



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Blida 1



Faculté des sciences de la nature et de la vie  
Département de Biologie et Physiologie Cellulaire BPC  
Laboratoire de Biotechnologie, Environnement et santé

**Mémoire de fin d'étude :**

En vue de l'obtention du diplôme de Master.

**Option : Biochimie**

**Sous l'intitulé :**

# Intéret de dosage de la céruloplasmine dans les pathologies hépatiques

Présenté par :

Mlle **AGUENINI Amira** et Mlle **BENCHERIFA Amel** et Mlle **HAKEM Imen**

**Soutenu le 24 septembre 2020 devant le jury :**

<b>Mme BOUCHEKOUK.C</b>	Maitre de conférences B	Université de Blida I	Présidente
<b>Mme OUAHCHIA.C</b>	Maitre de conférences B	Université de Blida I	Examinatrice
<b>Mme MERAH.F</b>	Assistante de santé publique	CHU Beni Messous	Promotrice
<b>Mme BENCHABANE.S</b>	Maitre de conférences A	Université de Blida I	Co-promotrice

Année universitaire :

2019-2020

## Remerciements

### *Remerciements*

Nous tenons à remercier toute personne ayant contribué à la réalisation de ce travail :

Mme **MERAH Fatma** notre promotrice pour son accueil, son aide et ses judicieux conseils qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

Mme **BENCHABANE Sarah** notre co-promotrice, pour sa disponibilité et son soutien favorable pour l'aboutissement de ce travail.

Nos vifs remerciements vont également à Mme **BOUCHEKOUK.C** qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de soutenance de ce mémoire ; ainsi qu'à Mme **OUAHCHIA.C** pour avoir pris le temps d'examiner ce mémoire.

Professeur **DJIDJIK** chef du service d'immunologie médicale à l'hôpital de Beni Messous, qui nous a acceptés et accueillis pour notre stage pratique.

Docteur **HADJ HAMOU.F**, médecin généraliste spécialisée en diabétologie à l'établissement public de santé de proximité - Bouzareah, pour sa gentillesse infinie, son aide et ses conseils.

Nos remerciements s'adressent aussi au personnel du laboratoire d'analyses du service d'immunologie médicale : **Asma, Nadia, Imene** ... et à tous ceux qui ont contribué à l'évolution de notre travail de près ou de loin.

**MERCI!**

## Dédicace

*Avec expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais de leur exprimer mon amour sincère.*



*A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse, mon adorable mère.*

*A mon cher père pour son aide et réconfort.*

*A ma chère sœur Hasna, Zineb et son mari Hamid qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et me soutenir tous au long de mes études.*

*A mon neveu Noureddine Youcef. Avoir un neveu est le plus beau cadeau qu'une sœur puisse vous faire. Tes petites mains, ton envie de parcourir le monde, ton enthousiasme, tes sourires, tes yeux brillants sont incomparables. Tu as apporté beaucoup de bonheur à notre famille. Je t'aime*

*A ma grande mère, mes oncles, mes tantes et mes adorables cousines. Que Dieu vous garde et vous procure santé et bonheur.*

*A mes meilleurs amies : Maïssa, Zineb, Meriem, Ikram et à tous mes amis.*

*A mon cher cousin Djalil. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.*

*A mon adorable chate Yayam, quand je t'observe le courage me revient.*

*A mon binôme Amira et Imen pour leurs efforts et patience*

*Amel*

## Dédicace

*Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour :*



*A celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoir, à la source d'amour incessible.  
Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré  
d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi...**chère maman***

*A mon support dans ma vie, qui m'a appris, m'a supporté et ma dirigé vers la gloire.  
Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de  
mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir... **cher papa***

*A mes chers frères **Khiredine, Yacine et Soulimane** qui n'ont pas cessé de  
m'encourager et me soutenir tout au long de mes études, sans oublier ma belle-sœur  
**Nesrine**. Que dieu vous garde et vous procure santé et bonheur.*

*A mon petit ange **Mohammed**, « un neveu est le plus beau cadeau qu'un frère puisse  
vous faire » tu as apporté beaucoup de bonheur à notre famille. Je t'aime*

*A ma grande mère, mes oncles et mes adorables tantes **Habiba et F.Zohra**.*

*A mes meilleures amies **Warda, Abir, Imane, rahma et aicha**.*

*A mon cher **Mohammed** qui n'a jamais cessé de croire en moi.*

*A mon binôme **Amel et Imen**, que j'aime trop !*

**Amira**



## Dédicace

*Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour à ceux qui quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.*

### *A ma chère MERE*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.*

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse Dieu, le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.*



### *A la mémoire de mon PAPA*

*Je dédie cet évènement marquant de ma vie à la mémoire de mon père disparu trop tôt.*

*J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part de sa fille qui a toujours prié pour le salut de son âme. Puisse dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde.*

### *A mon frère ISLEM*

*Merci énormément pour tout l'amour et le soutien que tu m'apporte. Reçois ici ma profonde gratitude.*

*A ma chère cousine docteur **HADJ HAMOU FOUZIA** qui m'a toujours soutenu et accompagné dans mon travail.*

*A ma grand-mère, mes oncles et tantes pour le soutien, les conseils et leur prières qu'ils ne cessent de m'apporter que dieu les accorde une longue vie, ainsi que mes amours cousins et cousines je vous souhaite tous bonheur, santé et prospérité.*

*A mes amies **IMEN, LAALIA, AICHA, RAHMA, MANEL, NABIHA** qui m'ont soutenues d'une manière ou d'une autre, je vous souhaite tous un avenir plein de succès.*

*A mes complices de ce travail, mes chères binôme **AMEL** et **AMIRA** que j'aime trop, merci pour votre patience, soutien et compréhension.*

**Imen**

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Projection du foie sur la surface antérieure de l'abdomen .....	2
<b>Figure 2 :</b> structure schématique de la particule virale VHB.....	5
<b>Figure 3 :</b> Organisation du génome du virus de l'hépatite B.....	6
<b>Figure 4:</b> structure schématique de la particule virale VHC.....	10
<b>Figure 5:</b> structure du génome du virus de l'hépatite C .....	11
<b>Figure 6:</b> Lancement et maintien de la fibrogenèse .....	15
<b>Figure 7 :</b> Schéma de la structure sinusoidale dans le foie normal (A) et dans l'inflammation du foie (B).....	16
<b>Figure 8 :</b> Attaque auto-immune des cellules hépatiques .....	24
<b>Figure 9 :</b> séquences nucléotidiques d'un exon du gène de la CP humaine et l'exon de 12 nucléotides épissé alternativement qui a suivi .....	27
<b>Figure 10:</b> l'organisation globale de la molécule de la céruloplasmine, montrant les six domaines de cuprodoxine (domaines 1,2,3,4,5 et 6 en rouge , orange, jaune, vert, bleu et violet , respectivement ).la figure a été préparé avec le programme pyMOL .	28
<b>Figure 11 :</b> mécanisme de transport du cuivre dans le corps humain .....	29
<b>Figure 12:</b> Kit de céruloplasmine pour utilisation sur SPA plus .....	37
<b>Figure 13:</b> Caractéristiques démographiques des patients.....	39
<b>Figure 14 :</b> Répartition des patients selon les tranches d'âge. ....	39
<b>Figure 15 :</b> répartition des principales maladies associées à la céruloplasmine. ....	40
<b>Figure 16 :</b> représentation des principaux signes cliniques chez les patients avec atteintes hépatiques .....	41
<b>Figure 17 :</b> répartition des témoins selon le sexe .....	42
<b>Figure 18 :</b> valeurs moyennes de la céruloplasmine, chez les patients et chez les témoins.....	43
<b>Figure 19 :</b> représentation de la valeur moyenne de la céruloplasmine . ....	44

## Liste des tableaux

<b>Tableau I:</b> Principales protéines synthétisées par le foie .....	3
<b>Tableau II:</b> Caractéristiques des produits des gènes du virus de l'hépatite B.....	6
<b>Tableau III:</b> Induction de médiateurs chimiques dans les populations de cellules hépatiques pendant l'inflammation du foie .....	15
<b>Tableau IV:</b> Caractéristiques cliniques de la cirrhose .....	17
<b>Tableau V:</b> Les signes cliniques de l'insuffisance hépatique(.....	21
<b>Tableau VI:</b> Représentation de l'épidémiologie d'hépatite auto-immune, cholangite sclérosante primitive et la cirrhose biliaire primitive.....	22
<b>Tableau VII:</b> Représentation des manifestations cliniques selon les maladies .....	23
<b>Tableau VIII:</b> Traitement indiqué pour chaque maladie .....	26
<b>Tableau IX:</b> Caractéristiques démographiques des patients.....	38
<b>Tableau X:</b> Caractéristiques démographiques de la population témoin.....	41
<b>Tableau XI:</b> Valeurs moyennes de la céruloplasmine chez les patients et chez les témoins.....	43
<b>Tableau XII:</b> Valeurs moyennes de la céruloplasmine dans les différentes pathologies hépatiques. ....	44

## Abréviations

**AC** : anticorps

**ADN** : acide désoxyribonucléique

**Ag HBc** : antigène, protéine de l'enveloppe interne (core)

**AgHBe** : antigène, protéine interne du core

**Ag HBs** : antigène, protéine de surface du virus de l'hépatite B

**Ag HBpréS1** : antigène, séquence pré-codée de l'enveloppe du virus de l'hépatite B  
(1)

**AgHBpréS2** : antigène, séquence pré-codée de l'enveloppe du virus de l'hépatite B  
(2)

**AHC** : L'hépatite C aiguë

**ALAT** : alanine aminotransférases

**ARN** : acide ribonucléique

**ASAT** : aspartate aminotransférases

**ATPase** : adénosine triphosphatase

**ATP7B** : ATPase de type P codé par le gène ATP7B

**ATOX1** : protéine métallochaperone de cuivre

**CBP** : cholangite biliaire primitive

**CD4** : cluster de différenciation 4

**CD8** : cluster de différenciation 8

**CHC** : carcinome hépatocellulaire

**CP** : céruloplasmine

**CTR1** : transporteur de cuivre 1

**CTR2** : transporteur de cuivre 2

**Cu<sup>2+</sup>** : ion cuivrique



## Abréviations

**Fe<sup>2+</sup>** : fer ferreux

**Fe<sup>3+</sup>** : fer ferrique

**GGT** : gamma glutamyl transférase

**HAI** : hépatopathies auto-immune

**HCC** : hépatite C chronique

**HLA** : human leukocyte antigen

**IgG** : immunoglobuline G

**IHC** : l'insuffisance hépatocellulaire

**IL1** : L'interleukine-1

**IL1 $\beta$**  : isoforme de l'interleukine 1

**IL6** : interleukine 6

**IL8** : interleukine 8

**IL 10** : L'Interleukine 10

**IL-18** : L'interleukine-18

**INR**: international normalized ratio

**IP-10** : l'interféron gamma protéine induite 10

**ITAC** : Chimioattractant alpha des lymphocytes T, également appelée la chimokine 11 à motif CXC

**KC-GRO** : également connue sous le nom de CXCL1

**LPS** : lipopolysaccharide

**MCP-1** : monocyte chemoattractant protéine 1 aussi appelée le chimokine ligand 2 (CCL2)

**MIP-1** : Protéine inflammatoire macrophage-1

**MIP-2** : Protéine inflammatoire macrophage-2, nommé également CXCL2

**MIP-3** : Protéine inflammatoire macrophage-3

## Abréviations

**NC** : Les régions non codantes

**NK** : la cellule natural killers

**NKT** : natural killer T

**NS2/3/4 et 5** : des inhibiteurs de la protéase virale

**NS5B** : des inhibiteurs de la polymérase

**NO**: Monoxyde d'azote

**OMS** : organisation mondiale de la santé

**PAL** : phosphatases alcalines

**PBH** : ponction biopsie hépatique

**POL** : polymérase

**RANTES** : ligand 5 de chimokine (motif CC)

**RE** : réticulum endoplasmique

**Récepteur PRR** : récepteurs du système immunitaire inné aussi nommés récepteurs de reconnaissance de pathogènes.

**SNC** : système nerveux central

**TGF** : Le facteur de croissance transformant

**TGF  $\beta$**  : Facteur de croissance transformant bêta

**Th1** : lymphocyte T auxiliaire 1

**TNF $\alpha$**  : facteur de nécrose tumorale

**VHB** : Le virus de l'hépatite B

**VHC** : Le virus de l'hépatite C

**$\gamma$ GT** : gamma glutamyl transférase

## Glossaire

**Angiogenèse :** l'angiogenèse est le processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants. C'est un processus physiologique normal, que l'on retrouve notamment lors du développement embryonnaire. Mais c'est aussi un processus pathologique, primordial dans la croissance des tumeurs malignes et le développement des métastases.

**Azathioprine :** est un médicament possédant une action anticancéreuse et immunosuppressive. L'azathioprine a été utilisée dans le traitement des maladies auto-immunes.

**Les cellules épithéliales sinusoidales :** ils forment 15% de l'ensemble des membranes plasmiques du foie pour 2.5% des cellules du parenchyme lobulaire (prolongements très fins). Ils ont la capacité d'endocytose de différents composés tels que la Transferrine, la Céruloplasmine, HDL, LDL modifiés, VLDL ...

**Les cellules de Kupffer :** ils sont les macrophages propres au foie et notamment au lobule hépatique où elles sont très nombreuses. Elles se déforment et émettent un certain nombre de prolongements cytoplasmiques.

**Les cellules stellaires :** anciennement appelées cellules de Ito ou cellules étoilées, sont des cellules présentes dans le parenchyme du foie. Elles sont localisées plus précisément dans les espaces de Disse.

**La cholestase :** aussi parfois appelée cholostase, est une diminution de la sécrétion biliaire pouvant provoquer un ictère.

**La cholestyramine :** La cholestyramine appartient à un groupe de médicaments appelés « séquestrants ou chélateurs de l'acide biliaire ». Utiliser pour soigner les démangeaisons provoquées par un blocage partiel du canal cholédoque ou par une maladie hépatique ainsi que pour soigner la diarrhée provoquée par un excédent d'acide biliaire chez les enfants qui souffrent du syndrome de l'intestin court. On l'utilise également pour faire baisser le taux de cholestérol.

**La clairance virale :** la clairance virale est la capacité d'un organisme de retirer/éliminer d'un liquide biologique (le sang, la lymphe...) les contaminants viraux.

## Glossaire

**La cytolysse :** c'est un processus de destruction cellulaire progressive, différent de l'apoptose et de la nécrose. Ce mot est employé essentiellement pour la destruction des hépatocytes : c'est la cytolysse hépatique.

**Les myofibroblastes :** sont des fibroblastes possédant la particularité d'exprimer l'actine  $\alpha$ -SMA. Ils jouent un rôle important dans la plasticité, la migration et la motilité de la cellule au sein du tissu conjonctif.

**Ursodesoxycholique :** médicament appartient à la famille des dissolvants des calculs de la vésicule biliaire. Il est utilisé pour dissoudre les calculs biliaires formés de cholestérol et dans le traitement de certaines maladies chroniques du foie.

# Table des matières

<b>Introduction :</b> .....	<b>1</b>
<b>Chapitre I: revue de la littérature</b>	
<b>Partie 01: Foie et Pathologies hépatiques</b>	
<b>I.1 Le foie :</b> .....	<b>2</b>
<b>I.2 Les pathologies hépatiques :</b> .....	<b>4</b>
<b>I.2.1 Hépatite B :</b> .....	<b>4</b>
<b>I.2.1.1 Définition :</b> .....	<b>4</b>
<b>I.2.1.2 Epidémiologie :</b> .....	<b>4</b>
<b>I.2.1.3 Agent pathogène :</b> .....	<b>4</b>
<b>I.2.1.4 Physiopathologie :</b> .....	<b>7</b>
<b>I.2.1.5 Manifestations cliniques :</b> .....	<b>8</b>
<b>I.2.1.6 Traitement :</b> .....	<b>8</b>
<b>I.2.2 Hépatite C :</b> .....	<b>9</b>
<b>I.2.2.1 Définition :</b> .....	<b>9</b>
<b>I.2.2.2 Epidémiologie :</b> .....	<b>9</b>
<b>I.2.2.3 Agent pathogène :</b> .....	<b>9</b>
<b>I.2.2.4 Physiopathologie :</b> .....	<b>11</b>
<b>I.2.2.5 Manifestations cliniques :</b> .....	<b>12</b>
<b>I.2.2.6 Traitement :</b> .....	<b>12</b>
<b>I.2.3 Cirrhose :</b> .....	<b>14</b>
<b>I.2.3.1 Définition :</b> .....	<b>14</b>
<b>I.2.3.2 Epidémiologie :</b> .....	<b>14</b>
<b>I.2.3.3 Physiopathologie :</b> .....	<b>14</b>
<b>I.2.3.4 Les manifestations cliniques :</b> .....	<b>17</b>
<b>I.2.3.5 Traitement :</b> .....	<b>18</b>
<b>I.2.4 L'insuffisance hépatocellulaire :</b> .....	<b>20</b>
<b>I.2.4.1 Définition :</b> .....	<b>20</b>
<b>I.2.4.2 Physiopathologie :</b> .....	<b>20</b>
<b>I.2.4.3 Manifestations cliniques :</b> .....	<b>20</b>
<b>I.2.4.4 Traitement :</b> .....	<b>21</b>
<b>I.2.5 Les hépatopathies auto-immunes :</b> .....	<b>22</b>
<b>I.2.5.1 Définition :</b> .....	<b>22</b>
<b>I.2.5.2 Epidémiologie :</b> .....	<b>22</b>
<b>I.2.5.3 Manifestation clinique :</b> .....	<b>23</b>
<b>I.2.5.4 Physiopathologie :</b> .....	<b>24</b>



## Table des matières

I.2.5.5 Traitement : .....	26
<b>Partie 02: Céruloplasmine</b>	
I.2 La céruloplasmine :.....	27
1. Définition : .....	27
2. Gène : .....	27
4. Synthèse et métabolisme :.....	28
5. Fonctions physiologiques :.....	30
5.1 Activité catalytique de la Cp :.....	30
5.2 Transport du cuivre :.....	31
5.3 Protéine de phase aigüe : .....	31
5.4 Autres actions de la Cp :.....	32
6. Variations pathologiques :.....	32
7. Dosage de la céruloplasmine : .....	32
<b>Chapitre II: Matériel et méthodes</b>	
-Objectifs de l'étude : .....	34
II.1 Population de l'étude :.....	34
II.1.1 Patients : .....	34
II.1.2 Témoins : .....	34
II.2 Recueil des données : .....	34
II.3 Prélèvements :.....	34
II.4 Méthodes :.....	35
II.4.1 Dosage de la céruléoplasmine par Néphélométrie-turbidimétrie sur SPAPLUS :.....	35
II.4.1.1 Principe : .....	35
II.4.1.2 Protocole :.....	35
II.5 Outil statistique : .....	37
<b>Chapitre III: Résultats et discussion</b>	
<b>Résultats</b>	
1. Caractéristiques démographiques : .....	38
1.1 Patients :.....	38
1.2 Témoins : .....	41
2. Valeurs moyennes de la céruloplasmine, chez les patients et chez les témoins :.....	42
3. Variations de la céruloplasmine dans les différentes atteintes hépatiques :.....	43

# Table des matières

## Discussion

<b>1. Comparaison des caractéristiques démographiques de nos patients :.....</b>	<b>45</b>
<b>1.1 Selon le sexe : .....</b>	<b>45</b>
<b>1.2 Selon l'âge : .....</b>	<b>46</b>
<b>2. Comparaison des principaux signes cliniques : .....</b>	<b>46</b>
<b>3. Comparaison des valeurs moyennes de la céruloplasmine, chez les patients et chez les témoins :.....</b>	<b>47</b>
<b>4. Comparaison de la fréquence des pathologies hépatiques et les variations de la céruloplasmine dans ces différentes atteintes du foie :.....</b>	<b>48</b>
<b>Conclusion et perspectives : .....</b>	<b>50</b>

## Annexes

## Références bibliographiques

## Résumé

On appelle pathologies hépatiques, tous dysfonctionnements affectant le foie, pouvant être aiguës ou chroniques. Etant donné l'importance du foie pour l'organisme, ces maladies peuvent être graves et affectent généralement l'état de santé générale de l'individu.

La céruloplasmine (Cp) est une ferroxidase synthétisée majoritairement par le foie, qui renferme plus de 95 % du cuivre plasmatique. Sur le plan fonctionnel, longtemps considérée principalement comme une protéine de transport et de redistribution du cuivre, elle est maintenant reconnue pour son rôle essentiel dans le métabolisme du fer et pour ses propriétés antioxydantes.

Son dosage lorsqu'il est diminué, permet d'identifier la maladie de Wilson, le syndrome de Menkes (troubles héréditaires du métabolisme du cuivre). Des taux faibles de céruloplasmine sont également observés chez des patients présentant des hépatopathies telles la cirrhose et l'insuffisance hépatocellulaire. Son dosage lorsqu'il est augmenté permet de mettre en évidence un syndrome inflammatoire en phase aiguë.

Notre étude a pour objectif d'évaluer les niveaux de céruloplasmine sérique dans différentes maladies du foie. A cet effet, nous avons été amené à doser par méthode néphélométrique le taux sérique de cette protéine chez des patients atteints de différentes pathologies hépatiques, en recherchant l'impact de ces hépatopathies sur les niveaux sériques de la céruloplasmine.

Nos résultats de dosage sérique de la céruloplasmine révèlent des taux normaux, et les variations de ses niveaux entre les différentes pathologies étaient presque négligeables.

Les résultats de cette étude n'ont pas pu mettre en évidence l'influence des pathologies hépatiques sur le taux sérique de la céruloplasmine, ce qui nécessite plus de travaux de recherches.

**Mots clés :** foie, pathologies hépatiques, céruloplasmine, taux sériques, variations.

## Abstract

All dysfunctions affecting the liver are called Liver pathologies, which can be acute or chronic. Given the importance of the liver to the body, these diseases can be serious and generally affect the general health of the individual.

Ceruloplasmin (Cp) is a ferroxidase that is synthesized primarily by the liver and contains more than 95% of plasma copper. Functionally, long considered primarily as a copper transport and redistribution protein, it is now recognized for its essential role in iron metabolism and its antioxidant properties.

Its dosage when it is reduced makes it possible to identify Wilson's disease, Menkes syndrome (inherited disorders of copper metabolism). Low levels of ceruloplasmin are also observed in patients with hepatopathic diseases such as cirrhosis and hepatocellular failure. Its dosage when increased makes it possible to highlight an inflammatory syndrome in the acute phase.

The objective of this study is to assess serum ceruloplasmin levels in various liver diseases. For this purpose, we have been led to determine the serum level of this protein in patients with different liver pathologies by nephelometric method, by investigating the impact of these hepatopathies on the serum levels of ceruloplasmin.

Our serum ceruloplasmin assay results show normal levels, and the variations in its levels between the different pathologies were almost negligible.

The results of this study could not reveal the influence of liver diseases on the serum levels of ceruloplasmin, which requires more research.

**Keywords:** liver, liver diseases, ceruloplasmin, serum levels, variations.

## ملخص

أمراض الكبد هي جميع أشكال الخلل الوظيفي التي تؤثر على الكبد، والتي قد تكون حادة أو مزمنة. ونظراً لأهمية الكبد بالنسبة للجسم، فإن هذه الأمراض قد تكون خطيرة وتؤثر عموماً على الصحة العامة للفرد.

إن السيرولوبلازمين (CP) عبارة عن فيروكسيداز يتم صنعها بشكل أساسي بواسطة الكبد ويحتوي على أكثر من 95% من نحاس البلازما. من الناحية الوظيفية، التي تعتبر في المقام الأول كبروتين للنقل وإعادة التوزيع، فإنه الآن معترف به لدوره الأساسي في أيض الحديد وخواصه المضادة للأكسدة. عندما تكون جرعة السيرولوبلازمين منخفضة فهذا يسمح بتحديد مرض ويلسون، متلازمة ميناكس (الاضطرابات الوراثية لأبيض النحاس) كما لوحظت مستويات منخفضة للسيرولوبلازمين عند المرضى المصابين بأمراض الكبد مثل تليف الكبد والفشل الكبد. مستواها عندما يكون مرتفع يجعل من الممكن تسليط الضوء على متلازمة التهابية في المرحلة الحادة.

الهدف من الدراسة التي قمنا بها هو تقييم مستويات السيرولوبلازمين في المصل في مختلف أمراض الكبد. ولهذا الغرض، تم قيادتنا إلى تحديد مستوى المصل لهذا البروتين في المرضى الذين يعانون من أمراض كبدية مختلفة عن طريق طريقة نفيلومترية، وذلك من خلال استقصاء تأثير التهاب الكبد الوبائي على مستويات المصل في السيرولوبلازمين.

تظهر نتائج فحص مصل السيرولوبلازمين مستويات طبيعية. وكانت الاختلافات في مستوياتها بين الأمراض المختلفة تكاد تكون ضئيلة للغاية. ولم تتمكن نتائج هذه الدراسة من الكشف عن تأثير أمراض الكبد على مستويات المصل في السيرولوبلازمين، الأمر الذي يتطلب المزيد من البحث.

**كلمات مفتاحية:** الكبد، أمراض الكبد، السيرولوبلازمين، مستويات المصل، الاختلافات .



# Introduction

## Introduction :

Les hépatocytes synthétisent et exportent des protéines plasmatiques de manière continue. **(Traité de nutrition artificielle de l'adulte, 2001)** Les maladies hépatiques altèrent quantitativement et qualitativement ces protéines. **(Maitre et Blicklé, 2008)**

La céruloplasmine, faisant partie de ces protéines, est une  $\alpha_2$ -globuline contenant du cuivre synthétisée dans le foie et sécrétée dans le plasma, joue un rôle dans plusieurs fonctions biologiques, notamment le transport du cuivre, la coagulation, l'angiogénèse, l'activité de la ferroxidase et la défense contre le stress oxydatif. **(Awadallah, 2013)**

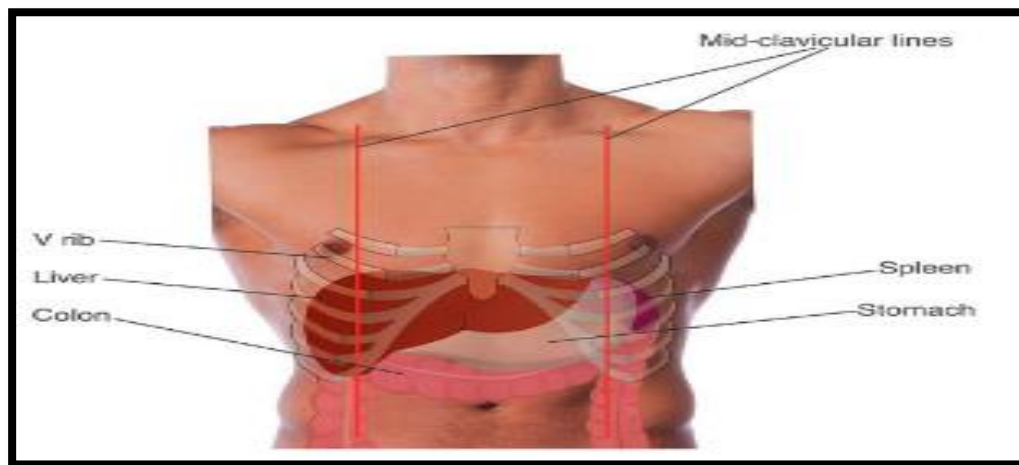
La céruloplasmine sérique est généralement diminuée chez les patients atteints de maladie neurologique de Wilson, mais peut se situer dans la plage normale basse chez environ la moitié des patients atteints d'une maladie hépatique de Wilson active. Les taux de céruloplasmine ne sont pas toujours fiables car ils peuvent être faibles pour des raisons autres que la maladie de Wilson par exemple, hépatite auto-immune, insuffisance hépatique sévère, dans une maladie hépatique avancée, maladie cœliaque, acéruloplasminémie familiale **(Roberts et Cox, 1998)**. D'autre part, l'inflammation peut provoquer une élévation de la concentration de céruloplasmine, reflétant son rôle comme une protéine de la phase aiguë de l'inflammation. Des taux sériques faibles peuvent être constatés lors des pertes importantes des protéines suite à une fuite rénale ou digestive, ou bien un défaut d'apport lors des syndromes de malabsorption ou défaut de synthèse lors d'une maladie hépatique terminale sévère. **(Gromadzka et al., 2010)**

De ce fait, l'objectif de notre travail est d'évaluer l'influence des pathologies hépatiques sur le taux sérique de la céruloplasmine.

## Partie 1 : Foie et Pathologies hépatiques

### I.1 Le foie :

Le foie est la glande la plus volumineuse de l'organisme (il pèse environ 2 - 5% du poids corporel, en moyenne 1,5 kg)(**Radu-Ionita et al., 2020**). Il se situe dans la cavité abdominale, sous le pôle diaphragmatique droit, et qui appartient au système digestif (**Dulac et al., 2018**). Il est formé de deux lobes bien individualisés : lobe droit et gauche. Chaque lobe hépatique est subdivisé en 4 segments hépatiques.(**Kierszenbaum, 2006**)



**Figure 1:** Projection du foie sur la surface antérieure de l'abdomen

(**Radu-Ionita et al., 2020**)

#### **Constitution :**

Le foie est constitué de 80% d'hépatocytes (cellules hépatiques) qui sont organisées en travées autour des sinusoides qui sont des capillaires hautement perméables où le sang circule. (**Dulac et al., 2018**) Il existe d'autres types cellulaires : tels que les cellules des canaux biliaires (cholangiocytes), les cellules endothéliales, les cellules de Kupffer (macrophages) et les lymphocytes hépatocytaires. (**Lüllmann-Rauch, 2008**)

#### **Fonctionnement :**

Le foie est un organe central qui assure des fonctions essentielles à l'homéostasie de l'organisme, pour faire face tous les jours aux problèmes de l'hyper- ou hypoalimentation, du jeûne, de l'exercice physique, des problèmes infectieux ou des toxiques environnementaux, car il est interposé entre les apports nutritionnels et la circulation générale.(**Maitre et Blicklé, 2008**)

Les hépatocytes, sont en mesure d'exercer à la fois les fonctions exocrines et endocrines sur leurs propres.(**Radu-Ionita et al., 2020**) Il s'agit de fonctions de synthèse (par exemple des protéines), de métabolisme des carbohydrates (par exemple du glucose) et des lipides, de dégradation de l'hème et de nombreux xénobiotiques (par exemple des médicaments) et une fonction exocrine assurant l'élimination de produits et de déchets via un réseau de canalicules biliaires qui se déverse dans le duodénum.(**Maitre et Blicklé, 2008**)

### La synthèse des protéines :

La plupart des protéines plasmatiques proviennent du foie qui en synthétise environ 25 g/j. Ces protéines sont le plus souvent des glycoprotéines et possèdent une demi-vie plasmatique variable. Les maladies hépatiques altèrent quantitativement et qualitativement ces protéines circulantes. Le foie synthétise également les protéines de la réponse inflammatoire aiguë, principalement en cas d'infection.(**Maitre et Blicklé, 2008**)

Les principales protéines synthétisées par le foie ainsi que leurs fonctions sont englobées dans le tableau suivant :

**Tableau I:**Principales protéines synthétisées par le foie (**Maitre et Blicklé, 2008**)

Protéines	Fractions	PM	Propriétés
<b>Transthyréline</b>	Pré albumine	55000	Fixe T4, transport du rétinol
<b>Albumine</b>	Albumine	66000	Pression osmotique, transport de molécules
<b>Transcortine</b>	$\alpha$ 1	52000	Transport des glucocorticoïdes
<b>Céruleplasmine</b>	$\alpha$ 2	132000	Protéine de transport du cuivre
<b>Transferrine</b>	$\beta$	89000	Transport du fer
<b>Immunoglobuline</b>	Gamma	150000-950000	Hétérogène

## I.2 Les pathologies hépatiques :

### I.2.1 Hépatite B :

#### I.2.1.1 Définition :

L'hépatite B, est une inflammation du foie due à la contamination par le virus de l'hépatite B VHB, celui-ci va effectuer un cycle dans les hépatocytes qui comportent deux phases au point parfois de les empêcher de remplir ses fonctions(**Pebret, 2003**).

Ce virus est très contagieux, transmissible par voie sexuelle et sanguine(**Laurenceau et Marcellin, 2010**), et est responsable d'hépatites aiguës et peut induire, dans 5 à 10 % des cas, une infection virale persistante chez l'adulte, susceptible d'aboutir à une **cirrhose** et à un **carcinome hépatocellulaire (CHC)**(**Soussan et Le Pendeven, 2010**).

#### I.2.1.2 Epidémiologie :

L'infection par le virus de l'hépatite B constitue un problème de santé publique mondial majeur. D'après les derniers chiffres de l'OMS en 2015, 2 milliards d'individus dans le monde ont été infectés par le VHB et environ 350 à 400 millions d'entre eux ont une infection chronique et sont porteurs de l'antigène de surface du VHB, avec un risque élevé d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC)(**Bekondi, 2018**).

L'OMS distingue actuellement à la surface du globe trois situations épidémiologiques dans la population adulte :

- zone de faible endémie (<2% d'Ag HBs) : Australie, Amérique du nord, Europe de l'Ouest.
- zone de moyenne endémie (2 à 7% d'Ag HBs) : Europe de l'est, Union soviétique et ex URSS, pays méditerranéens et Proche-Orient.
- zone de haute endémie (8 à 20% d'Ag HBs) : Afrique sub-saharienne, Asie du Sud-Est, Chine méridionale, certains pays de l'Europe de l'est (**Dubois et Maniez, 2001**) .

#### I.2.1.3 Agent pathogène :

Le virus de l'hépatite B (VHB) est le prototype d'une famille de virus à acide désoxyribonucléique (ADN) hépatotrope, les hepadnavirus, qui se réplique par

transcription inverse. Les Hepadnaviridae sont les plus petits virus à ADN connus, ils ont en commun une même structure et une même organisation génétique. (Schaefer, 2007)

Le virus de petite taille (44 nm) est composé d'une nucléocapside enveloppée par une bicouche lipidique dans laquelle sont insérées les protéines de surface virales. (Zoulim et al., 2006)

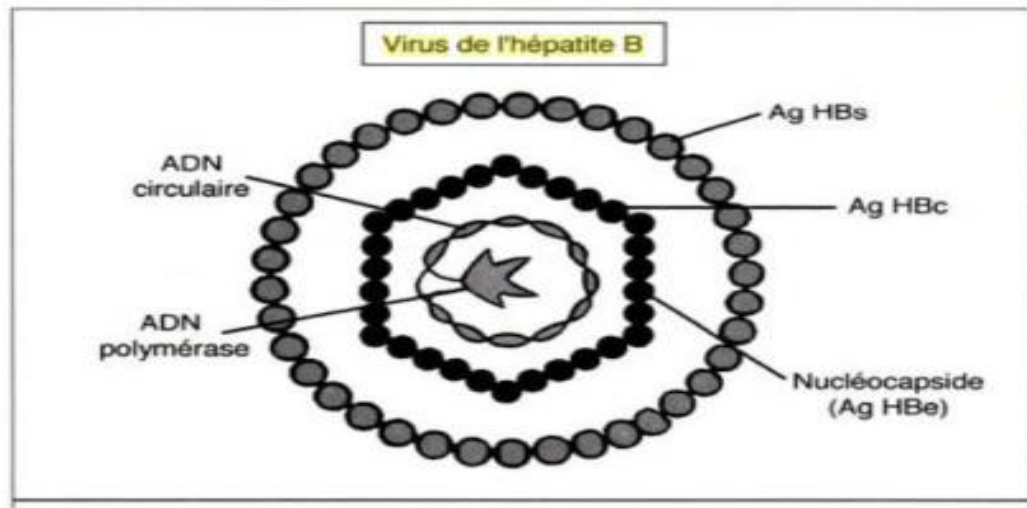


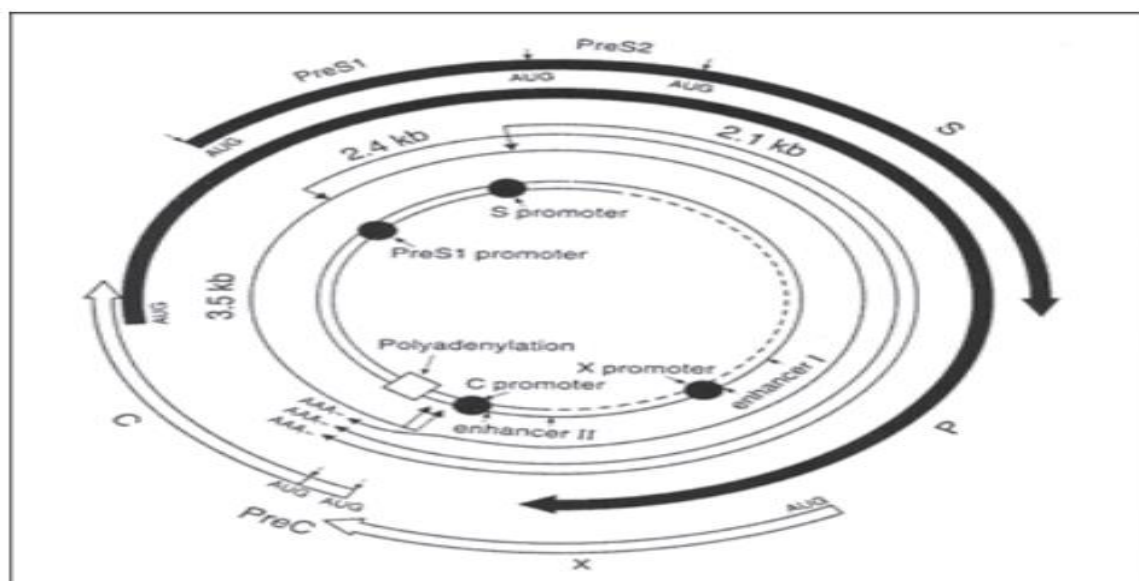
Figure 2 : structure schématique de la particule virale VHB

(Denis, 1999)

Le VHB présente un génome à ADN d'environ 3200 paires de bases nucléotidiques, ce génome est circulaire, relâché, partiellement double brin et non fermé de façon covalente. (Zoulim et al., 2006)

Huit génotypes différents, désignés par des lettres de A à H, sont identifiés sur des variations (supérieures à 8 %) portant sur la séquence nucléotidique de l'ensemble du génome. Répartis selon des zones géographiques précises. (Wagner et al., 2004)





**Figure 3 : Organisation du génome du virus de l’hépatite B (Dubois et Maniez, 2001)**

Les protéines virales caractéristiques du génome de l’hépatite B sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau II: Caractéristiques des produits des gènes du virus de l’hépatite B (Dubois et Maniez, 2001)**

Gènes	Structure/fonction	Protéines	Poids moléculaires	Détection in vivo	Anticorps détectables
C	Structure	C	P22	Non Ag HBc (E)	Anti-HBC (R)
	Capside	Pré C/C	P25	Non	Non
			P17 (15-18)	Oui Ag HBe (R)	
S	Structure	Pré-S2	P39/GP42	Oui Ag HB-prés2	Anti-

	Enveloppe	Pré-S1 S	GP33/GP36 P24/GP27	Oui Ag HB-préS1 Oui Ag HBs	préS2 (P) Anti- préS1 (P) Anti HBs (R)
P	Polymérase	Pol	P90	Oui (activité) (P)	Anti- pol (E)
X	Transactivation	X	P17	Non	Anti- HBx (E)

**I.2.1.4 Physiopathologie :**

Le VHB n'étant pas cytopathogène, les lésions hépatocytaires sont principalement dues à l'attaque des cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques CD8 positifs reconnaissant principalement les épitopes de capsid, mais aussi de l'enveloppe virale, présentés par les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité. Les lymphocytes T cytotoxiques, de même que la cellule natural killers (NK) et les cellules NKT produisent des cytokines de type TH1 comme l'interféron gamma qui inhibe de façon puissante la réplication du VHB, de façon indépendante de la lyse hépatocyttaire. Ces deux mécanismes conjoints peuvent être à l'origine du contrôle de l'infection virale par la réponse immune. Lorsque la réponse immune cellulaire médiée par les lymphocytes T CD4 est insuffisamment vigoureuse, ceci aboutit à la génération d'une destruction chronique des hépatocytes insuffisante pour éliminer toutes les cellules répliquant le génome viral et permettant ainsi la perpétuation de la réplication virale et des lésions. Ceci est donc à l'origine des lésions d'hépatite chronique qui, par la suite, peuvent évoluer vers la cirrhose(Christian et al., 2006).

## I.2.1.5 Manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques de l'infection par le VHB sont très variées. Dans la plupart des cas, l'infection est asymptomatique. Seulement 20% des patients déclarent une hépatite aigue. Cette pathologie se caractérise par :

- ❖ Un syndrome grippal
- ❖ Une asthénie
- ❖ Des troubles digestifs
- ❖ Des douleurs abdominales
- ❖ Des céphalées
- ❖ Un prurit
- ❖ Un ictère et un taux élevé des transaminases dans le sang qui reflète la cytolysé hépatique(**Soussan et Le Pendeven, 2010**).

## I.2.1.6 Traitement :

Les nouvelles molécules, mais aussi la vaccination thérapeutique et les traitements immunomodulateurs constituent de nouvelles approches pour le traitement de l'hépatite B(**Bourlière et Castellani, 2008**).

Le traitement de l'hépatite B a nettement progressé au cours des dernières années. Ce traitement repose majoritairement sur l'utilisation d'analogues nucléosidiques (la lamivudine et l'entécavir) ou nucléotidiques (l'adéfovir et bientôt le ténofovir), dont les posologies sont adaptées à la fonction rénale (**Bourlière et Castellani, 2008**).

Une immunothérapie passive (gammaglobulines spécifiques anti-HBs) peut être aujourd'hui proposée pour prévenir l'infection par le VHB (**Pol et al., 2007**) . Les immunoglobulines spécifiques anti-HBs provenant de donneurs immunisés contre le VHB peuvent être utilisées. L'immunisation passive doit en outre toujours être associée à une vaccination(**Dubois et Maniez, 2001**). Ce traitement a largement perdu son intérêt depuis l'apparition du vaccin (**Pol et al., 2007**) .

La vaccination contre le VHB est disponible depuis 25ans. Elle est hautement immunogène et son innocuité semble totale même si de rares complications ont été rapportées (**Stéphane, 2020**). La vaccination universelle de tous les nouveau-nés devrait être mise en œuvre dans tous les pays(**Buffet, 2005**).

## I.2.2 Hépatite C :

### I.2.2.1 Définition :

La découverte successive du virus de l'hépatite B puis du virus de l'hépatite A, au cours des années 1960-70, a permis d'identifier un groupe d'hépatites transmissibles à l'homme et au chimpanzé dont les caractéristiques épidémiologiques et cliniques pouvaient les rapprocher des hépatites virales A et B. Le terme provisoire d'hépatites « non A-non B » avait été proposé et la recherche de l'agent causal faisait l'objet de nombreux travaux. Plus récemment, l'utilisation des techniques modernes de biologie moléculaire a permis l'identification du virus de l'hépatite C (**Mammette, 2002**).

Ce virus est très contagieux à transmission principalement parentérale. Il est responsable d'hépatites aiguës et peut induire dans 65 à 80 % des cas une infection virale persistante susceptible d'induire une hépatite chronique pouvant aboutir à une cirrhose et éventuellement à un carcinome hépatocellulaire (**Soussan et Le Pendeven, 2010**).

### I.2.2.2 Epidémiologie :

L'infection par le VHC est universellement répartie. En 2015, une prévalence mondiale de 1 % a été estimée, avec 171,1 millions de sujets infectés et 1,75 million de nouveaux cas d'infection par le VHC par année. La prévalence du VHC augmente lorsque l'âge atteint un sommet entre 55 et 64 ans (**Radu-Ionita et al., 2020**).

On distingue trois zones de prévalence :

Les zones de basse prévalence (inférieure à 0,5 %) : pays scandinaves, Australie, Canada, Suisse ;

Les zones intermédiaires (environ 1 %) : Europe, Etats-Unis ;

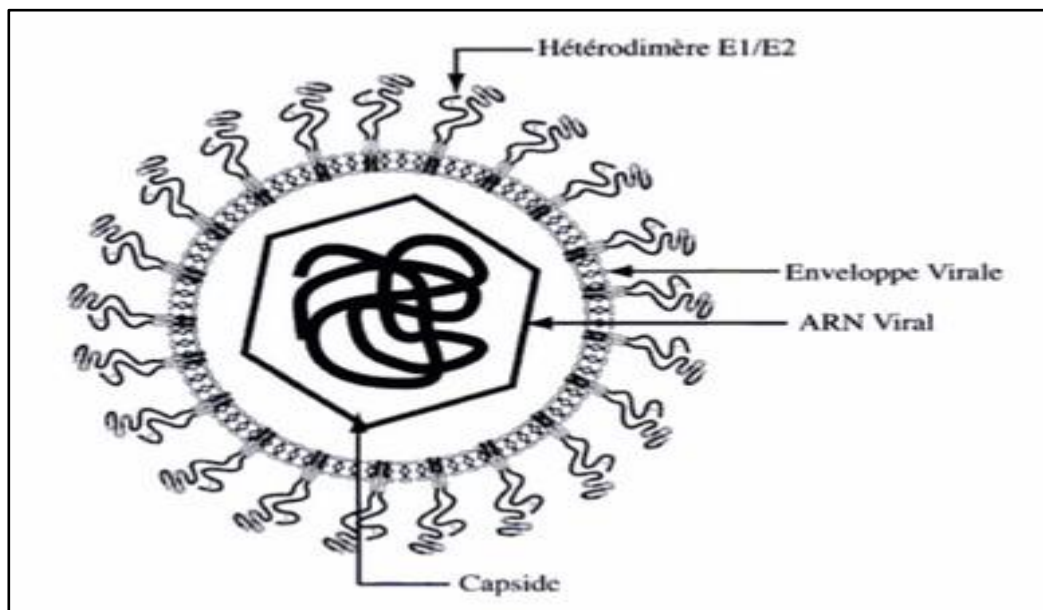
Les zones de haute prévalence (supérieure à 2%) : Europe de l'Est, Asie, Afrique, Amérique du Sud (**Soussan et Le Pendeven, 2010**).

### I.2.2.3 Agent pathogène :

Le VHC est un virus hépatotrope (**Soussan et Le Pendeven, 2010**), qui a été classé comme le seul membre d'un nouveau genre nommé Hepacivirus au sein de la famille des Flaviviridae. (**Dény, 2003**) . Le genre Hepacivirus est constitué de six génotypes

différents (de 1 à 6), eux-mêmes subdivisées en plusieurs sous-types (identifiés par les lettres a b c ...)(Soussan et Le Pendeven, 2010).

Il s'agit de virus enveloppé de 55 à 56 nm de diamètre, très difficilement visualisé en microscopie électronique, et ayant un génome à ARN monocaténaire linéaire de polarité positive d'une taille de 9600 nucléotides environ. L'ARN viral est contenu dans une capsidie protéique à symétrie icosaédrique, elle-même située dans une enveloppe lipidique dans laquelle sont insérées les protéines virales spécifiques E1 et E2(Dény, 2003) .

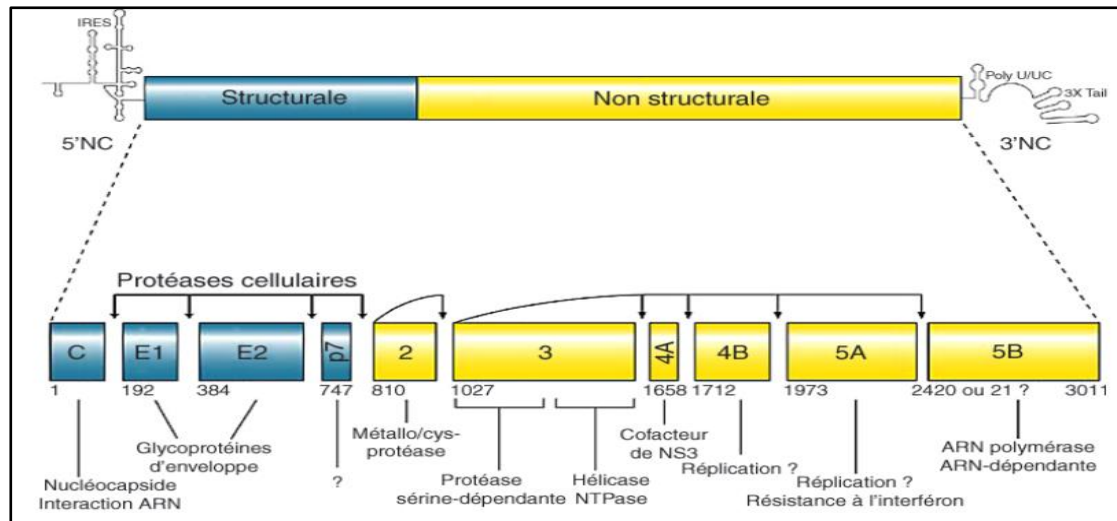


**Figure 4:** structure schématique de la particule virale VHC

(Dény, 2003)

Les régions non codantes (NC) situées aux extrémités 5' et 3' du génome encadrent une phase de lecture unique qui code pour une polyprotéine de 3000 acides aminés environ. Cette polyprotéine est clivée pendant et après sa traduction par des protéases virales et des protéases cellulaires de l'hôte pour donner en N terminal des protéines structurales de capsidie, d'enveloppe E1 et E2 et une protéine appelée p7, et les protéines fonctionnelles non structurales (NS2, NS3, NS4 et NS5) en C terminal (Mammette, 2002).





**Figure 5:** structure du génome du virus de l'hépatite C

(Soussan et Le Pendeven, 2010b)

#### I.2.2.4 Physiopathologie :

L'infection par le VHC est caractérisée par une interaction entre le virus et la réponse immune de l'hôte infecté. La réponse immune joue un rôle majeur au cours de la phase aiguë pour assurer la clairance du virus et la guérison spontanée dans 20 à 30 % des cas environ, mais elle ne protège pas d'une éventuelle réinfection, malgré la production d'anticorps neutralisants. La clairance virale est obtenue grâce à une réponse lymphocytaire T CD4 + spécifique du VHC, à condition qu'elle soit de diversité épitopique suffisante et associée à un profil cytokinique de type Th1. Un déficit fonctionnel de la réponse cytotoxique semble expliquer la persistance virale, elle-même favorisée par la réplication rapide et la forte variabilité de ce virus. Le développement de l'hépatite chronique intervient alors malgré des réponses lymphocytaires T CD4 + et CD8 + spécifiques du VHC fortes et compartimentalisées au niveau hépatique. L'hépatite chronique est liée à la persistance d'une réplication virale partiellement contrôlée par la réponse immunitaire spécifique qui s'associe à une production abondante de cytokines tissulaires de type Th1, mais également de cytokines pro-inflammatoires et de multiples médiateurs de la réponse inflammatoire non spécifique à l'origine de la fibrose hépatique (Zarski et Souvignet, 2008).

La persistance virale semble en fait plutôt due à l'impuissance de la réponse immune antivirale de l'hôte à éradiquer le virus, malgré sa capacité réelle à en limiter la réplication. Les recherches sur la physiopathologie de l'hépatite chronique C ont été

limitées par le manque de systèmes de culture cellulaire de réplication virale et de modèles animaux chez le petit mammifère( **Zarski et Souvignet, 2008**).

En dehors de la situation pathogénique particulière des hépatites fibrosantes cholestatiques, le VHC semble être très faiblement cytopathique. Des altérations morphologiques de l'architecture cellulaire, témoins d'une atteinte cytopathique, sont en effet observées dans un petit nombre de cellules hépatiques. De plus, la sévérité de l'atteinte hépatique n'est pas liée au niveau de la charge virale(**John et al ., 2000**).

### **I.2.2.5 Manifestations cliniques :**

L'infection par le VHC présente un large éventail de manifestations cliniques allant des maladies hépatiques et extrahépatiques aiguës et chroniques, de sorte que le VHC est considéré comme une maladie systémique à facettes multiples.(**Radu-Ionita et al., 2020**)

L'hépatite C aiguë (AHC) est souvent asymptomatique et évolue vers une infection chronique dans 60 à 80 % des cas. Cela peut à son tour progresser lentement vers la cirrhose compensée et, par la suite, la cirrhose décompensée(**Radu-Ionita et al., 2020**).

Les patients cirrhotiques développent des HCC avec une incidence d'environ 3% par an. Jusqu'à 70 % des patients atteints d'une infection chronique par le VHC développent des manifestations extrahépatiques qui peuvent être le premier signe clinique de l'infection(**Radu-Ionita et al., 2020**).

### **I.2.2.6 Traitement :**

C'est avant la découverte du VHC, en 1986, que Hoofnagle et collaborateurs ont montré que l'interféron alpha pourrait avoir une efficacité dans le traitement des hépatites chroniques non A-non B. De nombreuses études ont par la suite précisé l'effet de l'interféron dans cette indication, ses modalités d'utilisation et les facteurs prédictifs de la réponse au traitement. Plus récemment, des associations thérapeutiques et des molécules antivirales alternatives ont été testées(**Mammette, 2002**).

L'activité antivirale de l'interféron est consécutive à sa fixation sur des récepteurs spécifiques à la surface des cellules infectées par le VHC. Cette fixation déclenche une suite complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certains

enzymes. On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses cellulaires : inhibition de la réplication virales dans les cellules infectées par le virus, suppression de la prolifération cellulaire et activités immunomodulatrices(**Soussan et Le Pendeven, 2010**).

A l'interféron est associée quasi systématiquement la ribavirine, un analogue nucléosidique. Le mécanisme d'action antiviral de cette molécule n'est pas encore complètement élucidé. Par rapport à l'interféron en monothérapie, cette association améliore significativement les critères virologiques (virémie) et biologiques (transaminases et PBH) de la réponse au traitement(**Dubois et Maniez, 2001**).

Récemment, des études ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité de nouveaux traitements antiviraux tels des inhibiteurs de la protéase virale (NS3) ou des inhibiteurs de la polymérase (NS5B)(**Soussan et Le Pendeven, 2010**).

### I.2.3 Cirrhose :

#### I.2.3.1 Définition :

Cette maladie est définie comme une perturbation diffuse de l'architecture normale du foie (McCormick et al., 2018). Elle représente le stade avancé de la fibrose hépatique qui s'accompagne d'une distorsion du système vasculaire hépatique.

Il s'agit du développement histologique de nodules régénératifs entourés de bandes fibreuses et caractérisée par des cloisons fibreuses vascularisées qui relient les voies portales entre elles et avec les veines centrales, conduisant à des îlots d'hépatocytes qui sont entourés de cloisons fibreuses et qui sont dépourvus de veine centrale.

L'évolution de la cirrhose est une insuffisance hépatique et une hypertension portale (Voitot, 2006).

#### I.2.3.2 Epidémiologie :

La cirrhose est une cause croissante de morbidité et mortalité dans les pays les plus développés. Il est la 14ème cause commune de décès chez les adultes dans le monde entier (Tsochatzis et al., 2014).

#### I.2.3.3 Physiopathologie :

Lorsque le foie est endommagé, des cicatrices apparaissent sur l'organe pendant qu'il tente de réparer les dommages. Les premières phases de la cicatrisation s'appellent la fibrose (Hodoul, 2012).

La fibrose hépatique est le paramètre commun pour la plupart des types de lésions hépatiques chroniques (Ramadori et al., 2008). Elle a été considérée comme un processus irréversible impliquant le remplacement progressif du parenchyme hépatique par une matrice extracellulaire riche en collagène, c'est l'activation chronique de la réaction de cicatrisation des plaies (figure 6).

Le processus de cicatrisation est caractérisé par une cascade d'événements biologiques impliquant des cellules et facteurs solubles. Les hépatocytes sont capables de synthétiser des cytokines et répondent à des médiateurs. Lorsque les mécanismes de défense ne sont pas suffisants pour résister aux attaques dommageables, les cellules commencent à synthétiser des chimokines (tableau III, figure 7) qui sont censés être responsables de l'attraction des cellules

inflammatoires et leurs accumulations et de l'activation des macrophages résidents et des cellules stellaires qui sécrètent les cytokines :  $TNF\alpha$ , IL6, IL1 $\beta$  et TGF. Ce dernier active et attire d'autres cellules stellaires donc il y aura la prolifération des myofibroblastes. Les myofibroblastes sont des cellules cicatrisantes générées localement à partir de la transdifférenciation des cellules stellaires hépatiques péri-sinusoidales résidentes et des fibroblastes périportaux (Sánchez *et al.*, 2011). Ces cellules vont être responsables d'une hyperproduction des substances fibrosantes dépassant les capacités de dégradation (Massimo, 2015).

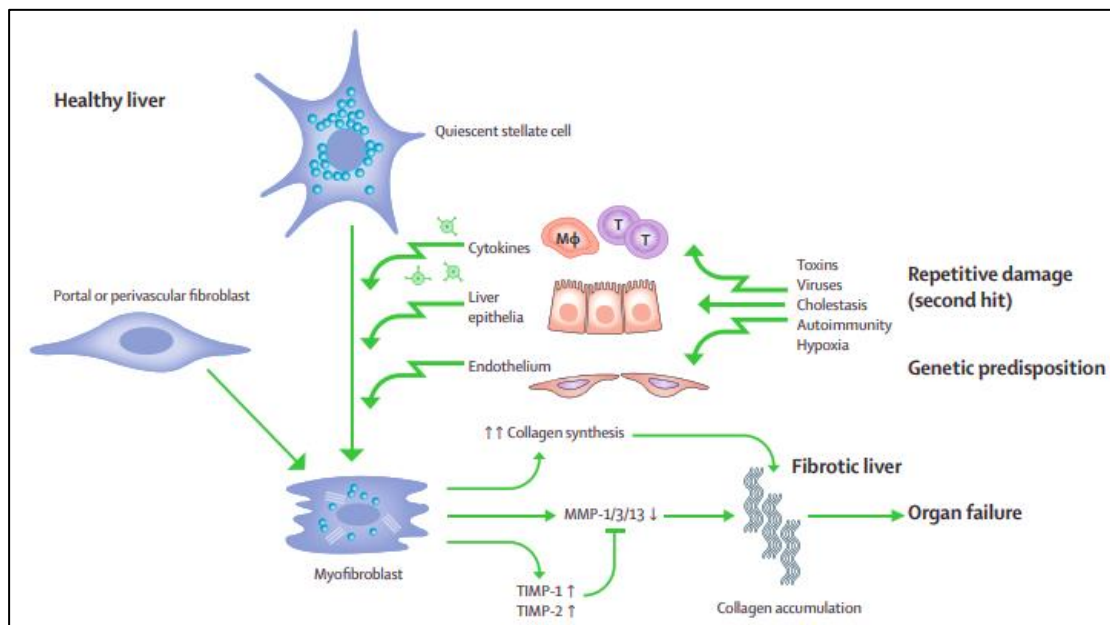


Figure 6: Processus de la fibrogénèse (Tsochatzis *et al.*, 2014)

Tableau III: Induction de médiateurs chimiques dans les populations de cellules hépatiques pendant l'inflammation du foie (Ramadori *et al.*, 2008).

Les cellules hépatiques	Les médiateurs
Les hépatocytes	IL-8, IP-10, MIG, MIP-1, MIP-2, MIP-3, KC

Les cellules épithéliales sinusoidales	RANTES, MCP-1, IL-8, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ ; MIG, ITAC
Les cellules de Kupffer	IL-1, IL-6, IL-10, IL-18, TNF-a, TGF-B, MIPS, IL-8, IP-109, KC/GRO, RANTES
Les cellules stellaires	IL8, RANTES, MCP-1

C'est ce déséquilibre entre fibrogénèse et fibrolyse au profit de la fibrogénèse qui aboutit à la formation d'une fibrose extensive(Massimo, 2015).

Pour compenser la destruction des hépatocytes, le TNF $\alpha$  attire les neutrophiles et les cellules T, ces cellules immunitaires vont contribuer dans l'inflammation qui va aboutir à une régénération des hépatocytes restants en stimulant la formation des nodules de régénérations. Ces nodules sont des amas d'hépatocytes ayant perdu leurs connexions vasculaires et biliaires normaux (Ramadori et al.,2008).

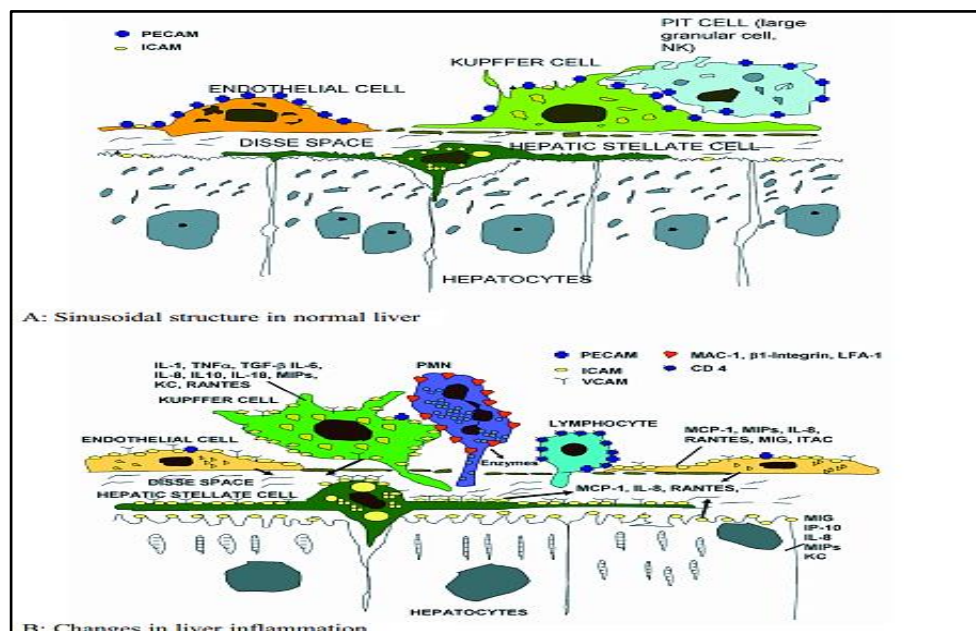


Figure 7 : Schéma de la structure sinusoidale dans le foie normal (A) et dans l'inflammation du foie (B) (Ramadori et al., 2008)

Les caractéristiques pathologiques de la cirrhose comprennent les nodules régénérant séparés par des septums fibreux et la perte de l'architecture lobulaire normale dans les nodules qui entraîne une diminution de la circulation sanguine dans le foie (Suva, 2014).

Il résulte :

- Une diminution de la masse fonctionnelle hépatique et comme conséquence une insuffisance hépatocellulaire.
- Une diminution des fonctions d'épuration et des fonctions biliaires.
- Une hypertension portale par bloc intra hépatique en rapport avec la fibrose et les phénomènes vasomoteurs intra hépatiques: diminution de la production intra hépatique de monoxyde d'azote (NO) (vasodilatateur) et augmentation de la synthèse intra hépatique d'endothéline (vasoconstricteur) (Tsochatzis et al., 2014; Sawadogo et al., 2007).

### I.2.3.4 Les manifestations cliniques :

Sur le plan clinique, les patients peuvent être : asymptomatiques (cirrhose non compliquée ou compensée) et symptomatiques (cirrhose compliquée ou décompensée) tel que l'ictère, ascite, encéphalopathie hépatique ou varices hémorragiques (tableau VI) (McCormick et al., 2018; Voitot, 2006).

**Tableau IV:** Caractéristiques cliniques de la cirrhose (Schuppan et Afdhal, 2008)

CONSTATATIONS GÉNÉRALES	DESCRIPTION	ORIGINE
L'ictère	Décoloration jaune de la peau, de la cornée et des muqueuses	Fonction excrétrice des hépatocytes compromise, se produit lorsque la bilirubine sérique > 2 mg / dl
Foie nodulaire	Surface irrégulière et dure à la palpation	Fibrose, régénération irrégulière
Splénomégalie	Agrandi à la palpation ou à	Hypertension portale,

	l'échographie	congestion splénique
Ascite	Liquide protéinique dans la cavité abdominale	Hypertension portale
Ongles blancs	Bandes blanches horizontales et / ou plaque à ongles blanche proximale	Hypoalbuminémie
Hypogonadisme	Principalement dans la cirrhose alcoolique et l'hémochromatose	Effet toxique direct de l'alcool ou du fer
Diabète de type 2	Se produit dans 15 à 30% des cirrhotiques	Utilisation perturbée du glucose et / ou diminution de l'élimination de l'insuline par le foie
Anorexie, fatigue, perte de poids, fonte musculaire	Se produit dans > 50% des cirrhotiques	Métabolisme catabolique par foie malade, secondaire à l'anorexie
Tremblements de battements (astérisis)	Mouvements de battement asynchrones des mains en flexion dorsale	Encéphalopathie hépatique, désinhibition des motoneurones

Le diagnostic est posé lorsque les signes cliniques sont objectivés.

### I.2.3.5 Traitement :

Le traitement de la cirrhose vise à arrêter ou à retarder sa progression, minimiser les dommages aux hépatocytes et réduire les complications.

- ✚ L'arrêt total de l'alcool est indispensable
- ✚ Traitement par les stéroïdes ou des médicaments antiviraux pour réduire les lésions hépatocytaires en cas d'hépatite virale.



- ✚ Le régime alimentaire afin de réduire le sel et donc limiter l'apparition des œdèmes et de l'ascite.
- ✚ En cas d'hémorragie causé par l'hypertension portale un traitement avec les bêtabloquants est indiqué. Et en cas de rupture des varices œsophagiennes une injection d'agent sclérosant est recommandée
- ✚ Dans les cas critiques la transplantation hépatique est indispensable(1991)

## I.2.4 L'insuffisance hépatocellulaire :

### I.2.4.1 Définition :

C'est l'ensemble des perturbations en rapport avec une réduction ou une dysfonction des hépatocytes (Dulac et al., 2018) .

C'est l'incapacité du foie à accomplir certaines fonctions au niveau et/ou à la durée requis. L'insuffisance peut être relative ou absolue .L'insuffisance hépatocellulaire peut être aiguë ou chronique. Elle peut aboutir à une encéphalopathie hépatique.

La gravité de l'hépatite est fonction du degré de l'insuffisance hépatique [c'est-à-dire taux de prothrombine < 50 % ou *international normalized ratio* (INR) > 1,5] et la présence de trouble neurologique (Hedayat et al., 2020).

### I.2.4.2 Physiopathologie :

Toute lésion aiguë ou chronique altérant la machinerie de la synthèse de l'hépatocyte engendre une insuffisance hépatocellulaire. Le mécanisme lésionnel est en dépit de la diversité des cibles cellulaires potentielles (réticulum endoplasmique granulaire lisse, mitochondries, cytosol), dominé par l'hépatite aiguë ou chronique. L'insuffisance hépatocellulaire est la conséquence de la cytolysse.

L'IHC se traduit par une baisse des fonctions hépatiques de synthèse, parfois associée à une atteinte des fonctions d'épuration et de sécrétion biliaire (cholestase d'insuffisance hépatocellulaire). La cholestase, à condition qu'elle soit intense et prolongée, peut aussi provoquer une insuffisance hépatocellulaire (Moirand et al.,2011).

### I.2.4.3 Manifestations cliniques :

L'insuffisance hépatique s'accompagne d'une réduction de la synthèse des protéines plasmatiques et de l'urée, avec comme conséquences une hyperammoniémie et un déséquilibre des acides aminés circulants qui participent probablement à l'installation de l'encéphalopathie hépatique(Maitre et Blicklé, 2008).

Les manifestations cliniques sont disparates et dépendent du degré et du caractère aigu ou chronique de l'IHC (tableau V)(Dulac et al., 2018).

**Tableau V:** les signes cliniques de l'insuffisance hépatique (Dulac et al., 2018)

IHC aigue	IHC chronique
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Asthénie</li> <li>* Ictère</li> <li>* Encéphalopathie hépatique</li> <li>* Asterixis (brève interruptions du tonus musculaire des muscles extenseurs de la main)</li> <li>* Foetor hépatique (odeur douceâtre de l'haleine)</li> <li>* Syndrome hémorragique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Les signes de l'IHC aigue +les signes de l'IHC chronique</li> <li>* Anémie</li> <li>* Angiome stellaire (lésion rouges en étoile siégeant dans le territoire de la veine cave supérieure)</li> <li>* Erythrose palmaire (exagération de la couleur rouge naturelle à l'intérieur de la main)</li> <li>* Hippocratisme digital (bombement des ongles)</li> <li>* Troubles endocriniens (hyperoestrogénisme visible chez l'homme)</li> </ul>

#### I.2.4.4 Traitement :

Le traitement essentiel est celui de la cause déclenchante. Celui de l'encéphalopathie des cirrhoses est discuté, certains prescrivent lactulose et néomycine sans qu'il y ait une preuve de leur efficacité. En fait, il semble que le seul traitement de l'insuffisance hépatocellulaire grave aussi bien de l'hépatite fulminante que des cirrhoses soit la transplantation hépatique (Belafia et al., 2012)

**I.2.5 Les hépatopathies auto-immunes :**

**I.2.5.1 Définition :**

Les hépatopathies auto-immunes représentées par l'hépatite auto-immune, la cirrhose biliaire primitive, la cholangite sclérosante primitive(**Brahim et al.,2017**).

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie inflammatoire rare du foie caractérisée par la présence d'autoanticorps (**Chaouali et al., 2017**) dirigées contre des épitopes du sois et témoignent donc d'un processus d'auto-immunité ( anticorps antinucléaires AAN, anticorps antimuscles lisses (anti-actines F , anti-LKM-1 ( Anti anti-liver/kidney microsome type 1), anti-LC1(Anti liver cytosol), anti-LSA (soluble liver antigen))(**Johanet et Ballot, 2010**), d'une hyperglobulinémie polyclonale avec augmentation des IgG, d'une infiltration lymphocytaire périportale et une forte activité nécrotico-inflammatoire en l'absence d'étiologies virales, médicamenteuses ou toxiques dont l'exclusion est indispensable. L'HAI est habituellement associée à l'haplotype HLA A1-B8-DR3 ou DR4.(**Chaouali et al., 2017**)

La cholangite sclérosante primitive est une maladie inflammatoire et fibrosante de l'arbre biliaire. Elle se manifeste par une cholestase chronique pouvant évoluer vers la cirrhose(**Chazouillères, 2008**).

La cholangite biliaire primitive (CBP) est une maladie inflammatoire chronique du foie caractérisée par la destruction des voies biliaires intrahépatique (**Netgen, 2020**).

**I.2.5.2 Epidémiologie :**

**Tableau VI:** Représentation de l'épidémiologie d'hépatite auto-immune, cholangite sclérosante primitive et la cirrhose biliaire primitive

<b>Hépatite autoimmune</b>	<b>cholangite sclérosante primitive</b>	<b>Cirrhose biliaire primitive</b>
la prévalence de l'HAI est estimée entre cinq et 20/100000 chez les Caucasiens d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du Nord( <b>Corpechot et</b>	-Maladie du sujet jeune -Inférieur à 40 ans au moment du diagnostic( <b>Buffet, 2011</b> )	-La maladie est rare avant 40 ans.( <b>Erlinger et Chazouille, 2013</b> )

Chazouillères, 2010).		
-----------------------	--	--

### I.2.5.3 Manifestation clinique :

**Tableau VII:** Représentation des manifestations cliniques selon les maladies

<b>Hépatite auto-immune</b>	<b>cholangite sclérosante primitive</b>	<b>Cirrhose biliaire primitive</b>
Asymptomatiques	Angiocholite	Hépatomégalie
Asthénie (80%)	Ictère	Splénomégalie
Ictère d'intensité variable (85%)	douleurs biliaire, prurit.	Asthénie et prurit
une hépatomégalie (80 %)	Hépatomégalie chronique cirrhose.	Augmentation des enzymes hépatiques PAL et $\gamma$ GT( <b>Erlinger et Chazouille, 2013</b> )
Arthralgies	Anomalie des tests hépatiques (ASAT ALAT BILIRUBINE PAL et $\gamma$ GT ( <b>Buffet, 2011</b> ))	
Dysthyroïdie		
Hépatite aigue		
Hépatite chronique		
Hépatite Fulminante 5%		
Insuffisance hépatocellulaire.( <b>Corpechot et Chazouillères, 2010</b> )		

## I.2.5.4 Physiopathologie :

## Hépatite auto-immune :

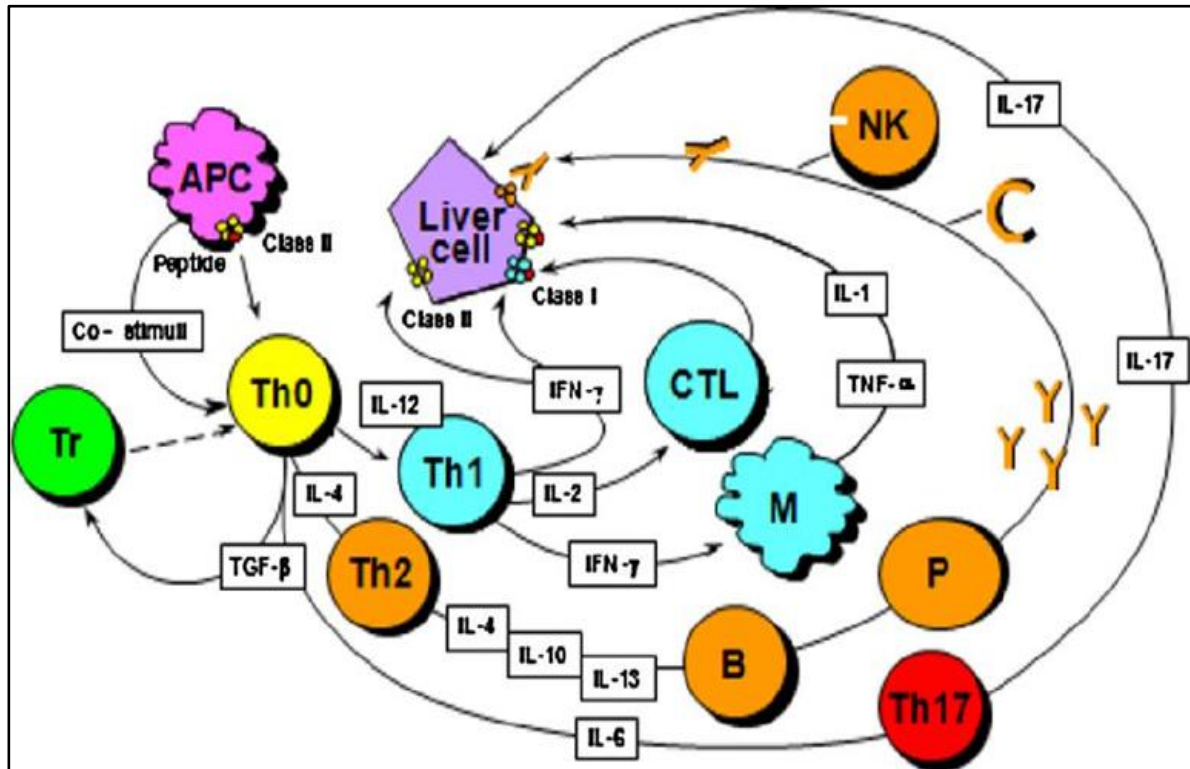


Figure 8 : Attaque auto-immune des cellules hépatiques (Liberal et al., 2011)

Un peptide autoantigénique associé aux molécules HLA de classe II est présenté par les cellules présentatrice d'antigène (CPA) aux lymphocytes auxiliaires T (Th0). Après activation, les TH0 se différencient en LT helper Th1, Th2 ou Th17, déclenchant une réponse immunitaire médiée par les cytokines qu'elles produisent : Th2 sécrète principalement de l'IL-4, IL-10 et IL-13, Th1 sécrète IL-2 et IFN- $\gamma$ , ce favorise l'activation des lymphocytes cytotoxiques T (CTL), l'augmentation d'expression du HLA classe I et induisant l'expression de molécules HLA de classe II sur les hépatocytes ainsi que l'activation des macrophages; ces derniers sécrètent des cytokines proinflammatoires IL-1 et TNF- $\alpha$ . En l'absence d'une réponse immunoregulatrice médiée par les LT régulateurs, plusieurs mécanismes immunopathologiques ont été décrites : la destruction des cellules hépatiques pourrait dériver de l'action du CTL ; l'effet des cytokines secrétés par Th1 et les macrophages, l'activation du complément ou bien l'effet cytotoxiques dépendante d'anticorps des lymphocytes NK médié par les autoanticorps, ainsi que le rôle des cellules Th17 récemment décrites(Liberal et al., 2011).

### **Cholangite sclérosante primitive :**

La réponse immunitaire innée au niveau du foie a été considérée comme un événement déclencheur primaire dans la pathogenèse de la CSP. En conséquence, il est tentant de spéculer que le développement de CSP pourrait être initié par des déclencheurs exogènes tels que des bactéries ou des agents pathogènes associés à PAMPs ((Pathogen Associated Molecular Patterns) pour désigner les motifs moléculaires caractéristiques des micro-organismes, reconnus par des récepteurs PRR (Pattern Recognition Receptors) exprimés par les cellules de l'immunité innée). Dès qu'il entre dans la circulation portale via la muqueuse intestinale perméable. Par conséquent, les cellules inflammatoires, telles que les macrophages, les cellules dendritiques (DC) et les cellules NK, sont activées via des récepteurs de reconnaissance PRR, induisant la sécrétion des cytokines et le recrutement de lymphocytes via TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et CXCL8. Et par conséquent une réponse immunitaire. Les cellules épithéliales biliaires (Becs) jouent un rôle dans la propagation de la réponse inflammatoire et fibrotique. Dans des conditions physiologiques, Becs exprime uniquement des molécules HLA classe I et non des molécules HLA de classe II. Dans le cas de CSP, une expression aberrante des molécules HLA class a été observée. De plus, les BEC peuvent acquérir une sorte de phénotype réactif avec une surexpression des molécules d'adhérence et la capacité de produire et de sécréter des cytokines pro inflammatoires, des chimiokines et des facteurs de croissance, accélérant davantage le processus inflammatoire. (Pollheimer *et al.*, 2011)

### **Cirrhose biliaire primitive :**

Les lésions hépatiques évoluent schématiquement en quatre stades. Dans un premier stade, appelé stade Floride, l'épithélium des canaux biliaires est altéré. Ces canaux sont entourés de lymphocytes et de plasmocytes. Ces cellules forment parfois de véritables granulomes. A ce stade, la cholestase histologique est absente. Dans un second stade, on observe une réaction (Prolifération) ductulaire. Les lésions inflammatoires dépassent les limites de l'espace porte et peuvent ressembler à celles de l'hépatite auto-immune (« piecemeal necrosis »). Les canaux biliaires altérés tendent à disparaître. De nombreux néoductules occupent les espaces portes. Une fibrose portale apparaît et tend à s'insinuer dans le lobule. Une cholestase

histologique à prédominance périportale peut être présente. Dans un troisième stade, appelé stade de fibrose, la fibrose s'étend dans le lobule, formant des « ponts » entre les espaces portes. Les lésions inflammatoires régressent. Au quatrième stade, des nodules de régénération se forment et une véritable cirrhose se constitue. Il est possible d'observer sur le même fragment des lésions d'âge différent. L'absence de lésions de cholangite destructrice sur la biopsie n'élimine pas le diagnostic (présentes uniquement dans 30-40 % des cas). Il est important de noter que seul le stade floride est caractéristique de la CBP. Les autres stades ne sont pas spécifiques et le pathologiste peut seulement conclure à la compatibilité avec le diagnostic. **(Erlinger et Chazouille, 2013)**

### I.2.5.5 Traitement :

**Tableau VIII:** Traitement indiqué pour chaque maladie

Hépatite auto-immune	Cholangite sclérosante primitive	Cirrhose biliaire primitive
<p>-corticoïde de 1<sup>er</sup> génération (prednisolone, prednisone) associé ou non à l'azathioprine (réduit l'intensité ou la durée de la corticothérapie ainsi ses effets secondaires) <b>(Lemoine et al., 2016)</b></p>	<p>-traitement médicale : ursodésoxycholique (n'augmente pas la survie mais améliore la choléstase).</p> <p>-traitement endoscopique : la pose d'une prothèse par voie endoscopique.</p> <p>-transplantation hépatique : cas de cirrhose. <b>(Buffet, 2011)</b></p>	<p>-L'acide ursodésoxycholique (améliore les signes biochimiques et les lésions histologiques au cours de la CBP)</p> <p>-La cholestyramine (pour le prurit) prendre 2 à 4 heures avant ou après l'acide ursodésoxycholique pour ne pas diminuer son absorption. <b>(Erlinger et Chazouille, 2013)</b></p>



Partie 2 : Céruloplasmine

I.2 La céruloplasmine :

1. Définition :

La céruloplasmine est une glycoprotéine porteuse de 6 atomes de cuivre par molécule. C'est une protéine de la phase aiguë et est synthétisée par le foie en réponse à des lésions tissulaires et à l'inflammation. (Sirajwala et al., 2007)

2. Gène :

Le gène codant pour la CP humaine est situé sur le chromosome 3q23-q24 et contient 20 exons avec une longueur d'environ 65kb. (figure9) (Vassiliev et al., 2005)

Dans les hépatocytes, le gène de la céruloplasmine humaine est exprimé en deux transcriptions de 3,7 et 4,2 ko, qui découlent de l'utilisation de sites de polyadénylation alternative dans les 3 régions non traduites. (Hellman et Gitlin, 2002)

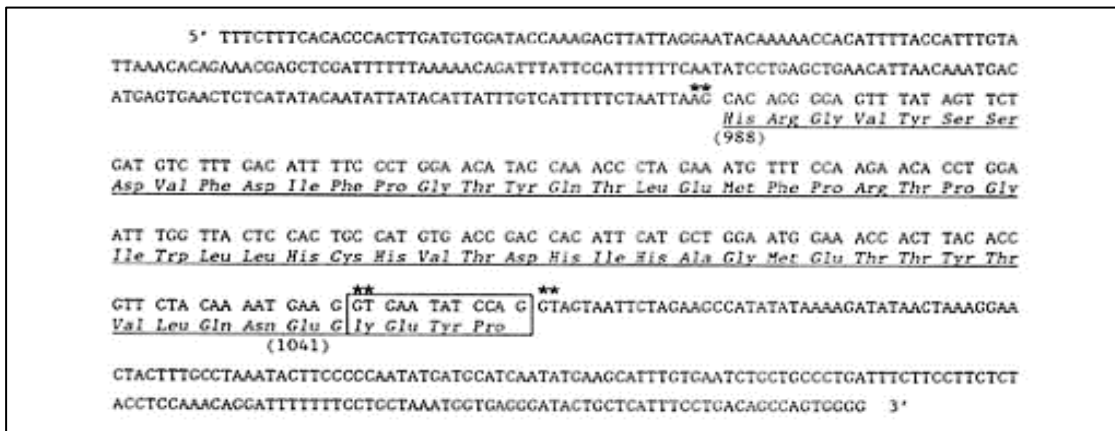
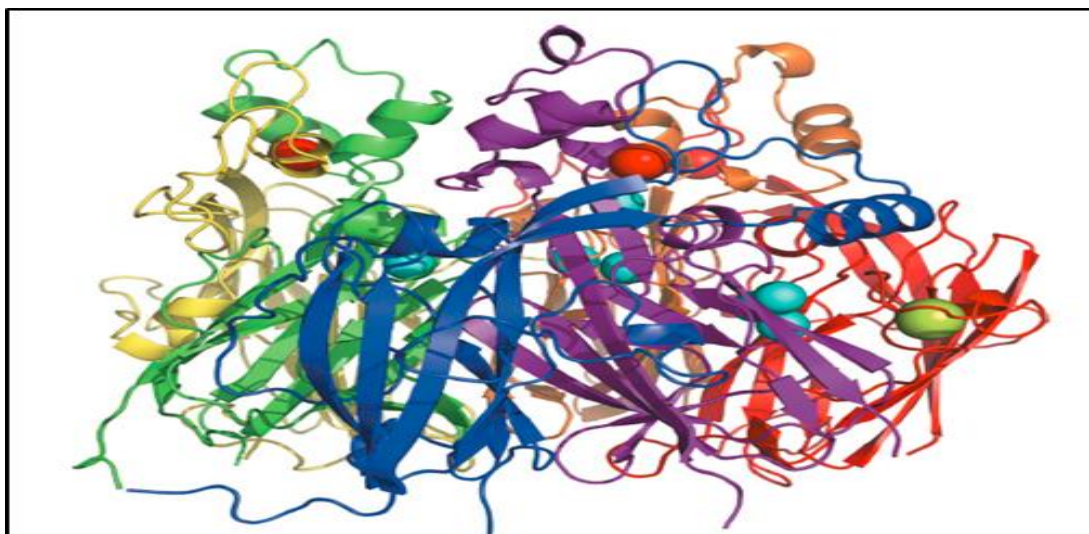


Figure 9 : séquences nucléotidiques d'un exon du gène de la CP humaine et l'exon de 12 nucléotides épissé alternativement qui a suivi (Yang et al., 1990)

3. Structure :

La Cp est une glycoprotéine de la fraction a2-globulines, de 132 KDa (Qian et Ke, 2001). La Cp consiste en une seule chaîne polypeptidique constitué de 1046 résidus d'acides aminés et comporte notamment 8.4% de glucides (Rydén et Björk, 1976) .



**Figure 10:** l'organisation globale de la molécule de la céruloplasmine, montrant les six domaines de cuprodoxine (domaines 1,2,3,4,5 et 6 en rouge , orange, jaune, vert, bleu et violet , respectivement ).la figure a été préparé avec le programme pyMOL

(Bento et *al.*, 2007)

La molécule est composée de six domaines de type cuprédoxine (**figure10**), chacun comportant de 330 à 430 acides aminés, arrangés en deux triades, l'une composée des domaines pairs et l'autre des domaines impairs, formant deux pyramides triangulaires emboîtées et permutées l'une par rapport à l'autre.

Une caractéristique importante de la CP est qu'elle possède six atomes de cuivre « permanents » ainsi que deux sites de liaison supplémentaires occupés de manière partielle par des atomes de cuivre « labiles » (**Lindley et al., 1997**).

La présence des ions cuivriques au sein de la structure de la CP est importante. Il est montré que la CP dépourvue de ses atomes de cuivre, la forme apocéruloplasmine, n'a pas d'activité enzymatique. L'apoCP est une forme plutôt instable de la protéine et conséquemment est rapidement dégradée (**Gitlin, 1998**).

#### **4. Synthèse et métabolisme :**

La céruloplasmine est une glycoprotéine plasmatique qui est synthétisée principalement dans le foie (**Sintusek et al., 2019**).

Elle est initialement synthétisée sous forme d'apocéruloplasmine qui ne contient pas ses atomes de cuivre « permanents » et passe à travers le RE au complexe de Golgi pour être chargée en ions cuivriques, entraînant le changement de l'apocéruloplasmine

à la forme holocéruleplasmine liée au cuivre. Pour finalement être relâchée dans la circulation systémique où elle est notamment responsable du transport de 95% du cuivre plasmatique(Kono, 2013)

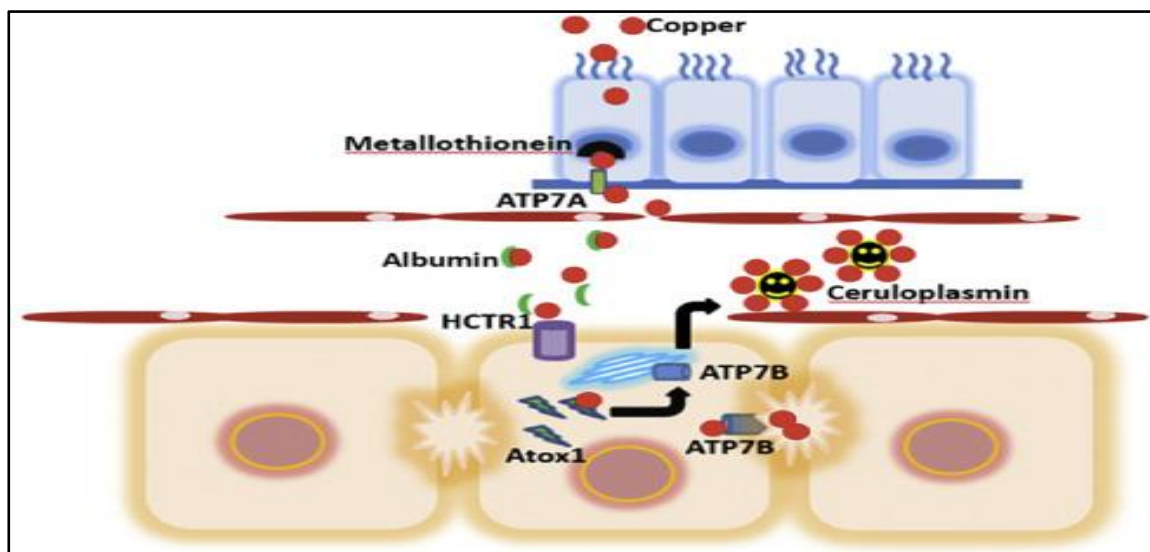
L'holocéruleplasmine a une demi-vie de plus de 5 jours dans le plasma, tandis qu'une altération de l'incorporation de cuivre entraîne la sécrétion d'une apocéruleplasmine qui n'a aucune activité ferroxidase et est rapidement dégradée dans le plasma(Hellman et Gitlin, 2002) (une demi-vie d'environ 5h)(Kulkarni et Sharma, 2017).

Le mécanisme de la synthèse de la Cp est résumé comme suit :

D'abord le cuivre est incorporé à l'apoprotéine dans la voie de sécrétion avant la sécrétion de l'holoprotéine contenant six atomes de cuivre dans le plasma(Sato et Gitlin, 1991).

Le cuivre pénètre dans les cellules par l'intermédiaire des protéines de transport, Ctrl et Ctr2, puis il se lie au chaperon, Atox1, qui délivre le cuivre à une ATPase, telle que la protéine Wilson codée par le *ATP7B* gène(Metal Related Neurodegenerative Disease, 2013).

.La protéine *ATP7B* incorpore six molécules de cuivre dans la protéine d'apocéruleplasmine, pour former l'holocéruleplasmine, qui comprend la majorité de la céruleplasmine dans la circulation(Sintusek et al., 2019).



**Figure 11** : mécanisme de transport du cuivre dans le corps humain (Sintusek et al., 2019)

Avant son largage dans la circulation sanguine, la Cp est modifiée par glycosylation post-traductionnelle. Il est à noter que la glycosylation de la Cp n'est pas nécessaire à l'incorporation du cuivre dans la Cp mais elle a d'importantes répercussions sur la demi-vie de la protéine et possiblement sur ses fonctions(Healy et Tipton, 2007). Il a ainsi été observé que la Cp de rat dépourvue d'acide sialique présente une demi-vie de seulement 15 min alors que la valeur est de 56h pour la forme native glycosylée(Ashwell, 1968).

Plusieurs cytokines comme IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , LPS et les stéroïdes peuvent induire la synthèse de la céruloplasmine par les cellules hépatiques(Sintusek et al., 2019).

Or, la disponibilité du cuivre dans les hépatocytes n'a pas d'effet direct sur le taux de synthèse ou de sécrétion de céruloplasmine(Kono, 2013).

Bien que le foie soit la principale source de céruloplasmine sérique, l'expression extrahépatique de la Cp a été montrée dans plusieurs tissus, y compris le système nerveux central (SNC)(Kono et Miyajima, 2015).

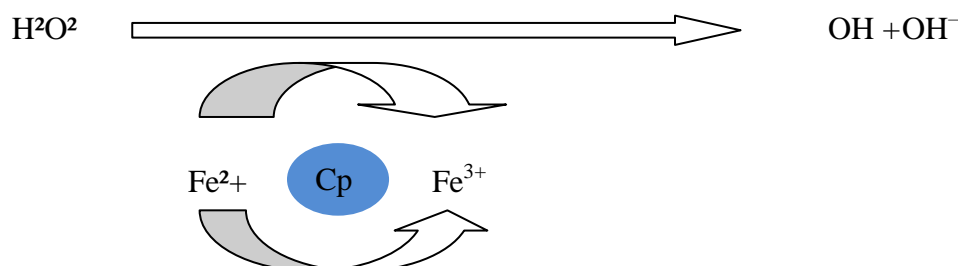
### 5. Fonctions physiologiques :

La céruloplasmine appartient à la fraction  $\alpha_2$ -glycoprotéine des protéines plasmatiques. Il est synthétisé dans le foie et est connu depuis longtemps comme réactif en phase aiguë et protéine impliquée dans le transport de cuivre. Cependant, il existe plusieurs nouvelles fonctions attribuées à cette protéine qui peuvent être cliniquement pertinentes dans l'insuffisance cardiaque chronique. Ainsi, la céruloplasmine a des propriétés prooxydantes et antioxydantes et a été décrite comme une « protéine de clair de lune » en raison de ses activités nombreuses et variées(Savic-Radojevic et al., 2017).

#### 5.1 Activité catalytique de la Cp :

La céruloplasmine (EC.1.16.3.1) catalyse l'oxydation d'une grande variété de substances organiques et inorganiques, notamment les amines, la dopamine et la sérotonine, ainsi que les dérivés du catéchol, les aminophénols et le Fe (II)(Messerschmidt, 2010). Toutefois, la Cp fait partie d'un type particulier d'oxydases puisqu'elle génère de l'eau, contrairement aux oxydases dites classiques qui libèrent du peroxyde d'hydrogène.

La Cp est également reconnue en tant que ferroxidase. Elle catalyse l'oxydation du fer ferreux en fer ferrique, nécessaire à la libération du fer dans la transferrine plasmatique. **(Pietrangelo et Torbenson, 2018)** Cette activité fait de la céruloplasmine un antioxydant important et un régulateur métabolique essentiel du fer.



**(Das et Sahoo 2018)**

La Cp régule ainsi via son activité oxydasique la concentration d'amines biogènes, des composés biologiquement actifs issus d'acides aminés provenant de la dégradation des protéines, tels la sérotonine et les amines de types catécholamine comme la noradrénaline et la dopamine **(Messerschmidt, 2010)** Le mécanisme proposé implique l'interaction de ces composés avec la Cp, via des sites de liaisons potentiels dans le domaine 6 de la Cp, pour permettre le transfert de charges entre l'amine biogène et les ions cuivriques de la Cp.

## 5.2 Transport du cuivre :

Le cuivre sérique est un mélange de cuivre lié de façon lâche à diverses protéines et acides aminés et de cuivre incorporé dans les protéines, essentiellement la céruloplasmine **(Poujois et al., 2019)**. Dans des conditions normales, le cuivre lié à la céruloplasmine a généralement été considéré comme représentant environ 95% du cuivre sérique **(Pfeiffer, 2011)** Donc, la Cp assure la fourniture du cuivre aux cellules de tout l'organisme **(F Bienvenu, 2008)**.

## 5.3 Protéine de phase aigüe :

Les concentrations sériques de  $\text{Cu}^{++}$  et de céruloplasmine sont souvent augmentées dans les conditions inflammatoires, ce qui indique un rôle positif pour ces agents dans le processus de guérison et dans la réparation des tissus conjonctifs. De nombreux types de processus inflammatoires à médiation cellulaire sont propagés par la production d'anions de superoxyde et d'autres radicaux d'oxygène. On pense que la

céruleplasmine, qui joue le rôle d'un charognard radical libre, aide à combattre ces processus. (*Textbook of Veterinary Physiological Chemistry*, 2015)

### 5.4 Autres actions de la Cp :

Rôle dans les maladies cardiovasculaires :

Il existe une corrélation entre la concentration circulante de Cp et le risque de maladies cardiovasculaires, mais il est très difficile de distinguer le rôle précis de la Cp elle-même de celui du processus inflammatoire sous-jacent. La présence de Cp, à côté d'autres protéines de l'inflammation, a été rapportée dans les lésions d'athérosclérose. (**F Bienvenu, 2008**)

Rôle dans les maladies neurodégénératives :

Des mutations de la Cp dans la maladie de Parkinson sont associées à une accumulation de fer au niveau du cerveau. (**F Bienvenu, 2008**)

### 6. Variations pathologiques :

La baisse des niveaux de céruleplasmine peut être causée par des troubles héréditaires du métabolisme du cuivre, par exemple : l'incapacité de transporter le cuivre oxydé ( $\text{Cu}^{2+}$ ) de l'épithélium gastro-intestinal dans la circulation (syndrome de Menkes), ou l'incapacité d'insérer le  $\text{Cu}^{2+}$  dans la molécule de céruleplasmine en développement (maladie de Wilson). L'insuffisance alimentaire en cuivre, y compris la malabsorption, réduit également les concentrations sériques de céruleplasmine. (**Burtis, 2008**)

Un déficit héréditaire total en Cp a été rapporté dans quelques familles : l'acéruleplasminémie (**F Bienvenu, 2008**).

Les concentrations sériques de céruleplasmine peuvent augmenter suite à une réaction inflammatoire en phase aiguë. (**Burtis, 2008**)

### 7. Dosage de la céruleplasmine :

Le réactif Céruleplasmine est un essai turbidimétrique pour quantifier la céruleplasmine en sérum ou plasma humain (**Enrico Fermi, 2014**). Les anticorps céruleplasmine forment des composés insolubles quand ils sont associés avec la céruleplasmine de l'échantillon du patient, occasionnant un changement d'absorption proportionnel à la concentration de céruleplasmine dans l'échantillon, et qui peut être

quantifiée par comparaison avec un calibre de céruloplasmine de concentration connue (**Enrico Fermi, 2014**).

La Cp peut être déterminée par deux types de techniques :

- soit par mesure de l'activité cuivre-oxydase.
- soit par une méthode immunochimique. (**Masson, 2020**)

### **-Objectifs de l'étude :**

La présente étude a été réalisée au niveau du service d'immunologie médicale à l'hôpital de Beni Messous et ceci du mois de Janvier au mois de Mars 2020. Notre étude a pour objectif principal de rechercher une association entre la céruloplasmine et les pathologies hépatiques et ceci sur des sérums de 53 patients atteints des maladies hépatiques (cirrhose, HCV, HBV, HAI...).

### **II.1 Population de l'étude :**

#### **II.1.1 Patients :**

Nous avons réalisé une étude de type cas -témoin, incluant 53 patients présentant des différentes pathologies hépatiques. Les patients ont été recrutés du service de gastrologie et de la médecine interne du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Béni Messous durant une période allant de janvier 2020 à Mars 2020.

#### **Critères d'inclusion :**

Les patients atteints des pathologies hépatiques dont le diagnostic est confirmé par des examens cliniques, biologiques et radiologiques.

#### **II.1.2 Témoins :**

Une population témoin constituée de 50 sujets a été incluse dans notre étude. Il s'agit d'individus apparemment sains sans aucune affection aigüe ou chronique rapportée.

### **II.2 Recueil des données :**

Une fiche de renseignements nous a permis de recueillir les renseignements démographiques, cliniques et biologiques des patients. (**Annexe1**)

### **II.3 Prélèvements :**

Les prélèvements ont été réalisés à jeun. L'échantillon sanguin est prélevé par ponction veineuse au pli du coude.

Le sang est recueilli dans des tubes héparines ou des tubes secs.

Les prélèvements sur tubes héparines sont centrifugés à 3500 tour /min pendant 10 min afin d'obtenir le plasma.



Les tubes secs sont décantés minimum 2 heures afin de favoriser la coagulation et par la suite sont centrifugés à 3500 tour /min pendant 10 min afin d'obtenir le sérum.

Les sérums et les plasmas sont conservés à 4°C pendant 3 jours ou à -20°C plus de 4 semaines.

### **II.4 Méthodes :**

#### **II.4.1 Dosage de la céruléoplasmine par Néphélométrie-turbidimétrie sur SPA plus :**

SPA plus est un système entièrement automatisé, qui dispose d'une vaste gamme de tests et qui confère des résultats hautement sensibles, reproductibles et cohérents.

##### **II.4.1.1 Principe :**

La détermination de la concentration en antigène soluble par des méthodes turbidimétriques implique la réaction avec un antiserum spécifique pour former des complexes insolubles. Lorsque la lumière passe à travers la suspension formée une partie de la lumière est transmise et concentrée sur une photodiode par un système de lentille optique. La quantité de lumière transmise est indirectement proportionnelle à la concentration protéique spécifique dans l'échantillon d'essai. Les concentrations sont automatiquement calculées par référence à une courbe d'étalonnage stockée dans l'instrument.

##### **II.4.1.2 Protocole :**

#### **Matériel non biologique : Annexe 2**

##### **\* Calibration :**

La calibration ou l'étalonnage est une opération qui concerne les appareils de mesure, établit en une première étape une relation entre les valeurs et les incertitudes de mesure associées qui sont fournies par des étalons (Calibrateurs) et les indications correspondantes avec les incertitudes associées, puis utilise en une seconde étape cette information pour établir un résultat de mesure à partir d'une indication.

La calibration se fait comme suit :

- ❖ ajouter de l'eau distillée dans chaque flacon de calibration, homogénéiser et laisser reposer pendant 20 min.

- ❖ Placer les calibreurs dans leurs positions dans le portoir de calibration puis le placer dans l'automate SPA plus.
- ❖ Programmer la calibration de la céruloplasmine.
- ❖ Avoir une courbe d'étalonnage. (**Annexe 3**)

**\* Contrôle :**

Après validation de la calibration, deux contrôles devraient être testés ; Low et high :

- ❖ Retirer le bouchon et tapoter doucement tout le matériel lyophilisé vers le bas du flacon.
- ❖ Ajouter le volume d'eau distillée requis et laisser reposer pendant 20 minutes.
- ❖ Inverser le flacon et laisser le fluide à recouvrir le bouchon de 20 à 30 secondes en le secouant doucement.
- ❖ Remettre le flacon en position verticale et laisser reposer pendant 10 minutes, en secouant doucement avant de l'utiliser.
- ❖ Allumer le SPA PLUS et placer les contrôles dans leurs positions.
- ❖ Lancer les contrôles low et high.
- ❖ Attendre les résultats pour effectuer le dosage propre de la CP.

**\* Dosage propre de la céruloplasmine sur SPA plus :**

Le dosage est réalisé comme suit :

- ❖ Allumer l'appareil.
- ❖ Lancer la maintenance de SPA Plus (cell wash).
- ❖ Introduire les identifiants des patients.
- ❖ Placer les tubes dans le portoir échantillon selon leurs positions déjà programmées.
- ❖ Ouvrir le réactif de la CP et le diluant en vérifiant s'ils sont suffisants pour effectuer le dosage.
- ❖ Lancer le dosage et attendre les résultats.

**Valeurs normales : Annexe 4**



**Figure 12:** Kit de céruloplasmine pour utilisation sur SPA plus

#### Description du kit :

- ◆ **Antisérums de céruloplasmine :** cet antisérums est mono spécifique de la céruloplasmine et est fourni sous forme liquide stabilisée. Il contient 0.099% azide de sodium, 0.1% EACA, 0.1% EDTA et 0.01% benzamidine comme conservateurs.
- ◆ **Calibrateurs :** ceux-ci sont constitués de sérum humain commun et sont fournis lyophilisés.
- ◆ **Contrôles :** ceux-ci sont constitués de sérum humain normal commun et sont fournis sous forme lyophilisée. Ils contiennent 0.099% azide de sodium, 0.1% EACA and 0.01% benzamidine comme conservateurs.
- ◆ **Tampon de réaction :** contenant 0.099% azide de sodium comme conservateur.

#### II.5 Outil statistique :

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel IBM SPSS Statistics 20 et l'Excel 2016. Le calcul des moyennes et des écarts types, de la médiane a été réalisée à l'aide d'IBM SPSS Statistics 20. La comparaison des moyennes a été faite par le Test t (test de Student).

Un résultat était considéré comme statistiquement significatif pour toute valeur  $p$  inférieure ou égal à 0,05.

**-Résultats :****1. Caractéristiques démographiques :****1.1 Patients :**

✓ Les caractéristiques démographiques des patients sont résumées dans le tableau ci-dessous. (**Tableau IX**)

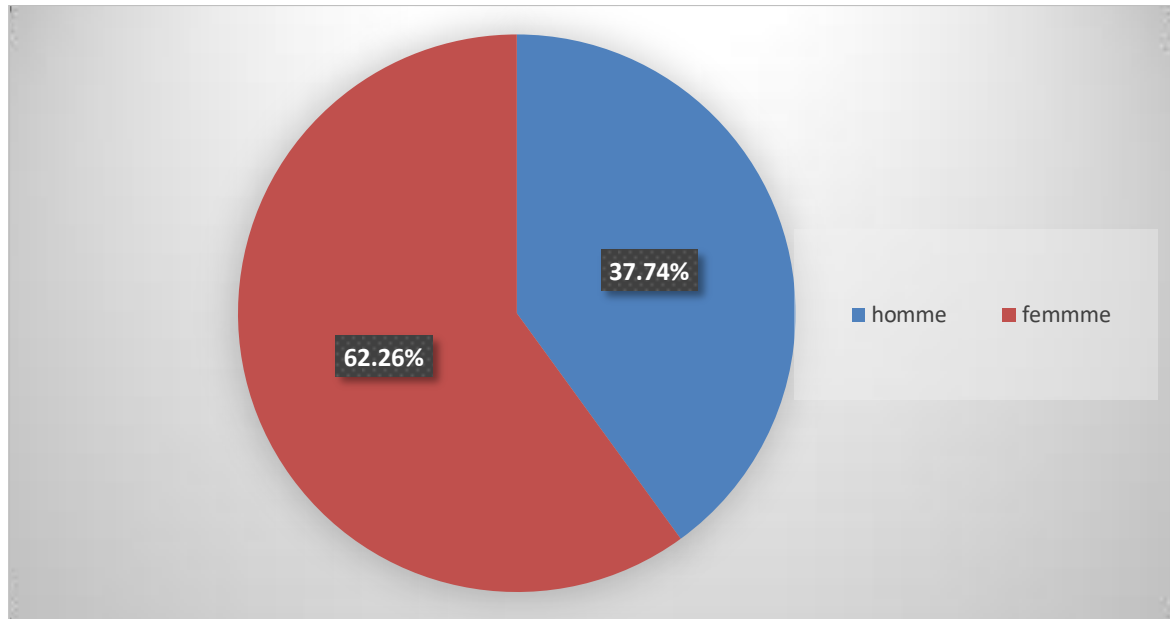
Sur les 53 patients, 33/53 sont des femmes et 20/50 des hommes avec une sex-ratio H/F de 0.60. (**figure13**)

Dans notre étude, la moyenne d'âge des patients recrutés est de  $37.20 \pm 25.74$  ans, avec des extrêmes d'âge allant de 81 à 90ans et une médiane de 38 ans.

**Tableau IX:** Caractéristiques démographiques des patients

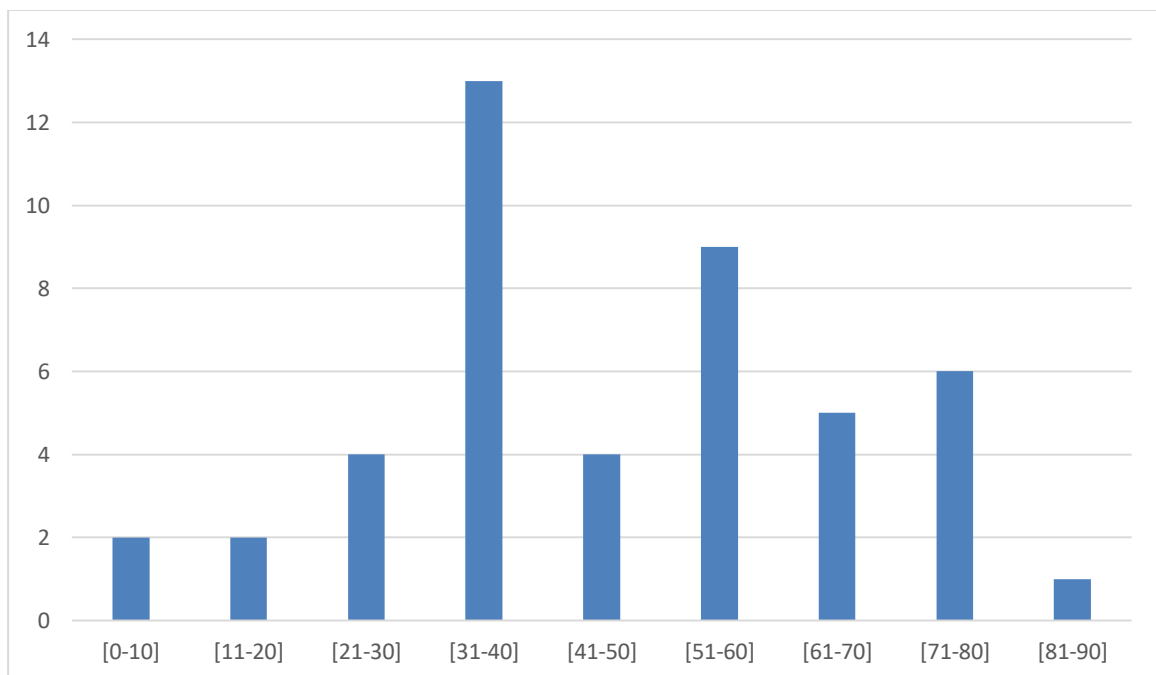
Les caractéristiques	Nombre n= 53
Age moyen (ans)	37.20±25.74
Age médiane (ans)	38
Nombre et pourcentage de femmes	33(62.26%)
Nombre et pourcentage d'hommes	20(37.74%)
Sex Ratio H/F	0.60

La population des patients présente une prédominance féminine 62.26% par rapport aux sujets masculins 37.74%. (**figure13**)



**Figure 13:** Caractéristiques démographiques des patients

La distribution des patients en fonction des tranches d'âge a révélé une prédominance des tranches d'âge 31 ans et 40 ans. (**figure14**)



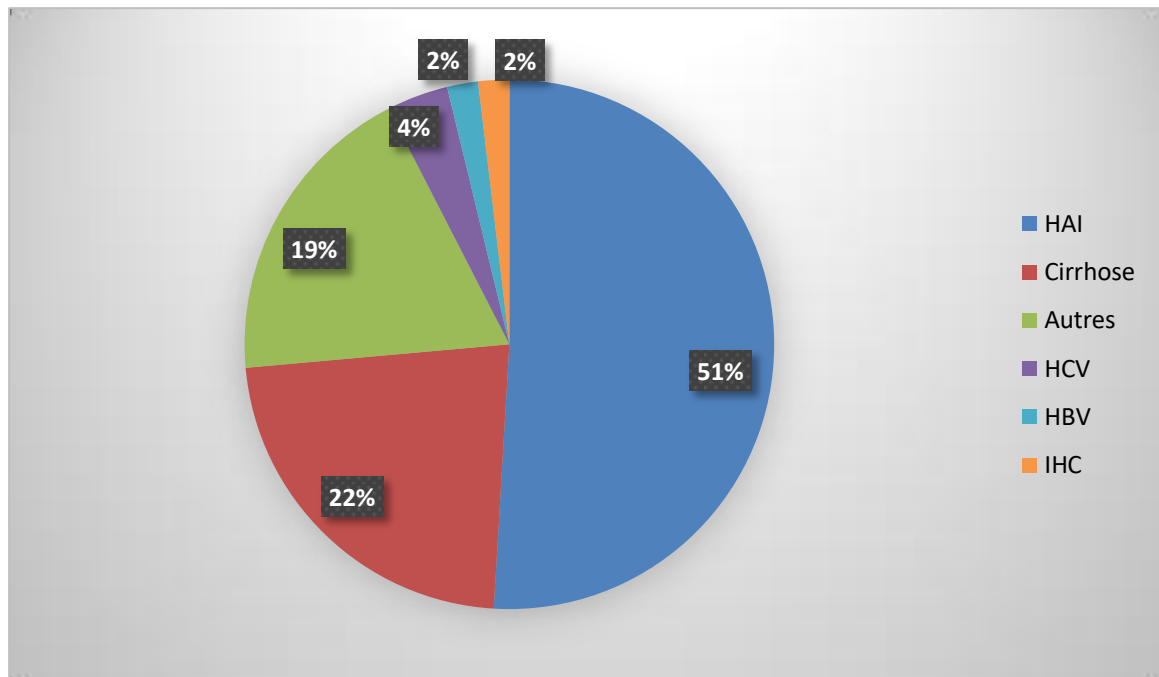
**Figure 14 :** Répartition des patients selon les tranches d'âge

✓ La distribution des patients selon le type d'atteinte hépatique est représentée par la figure suivante : (**figure 15**)

Dans notre série, l'atteinte la plus retrouvée est les hépatopathies auto-immunes (HAI) avec un pourcentage de 51%, suivi de la cirrhose avec 22% de pourcentage.

On a aussi 4% de patients atteints de HCV, 2% atteints de HBV et 2% atteints d'IHC.

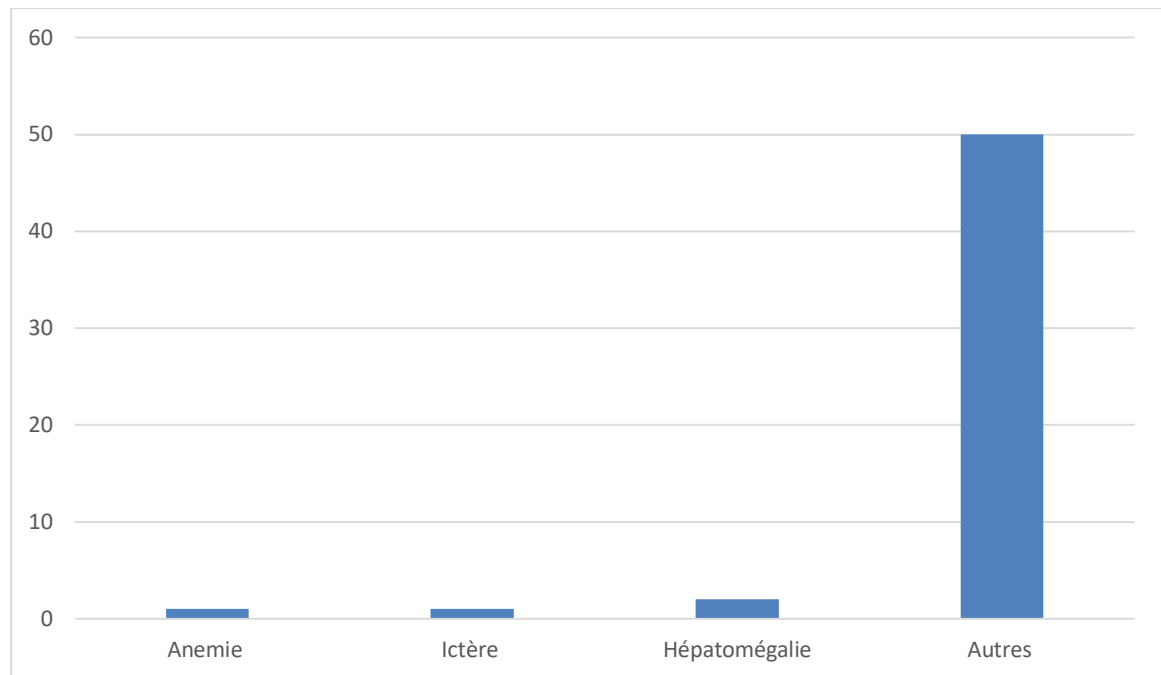
Le nombre restant des patients représente des personnes avec des atteintes hépatiques indéterminées (19%).



**Figure 15** : Répartition des principales maladies associées à la céruloplasmine

✓ Les principaux signes cliniques caractéristiques des différentes pathologies hépatiques chez les patients : **(Figure 16)**

La plupart des patients présentent des manifestations cliniques indéterminées. Alors que l'anémie, l'ictère et l'hépatomégalie touchent un nombre réduit de nos patients.



**Figure 16 :** Représentation des principaux signes cliniques chez les patients avec atteintes hépatiques

**1.2 Témoins :**

Les caractéristiques démographiques de cette population sont résumées dans le tableau ci-dessous :

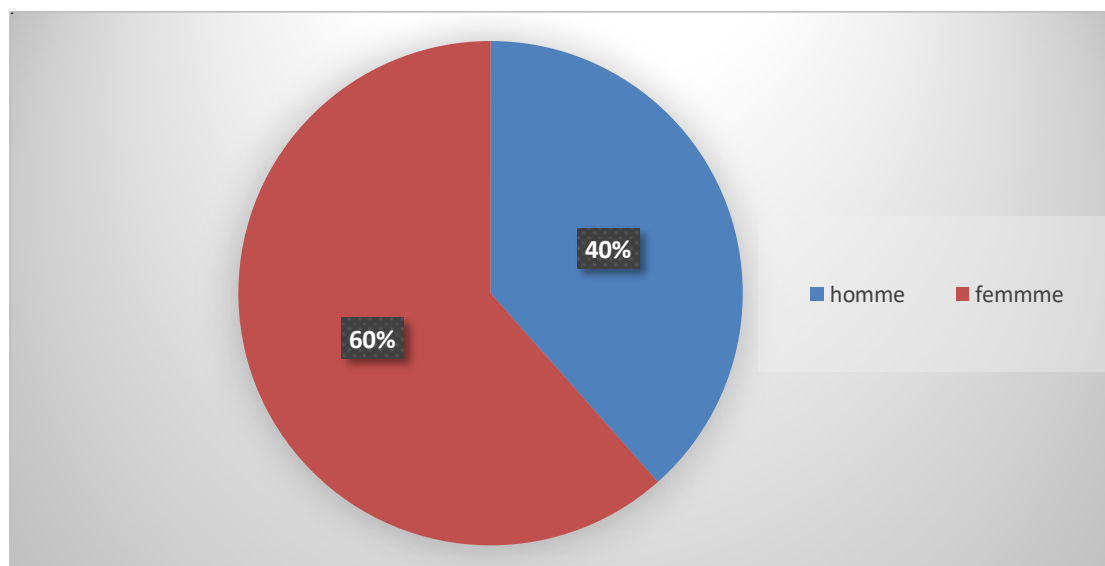
Sur les 50 sujets sains, 30/50 sont des femmes et 20/50 sont des hommes, avec une sex-ratio H/F qui est de 0.66.

La moyenne d'âge des témoins recrutés est de 44.15± 13.17ans avec une médiane de 40ans.

**Tableau X:** Caractéristiques démographiques de la population témoin

Les caractéristiques	Nombre n= 50
Age moyen (ans)	44.15±13.17
Age médiane	40
Nombre et pourcentage de femmes	30(60%)
Nombre et pourcentage d'hommes	20(40%)
Sex Ratio H/F	0.66

La population témoin présente une prédominance féminine (60%) par rapport aux sujets de sexe masculin (40%). (**Figure 17**)



**Figure 17** : Répartition des témoins selon le sexe

## 2. Valeurs moyennes de la céruloplasmine, chez les patients et chez les témoins :

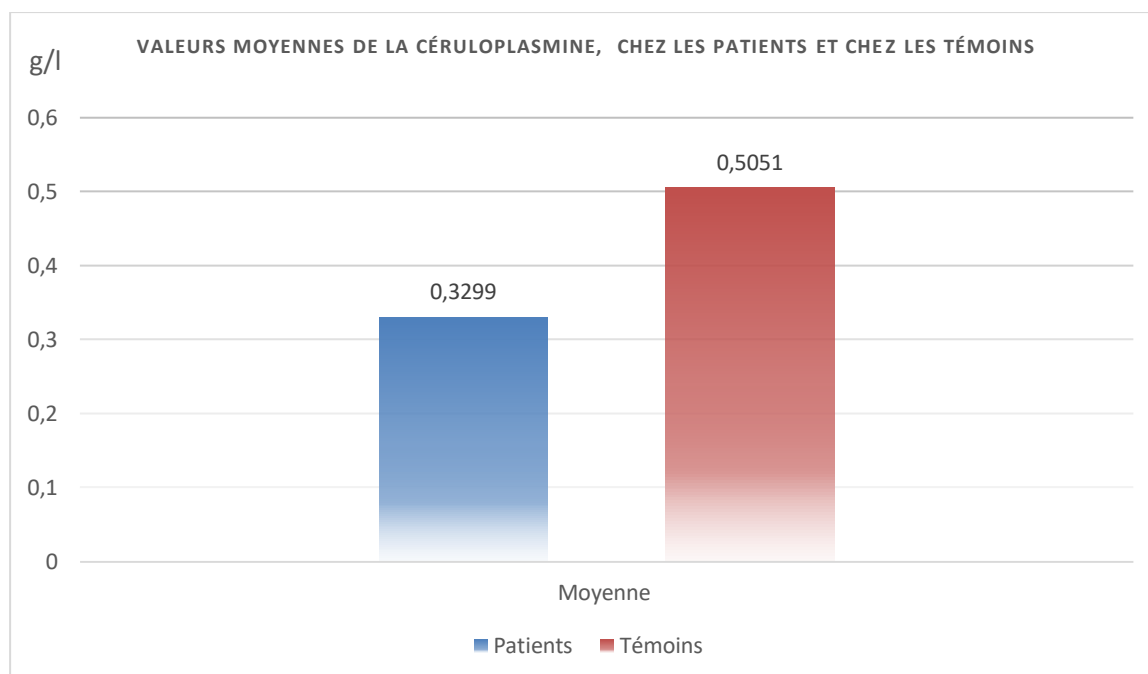
Au cours de notre étude du dosage des taux de la céruloplasmine chez notre population de patients comparativement aux sujets sains. Nos résultats montrent une valeur moyenne de **0,3299 g/l** chez les sujets atteints de pathologies hépatiques et une valeur moyenne de **0,5051 g/l** chez les sujets sains. Une association statistiquement significative a été retrouvée entre la céruloplasmine et les pathologies hépatiques chez les patients par rapport aux témoins. (**Tableau XI**) (**Figure 18**)



**Tableau XI:** Valeurs moyennes de la céruloplasmine chez les patients et chez les témoins

Céruloplasmine	Patients	Témoins
Moyenne	0,3299±0.086	0,5051±0.37
Valeur P	0.001**	0.001**

\*\* une association statistiquement significative  $p < 0.05$



**Figure 18 :** valeurs moyennes de la céruloplasmine, chez les patients et chez les témoins

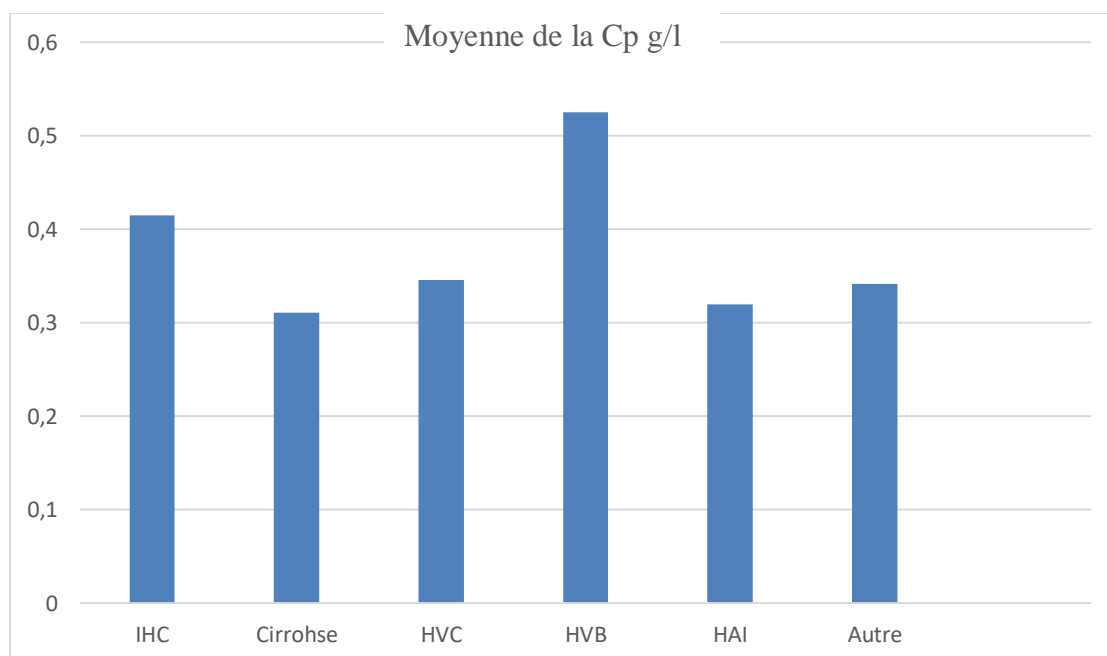
### 3. Variations de la céruloplasmine dans les différentes atteintes hépatiques :

D'après notre étude les variations de la céruloplasmine dans les différentes atteintes hépatiques sont résumés dans le tableau ci-dessous : **(tableau XII)**

Alors on remarque qu'il n'y a pas de grande différence dans la valeur de la céruloplasmine entre les différentes pathologies et que cette dernière est dans les normes. **(Figure 19)**

**Tableau XII:** Valeurs moyennes de la céruloplasmine dans les différentes pathologies hépatiques

	Cirrhose	IHC	Hépatopathies auto-immunes	Hépatite B HBV	Hépatite C VHC	Autre
Nombre de patients	12	1	27	1	2	10
Moyenne de la céruloplasmine	0,31058333	0.415	0,31948148	0.525	0.346	0.3419
Ecart-type	2,41577139	0	1,70820834	1,24194556	1,01621313	0,89200713



**Figure 19 :** représentation de la valeur moyenne de la céruloplasmine

**-Discussion :****1. Comparaison des caractéristiques démographiques de nos patients :****1.1 Selon le sexe :**

Nos résultats démontrent une prédominance féminine (62.26%), ce qui n'est pas en accord avec le résultat retrouvé chez la plupart des études antérieures. Dans l'étude de **Gundling et al., (2013)** les patients du sexe masculin (62.8 %) étaient plus affectés que ceux du sexe féminin (37.2%). De plus, dans une autre étude rétrospective réalisée sur 193 patients, 138 (71,5%) étaient des hommes (**Zeng et al., 2016**). Cette prédominance masculine est due au fait que les hommes abusent et dépendent plus de l'alcool que les femmes, au contraire dans le cas de notre population, la prise de l'alcool par les deux sexes est presque nulle.

Dans l'étude de **Becker et al., (1996)** la consommation d'alcool était fortement liée au risque de maladies hépatiques en fonction de la dose, mais aucun seuil clair ni différence de sexe n'a été trouvé. Cela signifie que la consommation d'alcool auto déclarée est un bon prédicteur du risque de maladie du foie dans la population générale.

D'une autre part, chez nos patients aucune différence significative n'a été retrouvée concernant les valeurs moyennes de la CP chez les hommes (0,32g /l) et chez les femmes (0,33 g /l). Ces résultats ne sont pas en accord avec ceux retrouvés chez l'étude de **Yunice et al., (1974)** avec des concentrations de la céruloplasmine plus élevées ont été signalées chez les femmes que chez les hommes mais cela reste dans les normes . D'après **Zeng et al., (2013)**, les taux de la céruloplasmine retrouvés au cours de l'inflammation et de la fibrose chez les femmes n'étaient pas statistiquement significatifs contrairement aux hommes.

Le niveau élevé chez les femmes suggère des effets liés aux hormones(**Denko, 1981**).

### 1.2 Selon l'âge :

Dans notre étude, la moyenne d'âge des patients était de  $37.20 \pm 25.74$  ans. La tranche d'âge la plus importante est celle se situant entre 31 ans et 40 ans, suivie de la tranche allant de 51 à 60 ans.

Pour l'étude de **Ritland et al.**, (1977) la moyenne d'âge des patients était 35 ans. Tandis que la moyenne d'âge était de 34 ans, pour l'étude de **(Yu et al., 2019)**.

D'après l'étude de **Zeng et al., (2013)** aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre l'âge et les taux sériques de céruloplasmine.

Les maladies touchant le foie chez l'enfant sont, dans leur majorité, différentes de celles de l'adulte (*Hépatologie de L'enfant, 2018*), cela n'affecte en aucun cas nos résultats.

Le taux de régénération hépatique, c'est-à-dire la prolifération des hépatocytes après une lésion, diminue chez l'homme avec l'âge, ce qui peut causer des maladies hépatiques (**Lambert et Julien, 2016**). Mais, cela n'a pas pu affecter nos résultats des patients âgés.

### 2. Comparaison des principaux signes cliniques :

Les manifestations cliniques qui caractérisent les maladies hépatiques varient d'un patient à un autre par leur intensité et leur présence. Dans notre étude les manifestations cliniques n'étaient pas précises chez la majorité des patients, le reste des patients avaient des anémies et des ictères. Cette forte variation de ces manifestations a également été largement retrouvée dans plusieurs études telles que l'étude de **Dass et al., (2018)**, dans laquelle des manifestations cliniques comme : fatigue, insomnie, démangeaisons cutanées, perte d'appétit, nausées ont été enregistrées.

Dans le travail de **Gundling et al., (2013)**, d'autres manifestations comme les ascites, hypertension portale ,encéphalopathie hépatique ,carcinome hépatocellulaire ,hypertension artérielle ont été rapportées.

Cependant, une autre étude a retrouvé une forte fréquence des maladies immunitaires concomitantes. La polyarthrite et la thyroïdite auto-immune étaient les maladies immunitaires concomitantes les plus courantes dans ce travail (**Czaja et al., 2002**).

Les manifestations cliniques diffèrent d'une maladie hépatique à une autre, elles dépendent aussi de l'étiologie de la maladie, ce qui explique cette variation.

### **3. Comparaison des valeurs moyennes de la céruloplasmine, chez les patients et chez les témoins :**

Nos résultats montrent que les taux sériques de la céruloplasmine sont plus bas chez les patients atteints des pathologies hépatiques (**valeur moyenne= 0.3299g/l**) par rapport aux témoins (**valeur moyenne= 0.5051g/l**), tout en restant dans les normes (0.2 -0.6 g/l).

D'autres études évaluant le statut de la céruloplasmine chez les patients atteints des pathologies hépatiques montrent des résultats contradictoires, dont certains révèlent des taux bas par rapport aux témoins (**Gault et al .,1966**).

D'après **Ventura et al .,(1967)**, les 40 témoins recrutés présentent un taux normal de céruloplasmine, alors que les bilans cupriques des sujets atteints des hépatopathies essentiellement la cirrhose sont en désordre. Ainsi, les 31 témoins recrutés dans l'étude de **Gault et al., (1966)** montrent un taux appartenant à la normale par rapports aux sujets atteints de pathologies hépatiques.

D'après l'étude de **Yunice et al., (1974)** des taux élevés de céruloplasmine ont été démontrés dans certains types de pathologies hépatiques telles la cirrhose et les hépatites chroniques, cependant au cours de l'étude été réalisée par **Trip et al., (2009)** , il a été démontré que les patients présentant la forme la plus sévère de la cirrhose présentent des niveaux très bas de la céruloplasmine. une autre étude qui a été fait par **Zeng et al., (2013)** a montré des taux plus bas de la céruloplasmine chez les patients souffrant de l'hépatite B chronique.

Cela prouve le chevauchement subit dans la mesure du taux de la céruloplasmine lors des maladies du foie, qui pourrait être dû à l'expression de l'échec des fonctions synthétiques du foie survenant dans une maladie hépatique, ou à un déséquilibre entre la synthèse des protéines et la dégradation ou l'excrétion biliaire.**(Dulac et al., 2018a)**

Cependant, notre étude n'a pas pu mettre en évidence ce désordre quel que soit le type de la maladie, obtenant ainsi des valeurs normales chez la population témoin et chez la population des patients.

#### 4. Comparaison de la fréquence des pathologies hépatiques et les variations de la céruloplasmine dans ces différentes atteintes du foie :

Notre étude porte sur une variété de pathologies hépatiques de fréquence différente, dans le but d'étudier l'influence de chaque maladie sur les taux sériques de la céruloplasmine.

Les scientifiques trouvent que la céruloplasmine est généralement un déclin spectaculaire de la maladie de Wilson, et un changement léger pourrait se produire dans d'autres maladies de foie.

Alors que nos résultats sur l'ensemble des maladies étudiées révèlent des niveaux sériques normaux. De plus, la variation de ces concentrations entre chaque pathologie est presque négligeable, et se situant toujours dans les normes habituelles de la Cp (0.2-0.6g/l).

Plus de la moitié de notre série (51%) étaient des sujets atteints des hépatopathies auto-immunes présentant des taux normaux (0.32g/l), alors que dans l'étude qui a été faite par **Ritland et al.,(1977)**, huit des 13 patients atteints de cirrhose biliaire primitive avaient une teneur élevée en Cp. Or selon l'étude de **Ventura et al., (1967)**, la totalité des patients recrutés (4/4) montrent une augmentation des niveaux de Cp. Mais, d'après **Wang et al., (2018)** une proportion de 2.8% de patients atteints des maladies hépatiques auto-immunes présente une diminution du taux de la Cp.

La maladie qui suit les HAI était la cirrhose, avec un pourcentage de 22%. Les 12 patients cirrhotiques ont aussi montré un résultat normal (0,31 g/l), cela n'est pas en accord avec l'étude de **Ventura et al., (1967)**. 20 sur 26 sujets atteints de cirrhose présentent des taux supérieurs aux normes de la Cp, en suggérant que cela serait due à une excrétion biliaire altérée puisque la concentration sérique de la céruloplasmine reflète l'équilibre net entre la synthèse des protéines et la dégradation ou l'excrétion biliaire. De plus, une étude réalisée par **Zeng et al., (2013)** qui vise à étudier les associations entre les niveaux de Cp, le degré d'inflammation et les stades de la fibrose chez les patients atteints de l'hépatite B chronique ont retrouvé des niveaux de Cp plus bas chez les patients cirrhotiques par rapport aux patients non cirrhotiques.

Un pourcentage réduit de nos patients souffrent des hépatites virales B et C (2% HBV et 4% HCV) dont leur dosage sérique montre également des niveaux normaux (0.52g/l

VHB, 0.34g/l HCV). Ces résultats s'opposent à plusieurs études telles que celles faites par **Wang et al., (2018)** où la proportion de patients présentant une diminution de la céruloplasmine sérique était de 33.3% pour les hépatites virales chroniques et 4.5% pour les hépatites virales aiguës. Le seul patient atteint d'insuffisance hépatocellulaire dans notre série montre un taux de Cp égale à 0.41g/l, alors que la proportion des patients atteints d'IHC qui montre un taux inférieur à 0.2g/l dans l'étude de **Wang et al., (2018)** 69.9%.

Les 19% des patients restants, sont des sujets présentant des pathologies hépatiques indéterminées (stéatose, cytolyse...), qui montrent également des taux appartenant aux normes de Cp (0.34g/l). Ce résultat est contradictoire à celui trouvé par **Wang et al., (2018)** où la concentration sérique de la céruloplasmine était inférieure à 0.2g/l chez 97.6% des patients atteints de maladie de Wilson et chez 24.3% des patients atteints de pathologies hépatiques autres que la maladie de Wilson.

## Conclusion et perspectives

### Conclusion et perspectives :

La céruloplasmine est une protéine de transport du cuivre dans le sang. Son dosage, lorsqu'il est diminué, permet d'identifier la maladie de Wilson, le syndrome de Menkes. Des taux faibles de céruloplasmine sont également observés chez des patients présentant des pathologies hépatiques diverses et un syndrome de perte de protéines. Son dosage, lorsqu'il est augmenté permet de mettre en évidence un syndrome inflammatoire en phase aiguë.

Nos résultats montrent des taux sériques normaux de céruloplasmine chez les patients atteints des pathologies hépatiques que ce soit de sexe masculin ou de sexe féminin, et quel que soit le type de l'atteinte hépatique.

Notre étude n'a pas pu mettre en évidence un lien entre les atteintes hépatiques et les niveaux sériques de la céruloplasmine.

En perspective, nous proposons :

D'élargir l'échantillonnage des patients ainsi que la population témoin, en nous appuyant sur plus d'information (bilan cupriques ...).

Explorer l'implication de la céruloplasmine dans d'autres pathologies hépatiques essentiellement dans la maladie de Wilson.





## Annexe II : matériel non biologique

- ✓ Tubes de prélèvement :
  - Tubes héparinés : contient de l'héparinate de lithium qui bloque la perméabilité cellulaire à l'ion potassium K.
  - Tubes secs : ne contient aucun anti coagulant, le sang va donc pouvoir coaguler dans le tube.
- ✓ Consommable :
  - Matériel de prélèvement : épicroâniennes, coton, sparadraps, garrot.
  - Tubes de prélèvements.
  - Portoirs des tubes.
  - Gants.

Automate SPAplus



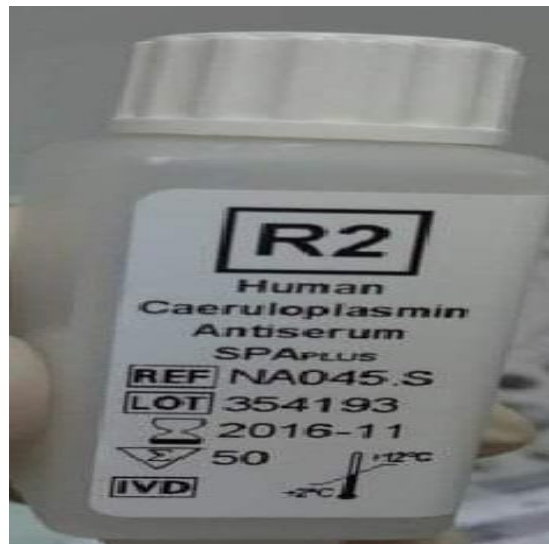
Portoir échantillon



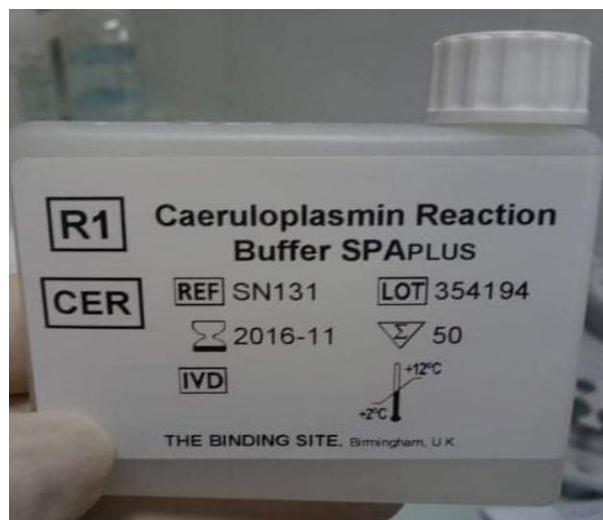
Portoir des calibrateurs



Antisérum de Cp



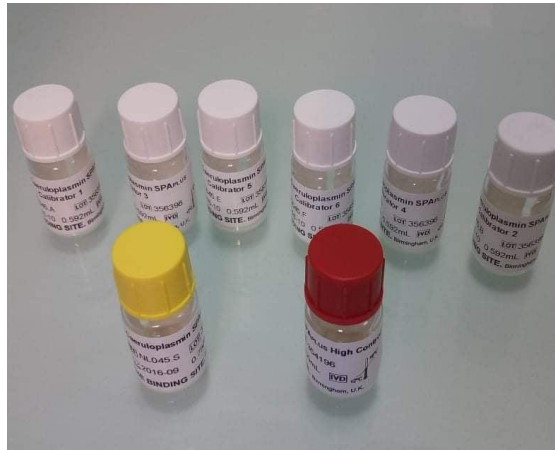
Étalon



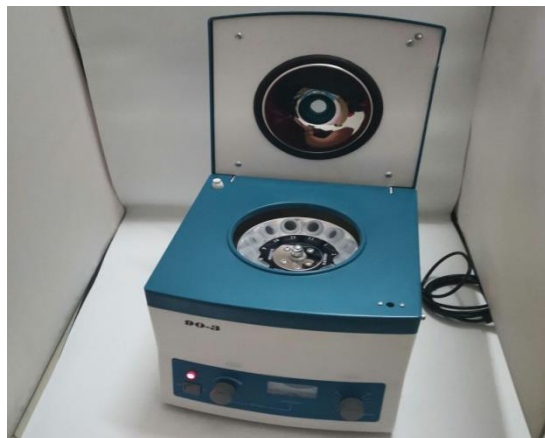
Contrôles Low/High



Les calibrateurs

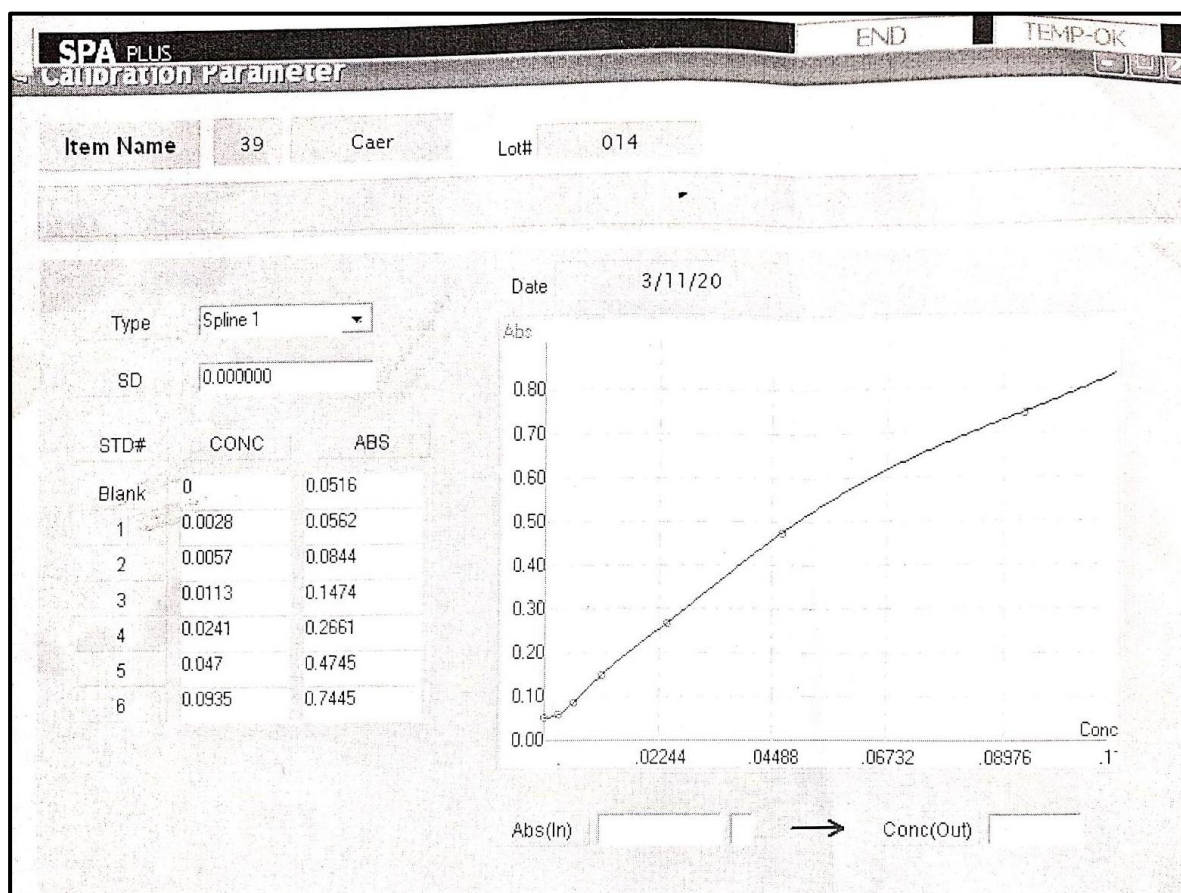


centrifugeuse





### Annexe III : courbe de calibration de la céruloplasmine



### Annexe IV : valeurs normales Cp

	Range (g/L)
Caeruloplasmin	0.20 - 0.60

## Références bibliographiques

### A

**Ashwell, Gilbert. 1968.** « ASATOLG.MORELL, RONALD A. IRVINE, IRMIN STERNLIEB, AND I. HERBERT~CHEINBERG », 6.

**Awadallah, Samir. 2013.** « Chapter Three - Protein Antioxidants in Thalassemia ». In *Advances in Clinical Chemistry*, édité par Gregory S. Makowski, 60:85-128. Elsevier.

### B

**Becker, U, A Deis, T I Sorensen, M Gronbaek, K Borch-Johnsen, C F Muller, P Schnohr, et G Jensen. 1996.** « Prediction of Risk of Liver Disease by Alcohol Intake, Sex, and Age: A Prospective Population Study ». *Hepatology* 23 (5): 1025-29.

**Bekondi, Claudine. 2018.** *Les Infections À Virus de L'Hépatite B en République Centrafricaine*. International Book Market Service Limited.

**Belafia, F, B Jung, S Jaber, et C Paugam-Burtz. s. d.** « Insuffisance hépatique aiguë », 13.

**Bento, I., C. Peixoto, V. N. Zaitsev, et P. F. Lindley. 2007.** « Ceruloplasmin Revisited: Structural and Functional Roles of Various Metal Cation-Binding Sites ». *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography* 63 (2): 240-48.

**Bienvenu. 2008.** « Céruloplasmine », 3. [https://doi.org/10.1016/S0000-0000\(08\)48240-2](https://doi.org/10.1016/S0000-0000(08)48240-2).

**Bienvenu, Elsevier. 2008.** « Céruloplasmine ». EM-Consulte. 2008. <https://www.em-consulte.com/article/168455/ceruloplasmine>.

**Bourlière, M., et P. Castellani. 2008.** « Traitement de l'hépatite chronique B : nouvelles perspectives ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, Hépatite B chronique. Situations particulières, 32 (1, Part 2): S64-69.

**Brahim, Imane, Ikram Brahim, Raja Hazime, et Brahim Admou. 2017.** « Hépatites auto-immunes : diagnostic immunologique ». *La Presse Médicale* 46 (11): 1008-19.

**Buffet, C. 2005.** « Hépatite virale B ». *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 66 (3): 254-62.

———. **2011.** « Cholangites sclérosantes ». *EMC - Hépatologie* 6 (1): 1-10. [https://doi.org/10.1016/S1155-1976\(11\)50375-4](https://doi.org/10.1016/S1155-1976(11)50375-4).

**Burtis, Carl A. 2008.** *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*. Saunders Elsevier.

## Références bibliographiques

### C

- Chaouali, Marwa, Radhia Kochkar, Aymen Tezeghdenti, Amira Messadi, Mouna ben Azaiez, Awatef lagha, Ezzeddine ghazouani, Hatem ben Abdallah, Basma yacoubi-Oueslati, et Mohamed Nabil Abdelli. 2017.** « Hépatite auto-immune chronique de l'adulte : étude clinique de 30 patients tunisiens ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2017 (491): 60-66.
- Chazouillères, O. 2008.** « Cholangite sclérosante ». *Acta Endoscopica* 38 (5): 452-67.
- Christian, Trépo, Merle Philippe, et Zoulim Fabien. 2006.** *Les hépatites virales B et C*. John Libbey Eurotext.
- Cirrhosis of The Liver. 1991.*** The National Digestive Diseases Information Clearinghouse. Rockville Pike: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes & Digestive & Kidney Diseases.  
[https://books.google.dz/books?id=Wm6m5SYGZN8C&pg=PP3&dq=cirrhosis+treatment&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKEwi1g5yo3Y\\_oAhUi8-AKHev-ACQQ6AEIUTAE#v=onepage&q=cirrhosis%20treatment&f=true](https://books.google.dz/books?id=Wm6m5SYGZN8C&pg=PP3&dq=cirrhosis+treatment&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKEwi1g5yo3Y_oAhUi8-AKHev-ACQQ6AEIUTAE#v=onepage&q=cirrhosis%20treatment&f=true).
- Corpechot, C., et O. Chazouillères. 2010.** « Hépatites auto-immunes : actualités diagnostiques et thérapeutiques ». *La Revue de Médecine Interne* 31 (9): 606-14.
- Czaja, Albert J., Enrico O. Souto, Paulo L. Bittencourt, Eduardo L.R. Cancado, Gilda Porta, Anna Carla Goldberg, et Peter T. Donaldson. 2002.** « Clinical Distinctions and Pathogenic Implications of Type 1 Autoimmune Hepatitis in Brazil and the United States ». *Journal of Hepatology* 37 (3): 302-8.

### D

- Das, Sweta, et Pramoda Kumar Sahoo. 2018.** « Ceruloplasmin, a Moonlighting Protein in Fish ». *Fish & Shellfish Immunology* 82 (novembre): 460-68.
- Dass, Ervilla, Mehul Patel, Shaini Patel, Dhruv Patel, Gunjan Patel, et Unnati Pobaru. 2018.** « A PROSPECTIVE STUDY OF LIVER CIRRHOSIS: AN OVERVIEW, PREVALENCE, CLINICAL MANIFESTATION & INVESTIGATIONS IN PATIENTS ADMITTED TO THE MEDICINE WARD IN A RURAL TEACHING HOSPITAL », 2018.
- Denis, François. 1999.** *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant*. John Libbey Eurotext.
- Denko, Charles W. s. d.** « Age and Sex Related Levels of Albumin, Ceruloplasmin, a XAntitrypsin, a !Acid Glycoprotein, and Transferrin », 6.

## Références bibliographiques

**Dény, Paul. 2003a.** *Virus de l'hépatite C*. Elsevier Masson.  
———. 2003b. *Virus de l'hépatite C*. Elsevier Masson.

**Dubois, F, et M Maniez. 2001.** « Service de Bactériologie - Virologie - Hygiène, C.H.U. Dupuytren, Limoges », 142.

**Dulac, Morgane, Emeline Sanandedji, et Laurène Zimmer. 2018a.** *Biochimie*. De Boeck Supérieur.  
———. 2018b. *Biochimie*. De Boeck Supérieur.

### E

**Enrico Fermi. 2014.** « CERULOPLASMINA.pdf ».

**Erlinger, Serge, et Olivier Chazouille. 2013.** « Cirrhose biliaire primitive » 20: 8.

### G

**Gault, M.H., J. Stein, et A. Aronoff. 1966a.** « Serum Ceruloplasmin in Hepatobiliary and Other Disorders Significance of Abnormal Values ». *Gastroenterology* 50 (1): 8-18.  
———. 1966b. « Serum Ceruloplasmin in Hepatobiliary and Other Disorders Significance of Abnormal Values ». *Gastroenterology* 50 (1): 8-18.

**Gitlin, Jonathan D. 1998.** « Aceruloplasminemia ». *Pediatric Research* 44 (3): 271-76.

**Gromadzka, G., G. Chabik, T. Mendel, A. Wierzchowska, M. Rudnicka, et A. Czlonkowska. 2010.** « Middle-Aged Heterozygous Carriers of Wilson's Disease Do Not Present with Significant Phenotypic Deviations Related to Copper Metabolism ». *Journal of Genetics* 89 (4): 463-67.

**Gundling, F., H. Seidl, I. Strassen, B. Haller, T. Siegmund, A. Umgelter, C. Pehl, W. Schepp, et P.M. Schumm-Draeger. 2013a.** « Clinical Manifestations and Treatment Options in Patients with Cirrhosis and Diabetes Mellitus ». *Digestion* 87 (2): 75-84.  
———. 2013b. « Clinical Manifestations and Treatment Options in Patients with Cirrhosis and Diabetes Mellitus ». *Digestion* 87 (2): 75-84.

### H

**Healy, J., et K. Tipton. 2007.** « Ceruloplasmin and What It Might Do ». *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)* 114 (6): 777-81.

**Hedayat, Kamyar M., Jean-Claude Lapraz, et Ben Schuff. 2020.** « Hepatic Insufficiency ». In *The Theory of Endobiogeny*, 111-15. Elsevier.

**Hellman, Nathan E., et Jonathan D. Gitlin. 2002a.** « Ceruloplasmin Metabolism and Function ». *Annual Review of Nutrition* 22: 439-58.



## Références bibliographiques

———. 2002b. « Ceruloplasmin Metabolism and Function ». *Annual Review of Nutrition* 22 (1): 439-58.

**Hépatologie de L'enfant. 2018.** Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2016-0-04651-X>.

**Hodoul, Marianne. 2012.** « Apport de la ponction biopsie échoguidée au diagnostic des lésions focales hépatiques », 92.

### J

**Jean-Pierre ZARSKI, Claude SOUVIGNET, Elsevier. 2008.** « Physiopathologie de l'infection virale C ». EM-Consulte. 2008. <https://www.em-consulte.com/article/99286/physiopathologie-de-l-infection-virale-c>.

**Johanet, C., et E. Ballot. 2010.** « Autoanticorps en hépatologie ». *EMC - Hépatologie* 5 (2): 1-10.

**John , Anthony, I. Gallin, S.Fauci. 2000.** *Hepatitis C*. Elsevier.

### K

**Kierszenbaum, Abraham L. 2006.** *Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique*. De Boeck Supérieur.

**Kono, Satoshi. 2013.** « Chapter Six - Aceruloplasminemia: An Update ». In *International Review of Neurobiology*, édité par Kailash P. Bhatia et Susanne A. Schneider, 110:125-51. Metal Related Neurodegenerative Disease. Academic Press.

**Kono, Satoshi, et Hiroaki Miyajima. 2015.** « Chapter 45 - Aceruloplasminemia ». In *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Fifth Edition)*, édité par Roger N. Rosenberg et Juan M. Pascual, 495-506. Boston: Academic Press.

**Kulkarni, Amit, et Vijay Kumar Sharma. 2017.** « Wilson's Disease ». In *International Encyclopedia of Public Health (Second Edition)*, édité par Stella R. Quah, 424-33. Oxford: Academic Press.

### L

**Lambert, Anthony, et Boris Julien. 2016.** « Régénération hépatique: Deux pièces du puzzle réunies ». *médecine/sciences* 32 (10): 839-41.

**Laurenceau, Thomas, et Patrick Marcellin. 2010.** *Hépatite B : prévenir, détecter, traiter*. John Libbey Eurotext.

**Lemoine, Sara, Dominique Wendum, Christophe Corpechot, et Olivier Chazouillères. 2016.** « Hépatites auto-immunes : aspects diagnostiques et thérapeutiques ». *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive* 23 (7): 637-52.

## Références bibliographiques

- Liberal, Rodrigo, Maria Serena Longhi, Giorgina Mieli-Vergani, et Diego Vergani. 2011.** « Pathogenesis of Autoimmune Hepatitis ». *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 25 (6): 653-64.
- Lindley, Peter F., Graeme Card, Irina Zaitseva, Vjacheslav Zaitsev, Bengt Reinhammar, Eva Selin-Lindgren, et Kunihiro Yoshida. 1997.** « An X-ray structural study of human ceruloplasmin in relation to ferroxidase activity ». *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*.
- Lüllmann-Rauch, Renate. 2008.** *Histologie*. De Boeck Supérieur.
- M**
- Maitre, M., et J.-F. Blicklé. 2008a.** « Métabolismes hépatiques ». *EMC - Hépatologie* 3 (1): 1-16. [https://doi.org/10.1016/S1155-1976\(08\)46230-7](https://doi.org/10.1016/S1155-1976(08)46230-7).  
———. 2008b. « Métabolismes hépatiques ». *EMC - Hépatologie* 3 (1): 1-16.
- Mammette, A. 2002.** *Virologie médicale*. Presses Universitaires Lyon.
- Massimo Pinzani. 2015.** « Pathophysiology of Liver Fibrosis ». *Digestive Diseases* 33 (4): 492-97.
- Masson, Elsevier. 2020.** « Céruloplasmine ». EM-Consulte. 28 juin 2020. <https://www.em-consulte.com/article/168455/ceruloplasmine>.
- McCormick, P. Aiden, et Rajiv Jalan. 2018.** « Hepatic Cirrhosis ». In *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*, 107-26. John Wiley & Sons, Ltd.
- Messerschmidt, Albrecht. 2010.** « 8.14 - Copper Metalloenzymes ». In *Comprehensive Natural Products II*, édité par Hung-Wen (Ben) Liu et Lew Mander, 489-545. Oxford: Elsevier.
- Metal Related Neurodegenerative Disease. 2013.** Academic Press.
- Moirand, R., M. Latournerie, E. Bardou-Jacquet, C. Le Lan, et P. Brissot. 2011.** « Cirrhose alcoolique ». *EMC - Traité de médecine AKOS* 6 (4): 1-11.
- N**
- Netgen. s. d.** « Cholangite biliaire primitive : mise à jour ». *Revue Médicale Suisse*. Consulté le 9 juin 2020. <https://www.revmed.ch/RMS/2018/RMS-N-616/Cholangite-biliaire-primitive-mise-a-jour>.
- P**
- Pebret, François. 2003.** *Maladies infectieuses: toutes les pathologies des programmes officiels des études médicales ou paramédicales*. Heures de France.

## Références bibliographiques

- Pfeiffer, Ronald F. 2011.** « Chapter 49 - Wilson's Disease ». In *Handbook of Clinical Neurology*, édité par William J. Weiner et Eduardo Tolosa, 100:681-709. Hyperkinetic Movement Disorders. Elsevier.
- Pietrangelo, Antonello, et Michael Torbenson. 2018.** « 4 - Disorders of Iron Overload ». In *Macswen's Pathology of the Liver (Seventh Edition)*, édité par Alastair D. Burt, Linda D. Ferrell, et Stefan G. Hübscher, 275-307. Elsevier.
- Pol et al.,. 2007.** « Maladies infectieuses - Présentation - EM consulte ». 2007. <https://www.em-consulte.com/article/59897/impression/vue6>.
- Pollheimer, Marion J., Emina Halilbasic, Peter Fickert, et Michael Trauner. 2011.** « Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis ». *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 25 (6): 727-39.
- Poujois, Aurélia, Joël Poupon, et France Woimant. 2019.** « Chapter 22 - Direct Determination of Non-Ceruloplasmin-Bound Copper in Plasma ». In *Clinical and Translational Perspectives on WILSON DISEASE*, édité par Nanda Kerkar et Eve A. Roberts, 249-55. Academic Press.
- R**
- Radu-Ionita, Florentina, Nikolaos T. Pirsopoulos, Mariana Jinga, Ion C. Tintoiu, Zhonghua Sun, et Ecaterina Bontas, éd. 2020.** *Liver Diseases: A Multidisciplinary Textbook*. Cham: Springer International Publishing.
- Ramadori, G, F Moriconi, I Malik, et J Dudas. s. d.** « PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF LIVER INFLAMMATION, DAMAGE AND REPAIR », 11.
- Ritland, Ståle, Eiliv Steinnes, et Sverre Skrede. 1977.** « Hepatic Copper Content, Urinary Copper Excretion, and Serum Ceruloplasmin in Liver Disease ». *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 12 (1): 81-88.
- Roberts, Eve A., et Diane W. Cox. 1998.** « 3 Wilson Disease ». *Baillière's Clinical Gastroenterology, Hereditary Diseases of the Liver*, 12 (2): 237-56.
- S**
- Sánchez, Victoria, Francisco Hernández-Luis, Mauricio Díaz-Muñoz, et R. Hernández-Muñoz. 2011.** « Role of the energy state of liver cell in cirrhosis development and treatment ». *Liver Cirrhosis: Causes, Diagnosis and Treatment*, février, 31-58.
- Sato, M., et J. D. Gitlin. 1991.** « Mechanisms of Copper Incorporation during the Biosynthesis of Human Ceruloplasmin ». *The Journal of Biological Chemistry* 266 (8): 5128-34.

## Références bibliographiques

- Savic-Radojevic, A., M. Pljesa-Ercegovac, M. Matic, D. Simic, S. Radovanovic, et T. Simic. 2017.** « Chapter Four - Novel Biomarkers of Heart Failure ». In *Advances in Clinical Chemistry*, édité par Gregory S. Makowski, 79:93-152. Elsevier.
- Sawadogo, A, N Dib, et P Cales. 2007.** « Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications ». *Réanimation* 16 (7-8): 557-62.
- Schaefer, Stephan. 2007.** « Hepatitis B virus genotypes in Europe - Schaefer - 2007 - Hepatology Research - Wiley Online Library ». 2007.
- Schuppan, Detlef, et Nezam H. Afdhal. 2008.** « Liver Cirrhosis ». *Lancet* 371 (9615): 838-51.
- Sintusek, Palittiya, Eirini Kyrana, et Anil Dhawan. 2019.** « Chapter 11 - Diagnosis of Hepatic Wilson Disease ». In *Wilson Disease*, édité par Karl Heinz Weiss et Michael Schilsky, 125-38. Academic Press.
- Sirajwala, Hb, As Dabhi, Nr Malukar, Rb Bhargami, et Tp Pandya. 2007.** « Serum Ceruloplasmin Level as an Extracellular Antioxidant in Acute Myocardial Infarction ». *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine* 8 (avril).
- Soussan, Le Pendeven. 2010a.** « Virus de l'hépatite B ». EM-Consulte. 2010. <https://www.em-consulte.com/article/243519/virus-de-l-hepatite-b>.
- Soussan, Le Pendeven, Elsevier. 2010b.** « Virus de l'hépatite C ». EM-Consulte. 2010. <https://www.em-consulte.com/article/245218/virus-de-l-hepatite-c>.
- stéphane, chevalier. s. d.** « VIRUS\_HEPATITE-B.pdf ». Consulté le 28 juin 2020. [https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS\\_HEPATITE-B.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_HEPATITE-B.pdf).
- Suva, Manoj. 2014.** « A Brief Review on Liver Cirrhosis: Epidemiology, Etiology, Pathophysiology, Symptoms, Diagnosis and Its Management ». *Inventi Rapid: Molecular Pharmacology*, mars, 1-6.
- T**
- Textbook of Veterinary Physiological Chemistry. 2015.** Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2010-0-66047-0>.
- Traité de nutrition artificielle de l'adulte. 2001.** Springer Science & Business Media.
- Trip, J. A. J., G. S. Que, Y. Botterweg-Span, et E. Mandema. 2009.** « THE BEHAVIOUR OF CERULOPLASMIN FRACTIONS IN LIVER DISEASES ». *Acta Medica Scandinavica* 185 (1-6): 279-86.
- Tsochatzis, Emmanuel A, Jaime Bosch, et Andrew K Burroughs. 2014.** « Liver Cirrhosis ». *The Lancet* 383 (9930): 1749-61.

## Références bibliographiques

### V

**Vassiliev, Vadim, Zena Leah Harris, et Paolo Zatta. 2005.** « Ceruloplasmin in Neurodegenerative Diseases ». *Brain Research Reviews* 49 (3): 633-40.

**Ventura, E., M.L. Zeneroli, et S. Calandra. 1967.** « Serum Ceruloplasmin in Liver Cirrhosis ». *Digestion* 107 (6): 360-67.

**Voitot, Hélène. 2006.** « Biologie et cirrhose ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2006 (387): 65-71.

### W

**Wagner, A., F. Denis, S. Ranger-Rogez, V. Loustaud-Ratti, et S. Alain. 2004.** « Génotypes du virus de l'hépatite B ». *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 19 (6): 330-42.

**Wang, Shasha, Yixiao Zhi, Mengyuan Pang, Eryun Qin, Dr Xiumei Chi, Dr Junqi Niu, et Rui Hua. s. d.** « Ceruloplasmin Levels of Patients with Different Liver Diseases », 1.

### Y

**Yu, Lei, Iris W. Liou, Scott W. Biggins, Matthew Yeh, Florencia Jalikis, Lingtak-Neander Chan, et Jason Burkhead. 2019.** « Copper Deficiency in Liver Diseases: A Case Series and Pathophysiological Considerations ». *Hepatology Communications* 3 (8): 1159-65.

**Yunice, A. A., R. D. Lindeman, A. W. Czerwinski, et M. Clark. 1974.** « Influence of Age and Sex on Serum Copper and Ceruloplasmin Levels ». *Journal of Gerontology* 29 (3): 277-81.

### Z

**Zeng, Da-Wu, Jing Dong, Jia-Ji Jiang, Yue-Yong Zhu, et Yu-Rui Liu. 2016.** « Ceruloplasmin, a reliable marker of fibrosis in chronic hepatitis B virus patients with normal or minimally raised alanine aminotransferase ». *World Journal of Gastroenterology* 22 (43): 9586-94.

**Zeng, Da-Wu, Yu-Rui Liu, Jie-Min Zhang, Yue-Yong Zhu, Su Lin, Jia You, You-Bing Li, et al. 2013.** « Serum Ceruloplasmin Levels Correlate Negatively with Liver Fibrosis in Males with Chronic Hepatitis B: A New Noninvasive Model for Predicting Liver Fibrosis in HBV-Related Liver Disease ». Édité par Anand S Mehta. *PLoS ONE* 8 (10): e77942.

**Zoulim, F., A. Kay, P. Merle, et C. Trépo. 2006.** « Virologie de l'hépatite B ». *EMC - Hépatologie* 1 (3): 1-19.