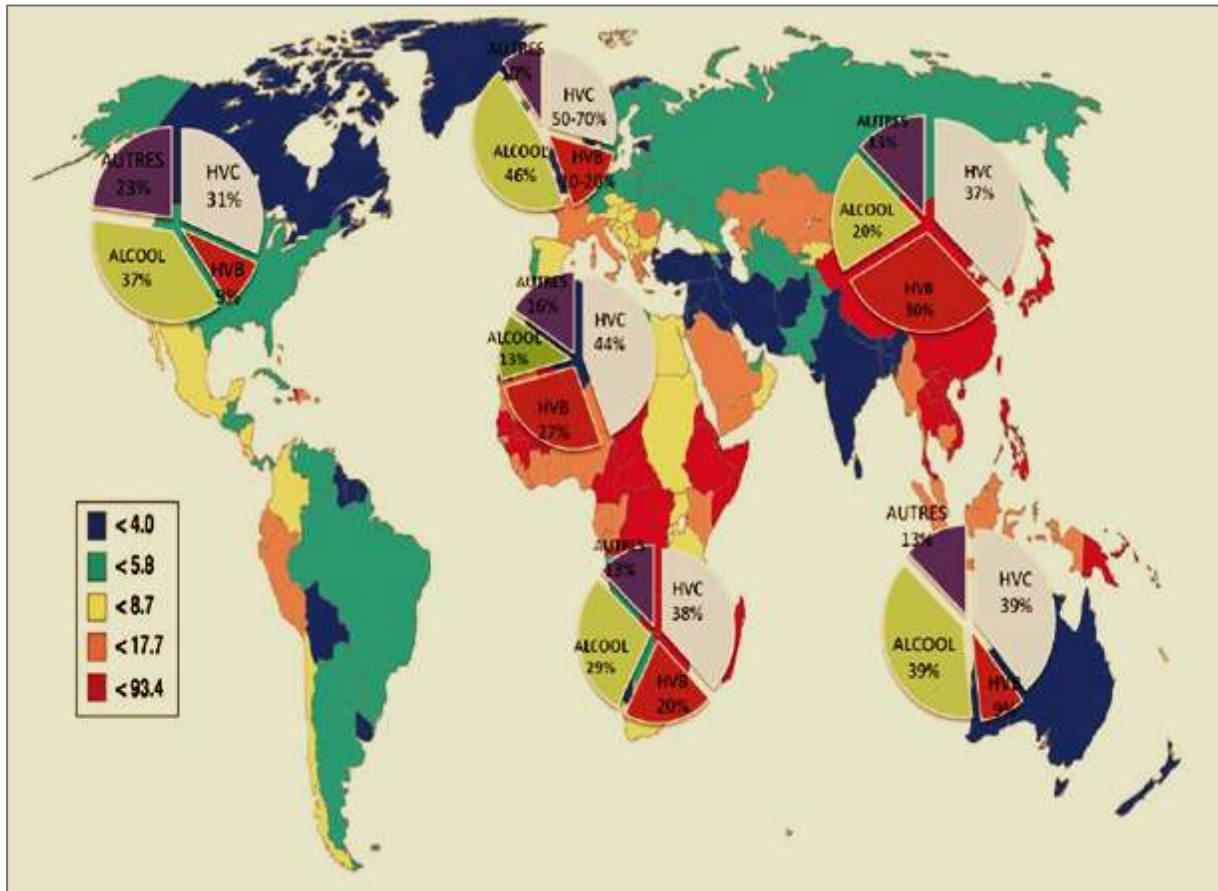


Figure 8: Principaux facteurs de risque à la survenue du CHC (Chikhi et al., 2018).

II.2.1.4. Le développement du cancer:

La conversion d'une cellule saine en cellule cancéreuse comporte l'acquisition de 10 principales caractéristiques qui lui procurent la capacité de former une tumeur puis des métastases. Ces cellules ont donc une prolifération soutenue et indépendante des signaux d'arrêt, sont résistantes à la mort cellulaire et à la destruction par les cellules immunitaires, réactivent la télomérase et deviennent donc immortelles, ont un métabolisme énergétique altéré, induisent l'angiogenèse et acquièrent des propriétés invasives et métastatiques. Le micro environnement inflammatoire de la cellule contribue également à lui fournir des signaux de prolifération (Fig.9) (Brodeur, 2019).

La progression tumorale se fait graduellement à cause d'une instabilité génomique et de l'acquisition de mutations et de modifications dans le patron épigénétique qui activent ou inhibent l'expression de gènes impliqués dans chacune des caractéristiques distinctives des

cellules cancéreuses. En effet, ceci peut résulter à la perte d'expression ou à la surexpression d'une protéine ou à l'expression d'une protéine mutée entraînant un gain ou une perte de fonction (**Fig.9**) (**Brodeur, 2019**).

Le niveau d'expression des gènes est donc un processus influencé par une multitude de facteurs, comme des réarrangements chromosomiques, des modifications épigénétiques, la dérégulation de facteurs de transcription ou des voies de signalisation qui les activent, et joue un rôle clé dans le développement de tumeurs (**Brodeur, 2019**).

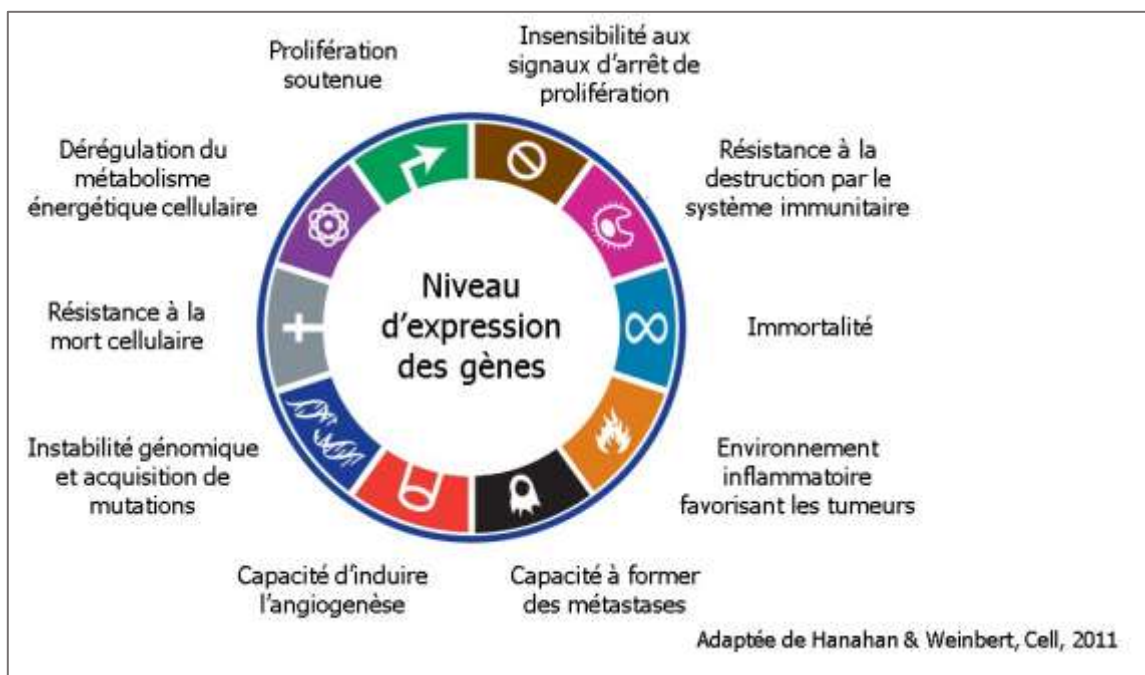


Figure 9: Caractéristiques distinctives des cellules cancéreuses (**Brodeur, 2019**).

II. 2.1.5. Physiopathologie du carcinome hépatocellulaire:

Le foie a pour particularité d'avoir une double vascularisation ; artérielle et majoritairement portale. Le CHC est caractérisé par une vascularisation uniquement artérielle contrairement au foie non tumoral (**Bailly, 2014**).

Certaines conditions générant de l'inflammation ou de la nécrose entraînent l'apparition de fibrose hépatique et la prolifération des hépatocytes, dont lors de la mort des hépatocytes lésés, les enzymes lysosomiaux déversés vont libérer, entre autres, des cytokines issues de la matrice extra cellulaire. Les cytokines et les débris cellulaires provenant des cellules mortes provoquant l'activation des cellules de Kupffer dans les sinusoides des hépatiques et attirent des cellules inflammatoire. Les cellules de Kupffer et les cellules inflammatoires recrutées

vont maintenant sécréter divers facteurs de croissance ou cytokines qui sont à l'origine de fibrose, l'évolution de la cirrhose et puis du CHC (**Fig.10**). Lors du processus de régénération du foie, via la division cellulaire accrue des hépatocytes dans un environnement pathologique, plusieurs modifications génétiques surviennent et peuvent promouvoir le développement du CHC (**Brodeur, 2019**).

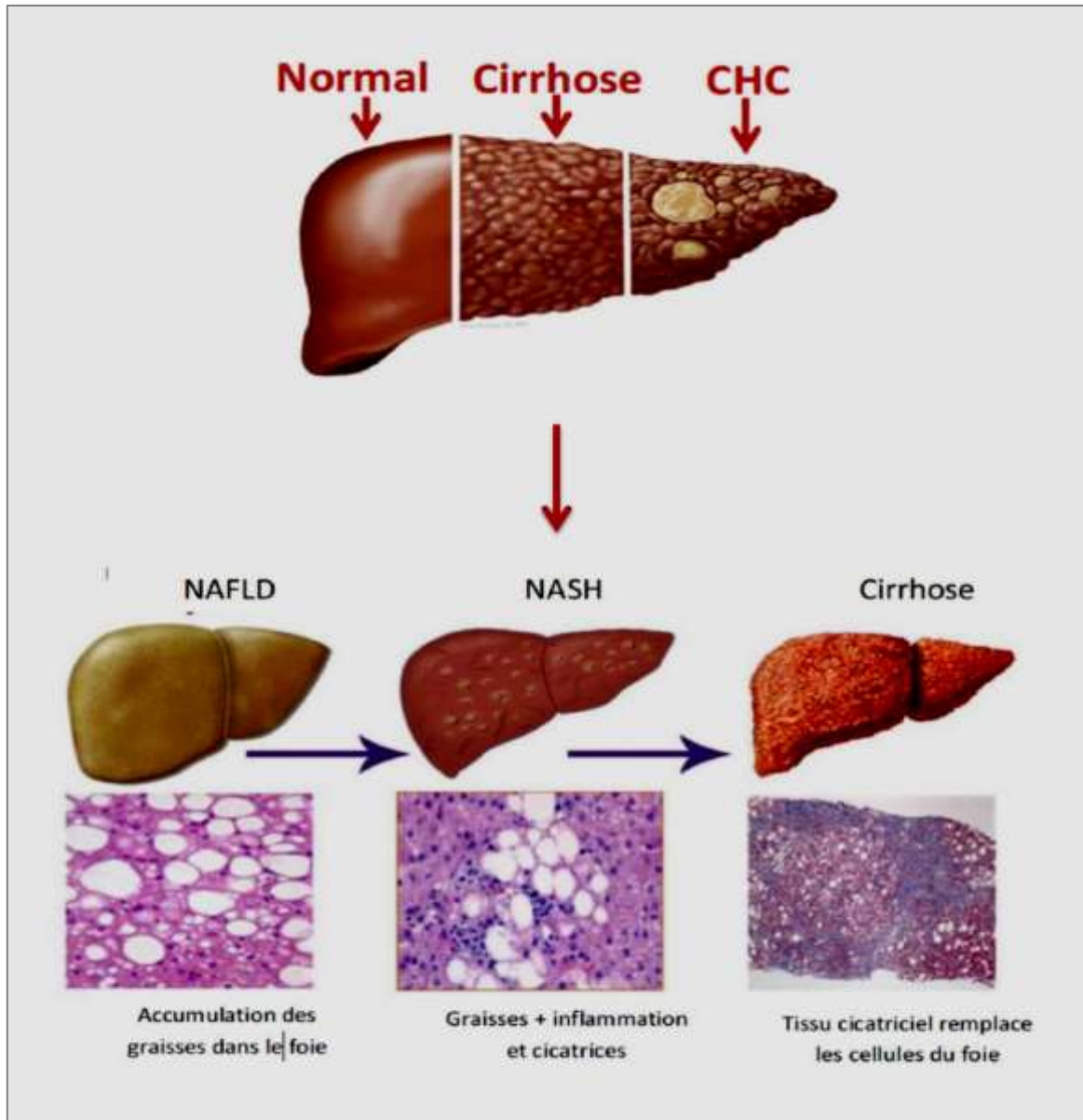


Figure 10: Représentation illustrée de la modification des cellules hépatique selon le stade de la maladie (**Rizk-El Zraiby, 2019; Chikhi et al., 2018**).

La cancérogenèse est un processus progressif conduisant à la transformation d'une cellule normale en cellules malignes et comporte plusieurs étapes. Lors de l'étape d'initiation, la cellule normale va accumuler des altérations génétiques qui vont aboutir à l'acquisition par les cellules de caractéristiques anormales (**Fig.10**) (**Mongaret & Sautou, 2016**).

Suite à l'exposition répétée à un ou plusieurs facteurs de risque, une partie des hépatocytes meurt par nécrose, ce qui provoque une inflammation et une accumulation de matrice dans le foie. Ces phénomènes sont des lésions chroniques irréversibles du parenchyme hépatique et comportent une fibrose extensive associée à la formation de nodules de régénération et l'évolution du cirrhose et puis du CHC (**Fig.10**) (**Grigoletto, 2012**).

Dans le foie cirrhotique, les hépatocytes subissent des cycles de nécrose et de régénération, accumulant progressivement des anomalies moléculaires (pertes d'allèles chromosomiques, mutations). Ces anomalies moléculaires sont responsables d'altérations fonctionnelles qui vont conférer à certains clones cellulaires un avantage de croissance (**Grigoletto, 2012**).

II.2.1.6. Diagnostic du CHC:

Cliniquement l'âge moyen du diagnostic du CHC est de 66 ans, il s'agit majoritairement d'hommes en surpoids et présentant dans 30% des cas un diabète types 2, outre une altération de l'état général, le patient peut rapporter des douleurs abdominales ou un syndrome de masse de l'hypochondre droit, dans le cadre d'une cirrhose le CHC pourra être découvert sur une décompensation de cette dernière (**Bailly, 2014**).

Le diagnostic du carcinome hépatocellulaire peut être radiologique comme il peut être histologique. Chez un patient avec une cirrhose du foie une lésion de plus d'1 cm présentant au temps artériel une augmentation de la prise du produit de contraste suivie au temps veineux d'une diminution de la prise du produit de contraste est un carcinome hépatocellulaire (**Dufour et al., 2020**).

Ces critères radiologiques qui sont valables pour un CT-scan comme pour une résonance magnétique suffisent pour poser le diagnostic de carcinome hépatocellulaire. Ces critères ne sont pas validés (**Dufour et al., 2020**).

- ☞ Chez les patients sans cirrhose.
- ☞ Pour les lésions infra-centimétriques.
- ☞ Pour un examen de contraste par ultrason.

Une résonance magnétique donne des arguments supplémentaires pour une tumeur en cas de restriction de la diffusion et l'absence de prise de contraste au temps hépatobiliaire pour des produits de contraste qui sont captés par les hépatocytes (**Dufour et al., 2020**).

Lorsque les critères radiologiques de carcinome hépatocellulaire ne sont pas remplis il faut soit pratiquer une biopsie de la lésion ou si elle est de l'ordre de 1cm en taille répéter l'examen radiologique après 3 mois. La biopsie est diagnostic pour autant que ce soit bien la

lésion qui a été biopsiée. Si le résultat de l'examen histologique n'est pas celui d'un carcinome hépatocellulaire il faut se demander si l'aiguille de la biopsie n'a pas atteint la lésion. Un faux négatif est probablement le risque le plus grand d'une biopsie pour le diagnostic d'un carcinome hépatocellulaire (**Dufour et al., 2020**).

Le risque de saignement est faible et celui d'une dissémination tumorale quasi nulle si la biopsie est faite avec un trocard (**Dufour et al., 2020**).

II.2.1.7. Examen de laboratoire:

Une prise de sang est effectuée pour déterminer si le taux de marqueur tumoral est supérieur à la normale elle permet de dire dans quelle mesure le bon fonctionnement du foie est limité par le CHC ; le principal marqueur tumoral du cancer du foie porte le nom de d'AFP (Alpha Foeto Protéine) (**Ruth, 2009**).

L'Antigène carcino-embryonnaire (ACE) est une glycoprotéine qui est produite normalement avant la naissance. Après la naissance, elle n'est plus synthétisée par l'organisme. Toutefois, il existe un taux résiduel d'ACE chez l'adulte. La valeur seuil de la normalité est comprise entre 3 et 5 ng/ml. Elle est discrètement élevée (entre 5 et 100 ng/ml) dans 50 à 70% des CHC mais n'atteint jamais les chiffres rencontrés au cours des cancers digestifs (**Phelip et al., 2013**).

II.3. Inflammation:

II.3.1. Définition :

C'est l'ensemble de réaction locales provoqués par des agents physiques, chimiques, ou des germes pathogènes, et il est précisé l'inflammation est une réaction ou défense de l'organisme évoquant la rougeur, les signes et les poussées de « chaleur rouge » (érythème, congestion, douleur, tuméfaction). Il est rappelé aussi certains aspects ou conséquences du fait inflammatoire dues à une sensibilisation (allergie) voir à une inflammation purulente (abcès, emphyseme, furoncle, panaris, phlegmon, etc....) (**Béne et al., 2005**).

L'introduction d'un agent agresseur quelle que soit sa nature, qu'il soit endogène et ou exogène dans un organisme induit une perturbation dans l'équilibre qui jusque-là régnait entre ses constituants tissulaires, cette perturbation s'exprime par des modifications à la fois vasculaires, cellulaires, et intercellulaires et humorales, l'ensemble de ces perturbations dites réactionnelles constitue l'inflammation (**Engler, 1993**).

La diversité de l'expression clinique et lésionnelles de ces perturbations en fonction à la fois des caractères de l'agent pathogène, de la nature des tissus lésés, des spécificités de l'organisme ; est à l'origine d'une grande variabilité apparente de l'inflammation **(Engler, 1988)**.

La réaction inflammatoire apparaît comme une perturbation tissulaire généralement passagère, obéissant à une séquence immuable de phénomènes humoraux cellulaires et intercellulaires ce qui varie en fonction de la cause ou encore de l'état du patient, c'est la prépondérance de telle ou telle des phases de cette séquence, cette réaction peut avoir plusieurs origines : bactérienne, virale, parasitaire, tumorale, traumatique (blessure, intervention chirurgicale), physique (brûlures, irradiations), nécrose tissulaire (infarctus) **(Engler, 1988)**.

II.3.2. Les type de l'inflammation:

II.3.2.1. L'inflammation aigue:

Il s'agit de la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo exsudatifs intense. Les inflammation aigues guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante **(Rousselet et al., 2005)**.

II.3.2.2. L'inflammation chronique:

Inflammation n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évolue en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années **(Rousselet et al., 2005)**.

II.3.3. Les phases de l'inflammation:

La formation du foyer inflammatoire implique une succession d'événements dont:

II.3.3.1. La phase vasculaire:

Au cours de cette phase a lieu une vasodilatation artériolaire, capillaire, et veinulaire par un élargissement des jonctions entre les cellules endothéliales permettant l'afflux du sang vers le foyer inflammatoire.

II.3.3.2. L'adhésion, la diapédèse et chimiotactisme:

L'adhésion des leucocytes à l'endothélium vasculaire se déroule essentiellement au niveau des veinules post capillaires là où le débit sanguin est le plus faible, cette étape nécessite l'activation des cellules endothéliales et l'expression à leur surface de molécules d'adhésion. Ces molécules servent de récepteurs pour des molécules d'adhésion, complémentaire exprimés à la surface des leucocytes (**Fig.11,12,13**) (**Gonzalez Amaro et al., 1998**).

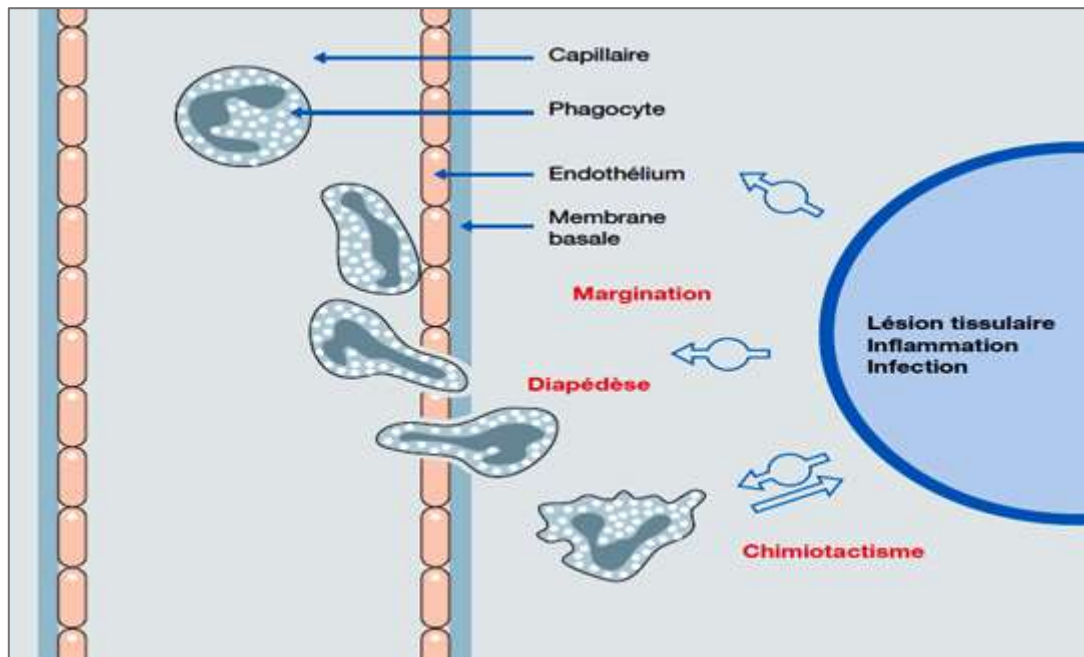


Figure 11 : Réaction inflammatoire : La diapédèse (Béné et al., 2005).

L'adhésion des leucocytes à l'endothélium vasculaire se déroule sur plusieurs étapes impliquant chacune des molécules d'adhésion différentes :

- ☞ La première étape est le roulement ou « Rolling » des leucocytes sur l'endothélium vasculaire ; cette étape implique les sélectines E(CD62E) et P(CD62P) qui interagissant de façon transitoire avec les ligands PSGL-1, ESL.1 et CD62L exprimés à la surface des leucocytes (**Fig.12**) (**Von Andrian & Mackay, 2000**).
- ☞ La seconde étape est l'adhésion ferme des leucocytes à l'endothélium réalisée par la liaison entre les molécules d'adhésion VCAM-1 et ICAM-1 de l'endothélium vasculaire avec les intégrines VLA4 et LFA1 des leucocytes (**Fig.11,12**) (**Von Andrian & Mackay, 2000**).
- ☞ L'adhésion des leucocytes est induite et amplifiée par une série de facteurs produits par les cellules endothéliales activées ; l'IL1B et le TNF α sont des cytokines activatrices

qui stimulent la production par les cellules endothéliales du Platelet Activating Factor (PAF), de prostaglandines E2 (PGE2) et de monoxyde d'azote (NO) (**Fig.12,13**) (**Wargner et Roth, 2000**).

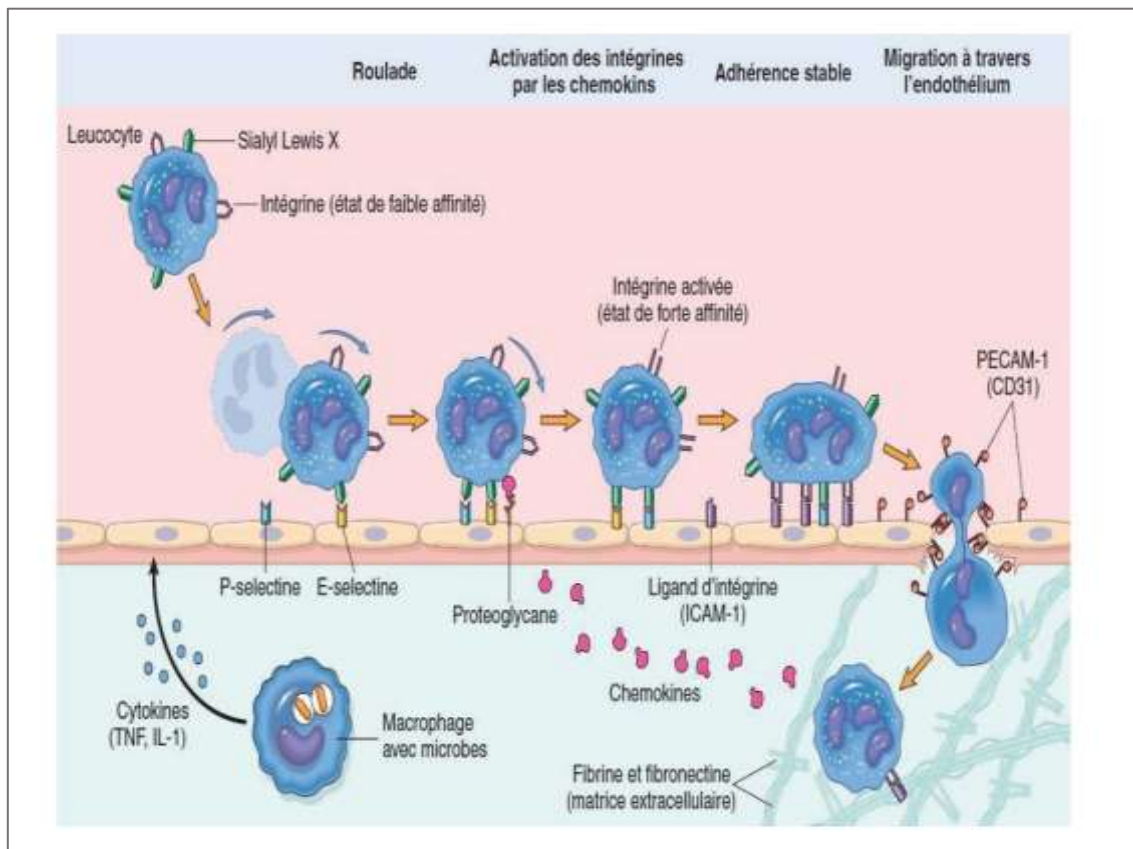


Figure 12 : La migration leucocytaire faisant intervenir les phases de capture ; d'adhérence et de transmigration (**Mury, 2018**).

Ces agents ; par leur action vasodilatatrices contribuent à réduire le débit sanguin ce qui favorise le roulement des Leucocytes sur l'endothélium. Une fois fixé à l'endothélium vasculaire les leucocytes franchissent la barrière endothéliale au niveau des jonctions intercellulaires ; il s'agit de la diapédèse (**Fig.11, 12, 13**) (**Wargner & Roth, 2000**).

II.3.3.3. Activation des leucocytes :

Les leucocytes poursuivent leur migration jusqu'au foyer inflammatoire, attirés par un gradient de concentration de chimiotactiques formés au sein du tissu enflammé. Une fois parvenues au site de l'inflammation les cellules phagocytaires sont activées et produisent massivement des FAO (flambé respiratoire), des cytokines pro-inflammatoire, des médiateurs lipidiques (prostaglandines, leucotriènes, PAF) et déversent localement le contenu de leur granules (protéase, hydrolase, etc....), ces éléments vont contribuer à l'élimination des

microorganismes pathogènes mais peuvent aussi conduire à l'altération du tissu conjonctif (Fig.13) (Bellingan, 2000).

II.3.3.4. La phase de la résolution ou de réparation:

Cette dernière sera plus au moins importante et son intensité liée au degré de destruction cellulaire. A ce moment les macrophages non seulement vont compléter l'action des polynucléaires neutrophiles mais également jouer leur rôle de « présenter » de l'antigène et de réparateurs, il s'agit de régénérescence due à des molécules comme les cytokines et les médiateurs dont les rôles est parfaitement « prédestiné » (Fig.13) (Béne et al., 2005).

Au début ce sont les cellules endothéliales qui vont-elles même réparer l'endothélium ceci est dû à diverses molécules ; lesquels agissent sur le stroma cellulaire ; il est alors question de collagénase 1 ou 3. Si la destruction est plus importante, non seulement les macrophages vont participer à l'angiogenèse, bientôt remplacés par les fibroblastes, ces derniers produisent la fibronectine, la laminine et du collagène, ce collagène est l'élément clef de la reconstruction (Béne et al., 2005).

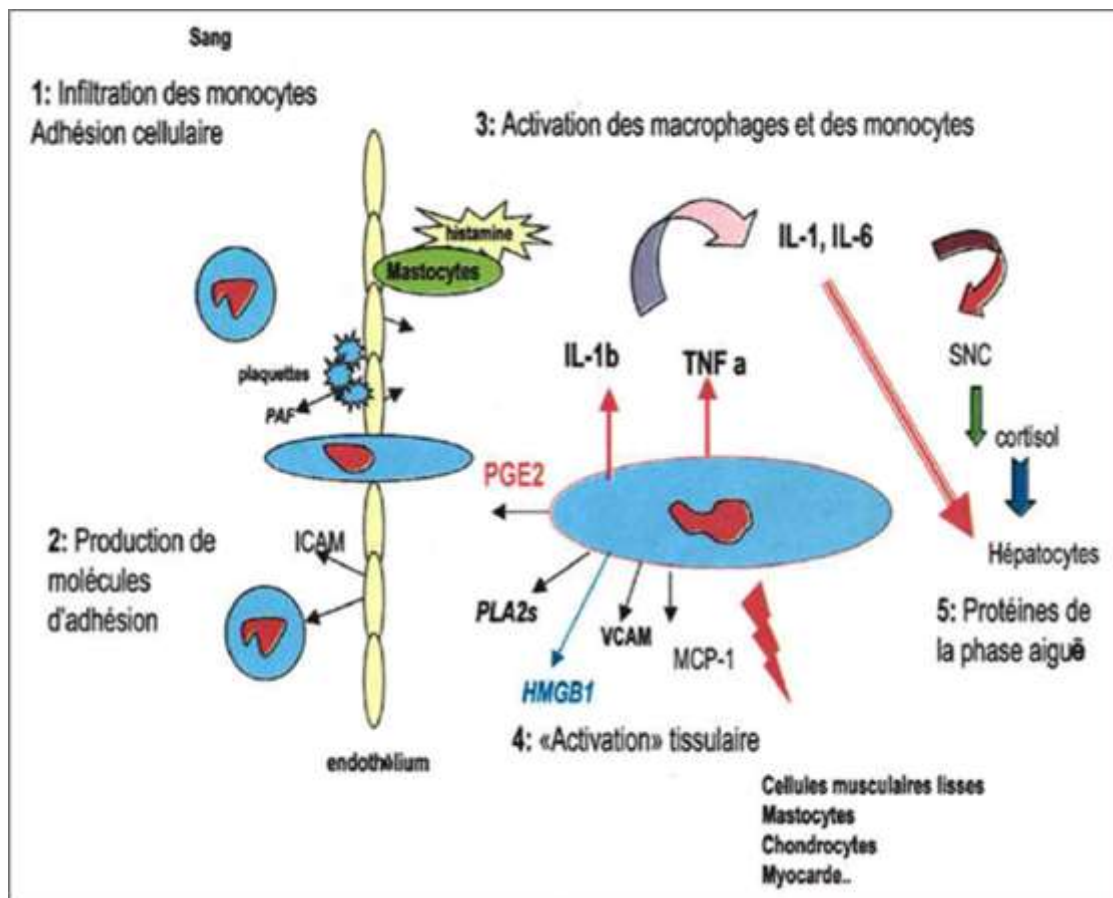


Figure 13: Les cinq étapes de la réaction inflammatoire (Raymondjean, 2007).

II.3.4. Les médiateurs de l'inflammation:

II.3.4.1. Les cytokines:

Le terme cytokine regroupe un ensemble de protéines ou de glycoprotéines de faible poids moléculaires impliqués dans la communication entre les cellules, elles sont actives dans le contrôle de la prolifération de la maturation et la différenciation des cellules hématopoïétiques, de la régulation des réponses inflammatoires et immunitaires, plus de 150 cytokines ont été recensées nous les classeront selon qu'ils exercent des actions pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires ; parmi les cytokines à activités pro-inflammatoire: l'IL-1B et le TNF α qui jouent un rôle primordial dans l'initiation et la chronicité de la réaction inflammatoire et qui agissent de façon synergique au niveau du foyer inflammatoire, elles sont également impliquées dans le remodelage du tissu enflammé en régulant la prolifération et l'activité de synthèse des fibroblastes **(Fig.14) (Dinarello, 2000)**.

Un autre groupe de cytokines pro-inflammatoires est constitués de chimiokines qui possèdent des propriétés chimio attractantes pour les neutrophiles, les éosinophiles, les basophiles, les mastocytes, et lymphocytes T et B dont l'IL-8, les GRO (growth related oncogene), le CTAP (connective tissue activating protein), MCP (Monocytes chemotactic peptides), les RANTES (regulated upon activation normal T cell expressed and secreted), MIP (macrophage inflammatory proteins) ; leur rôle est d'attirer les leucocytes au foyer inflammatoire en favorisant leur adhésion à l'endothélium, leur diapédèse et leur chimiotactisme **(Fig.14) (Baggioni, 1988)**.

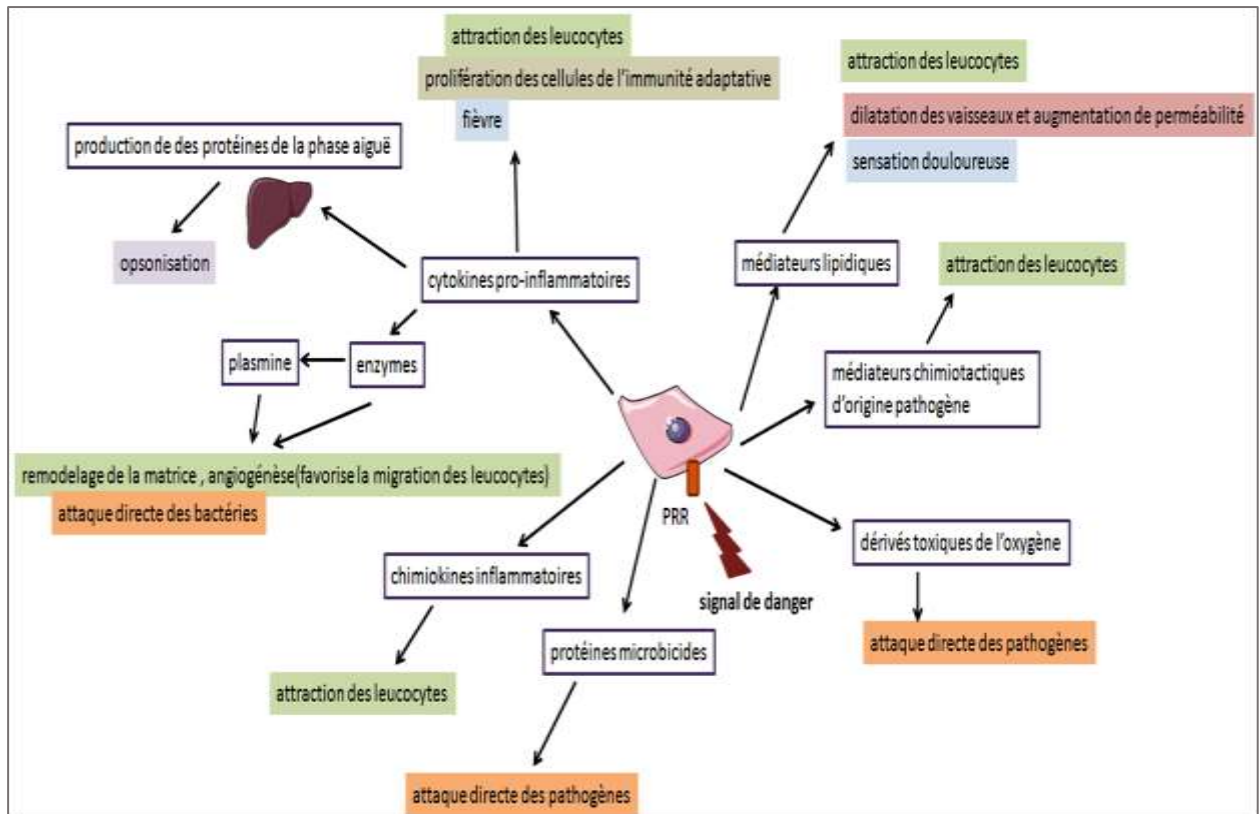


Figure 14: Les médiateurs de l'inflammation (Site.4).

II.3.4.2. Les neuropeptides:

De nombreux neuropeptides sont impliqués de la régulation de la réaction inflammatoire ; la principale impliquée dans ce processus est la substance P et dont les principaux effets au cours de la réaction inflammatoire sont :

- ☞ Diminution du tonus vasculaire.
- ☞ Augmente la perméabilité vasculaire.
- ☞ Stimule la production de monoxyde d'Azote par les cellules endothéliales.
- ☞ Stimule le chimiotactisme des neutrophiles.
- ☞ Stimule la production de prostaglandines par les macrophages.
- ☞ Augmente la synthèse d'immunoglobulines par les cellules B.
- ☞ Induit la dégranulation des mastocytes et la libération d'histamine.
- ☞ Stimule la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (IL10, IL6, $TNF\alpha$) par les macrophages et les mastocytes (Nisslon & Von Euler, 1985).

II.3.4.3. Les Médiateurs lipidiques:

Les prostanoïdes, les leucotriènes et le PAF résultent de la transformation enzymatique de l'acide arachidonique (AA) c'est l'un des acides gras qui compose la couche phospholipidique de la plus part des membranes cellulaires (**Hosford & Broquet, 1990**).

II.3.4.3.1. PAF:

stimule l'agrégation plaquettaire ; augmente la perméabilité vasculaire et active les leucocytes (**Fig.14**) (**Hosford & Broquet, 1990**).

II.3.4.3.2. Les Leucotriènes:

sont des médiateurs importants de l'allergie et des réactions inflammatoires et participent à la formation de l'œdème, possèdent des propriétés chimiotactiques pour les éosinophiles et les neutrophiles (**Fig.14**) (**Van Der Power et al., 1995**).

II.3.4.3.3. Les Prostanoïdes:

dont les prostaglandines et la prostacycline sont des vasodilatateurs puissants, contribuent aussi à la formation de l'œdème, la PGE2 inhibe la synthèse de cytokines activatrices des lymphocytes (IL2, IL12, $\text{INF}\gamma$...ect) ce qui lui confère des propriétés immunosuppressives (**Fig.14**) (**Stantais et al., 1998**).

II.3.4.4. Les fractions du complément:

La cascade du complément est formée d'un ensemble complexe de protéines dont beaucoup sont des protéases. Les principales activités biologiques du système du complément sont l'opsonisation ou le complément facilite la phagocytose et la lyse des micro-organismes pathogènes mais aussi l'activation des cellules de l'inflammation (**Jagels et al., 2000**).

La C3a et C5a interviennent à plusieurs niveaux dans le développement de la réaction inflammatoire :

- ☞ Ils augmentent la perméabilité vasculaire par leur action sur les muscles lisses et sur les mastocytes.
- ☞ Ils stimulent le chimiotactisme des neutrophiles.
- ☞ Ils stimulent la production de leucotriènes par les neutrophiles.
- ☞ Ils provoquent la dégranulation des mastocytes et la libération d'histamine.
- ☞ Ils provoquent la contraction des muscles lisses (**Jagels et al., 2000**).

II.3.4.5. Les formes activées de l'Oxygène et de l'Azote (FAO):

La participation des FAO dans le développement de la réaction inflammatoire ne fait plus aucun doute, il est important de garder à l'esprit que la demi vie de ces agents est très courte (10 sec) et que la plus part de leurs actions s'exercent dans l'environnement immédiat de la cellule productrice.

La production de formes activées de l'oxygène est stimulé par des lipopolysaccharides (endotoxines), des leucotriènes, des cytokines (TNF α , IL1B, IL8, IL12), le C5a, les immunoglobulines G, mais les leucocytes neutrophiles et éosinophiles ainsi que les macrophages sont les principales sources de FAO (**Deby-Dupont & Lamy, 1995**).

Les propriétés biologiques du monoxyde d'Azote (NO) identifié comme étant « Endothélial Derived Relaxing Factor » un puissant vasodilatateur (**Clancy et al., 1992**).

Dans le cadre de la réaction inflammatoire les effets des FAO peuvent être pro ou anti-inflammatoire selon le lieu de leur production (**Fig.14**).

II.3.4.6. Les protéines de la phase aigüe:

Produite par les hépatocytes (cellules du foie) au moment de la phase aigüe de l'inflammation ; **CRP** (C reactive protein) et **SAP** (serum Amyloid-P) toutes les deux puissantes opsonines favorisant la phagocytose des pathogènes par les macrophages (**Fig.14**) (**Site.4**).

La CRP est produite rapidement en réponse à l'IL6 et son dosage dans le sérum est utilisé en clinique pour diagnostiquer une inflammation (**Site.4**).

II.3.4.7. L'histamine:

L'histamine est une amine vasoactive stockée dans les granules des mastocytes et des basophiles. Les mastocytes activés par la reconnaissance de DAMP ou de PAMP ou par les anaphylatoxines C3a et C5a, libèrent l'histamine stockée dans leurs granules dans le milieu extracellulaire (**Site.4**).

L'histamine augmente la perméabilité vasculaire et permet la contraction des muscles lisses localement. Elle agit aussi au niveau de système nerveux et provoque la sensation de douleur (**Site.4**).

II.4. le stress oxydant:

II.4.1. Définition:

Le stress oxydant est l'incapacité de l'organisme de se défendre contre les espèces réactives de l'oxygène en raison de la perturbation de l'équilibre endogène entre ces derniers et les agents oxydants. Ce déséquilibre conduit potentiellement à des dégâts structuraux et fonctionnels (Bensakhria, 2018).

II.4.2. Les Radicaux libres:

Sont des espèces chimiques oxygénées très réactives du fait de la présence d'électrons de valence non appariés. Dans au moins 4 % des cas l'oxygène sera réduit par étapes monovalentes, aboutissant à la production accrue d'ERO qui sont des intermédiaires réactifs (Fig.15):

- ☞ Le radical superoxyde $O_2^{\cdot-}$,
- ☞ Le radical hydroxyle $OH^{\cdot}$,
- ☞ Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 ,
- ☞ L'acide hypochloreux $HClO$ (Berger, 2003).

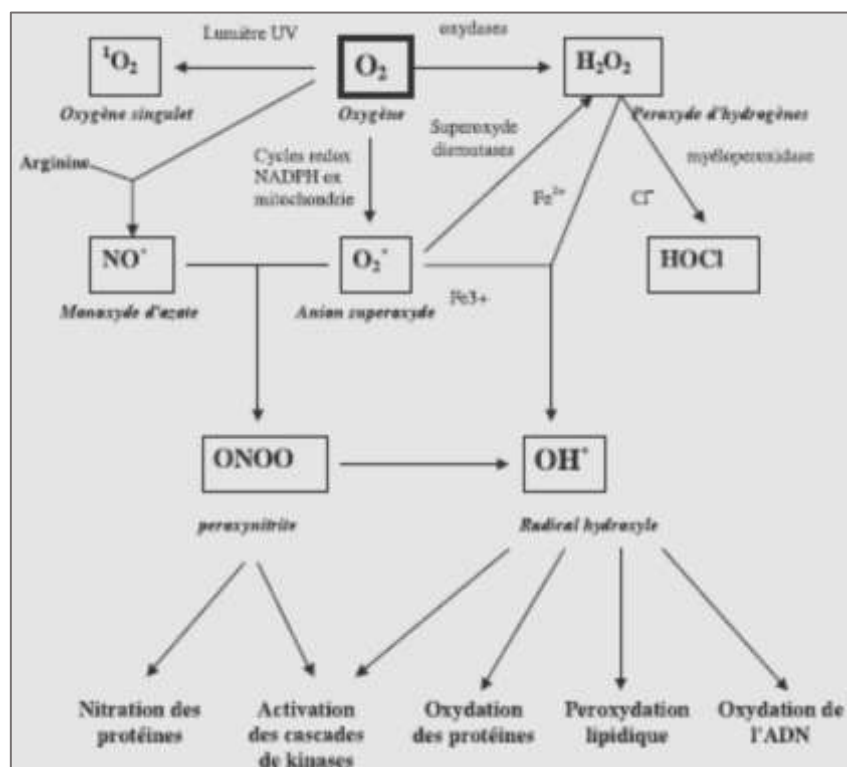


Figure 15: Les radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie (Favier, 2003).

II.4.3. Origines du stress oxydant:

Le stress oxydant est un état de déséquilibre entre la production d'espèces réactives (radicaux libres) de l'oxygène (RLO) et le système antioxydant endogène ; ces derniers sont des entités chimiques très instables et réactionnelles suite à la présence d'un électron libre dans leur structure ; ce qui va conduire au processus du vieillissement cellulaire, un stress oxydant peut être dû à une surproduction de RLO ou à une diminution de l'activité antioxydante .

Il peut y avoir multiples origines au stress oxydant (**Fig.16**):

- ☞ Intoxication par les métaux lourds.
- ☞ Médicaments, pesticides, solvants industriels.
- ☞ Irradiations (UV, radiations ionisantes...).
- ☞ Infections virales et bactériennes.
- ☞ Phénomènes d'ischémies /reperfusions (thromboses, exercice).
- ☞ Carences nutritionnelles (Vitamines, oligo-éléments).
- ☞ Anomalies génétiques (mauvais codage pour une protéine) (**Fig 16**) (**Defraigne & Pincemail, 2008**).

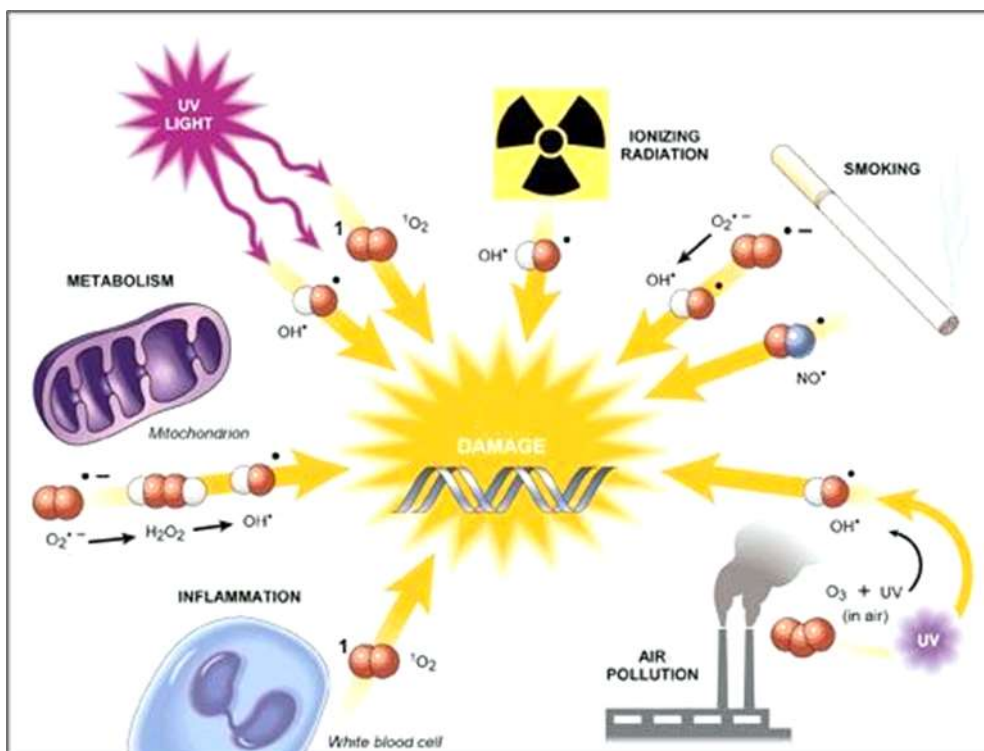


Figure 16 : les sources des radicaux libres (Oumouna, 2020).

II.4.4. Conséquences du stress oxydant:

Les premières victimes de cette agression radicalaire sont:

II.4.4.1. Oxydation des lipides:

Ou bien la peroxydation lipidique est l'ensemble des phénomènes d'oxydation non enzymatique (dégradation) non spécifiques des lipides. Ce mécanisme cible les constituants membranaires, principalement les acides gras polyinsaturés, les lipides circulants (lipoprotéines), et le cholestérol non estérifié (libre).

Les conséquences de la peroxydation lipidiques proviennent de l'action conjuguée des métabolites primaires et secondaires:

- ☞ Une atteinte de l'intégrité des structures membranaires.
- ☞ Dysfonctionnements cellulaires.
- ☞ Modification de la structure des lipoprotéines.
- ☞ Amplification des dommages cellulaires (surtout par les métabolites secondaires) **(Bensakhria, 2018).**

II.4.4.2. Oxydation des protéines:

Les radicaux libres oxydent les protéines en s'attaquant aux groupes latéraux d'acides aminés indispensables au fonctionnement de notre organisme. Ils endommagent ainsi leur fonction protéinale, et participent à leur dénaturation structurale et fonctionnelle **(Bejat, 2016).**

Ceci aura comme conséquence des troubles enzymatiques, un déficit au niveau des neurotransmetteurs, altération de capacités de défense immunologique **(Bejat, 2016).**

II.4.4.3. Oxydation de l'ADN:

Les ERO peuvent interagir avec la guanine, une base constitutive de l'ADN, l'oxydée et la transformer en un dérivé qui au lieu de s'apparier avec la cytosine, va le faire avec l'adénine par exemple. Ceci induira des mutations génétiques, des cassures.

Ces dénaturations peuvent avoir de graves conséquences sur la réplication du génome et l'altération du message génétique et favoriser ainsi le lit de la cancérogénèse **(Bensakhria, 2018).**

Parce que toutes les études convergent sur le fait que le stress oxydatif est un facteur prédictif dans la genèse, l'évolution et l'aggravation d'un nombre incalculable de pathologies.

De très nombreuses enquêtes épidémiologiques montrent très clairement que le maintien d'un statut redox satisfaisant permettrait de diminuer l'incidence d'un très grand nombre de ces pathologies (Bejat, 2016).

II.4.5. Les antioxydants:

Les antioxydants sont définis comme toute substance qui, présente à faible concentration par rapport au substrat oxydable, est capable de ralentir ou inhiber l'oxydation de ce dernier (Bensakhria, 2018). Les antioxydants peuvent être classés en deux catégories :

II.4.5.1. Les antioxydants enzymatiques:

C'est des enzymes antioxydantes endogènes directement synthétisées par l'organisme (Bensakhria, 2018).

II. 4.5.1.1. La superoxyde dismutase (SOD):

Enzyme clé des défenses naturelles contre les radicaux libres la SOD inactive l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) en le transformant en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Celui-ci est ensuite rapidement transformé par la catalase et la Gpx en Oxygène (O_2) et en molécules d'eau (H_2O)

Les superoxydes dismutases (SOD) sont des métalloprotéines (Zn, Cu, Mn) responsables de la dismutation spontanée du radical superoxyde en peroxyde d'hydrogène (Bensakhria, 2018).

II.4.5.1.2. La catalase:

C'est une enzyme qui catalyse la transformation du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 (eau oxygénée) en molécules stables et inoffensives : l'eau (H_2O) et le dioxygène (O_2). Elle permet de protéger l'organisme de l'action oxydante et néfaste du peroxyde d'hydrogène (Bensakhria, 2018).

II.4.5.1.3. Glutathion peroxydase (GPx):

La glutathion peroxydase est une séléno-enzyme qui complète l'action de la SOD, dérivant le flux de radicaux superoxydes vers la formation de molécules d'eau en utilisant le glutathion comme donneur d'hydrogène (GSH) et du sélénium comme coenzyme.

Rôle majeur dans la neutralisation des peroxydes lipidiques issus de l'oxydation des acides gras. Sa synthèse est rénale et hépatique d'où l'intérêt de la supplémentation en sélénium en cas d'insuffisance rénale chronique (IRC) (**Fig 17**) (**Bensakhria, 2018**).

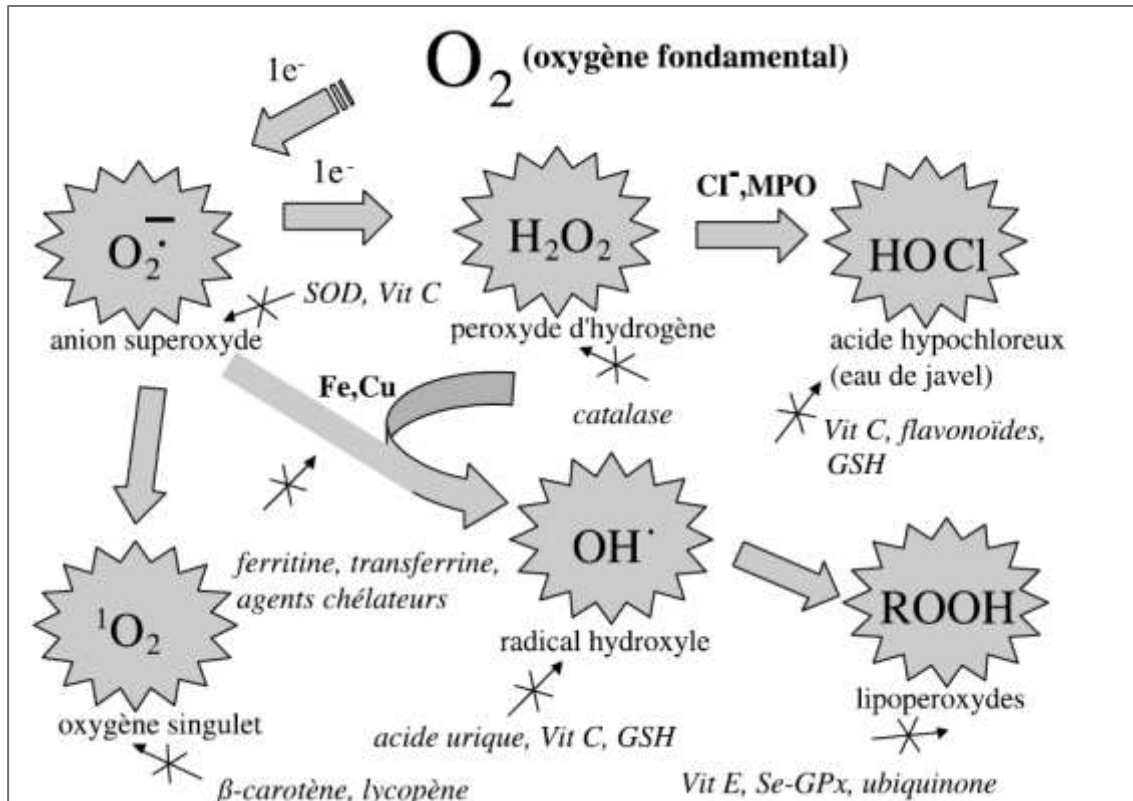


Figure 17: Régulation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) par les systèmes de défenses antioxydantes (**Pincemail & Defraigne, 2002**).

II.4.5.2. Les antioxydants non enzymatiques d'origine exogène:

Ce sont des molécules anti radicalaires « scavengers », qui piègent les radicaux libres et parmi lesquelles on retrouve:

II.4.5.2.1. La vitamine A:

β carotène : précurseur de la vitamine A, l'effet bénéfique de cette vitamine ne survient qu'à des doses physiologiques ou alimentaires alors qu'il est plutôt délétère à des doses pharmacologiques (**Halleng et al., 2007**).

II.4.5.2.2. La vitamine E:

Sous forme d' α -tocophérol (la plus active et la plus absorbée), antioxydant majeur des structures lipidiques, il possède aussi une autre action, la neutralisation de l' O_2 ; elle interrompt aussi le processus de la peroxydation lipidique (**Halleng et al.,2007**).

II.4.5.2.3. La vitamine C:

Acide ascorbique, c'est un agent réducteur et chélateur sous forme d'acide déhydro-L-ascorbique (DHA), il réagit directement sur les radicaux libres et élimine l' H_2O_2 (**Bensakhria, 2018**).

II.4.5.2.4. Les minéraux et Oligo éléments:

Sélénium, cuivre, zinc, manganèse (**Bejat, 2016**).

II.4.5.2.5. Protéines transporteuses:

Par séquestration des métaux impliqués dans la génération des ERO ; par exemple la transferrine et le Fer. Cette dernière classe d'antioxydants nous intéresse particulièrement puisque nous savons qu'il est possible actuellement de renforcer les défenses de l'organisme en augmentant les apports exogènes de ces différentes molécules (**Bejat, 2016**).

II.4.5.2.6. Les polyphénols:

Sont des métabolites secondaires des plantes aromatiques et sont largement répandues dans la règne végétal. L'effet protecteur des polyphénols semble être dû à leur large éventail d'actions biologiques, tels que le piégeage des RL, la chélation des métaux et les capacités de modulation d'enzymes, ainsi que leurs effets sur les voies de signalisation cellulaire et sur l'expression des gènes (**Bejat, 2016**).

II.4.6. Le Stress oxydant et le cancer:

En oncologie, l'ambivalence de l'action des ERO est reconnue et capitale. Plusieurs études ont permis de mettre en évidence le rôle majeur d' H_2O_2 dans la prolifération des cellules normales et tumorales.

Dans les cellules normales, un stress oxydant modéré est associé à une augmentation de la prolifération cellulaire via l'activation de kinases, l'inhibition de phosphatases cellulaires

et/ou des lésions de l'ADN favorisant un processus de carcinogenèse. Ce phénomène tend à être constitutif dans les cellules tumorales dont la production basale d'ERO est significativement plus élevée que celle des cellules normales.

Dans les cellules tumorales, la surproduction d'ERO est en partie due à des modifications métaboliques (effet Warburg) et à la diminution de défenses antioxydantes. Les cellules tumorales sont plus sensibles que les cellules normales à une augmentation des ERO dont la concentration y dépasse plus vite un seuil létal (**Batteux et al., 2014**).

Les mécanismes oxydatifs ont été reconnus pour avoir un rôle important à jouer dans les principales étapes de la carcinogenèse, soit l'initiation, la promotion et la progression du cancer.

Puisque le risque de développer un cancer est associé à l'accumulation de dommages oxydatifs à l'ADN, ces derniers ont reçu une attention croissante au cours des dernières années. C'est le cas, entre autres, du 8-hydroxy-2'désoxyguanosine (8-OHdG), une forme majeure de dommage oxydatif à l'ADN~ reconnu pour être grandement impliqué dans la carcinogenèse de par sa capacité à induire une mutation, plus précisément une substitution des bases azotées complémentaires G-C (guanine-cytosine) par les bases azotées T-A (thymine-adénine) (**Halleng et al., 2007**).

Le radical hydroxyle, pour sa part, peut induire de nombreuses lésions aux bases azotées et certaines molécules d'ADN modifiées qui en découlent ont un pouvoir mutagène. Une mutation de l'ADN est considérée comme étant une étape cruciale dans le développement d'un cancer (**Dalle-Done et al., 2006**).

Des niveaux élevés de mutations dues à l'oxydation ayant été observés dans de nombreuses tumeurs, il devient très plausible d'affirmer que les dommages oxydatifs soient fortement impliqués dans l'étiologie du cancer (**Dalle-Done et al., 2006**).

De plus, il existe une relation positive entre les dommages oxydatifs à l'ADN et le risque de développer un cancer au cours de la vie. Un facteur important à considérer dans le développement du cancer est celui de la mutation du gène suppresseur de tumeur p53, un facteur de transcription dont le rôle est de stopper la division cellulaire.

Des mutations du gène p53 se retrouvent dans 50% des lésions cancéreuses et ce sont les dommages oxydatifs qui sont responsables de certaines substitutions (cytosine en thymine et guanine en adénine) fréquemment retrouvées dans ce gène muté (**Loft et al., 2008**).

Bien que les mutations représentent une conséquence majeure des dommages oxydatifs à l'ADN, elles ne sont pas les seules. En effet, ces mêmes dommages ont la capacité d'altérer l'expression génique par l'entremise de dommages aux séquences promotrices, de modifier

les patrons de méthylation de l'ADN, d'accélérer le raccourcissement des télomères et d'accroître l'instabilité des microsatellites, toutes des caractéristiques typiques des cellules cancéreuses.

Il a été proposé que ces modifications, y compris les dommages oxydatifs, soient utilisées comme marqueurs de risque de cancer (**Loft et al., 2008**).

Matériel Et Méthodes

III. Matériel et méthode:

Notre travail, collecte des informations épidémiologiques et prélèvements sanguins, a été réalisé au sein du centre anti cancéreux de la wilaya d'El Oued.

Il était prévu de faire le même travail au sein du CAC de la wilaya de Batna , mais vu les obstacles retrouvés on s'est contenté de le faire au CAC El Oued seulement durant la période du 28/03/2021 au 24/05/2021.

- ☞ La première étape, collecte des données épidémiologiques, a été réalisé auprès du service Archive (Archive non électronique).
- ☞ La deuxième étape, collecte des prélèvements sanguins des malades atteints du CHC a été réalisé au niveau de l'hôpital du jour, service Oncologie, d'où nous avons prélevé le sang de deux malades atteints de CHC avant leur séances de chimiothérapie et ceci après avoir eu l'accord des oncologues traitants.
- ☞ La troisième étape, dosage des biomarqueurs : CRP et MDA.

III.1. Population cible:

L'étude réalisée est rétrospective, elle est faite sur des patients confirmés atteints de CHC au Centre anti cancéreux de la wilaya d'El-Oued durant l'année 2020 ainsi que le premier trimestre de l'année en cours (2021). Le nombre de patients est de 7 dont 5 sont de sexe féminin, âgés de 44 à 76 ans . L'étiologie alcoolique est totalement absente.

- ☞ Critères d'inclusion : Nous n'avons inclus dans notre travail que les cas de CHC retenus avec certitude
- ☞ Critères d'exclusion : Les autres types de tumeurs primitives du foie et les métastases.

En ce qui concerne les témoins, ils sont tous indemnes de toutes pathologies du foie et n'ayant eu aucun type de cancer.

Des prélèvements sanguins ont été réalisés chez les cas (n=2) et les témoins (n=2) puis conditionnés et congelés à -30 °C (Congélateur du laboratoire 5 au niveau du département Biologie) pour faire les dosages de la CRP et le MDA.

Chez les malades atteints de CHC, le prélèvement biologique a été fait avant les traitements spécifiques du cancer.

III.2. Archives non électroniques dans les dossiers médicaux du service d'oncologie (CAC El Oued):

Les sources de données auxquelles on a eu accès étaient :

- ☞ Les registres d'hospitalisation.
- ☞ Les dossiers médicaux du service oncologie et service de la chimiothérapie.
- ☞ Le système informatique.

III.3. Analyse biologiques:

III.3.1. Prélèvements sanguins:

Les prélèvements sanguins (5 ml) sont réalisés le matin, sur la veine du pli du coude, sur tubes avec anticoagulant (EDTA ou héparine). Tous ces tubes sont étiquetés et répertoriés de manière précise. Le sang prélevé est ensuite centrifugé à 4000 tours pendant 5 minutes à température ambiante puis utilisé le jour même (cas des prélèvements témoins) ou conservé au congélateur. Le sérum (3 ml) obtenu de chaque patient après centrifugation est réparti dans deux tubes d'Ependorff de 1.5 ml.

Le prélèvement du sang des malades, la centrifugation et la conservation ont été réalisés au niveau du laboratoire du CAC tandis que l'opération des cas témoins a été réalisée au niveau du laboratoire 12 de la faculté de la biologie (Université El Oued).

III.3.2. Dosage des paramètres biologiques:

III.3.2.1. Marqueur du stress oxydatif (MDA):

Le MDA représente le marqueur le plus utilisé, encore appelé TBARS(substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique). C'est l'un des produits de la dégradation oxydative des acides gras polyinsaturés, témoin de lipoperoxydation (**Fiacre et al., 2015**).

Pour le dosage du MDA , nous avons utilisé la technique de **Lefevre et al (1998)**. Après avoir décongeler les prélèvements sanguins, nous avons pris 2,5 ml du TCA à 20% dilué dans une solution d'HCl à 0,6 mol/l + 0.5 du plasma dans un tube à essai, nous avons mis ces tubes à essai sur un vortex pour les homogénéiser et on ajoute après 2,5 ml du TBA à 0,67 % dilué dans une solution de NaOH à 10% et on mélange par le vortex.

Ensuite le mélange est chauffé dans un bain Marie à 100°C pendant 20 minutes après on le refroidi et on ajoute un volume de 4 ml de n-butanol.

Après une centrifugation de 20 minutes à 3000 tours / minute, la densité optique est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 530 nm. L'activité du MDA est exprimée en $\mu\text{M/ml}$ du plasma.

III.3.2.2. Marqueur de l'inflammation CRP:

La protéine C réactive est une protéine de l'inflammation synthétisée par le foie, migrant en position alpha 2 à l'électrophorèse. Sa concentration sérique s'élève rapidement (300 à 1000 fois) et précocement (12 heures), en rapport seulement avec un processus inflammatoire. Le dosage est utile pour déceler et évaluer les troubles inflammatoires, les lésions tissulaires et les infections. Sa concentration sérique décroît rapidement lors de l'arrêt de ce processus (**Fiacre et al., 2015**).

Pour le dosage de la CRP, le plasma sanguin congelé des malades et des témoins est conditionné dans de la glace vers le laboratoire d'analyses médicales El Madjed (Route Echott, El Oued).

La technique utilisée par le laboratoire est immunocolorimétrique sur VitrosXT3400.

III.4. Limites de l'étude:

Comme tous les travaux expérimentaux, au cours de la présente étude, nous avons rencontré des difficultés qui nous ont limitées de faire un travail complet concernant la partie épidémiologique et le dosage des paramètres biologiques, nous en racontons :

La désorganisation de l'archive non électronique et la non fiabilité des informations numérisées concernant le nombre des cas de chaque type de maladie.

Le manque de pièces essentielles dans les dossiers des malades qui ont terminé leurs séances de chimiothérapie ou qui sont décédés.

La présence de dossiers vides. (cas des malades transférés à d'autres hôpitaux)

Le manque d'informations cliniques et historiques dans la plupart des dossiers en plus de l'épidémie du Covid-19 qui a limitée les visites au CAC...etc.

III.5. Etude statistique:

Les résultats sont donnés sous forme de moyennes et écart-types.

Résultats et Discussions

IV. Résultats et Discussions:

IV.1. Epidémiologie:

L'étude épidémiologique rétrospective a été réalisée au CAC d'El-Oued sur 7 patients confirmés atteints de CHC. À partir de ces patients, nous avons déterminé la répartition des personnes atteints en fonction des facteurs suivants :

IV.1.1.1. Age:

L'âge des malades de CHC au cours de la période de notre étude va de 44 à 76 ans avec une moyenne de 60 ans (**Fig.18**).

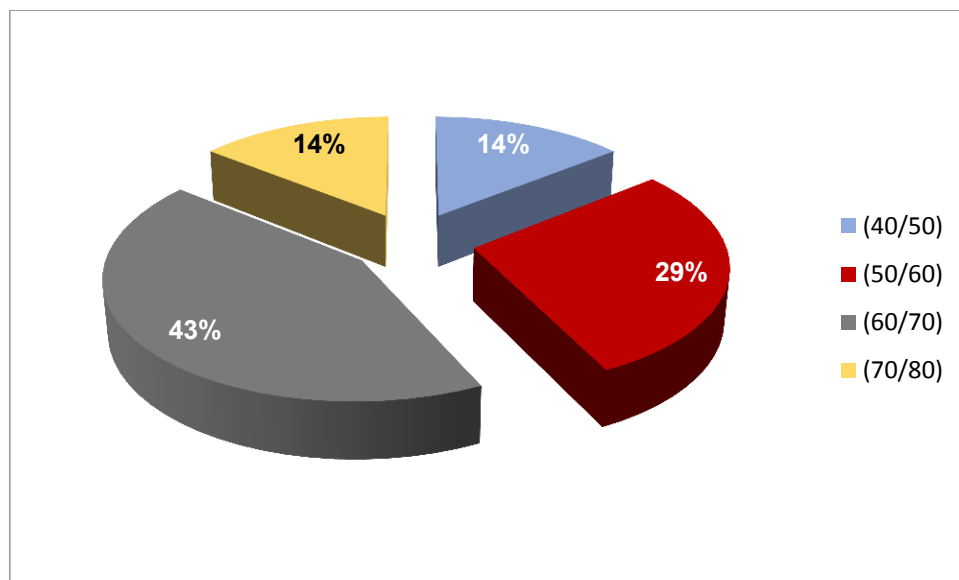


Figure 18: Répartition des malades atteints de CHC selon l'âge.

La classe d'âge la plus représentée était celle des 60 – 70 ans ce qui rejoint selon la littérature l'âge des zones où l'incidence est faible (**Ait Taleb & Krati, 2009**).

L'âge est un facteur de risque car l'évolution des différentes hépatopathies vers la cirrhose et le CHC ainsi que leur expression clinique se manifestent dans cette tranche d'âge selon la majorité des études servant d'appui dans notre travail. Cela n'empêche pas la survenue du CHC dans les tranches d'âge plus jeunes (**Baghrich, 2011**). Ces résultats sont en accord avec l'étude **Chikhi et al ., (2018)** qui constatent que l'âge moyen varie entre 60 et 70 ans.

IV.1.1.2. Sexe:

Dans cette étude la répartition selon le sexe des 7 malades atteints de CHC, durant l'année 2020 et le premier trimestre de l'année 2021, montre que la majorité des cas sont des femmes soit 71 % avec un sex-ratio de 0.4 pourtant le CHC (**Fig.19**), dans la littérature, à l'échelle mondiale est réputé toucher les hommes plus que les femmes.

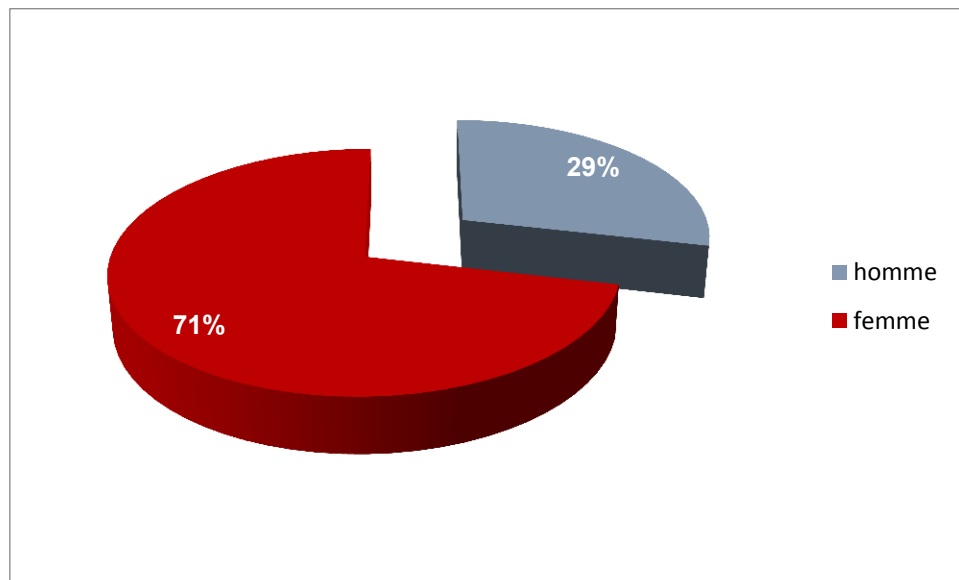


Figure 19: Répartition du CHC selon le sexe.

Cette contradiction nous a menées à faire une petite enquête dans l'archive non électronique ainsi que les statistiques numérisées au niveau du CAC d'El Oued où nous avons trouvé que la période de notre étude était exceptionnelle et qu'il y avait une prédominance masculine d'atteinte de CHC depuis l'an 2016 ce qui concorde avec la littérature (**McGlynn & London, 2005**).

IV.1.1.3. Antécédents:

Les antécédents d'hépatite virale B ont été retrouvés chez 3 patients, dont 2 sont aussi cirrhotiques. Une patiente avec cirrhose seulement (**Fig.20**).

Nos résultats liés à la cirrhose et aux hépatites B sont en accord avec l'étude faite par **Ait Taleb & Krati (2009)** qui disent que 90% de CHC surviennent sur foie cirrhotique et que les principaux facteurs de risques sont une HVB (responsable de 80% des cas de cirrhose dans le monde).

Une patiente cancéreuse était diabétique connue et suivie, l'association diabète-cirrhose et donc à plus long terme CHC est très fréquente. L'hyperinsulinémie centrale associée à l'insulino-résistance est le principale facteur responsable de la cirrhose (**Baghriche, 2011**).

Les patients avec foie sain sont au nombre de 2 ce qui est exceptionnel selon (**Trinchet et al.,2011**).

L'une des deux était enceinte et la découverte de sa maladie était fortuite en faisant un suivi de grossesse. La notion de consommation d'alcool était totalement absente prenant en considération l'aspect conservateur de la région.

Les résultats de la répartition des malades atteints de CHC selon leurs antécédents et selon l'état du foie sont montrés dans la figure 20 et la figure 21.

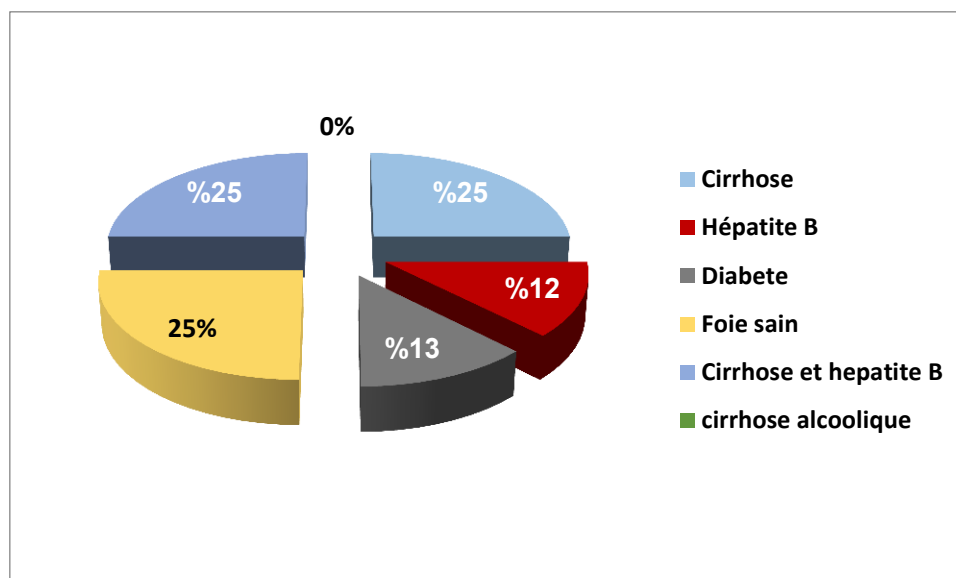


Figure 20 : Antécédents des malades atteints de CHC.

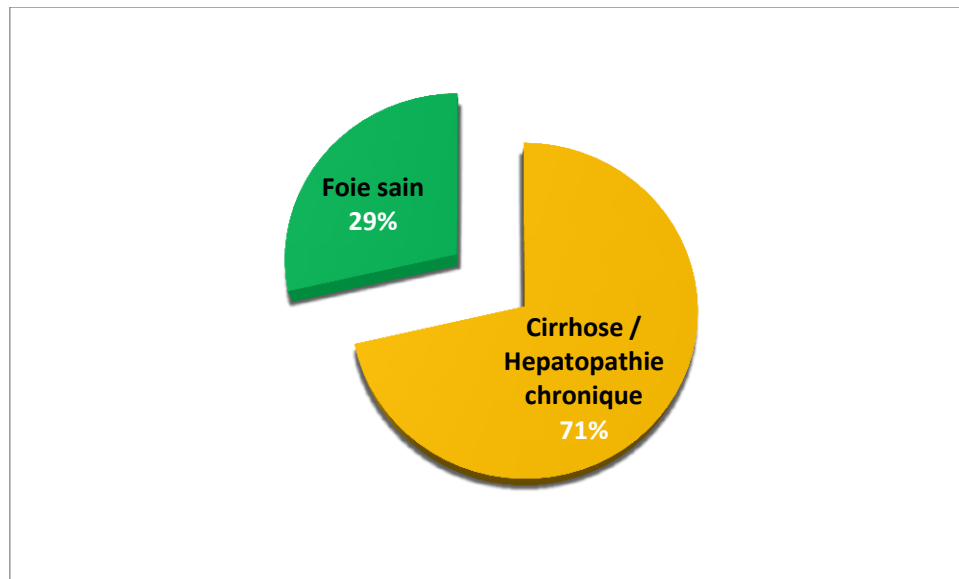


Figure 21 : Répartition des malades selon l'état du foie.

IV.2. Paramètres biologiques:

IV.2.1. Marqueur tumoral AFP:

Alpha foetoprotéine est une protéine synthétisée essentiellement par le foie et le sac vitellin chez le fœtus, disparaissant normalement dans les semaines suivant la naissance. La valeur de référence dans le sérum est < 10 ng/ml.

C'est le marqueur de choix dans le dépistage précoce, le diagnostic, le pronostic et le dépistage des récurrences du CHC (Fiacre et al., 2015).

Le tableau ci-dessus montre les valeurs de cette protéine dans le sérum de 4 malades de la population étudiée. Le taux d'AFP des deux malades restants n'est pas mentionné dans leurs dossiers.

Tableau 1: Le taux d'AFP.

Taux AFP	Nombre de cas /4	Pourcentage
< 20 ng/ml	1	25 %
20-199 ng/ml	1	25%
> 1000 ng/ml	2	50%

Le taux AFP était élevé (≥ 200 ng/ml) dans le 3/4 des cas.

IV.2.2. CRP:

La CRP était remarquablement élevée ($15,5 \pm 12,72$ mg/L) par rapport aux témoins (5 ± 0 mg/L), ce qui traduit la présence d'un état inflammatoire en cours (**Fig.22; Tab.2**).

Tableau 2: Les résultats biochimiques du statut de l'inflammation et oxydant.

	T	CHC
CRP	5 ± 0 mg/L	$15,5 \pm 12,72$ mg/L
MDA	$1,71 \pm 0,64$ μ M/ml	$8,46 \pm 4,24$ μ M/ml

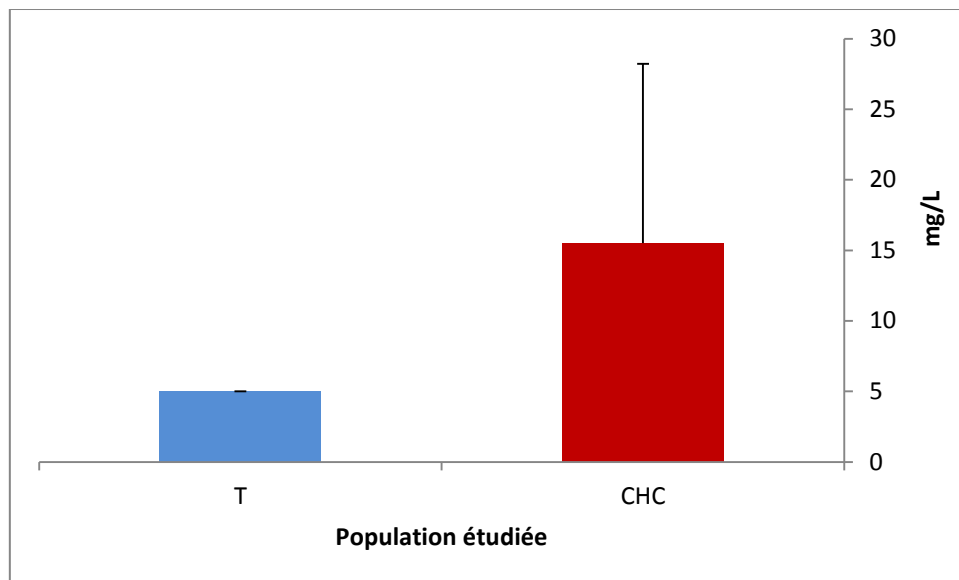


Figure 22: Taux CRP chez les populations étudiées T et CHC.

IV.2.3. MDA:

Le taux du MDA dans le plasma des patients CHC était élevé ($8,46 \pm 4,24$ μ M/ml) par rapport aux témoins ($1,71 \pm 0,64$ μ M/ml) (**Fig.23; Tab.2**). Les taux élevés du MDA signent donc un stress oxydant portant notamment sur l'oxydation des lipides (**Benmoussa, 2017**) marquant ainsi le déséquilibre dans le système oxydant/anti-oxydant; les travaux de **Savall (2020)** sur le statut redox des cellules tumorales hépatiques montre que ces tumeurs présentent une oxydation lipidique accrue indispensable à la tumorigénèse et au développement des CHC.

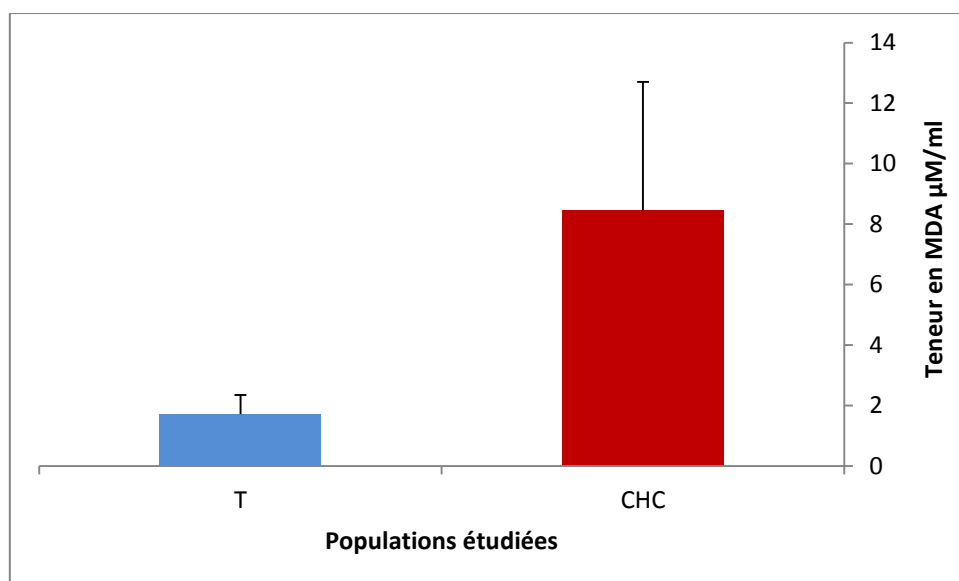


Figure 23: Teneur en MDA chez les populations étudiées T et CHC.

Conclusion et Perspectives

V. Conclusion et Perspectives:

Le CHC reste une affection grave dont l'incidence est en progression en Algérie. C'est une pathologie complexe associée à une hépatopathie plus au moins sévère rendant sa prise en charge thérapeutique difficile.

En effet c'est une tumeur maligne dont l'incidence est en pleine expansion et pour laquelle la mortalité reste encore élevée malgré les progrès thérapeutiques réalisés sur le plan curatif ou palliatif, du fait du diagnostic à un stade avancé du CHC. Ce qui fait dire sans doute que l'avenir du traitement du CHC repose surtout sur le dépistage précoce.

Le but de ce travail était d'explorer l'impact du statut oxydant et le statut inflammatoire sur la pathologie cancéreuse du foie.

Nos résultats montrent des perturbations de la peroxydation lipidique exprimées par le taux élevé du MDA chez les patients atteints de CHC, donc les résultats obtenus supportent un déséquilibre évident portant notamment sur l'oxydation des lipides ceci est bien représentée par le dosage du MDA marquant ainsi le déséquilibre dans le système oxydant/antioxydant.

En ce qui concerne la CRP son taux sérique était remarquablement élevé par rapport aux témoins ce qui traduit un processus inflammatoire en cours confirmé également par les résultats obtenus au cours de notre travail.

D'après les résultats donnés certaines perspectives sont à entrevoir :

- ☞ Elargir les échantillons de la recherche épidémiologique sur d'autre centre anti cancer sur le territoire national : vu le nombre limité des patients au niveau du CAC d'El Oued et la désorganisation de l'archive non électronique et la non fiabilité des informations numérisés concernant le nombre de cas et les détails sur les patients ; en plus de l'épidémie du Covid-19 qui a limité les visites à d'autres centres anti cancer.
- ☞ L'évaluation d'autres biomarqueurs du stress oxydant (8-dihydroxyguanine, protéines carbonylés) et de l'inflammation (MMP...).

Références

Bibliographiques

VI. Références bibliographiques:

Ait Taleb.N. & Krati.K. (2009). Carcinome hépatocellulaire: approche épidémiologique et prise en charge. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Marrakech, Maroc, p: 1-4.

Baggioni. M. (1998). Chemokines and Leukocyte traffic. *Nature*; 392:565-588.

Baghriche .I. (2011). Etude anatomopathologique des cirrhose. Mémoire de Magister. Département de Biologie Animal, Faculté Sciences de la Nature et de la Vie, Université Mentouri Constantine, Constantine, Algérie. p: 20-36.

Bailly. M. (2014). Intérêt et valeur pronostique de la TEP-TDM au 1F-FDG dans le bilan pré-transplantation hépatique du carcinome hépatocellulaire. Revue de la littérature et étude locale au CHRU de tours. Thèse du Doctorat d'état. Faculté de médecine. Université du François. Tours. France.

Batteux. F., Cerles. O., Nicco C. (2014). Cancer, formes réactives de l'oxygène et neuropathies périphériques chimio-induites. *m/s*; 12(30): 1078-80.

Bejat. M. (2016). Le stress oxydant et le stress carbonyl., Société Algérienne de nutrition et de médecine orthomoléculaire. 24: 117-59.

Bellingan. G. (2000). Leukocytes : Friend or foe ? *intensive care med*; 26: S 111-8.

Béne. M.R., Faure. G., Genetet. B., kolop. F., Sakda. M.N., Perdriger. A., (2005). L'inflammation, Cahier de biologie medicale , 35: 142.

Benmoussa. L. (2017). Statut redox et profil alimentaire chez une population de femmes atteintes de cancer du sein. Etude cas témoins. Mémoire de Master. Département de Biologie, Faculté Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers, Université de Tlémcen, Tlémcen, Algérie. p:56.

Bensakhria. A. (2008). Chapitre 9: Le stress oxydant. p: 1-17.

Berger. M.M. (2003). «Oligoéléments : quoi de neuf ?». *Forum Med Suisse*; 3(31):720-26.

Bosch. F.X., Ribes. J., Diaz. M., Cleries. R. (2004). Primary liver cancer : worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*; 127: S5-S16.

Boukhatim L., (1986). Anatomie du foie. Faculté de médecine, Université d'Oran, Oran, Algérie, p: 1-6.

Brodeur. M.C. (2019). Étude du profil d'expression des cytochromes P450 dans le carcinome hépatocellulaire : à la recherche de nouveaux biomarqueurs. Mémoire fin Etude de

Maitre en Science en Biochimie. Faculté de médecine et des sciences de la santé. Université de Sherbrooke, Québec, Canada, p:92.

Bruix. J. & Sherman. M. (2005). Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* ; 42(5):1208–36.

Castaing. D. & Veilhan. L. A. (2008). Anatomie du foie et des voies biliaires. *Hépatologie*; 1-14.

Chikhi.Y., Cheraitia. S., Lounes.F., Ouldougam.R., Feraoun.S., Belal.N., Bendaoud.M. et al. Carcinomae hépatocellulaire: quelles particularités en Algérie? A Propos d'une série monoicentrique de 388 patients. IV journées internationales d'oncologie Médicales d'Oran 6, 7 et 8 Décembre 2018, Oran, Algérie.

Clancy. R.M., Leszczynska-piziak. J., Abranson. A.B. (1992). Nitric oxide an endothelial cell relaxation factor. *J Clin Invest*; 90:1116-1121.

Dalle-Done.I, Rossi.R., Colombo.R., Giustardini.D., Milzani.A. (2006). Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin. Chem*; 52: 601-23.

Defraigne. J.O. & Pincemail. J. (2008). Stress oxydant et antioxydant : Mythes et réalités. *Rev Med Liège*; 63 : 10-19.

Defraigne. J.O. & Pincemail. J. (2008). Stress oxydant et antioxydant : Mythes et réalités. *Rev Med Liège*; 63 : 10-19.

Desbois-Mouthon. C. (2011). De la stéatohépatite non alcoolique au carcinome hépatocellulaire : mécanismes physiopathologiques. *Médecine des maladies métaboliques*; 5(1):38-44.

Dinarello. C.A. (2000). Proinflammatory cytokines. *Chest*; 118:503-508.

Domart. A. & Bourneuf. J. (2002). Nouveau Larousse Médicale. Larousse, Paris, France.

Dufour. A.M., Browczyk-Michalowska. J., Alvarez. M., Truchetet. M.E., Modaresinsi. A., Brembilla. N.C., Chizzolini. C. (2020). IL-17 A Dissociates inflammation from fibrogenesis in systemic sclerosis. *Journal of investigative dermatology*; 140:103-112.

El-Serag. H.B. & Rudolph. L.K. (2007). Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology* ; 132(7): 2557-76.

Engler. P. (1988). Cytokine et anti-cytokine dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol*; 23: 156-168.

Engler. R. (1993). Protéines de la réaction inflammatoire. *Vétérinary Reserch, Bio Med Central* ; 24(4):337-343.

- Favier. A. (2003).** Le stress oxydant. *L'actualité chimique*; 108-115.
- Fiacre. A., Plouvier. E., Vincenot. A. (2015).** Examens de laboratoire. (3^{ème} Ed.), Maloine, Paris, France, pp: 241.
- Fitzmaurice. C. (2017).** The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990s to 2015 at the global, regional and national level. *JAMA. Oncol*; 3(12): 1683-91.
- Gonzalez-Amaro. R., Diaz-Gonzalez. F., Danchez-Madrid. F. (1998).** Adhésion molécules in inflammatory diseases. *Drugs*; 56: 977-88.
- Goossens. N., Koessler. T., Spahr. L. et Negro. F. (2018).** Carcinome hépatocellulaire : nouvelles recommandations de prise en charge. *Revue médicale suisse*; 14(616): 1508-11.
- Grigoletto. A. (2012).** Rôle de la Reptine dans le carcinome hépatocellulaire, thèse du Doctorat, Université de bordeaux2, France, pp:165.
- Guistardini. D. & Milzani. A. (2006).** Biomarkers of oxidative damage in humain disease. *Clin Chem* ;52:601-623.
- Guiu. B., Petit. J.M., Bonnetain. F., Ladoire. S., Guiu. S., Cercueil. J.-P., et al., (2010).** Visceral fat area is an independent predictive biomarker of outcome after first-line bevacizumab-based treatment in metastatic colorectal cancer. *Gut*; (59):341-47.
- Halleng. J., Pincemail. J., Defraigne. J.O., Charlier. C., et Chapelle. J.P. (2007).** Le stress oxydant. *Rev med liege*; 62(10): 628-38.
- Heath. R.B., Karpe. F., Milne. R.W., Burdge. G.C., Wootton .S.A. et al. (2007).** Dietary fatty acids make a rapid and substantial contribution to VLDL triacylglycerol in the fed state. *Am J Physio Endocrinol Metab*; 292: E732-9.
- Hosford. D. & Broquet. P. (1990).** The potentiel role of patelet activating factor in shock and ischemia. *J crit care*; 5:115-136.
- Jagels. M.A., Daffern. P.J., Hugli. T.E. (2000).** C3a and C5a enhance granulocyte adhesion to endothelial and epithelial cell monolayers: epithelial and endothelial priming is required for C3a induced eosinophil adhesion. *Immunopharmacology*; 46(3): 209-22.
- Ladoire S, Bonnetain F, Gauthier M, Zanetta S, Petit JM, Guiu S, et al., (2011).** Visceral fat area as a new independent predictive factor of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with antiangiogenic agents. *The oncologist*; 16(1):71–81.

- Lefèvere.G., Beljean-Leymarie.M., Beyerle.F. et al. (1998).** Evaluation de la peroxidation lipidique par le dosage des substances réagissant avec l'acide thiobarbituriques. *Biol. Clin*; 56(3): 305-19.
- Lencioni. R. & Llovet. J.M. (2010).** Modified recist (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver* ; 30(1): 52–60.
- Llovet. J.M., Ricci. S., Mazzaferro. V., Hilgard. P., Gane. E., Blanc. J.-F., et al. (2008).** Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med* ;359 (4):378–90.
- Lo Iacono. O., Venezia. G., Petta. S., Mineo. C., De Lisi. S., Di Marco. V., et al. (2007).** The impact of insulin resistance, serum adipocytokines and visceral obesity on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Aliment. Pharmacol Therapeutics*; 25(10):1181–91.
- Loft. S., Moller. P., Cooke. M.S., Rozalski. R., et Olinski R. (2008).** Antioxidant vitamins and cancer risk: is oxidative damage to DNA a relevant biomarker? *Europeqn Journql of Nutrition*;47(2):19-28.
- McGlynn.K.A. & London. W.T. (2005).** Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Practice and Research Clinical Gasrroenterology*; (19)1:3-23.
- Mongaret .C. & Sautou. V. (2016).** Chapitre 4: Cancérogenèse et maladie cancéreuse. *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie*. p:25-29.
- Mury. P. (2018).** Mécanismes et impact de l'activité physique et de la sédentarité sur les facteurs de risque biologiques de l'instabilité de plaque d'athérosclérose carotidienne. Thèse de Doctorat, Université Claude Bernard Lyon1, Lyon, France, p:32.
- Nilsson.J, VonEurler. A.M., Dalsgaard. C.J. (1985).** Stimulation of connective cell growth by substance P and substance K. *Nature*; 315: 61-63.
- Ntagirabiri. R., Munezero. B., Kaze. H ., Nadirahisha. E., Manirakiza. S., (2015).** Incidence du Carcinome Hépatocellulaire lors de l'infection chronique par le virus de l'Hépatite B. *Pan Afr Med J*; 20(167): 1-5.
- Okhi. T., Tateishi. R., Shiina. S., Goto. E., Sato. T., Nakagawa. H., et al., (2009).** Visceral fat accumulation is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment in patients with suspected NASH. *Gut*; 58(6):839–844.
- Oumouna. M. (2020).** Université Yahia Farès-Médéa Faculté des Sciences et Technologies Département Génie des Procédés. Médéa. Algérie.

- Phelip J.M., Clavel. L., Rinaldi. L. (2013).** Les marqueurs sanguins tumoraux en cancérologie digestive. *Hépto-Gastro & Oncologie digestive*; 20(8): 641-648.
- Pincemail. J. & Dfraise.J.-O. (2002).** Mécanisme physiologique de la défense antioxydante. *Nutrition Clinique et Métabolisme*; 16(4): 233-39.
- Raymondjean. M. (2007).** Les mécanismes de l'inflammation périphérique, *Revue Fr des Lab*; 389: 21-28.
- Renéhan. A.G., Tyson. M., Egger. M., Heller. R.F., Zwahlen. M. (2008).** Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The lancet*; 371(9612):569–578.
- Rizk-El Zraiby, M. (2019).** Facteurs nutritionnels et métaboliques de la cancérogenèse hépatique: étude épidémiologique des facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire chez des patients atteint de cirrhose. Thèse du Doctorat en Science de la Santé-Epidémiologique. Université Bourgogne Franche-Comté, France, p: 7-10.
- Ruth. M. (2009).** Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin. Liver Dis*; 30:3–16.
- Ruth. M. (2009).** Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin. Liver Dis*; 30:3–16.
- Savall. M. (2020).** Etude de la réponse au stress oxydant de l'hépatocarcinome présentant une hyperactivation de la voie β -Caténine. Thèse du Doctorat, Université de Paris, Paris, France.
- Seigne. A.L. (2013).** Etude des facteurs pronostiques de survie dans le carcinome hépatocellulaire traité par sorafenib: impact de la surface de graisse viscérale. Thèse du Docteur en médecine, Faculté de Médecine de Nancy, Université de Lorraine, France. p: 99.
- Sherman. M. & Llovet. J.M. (2011).** Smoking, Hepatitis B virus infection, and development of hepatocellular carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 103:1642–43.
- Stantais. M.C., Callens. E., Djebbar. R. (1998).** Intérêt potentiel des anti leucotriènes dans le traitement de l'asthme et autres pathologies inflammatoires : à propos d'une nouvelle classe pharmacologique. *Rev Med intern*; 19: 98-107.
- Torre. L.A., Bray. F., Siegel. R.L., Ferlay. J., Lortet-Tieulent. J., Jemal. A.(2015).** Global cancer statistics. *CA. Cancer J. Clin*; 65: 87-108.
- Trinchet. J.-C. (2009).** Carcinome hépatocellulaire: une incidence croissante, une prise en charge «optimisée». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*; 33(89):830-39.

Trinchet.J.-C., Chauffaut.C., Bourcier.V., Degos.F., Henrion.J., Fontaine.H., Roulot.D. (2011). Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhose: a randomized trial comparing 3 and 6 month periodicities. *Hepatology*; 54 (6): 1987-97.

Van Der Power. T.C., Boejie. L.C., Smeenk. R.J. (1995). Prostaglandin E2, is a potent inhibitor of human interleukin 12 production. *J.exp Med*; 181:775-779.

Von Andrian. U.H. & Mackay. C.R. (2000). T cell function and migration. *N Engl J Med*; 343:1020-34.

Wargner. J.C. & Roth R.A. (2000). Neutrophils migration mechanisms with an emphasis on the pulmonary vasculature. *Pharmacol Rev*; 52(3):349-74.

Les sites web:

Site.1: Ciacio. O & Castaing. D. (2015). Le Foie et les Voies biliaires. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse. <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html>, Consulté le: 29/05/2021 à 20:55.

Site.4: Mayol. K. (2021). Les Médiateurs de l'inflammation, Ecole Normale Supérieure, <http://accres.ens-lyon.fr/accres/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/immunité-innée-barrières-naturelles-et-réaction-inflammatoire/les-médiateurs-de-l2019inflammation>, Consulté le: 4/06/2021 à : 06:02.

Site.2: Vascularisation du foie, <http://talc.forumgratuit.org/t6286-vascularisation-du-foie>, Consulté le: 09/06/2021 à 21:11.

Site.3: Histophysiologie du Foie L2 Santé ex PCEM2, <https://archange.skyrock.com/3178804995-Histophysiologie-du-Foie-L2-Sante-ex-PCEM2.html>, consulté le: 09/06/2021 à 21:09.

Annexe

Préparation des solutions:**Hcl 37%:**

$$D = n/v \longrightarrow m = d \cdot v \longrightarrow m = 1,19 \cdot 1000 = 1190g$$

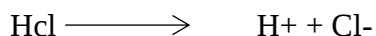
$$C1 \cdot V1 = C2 \cdot V2, \quad N1 \cdot V1 = N2 \cdot V2$$

$$1190g \longrightarrow 100\%$$

$$X \longrightarrow 37\%$$

$$X = 440,3g$$

$$N = m/M = 440,3/36,5 = 12,06 \text{ mole/l.}$$



$$12 \cdot V_x = 0,06 \cdot 50/12 = 2,5 \text{ ml Hcl.}$$

TCA 20%:

$$\text{TCA} \longrightarrow 20\%$$

$$20g \longrightarrow 100\text{ml Hcl}$$

$$X \longrightarrow 2,5 \text{ mlHcl}$$

$$X = 0,5g \text{ TCA}$$

$$2,5 \text{ ml} \longrightarrow 0,5g$$

$$50\text{ml} \longrightarrow X$$

$$X = 10g$$

TBA 67%:

$$0,67g \longrightarrow 100\text{ml}$$

$$X \longrightarrow 2,5\text{ml}$$

$$X = 0,01675$$

NaOH 10%:

$$10g \longrightarrow 100\text{ml}$$

$$X \longrightarrow 2,5\text{ml}$$

$$X = 0,25g$$

$$0,25g \longrightarrow 2,5 \text{ ml}$$

$$X \longrightarrow 50\text{ml}$$

$$X = 5g$$

Les calculs de la [MDA]:

En utilisant les données standard, effectuer une régression linéaire de l'A530 sur la [MDA]:

$$A530 = a[\text{MDA}] + b$$

2. on fait les calculs de la [MDA] dans un échantillon de plasma.

$$[\text{MDA}] = [(A_{530} - b/a) \cdot df]$$

Où:

[MDA] = la concentration de MDA dans un échantillon du plasma;

A₅₃₀: l'absorbance de l'échantillon à 530nm;

a: le coefficient de régression;

b: intercepter.

df: facteur de dilution.

L'équation pour calculer la [MDA] est:

$$[\text{MDA}] = [(A_{530} \text{ de l'échantillon}) - b] / a \cdot df$$

$$[\text{MDA}] = 0,1200X + 0,0038$$

Les étapes pour calculer la [MDA] dans le plasma sont:

1. Utilise l'équation $[\text{MDA}] = A_{530} - 0,0038 / 0,1200 = x \mu\text{M}$.

2. On fait une correction de la [MDA] par la dilution de l'échantillon où:

500μl du plasma utilisé et le volume de la réaction final qui est 9000μl, $df = 9000/500 = 18$

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la plus fréquente des tumeurs malignes primitives du foie et survient le plus souvent chez un patient atteint de cirrhose. L'objectif de notre travail à atteindre est de voir l'étroite relation et l'impact du stress oxydant et du statut inflammatoire lors d'une pathologie cancéreuse tel que le carcinome hépatocellulaire. Dans une première réflexion, notre travail de recherche porte sur une étude épidémiologique du CHC dans la région d'El Oued effectuée sur une période étalée entre l'année 2020 et le premier trimestre de l'année 2021. Notre étude est basée sur 7 patients atteints de CHC mobilisés dans ce but; dans une deuxième réflexion, nous avons visé un des marqueurs du stress oxydant le MDA et celui de l'inflammation la CRP. Les taux élevés du MDA signe d'un stress oxydant marquant ainsi le déséquilibre dans la balance oxydant/antioxydant, alors que le taux élevé de la CRP traduit la présence d'un état inflammatoire en cours.

Mots clés: épidémiologie, inflammation, stress oxydant, CHC, CRP, MDA.

Abstract

Hepatocellular Carcinoma (HCC) is the most frequent type of primary liver cancer and occurs mainly in patient with cirrhosis. The objective of our work is to see the close relation and the impact of oxidative stress and inflammatory status in a cancerous pathology such as hepatocellular carcinoma. In a first reflection, our research work relates to an epidemiological study of the HCC in the region of El Oued carried out over a period between 2020 and the first quarter of the year 2021. Our study is based on 7 patients with HCC mobilized for this purpose ; In a second réflexion, we targeted one of the markers of oxidative stress (MDA) and an other one of inflammation (CRP). The high levels of MDA signify an oxidative stress marking the imbalance in the oxidant/antioxidant balance ; while the high level of CRP reflects the présence of ongoing inflammatory state.

Keys words : Epidemiology, Inflammation, oxidative stress, HCC, CRP, MDA.

الملخص

سرطان الخلايا الكبدية (HCC) هو الورم الخبيث الأساسي الأكثر شيوعاً في الكبد ويحدث بشكل شائع في مرضى تليف الكبد. الهدف من عملنا المراد تحقيقه هو رؤية العلاقة الوثيقة وتأثير الإجهاد التأكسدي والحالة الالتهابية في علم الأمراض السرطاني مثل سرطان الخلايا الكبدية. في الانعكاس الأول، يتعلق عملنا البحثي بدراسة وبائية لمرضى سرطان الكبد في منطقة الواد تم إجراؤها على مدى فترة امتدت بين عام 2020 والرابع الأول من عام 2021. وتستند دراستنا إلى 7 مرضى مصابين بسرطان الكبد. معباً لهذا الغرض؛ في انعكاس ثانٍ، استهدفنا واحدة من علامات الإجهاد التأكسدي، MDA، وعلامات الالتهاب، CRP. تدل المستويات العالية من MDA على الإجهاد التأكسدي، مما يشير إلى عدم التوازن في توازن الأكسدة / مضادات الأكسدة، في حين أن المستوى العالي من CRP يعكس وجود حالة التهابية مستمرة.

الكلمات المفتاحية: علم الأوبئة، الإلتهاب، الإجهاد التأكسدي، HCC، CRP، MDA.