



Utilité de l'alfafœtoprotéine dans les hépatites virales sans hépatocarcinome

Usefulness of alfafœtoprotein in viral hepatitis without hepatocellular carcinoma

جدوى قياس البروتين الجنيني ألفا في الإلتهاب الكبدي الفروسي (الجموي) الغير مصاب السرطان الكبدي

H Guerrouj ; N Benrais.

المخلص : مقدمة : البروتين الجنيني ألفا هو بروتين سكري جنيني مكون للورم، غالباً ما يتم قياسه لدى المرضى المصابين بالتهاب كبدي فيروسي بغرض تشخيص السرطان الكبدي. غير أن شيوع استخدامه ودلائله السريرية تبقى قاصرة وغير قاطعة لدى الأشخاص الغير مصابين بالسرطان الكبدي الخلوي، والهدف من هذه الدراسة هو تقييم الدلائل السريرية والفيروسية والتشريحية المرضية النسيجية لزيادة معدل البروتين الجنيني ألفا لدى المرضى المصابين بالإلتهاب الكبدي الفيروسي الغير مضاعف من نوع C و B : الأدوات والطرق : تمت دراسة 60 حالة إلتهاب كبدي فيروسي، بقياس معدل البروتين الجنيني ألفا بواسطة التحليل المناعي الإشعاعي وهذا بالإضافة إلى المعالم الحيوية والفيروسية الأخرى. النتائج : وجد لدى 50% من المرضى تواجد إرتفاع لمعدل البروتين الجنيني ألفا مصاحب بإرتفاع إنزيم الترانساميناز والبلير وبين مع ثقل فيروسي جد مهم. المناقشة ، الإستنتاج : الإلتهاب الكبدي الفيروسي قد يؤدي إلى زيادة طفيفة للمعدل المصولي للبروتين الجنيني ألفا، والتي تكون مصاحبه بزيادة معدل الترانساميناز، الشيء الذي يعكس مدى درجة بحوث تجدد ما بعد النخر للمرضى حاملي الإلتهاب الكبدي الفيروسي C و B، وهنا تكمن أهمية عمل سلسلة من القياسات الخاصة بالبروتين الجنيني ألفا حيث أنها تقوم بتحديد الأشخاص المصابين بالتليف في مراحله المتقدمة، وكذا تحديد من هم الذين بحاجة لعمل بحث ودراسة دورية لتشخيص السرطان الكبدي بواسطة التخطيطي الصدي.

الكلمات الأساسية : البروتين الجنيني ألفا، إلتهاب الكبد الفيروسي، التحليل المناعي الإشعاعي.

Résumé : **Introduction :** C'est une glycoprotéine oncofœtale souvent mesurée chez les sujets suivis pour hépatite virale pour le diagnostic d'un hépatocarcinome. Cependant, sa prévalence et sa signification clinique reste insuffisamment concluantes chez les sujets sans carcinome hépatocellulaire. est d'évaluer la signification clinique, virologique, et histopathologique de l'élévation de ce marqueur chez les patients avec hépatite B et C non compliquées.

Matériels et méthodes : Chez 60 patients suivis pour hépatite virale, fœtoprotéine est dosée par radioimmunoanalyse en plus de la mesure d'autres paramètres biologiques et virologiques.

Résultats : 50% des patients présentent une élévation de ce marqueur accompagnée de taux élevés des transaminases, de bilirubine et d'une charge virale importante.

Discussion - conclusion : Les hépatites virales peuvent être responsables d'augmentation modérée du taux sérique de l'alphafoetoprotéine. Cette élévation est associée à une augmentation des transaminases qui reflètent le degré de la destruction hépatocellulaire et l'importance de la charge virale. Ceci peut être en rapport avec la régénération post nécrotique chez les patients porteurs d'hépatite virale B ou C. Des séries de mesures de cette glycoprotéine semblent être utiles pour identifier les personnes à un stade avancé de fibrose et à déterminer ceux qui ont besoin d'un dépistage périodique de l'hépatocarcinome par échographie hépatique.

Mots clés : Alphafoetoprotéine; hépatite virale ; hepatocarcinoma.

Abstract : **Introduction:** It is often measured in subjects with viral hepatitis for diagnosing hepatocellular carcinoma. However, its prevalence and clinical significance remain inconclusive in subjects without hepatocellular carcinoma. The aim of this work is to evaluate the clinical, virological and histopathological significance of elevated alpha-fetoprotein in patients with uncomplicated hepatitis B and C.

Materials and methods: Alpha-fetoprotein is measured by radioimmunoassay in addition to other biological and virological parameters in 60 patients with viral hepatitis.

Results : 50% of patients have an increased alpha-fetoprotein with high levels of transaminases, bilirubin and a significant viral load.

Discussion - conclusion : In Viral hepatitis, increased alpha-fetoprotein level is associated with the increase transaminases levels that reflects the degree of the hepatocellular destruction and the importance of viral load. This may be related to the post necrotic regeneration in patients with viral hepatitis B or C. Serial alpha-fetoprotein measurements appear to be useful in identifying persons with advanced fibrosis and help to determine who needs periodic screening with liver ultrasound examination to detect hepatocellular carcinoma.

Key Wotds : Alphafoetoprotein; viral hepatitis; radioimmunoassay.

Tiré à part : H Guerrouj : Service de Médecine Nucléaire, Hopital Ibn Sina, CHU Rabat – Salé - Maroc.

Introduction

L'alpha fœtoprotéine [1] est une glycoprotéine oncofœtale, présente physiologiquement dans le sérum fœtal puis dans le sang maternel au cours de la grossesse. Sa synthèse est principalement localisée dans les tissus dérivant de l'endoderme viscéral comme le foie fœtal et, à un moindre degré, le sac vitellin et la muqueuse gastro-intestinale. Chez l'adulte, les concentrations sériques restent basses et n'augmentent que lors de la prolifération de cellules ou lors de la régénération de tissus dont l'origine embryonnaire est le même que celui des cellules sécrétant cette glycoprotéine chez le fœtus. Celle-ci est élevée en cas de pathologie hépatique maligne et dans les tumeurs d'origine germinale (testicules, ovaires, tératome). L'avènement de la radioimmunoanalyse comme méthode de dosage plus sensible a permis de détecter l'élévation de ce marqueur même pour des pathologies bénignes et surtout pour les hépatites virales.

Dans cet article, on va analyser la signification de l'élévation de l'alpha fœtoprotéine chez les patients avec hépatite B et C sans cirrhose ni carcinome hépato cellulaire. D'après notre expérience, on déterminera l'association entre le taux de ce marqueur et les autres paramètres biologiques et virologiques.

Matériels et méthodes

L'étude a été menée sur 60 patients suivis pour hépatite B et C sans notion de greffe néoplasique ni de cirrhose. Ces patients âgés entre 25 et 80 ans sont adressés au service pour dosage de l'alpha fœtoprotéine. Ces patients ont déjà bénéficié du dosage des transaminases (Alanine Amino Transférase ou Glutamate Pyruvate Transaminase; Aspartate Amino Transférase ou Glutamate Oxaloacétique Transaminase, de la bilirubine, de la Polymérase Chain Reaction(PCR) pour la recherche et la quantification de L'ARN virale, du taux de prothrombine (TP), d'une numération formule sanguine, d'une électrophorèse des protéines et d'une échographie hépatique avec un suivi d'au moins six mois.

Le dosage de l'alpha fœtoprotéine se fait par méthode radioimmunométrique (IRMA). Ce type de dosage est un dosage par excès d'anticorps permettant de doser les grosses molécules ayant plusieurs épitopes. C'est une méthode d'immunodosage utilisant la haute sensibilité du traceur radio isotopique qui est l'iode 125 et la haute spécificité de l'anticorps. Les valeurs normales sont inférieures ou égales à 10 UI/ml.

Résultats

Environ 50% des patients de l'étude ont un taux assez élevé de l'alpha fœtoprotéine situé entre 10 et 100 UI/ml. Ces patients ont des taux élevés des transaminases et de bilirubine, ainsi qu'une charge virale importante révélée par la PCR (tableau1). 34% des patients ont une AFP normale

Tableau 1 : Patients avec alpha fœtoprotéine anormale

Patint	Age (ans)	Alpha FP UI/l	ALAT	ASAT	Bilirubine	Sérologie	PCR
1	54	17	2xN	2xN	2xN	HVC+	++
2	66	19	N	N	1,5xN	HVC+	+++
3	58	21	3xN	3xN	1,5xN	HVC+	+++
4	45	23	2xN	2xN	3xN	HVC+	+++
5	54	26	2xN	2xN	2xN	HVC+	+++
6	57	28,4	2xN	2xN	3xN	HVC+	++
7	60	30	1,5xN	1,5xN	1,5xN	HVC+	+++
8	70	30	2xN	2xN	3xN	HVB+	+++
9	64	32,5	2xN	2xN	1,5xN	HVC+	+++
10	60	33	1,5xN	1,5xN	2xN	HVC+	+++
11	44	35	1,5xN	1,5xN	1,5xN	HVC+	+++
12	60	37	1,5xN	1,5xN	3xN	HVB+	+++
13	55	38	2xN	2xN	2xN	HVC+	++
14	50	41,1	3xN	3xN	1,5xN	HVC+	+++
15	68	43	2xN	2xN	2xN	HVC+	+++
16	54	43	2xN	2xN	1,5xN	HVB+	+++
17	64	43	2xN	2xN	1,5xN	HVC+	+++
18	44	43	1,5xN	2xN	1,5xN	HVC+	+++
19	57	43	2xN	2xN	1,5xN	HVC+	+++
20	58	43	3xN	3xN	1,5xN	HVC+	+++
21	53	43	2xN	2xN	1,5xN	HVC+	+++
22	34	43	1,5xN	1,5xN	2xN	HVB+	+++
23	37	43	2xN	2xN	1,5xN	HVC+	+++
24	67	43	4xN	4xN	3xN	HVC+	+++
25	70	49	3xN	3xN	2xN	HVC+	+++
26	59	50	2xN	2xN	1,5xN	HVC+	+++
27	54	51	2xN	2xN	1,5xN	HVB+	+++
28	34	53	2xN	2xN	1,5xN	HVC+	+++
29	64	70	3xN	3xN	2xN	HVC+	+++
30	38	73	3xN	3xN	2xN	HVC+	+++
31	70	97	2xN	2xN	N	HVC+	+++

Légende :

+++ : Grande quantité d'ARN viral HVB + Hépatite Virale B positive
HVC + : Hépatite Virale C positive N : Normale

avec des taux des transaminases et de bilirubine assez élevés (tableau1). Environ 16% des patients ont une alpha fœtoprotéine normale avec des taux des transaminases et de bilirubine normaux et une charge virale moins importante (tableau 2). Le TP et la numération et formule sanguine ainsi que l'échographie hépatique étaient normaux chez tous les patients.

Tableau 2 : Patients avec alpha fœtoprotéine normale

Patient	Age (ans)	Alpha FP UI/l	ALAT	ASAT	Bilirubine	Sérologie	PCR
1	50	3	1,5xN	1,5xN	N	HVC+	+
2	60	3,1	1,5xN	1,5xN	N	HVC+	++
3	60	3,8	1,5xN	1,5xN	2xN	HVC+	+++
4	51	3,8	1,5xN	2xN	1,5xN	HVC+	++
5	67	5,2	1,5xN	1,5xN	1,5xN	HVB+	+++
6	36	7,4	1,5xN	2xN	1,5xN	HVC+	++
7	55	5	2,5xN	2xN	1,5xN	HVB+	++
8	49	2,9	2xN	2xN	2xN	HVB+	+++
9	53	3	2xN	2xN	N	HVC+	+
10	56	3,4	2xN	2xN	1,5xN	HVC+	+++
11	56	3,4	2xN	2xN	1,5xN	HVC+	+++
12	46	4,6	2xN	2xN	2xN	HVB+	+++
13	56	5,7	2xN	2xN	1,5xN	HVB+ HVB+	++
14	46	6,8	2xN	2xN	2xN	HVC+	++
15	57	8,4	2xN	2xN	2xN	HVC+	++
16	51	3,2	3xN	3xN	N	HVB+	+++
17	25	3,5	3xN	3xN	1,5xN	HVB+	++
18	66	7,6	3xN	3xN	1,5xN	HVC+	++
19	72	3,3	N	N	2xN	HVB+	+++
20	80	2	N	N	N	HVC+	++
21	43	2,2	N	N	N	HVC+	+
22	58	2,9	N	N	N	HVC+	++
23	64	3	N	N	N	HVC+	+
24	60	4,13	N	N	N	HVC+	++
25	66	4,9	N	N	N	HVB+	++
26	57	4,9	N	N	N	HVC+	+
27	25	8,3	N	N	N	HVB+	+
28	42	4	N	N	N	HVB+	++
29	80	4,9	N	N	N	HVC+	++

Discussion

Découverte en 1956 par Bergstrand et Czar, l'alpha fœtoprotéine [1] est une glycoprotéine oncofœtale constituée d'une chaîne polypeptidique de 590 acides aminés. Le gène codant pour l'AFP est situé sur le bras long du chromosome 4. Cette glycoprotéine exerce

différentes activités physiologiques comme transporteur et facteur de croissance cellulaire. Elle joue un rôle important pendant la vie embryonnaire comme transporteur d'ions, de la bilirubine, et des acides gras polyinsaturés. Pendant la vie fœtale, elle est d'abord synthétisée par la vésicule vitelline puis par le foie. Sa concentration sérique chez le fœtus atteint 3 à 4 g/l vers la 13^{ème} semaine de gestation. Au même moment, le taux sérique maternel est d'environ 200 µg/l attendu qu'elle passe la barrière placentaire. Par la suite, ces taux décroissent, mais chez le nouveau-né, elle reste détectable 6 mois après la naissance. Son taux sérique va augmenter chaque fois qu'une régénération du tissu hépatique a lieu, notamment après un épisode inflammatoire, une hépatectomie, ou une transplantation de foie.

Les hépatites virales peuvent être responsables d'augmentation modérée des taux sériques d'alpha fœtoprotéine. Cette élévation est associée à une augmentation des transaminases qui reflètent le degré de la destruction hépatocellulaire et l'importance de la charge virale [2, 3]. C'est le cas de nos patients. Ceci peut être en rapport avec la régénération post nécrotique [4]. Des travaux ont montré que le taux de ce marqueur atteint son pic dans le sang 5 à 16 jours après le pic des transaminases [5]. Les deux études de Chu [6] et de Chen [2, 3] ont pu conclure que l'élévation de son taux est corrélée à une baisse de l'albuminémie, à une fibrose avancée et à une infection du génotype 1b chez les patients avec hépatite C chronique. Chez nos patients, l'électrophorèse des protéines n'a montré qu'une hypergammaglobunémie. Hu [7] ajoute un allongement du taux de prothrombine comme un autre paramètre s'associant à l'augmentation de l'alpha fœtoprotéine.

Les données expérimentales [8] ont montré que la synthèse de cette glycoprotéine est propre à seulement

quelques clones de cellules du foie. Ces clones sont principalement concernés dans le processus de réparation et sont donc présentes en plus grand nombre quand ce processus est terminé. Ce phénomène concerne surtout les hépatites aiguës.

Des pathologies néoplasiques sont également responsables de l'élévation de son taux sérique, essentiellement les hépatocarcinomes [9]. Selon une étude de plus de 6 années de suivi, menée par Bruce [10], la persistance d'une alpha fœtoprotéine élevée était associé au développement de l'hépatocarcinome et aucun patient avec une alpha fœtoprotéine persistante $< 8 \mu\text{g/ml}$ n'a développé un carcinome hépato-cellulaire.

Conclusion

L'augmentation du taux de l'alpha fœtoprotéine est liée à la gravité des lésions du tissu hépatique. Chez les patients porteurs d'hépatite virale B ou C, des séries de mesures de ce marqueur semblent être utile pour identifier les personnes à un stade avancé de fibrose et d'aider à déterminer ceux qui ont besoin d'un dépistage périodique de l'hépatocarcinome par échographie hépatique. La mesure de la fœtoprotéine alpha sérique peut être donc un indice supplémentaire utile du pronostic pour les sujets positifs pour un antigène de surface du virus de l'hépatite B ou C. La radioimmunoanalyse reste la méthode sensible et spécifique pour le dosage de ce marqueur.

Références

1. Kitau MJ, Grint PC, Heath RB, Chard T. Serum alphafetoprotein levels in subjects infected with hepatitis B virus. *J Med Virol* 1988 Dec; 26 (4) : 437-42.
2. Chen TM, Huang PT, Tsai MH, Lin LF, Liu CC, Ho KS et al. Predictors of alpha-fetoprotein elevation in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma, and its normalization after pegylated interferon alfa 2a-ribavirin combination therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2007 May; 22 (5) : 669-75.
3. Chen CH, Lin ST, Kuo CL, Nien CK. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in chronic hepatitis C without hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2008 Jul-Aug; 55 (85) : 1423-7.
4. Francioni S, Pastore M. Alpha-fetoprotein and acute viral hepatitis type B. *J Nucl Med Allied Sci* 1989 Jul-Sep; 33 (3 Suppl) :103-6.
5. Silver HK, Deneault J, Gold P, Thompson WG, Shuster J, Freedman SO. The detection of alpha 1-fetoprotein in patients with viral hepatitis. *Cancer Res* 1974 Jan; 34 (1) : 244-7.
6. Chu CW, Hwang SJ, Luo JC, Lai CR, Tsay SH, Li CP, Wu JC, Chang FY, Lee SD. Clinical, virologic, and pathologic significance of elevated serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2001 Mar; 32 (3) : 240-4.
7. Hu KQ, Kyulo NL, Lim N, Elhazin B, Hillebrand DJ, Bock T. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2004 May; 99 (5) : 860-5.
8. Gaidano GP, Berta L, Boccuzzi G, Angeli A, Frajria R, Bosio G. Changes in plasma values of alpha-fetoprotein in subjects with prior acute hepatitis. *Minerva Med* 1976 Oct 17; 67 (49) : 3193-8.
9. Ada A, Djibrillou M, Soly I. Intérêt du dosage de l'alpha-foeto-proteine plasmatique : dans deux hépatopathies fréquentes en Afrique noire : Cirrhose et carcinome hépatocellulaire. *Médecine d'Afrique Noire* 1998 ; 45 (7) : 464-66.
10. Bruce MG, Bruden D, Mc Mahon BJ, Christensen C, Homan C, Sullivan D, Deubner H, Williams J, Livingston SE, Gretch D. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein in Alaskan native patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2008 Mar; 15 (3) : 179-87.