



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Larbi Tébessi- TEBESSA-
Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée



Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

En : Sciences biologiques

Option : Biochimie appliquée

Par :

M^{elle}. DIDI Leila & M^{elle}. JOUINI Meriem

Intitulée :

Etude préliminaire de l'importance de taux de TGO et TGP et Bilirubine dans le diagnostic de l'insuffisance hépatique « Hépatite virale »

Devant le jury :

Dr. Rouabhi Rachid	Professeur	Université de Tébessa	Président
Dr. Goudijl Tahar	Maitre de Conférences	Université de Tébessa	Rapporteur
Dr. Farhi Salma	Maitre de Conférences	Université de Tébessa	Examinatrice

Date de soutenance : 13 / 06 / 2022



ملخص

يعد الكبد عضوًا مسؤولاً عن معظم الوظائف الحيوية مثل تفاعلات التمثيل الغذائي وإزالة السموم في الجسم. يمكن أن يكون فشل الكبد نتيجة لأي نوع من أمراض الكبد، مثل التهاب الكبد الفيروسي. هذه العدوى الفيروسية تغير عمل خلية الكبد التي تتمثل مهمتها في ضمان حسن سير وظائف التمثيل الغذائي. وفقاً لنتائج دراستنا الإحصائية ، هناك فرق كبير جداً بين مستويات البيليروبين (الكلي والمباشر) وناقلات الامين (TGP ،TGO) للمرضى المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي B أو C مقارنةً بالشواهد. حيث يتميز التهاب الكبد الفيروسي بفرط بيليروبين الدم وفرط ترانساميناز. تعتبر التحاليل البيوكيميائية (TGP ،TGO ،BT ،BD) ذات أهمية كبيرة في تشخيص التهاب الكبد الفيروسي واستكشاف هذا التغيير ، ولكن هذه الاختبارات وحدها لا تكفي لتحديد نوع المرض. لذلك يجب أن تكون مدعومة بالفحوصات المصلية و السريرية.

الكلمات المفتاحية : التهاب الكبد الفيروسي, كبد, قصور كبدي, اليرقان في الكبد, ناقلة أمين, البيليروبين.

Abstract

The liver is an organ responsible for most of the functions performed such as metabolic reactions and detoxification in the body. Hepatic insufficiency can be the result of any type of liver disease, such as viral hepatitis.

This viral infection alters the functioning of the hepatocyte whose mission is to ensure the smooth running of metabolic functions. According to the results of our statistic study, a very highly significant difference between the levels of Bilirubin (total, direct) and Transaminase (TGO, TGP) of patients with viral hepatitis B or C compared to controls.

Thus, viral hepatitis is characterized by hyperbilirubinémie and hypertransaminase. Biochemical examinations (TGO, TGP, BT, and BD) are of great importance in the diagnosis of viral hepatitis and the exploration of this alteration, but these tests alone are not sufficient to determine the type of disease. , it must therefore be supported by serological and clinical examinations.

Key words: Viral hepatitis, the liver, hepatic insufficiency, jaundice of the liver, Transaminase, Bilirubine.

Résumé

Le foie est un organe responsable de la plupart des fonctions exercées telles que des réactions métaboliques et la détoxification dans le corps.

L'insuffisance hépatique peut être le résultat de tout type de maladie du foie, comme l'hépatite virale. Cette infection virale altère le fonctionnement des hépatocytes qui ayant pour mission d'assurer le bon déroulement de fonctions métaboliques.

D'après les résultats de notre étude statistique, une différence très hautement significative entre les taux de bilirubine (totale, directe) et transaminase (TGO, TGP) des patients atteints de d'hépatite virale B ou C comparait aux témoins.

Ainsi, l'hépatite virale est caractérisée par une hyperbilirubinémie et une hypertransaminase. Les examens biochimiques (TGO, TGP, BT, BD) sont d'une grande importance dans le diagnostic d'une atteints l'hépatite virale et l'exploration de cette altération, Mais ces tests seuls ne suffisent pas à déterminer le type de maladie, il doit donc être étayé par des examens sérologiques et cliniques.

Les mots clés : L'hépatite virale, le foie, Insuffisance hépatique, Ictère du foie, Transaminases, Bilirubines.

REMERCIEMENTS

Avant toute chose, je tiens à remercier Dieu tout puissant, pour m'avoir donné la force, la patience et la volonté de réaliser ce travail.

Toute ma gratitude pour avoir accepté de m'encadrer, et pour la confiance qu'il nous a donnée. Je voudrais également remercier Mr. **GOUGJIL TAHAR** pour le temps conséquent qu'il nous a accordé, ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa franchise, sa sympathie. « Merci beaucoup, Monsieur ». Et aussi on très remerciant Mr. **BEN AICHA IBRAHIM**, pour son conseil et directions.

Un très grand merci à Mr. **ROUABHI RACHID**, pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury. Nous tenons également à remercions Ms. **FARHI SALMA**, D'avoir accepté d'examiner ce mémoire et de faire partie du jury de cette soutenance.

Enfin, à tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude et mon remerciement.

Merci.

DÉDICACE

Je dédie ce modeste travail :

*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 Mouna.*

A mon père qui nous a quittés voilà treize ans

*A mes frères Moussab et Iyed qui ne m'ont pas cessé de me conseiller, encourager au long de
mes études.*

A toute ma famille, mes cousines et mes voisins

Pour leurs compréhensions et leurs encouragements

A mes amies proches merci pour leurs amours et leurs soutiens

A mon binôme Didi Leila pour sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet

A mon professeur Mr Goudjile Taher

A Mr et Ms Ahmed Chaouche pour leurs aides et supports

Jouini Meriem

DÉDICACE

Je Dédie ce modeste travail

A mon cher père Ahmed

Mon amour et à la prunelle de mes yeux, Qui était la raison de ma diligence et de l'achèvement des études, merci pour chaque moment que vous avez passé avec moi et chaque fois que vos mots d'encouragement m'ont accompagné. Que Dieu te garde pour moi.

A ma cher mère Khira

Source de tendresse, merci pour ton soutien quand j'ai trébuché, et pour tes encouragements continus. Tu as été la source de ma force et de ma détermination. Que Dieu te réserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mes chers frères

FARIDE, HOSSIN, SALIM, TEDJANI, ABED EL-HAMIDE, SALAH

Vous êtes mes six étoiles, merci d'avoir éclairé le chemin de mes études et d'être à mes côtés en tout temps. Je leur souhaite tout le bonheur et la réussite. Je te souhaite une vie remplie de bonheur et de santé

A mes cher Sœurs

Je vous aime beaucoup, Merci de tolérer mes sautes d'humeur et mes tensions constantes et de toujours me fournir une énergie positive. Que Dieu le tout puissant vous regarde pour moi et procure santé et bonheur.

A mes Belles-sœurs

Les fleurs de notre maison, Merci d'avoir été à mes côtés et d'avoir été avec ma famille pendant mon absence, car vous étiez les filles de ma mère et de mon père et une source de réconfort pour nous.

A mon enseignant BEN AICHA IBRAHIM

Merci pour les conseils et soutien

A mes cher amies Merci pour leurs amours et d'être avec moi dans les moments difficiles et l'adversité.

A mon binôme Jouini Meriem pour son soutien et sa compréhension dans l'accomplissement de ce travail

DIDI Leila

Liste des figures

N°	Titre de figure	Page
01	Le foie en vue de face	5
02	La segmentation hépatique : sus hépatique et portale	9
03	L'histologie du foie	12
04	Schéma générale des 4 phases du métabolisme et du transport d'un xénobiotique dans une cellule	15
05	Anatomie descriptive de la vésicule biliaire	18
06	Vascularisation de la vésicule biliaire	20
07	Parenchyme hépatique et capillaire sinusoides	21
08	Cycle entéro-hépatique des acides biliaires	23
09	Schémas représente l'évolution de l'hépatite C	39
10	Métabolisme de TGO	45
11	Métabolisme de TGP	46
12	Catabolisme de l'hémoglobine	50
13	Dégradation des GR sénescents	52
14	Métabolisme hépatique de la bilirubine	53
15	Les étapes du métabolisme de bilirubine	54
16	Les variations du taux de TGO en (UI/L) chez les patients atteints de HBs ou HCV et les témoins	72
17	les variations du taux de de TGP (UI/L) chez les patients atteinte de HBs ou HCV et les témoins	73
18	les variations du taux de BT (UI/L) chez les patients atteints de HBs ou HCV et les témoins	74
19	les variations du taux de BD (UI/L) chez les patients atteints de HBs ou HCV et les témoins	75
20	les variations entre les taux des TGO, TGP dans les trois catégories HBs HCV et témoin	76
21	les variations entre les taux des BT, BD dans les trois catégories HBs HCV et témoin	77

Liste des tableaux

N°	Titre de tableau	Page
01	Composition de la bile	22
02	Concentration de TGO, TGP dans les tissus et les organes	43
03	Valeurs usuelles	47
04	Variation pathologique de TGO	47
05	Variation pathologique de TGP	47
06	Réactifs utilisés pour la sérologie de l'hépatite B	60
07	Réactifs utilisés pour la sérologie de l'hépatite C	63
08	Les variations du taux de TGO chez les patients de (HBs, HCV) et les témoins	72
09	Les variations du taux de TGP chez les patients de (HBs, HCV) et les témoins	73
10	Les variations du taux de BT chez les patients de (HBs, HCV) et les témoins	74
11	Les variations du taux de BD chez les patients de (HBs, HCV) et les témoins	75
12	La variation entre des transaminases (TGO/ TGP) et (HBs, HCV) et témoin	76
13	La variation entre bilirubines (BT/BD) et HBs HCV et témoin	77

Liste des abréviations

Abréviation	Désignation
ADN bicaténaire	Acide D-désoxyribonucléique double brin
AG	Acide gras
AgHBe	Antigène du virus de l'hépatite B
AJBP	Anomalies de la jonction bilio-pancréatique
AH	Artère hépatique
ALAT	Alanine aminotransférases
ARN	Acide ribonucléique
ASAT	Aspartate aminotransférases
BT	Bilirubine Totale
BD	Bilirubine Direct
CMIA	Chemiluminescent Microparticle immunoassay
CSP	Cholangite sclérosante primitive
CYP	Les cytochromes P450
EDTA	éthylène-Diamine-tétra-Acétique
EPH	établissements Publics Hospitaliers
EPSP	L'établissement public de santé de proximité
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EVF	Exclusion vasculaire du foie
GGT	Gammaglutamyl transférase
GST	Glutathion-S transférase
HAS	La Haute Autorité de Santé
HBS	Anticorps du virus de l'hépatite B
HMOX	Hème oxygénase
IgG	Immunoglobulines G
IgM	Immunoglobulines M
NAD ou NADP	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate H+
PCR	Polymerase Chain Reaction
PP	Pyrodoxal-5'-phosphate
PTS	Pointe de Transfusion Sanguine
R	Réactifs
TGP	Transaminase glutamopyruvique
TGO	Transaminases glutamo-oxaloacétique
UDP	Uridine diphosphate
UGT	Glucuronosyl transférase
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VP	Veine porte

Sommaire

Remerciement

Dédicace

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des tableaux

Listes des figures

Liste des abréviations

Synthèse Bibliographique

CHAPITRE I : Anatomie et Physiologie

1) Anatomie	04
1-1) Définition	04
1-2) Historique	04
1-3) Anatomie du foie	05
1-3-1) Anatomie descriptive	06
1-3-2) Moyens de fixité du foie	06
1-3-3) Anatomie fonctionnelle	07
1-3-4) La segmentation hépatique	07
1-3-5) Eléments du pédicule hépatique	09
1-4) Histologie du foie	1
1-4-1) Types cellulaires	12
2) Physiologie	13
2-1) Fonction métabolique	14
2-1-1) Métabolisme des carbohydrates, lipides	14
2-1-2) Synthèse des protéines	14
2-1-3) Fonction d'épuration	15

2-1-4) Hémostase	16
2-1-5) Digestion	16
2-1-6) Immunité	16
2-1-7) Fonction de stockage	17
2-2) Vésicules biliaires	17
2-2-1) Anatomie descriptive des vésicules biliaires	17
2-2-2) Vascularisation artérielle de vésicule biliaire	19
2-2-3) Physiologie de la sécrétion biliaire	21

CHAPITRE II : L'hépatite virale

1) Définition	26
2) L'hépatite virale	26
2-1) L'hépatite virale aiguë	26
2-1-1) Caractéristiques cliniques et biologiques	26
2-2) L'hépatite virale chronique	27
2-2-1) L'hépatite chronique active	27
2-2-2) L'hépatite chronique persistante	27
2-2-3) L'hépatite chronique lobulaire	27
2-2-4) La cirrhose	28
3) Les principaux types de l'hépatite virale	28
3-1) L'hépatite A	28
3-1-1) Mode de transmission	29
3-1-2) Symptômes	29
3-1-3) Diagnostique sérologique	29
3-1-4) Traitement	30
3-1-5) Prévention	30

3-2) L'hépatite B	30
3-2-1) Mode de transmission	31
3-2-2) Evolution de l'hépatite B	32
3-2-3) Diagnostic de l'hépatite virale B	34
3-2-4) Traitement	35
3-2-5) Vaccination	35
3-2-6) Prévention	36
3-3) L'hépatite C	36
3-3-1) Mode de transmission	37
3-3-2) Evolution de l'hépatite C	37
3-3-3) Diagnostic de l'hépatite C	39
3-3-4) Traitement et Prévention	40

CHAPITRE III : Paramètres biochimiques de diagnostic du l'hépatite virales

1) Les transaminases	42
1-1) Définition	42
1-2) Les types des transaminases	42
1-2-1) Transaminase Glutamopyruvique (TGP)	42
1-2-2) Transaminase Glutamo-Oxaloacétique (TGO)	42
1-3) Localisation et durée de vie des transaminases	43
1-4) Mécanisme de transaminases	44
1-4-1) Définition de la transamination	44
1-4-2) Mécanisme d'action des transaminases	44
1-5) Métabolisme de Transaminase	45
1-5-1) Métabolisme de TGO	45

1-5-2) Métabolisme de TGP	46
1-6) Variation physiologique des taux sérique de TGO, TGP	47
1-6-1) Valeurs usuelles	47
1-6-2) Variation pathologique de TGO, TGP	47
1-7) Augmentation des taux TGO, TGP	48
1-7-1) Interprétation classique	48
1-7-2) Elimination les causes d'erreur	48
1-7-3) Recherche une cause extra hépatique ou musculaire	49
1-7-4) Orientation du rapport ASAT/ALAT	49
2) La bilirubine	50
2-1) Définition	50
2-2) Les différents types de bilirubines	51
2-2-1) Bilirubine directe (conjugue)	51
2-2-2) Bilirubine indirecte (non conjugué)	51
2-3-) Métabolisme hépatique de la bilirubine	51
2-3-1) Etape pré hépatique	51
2-3-2) Etape hépatique	52
2-3-3) Etape poste hépatique	53
2-4) Métabolisme pathologique de la bilirubine	54
2-4-1) Définition de l'ictère	54
2-4-2) Diagnostique éthologique des ictères	55
2-4-3) Les taux de la bilirubine	56
2-4-4) La variation pathologique de la bilirubine	56

Partie Expérimental

Matériel et méthode	
1) Type d'étude	58
2) Population étudiée	58
3) Prélèvement du sang	58
4) Matériel utilisé	58
4-1) Matériel biologique	58
4-2) Matériel non biologique	58
5) Les tests Sérologiques des hépatites virales	59
5-1) Dépistage du HBs	59
5-1-1) Principe	59
5-1-2) Composition des réactifs ELISA HBs Ag Ultra	60
5-1-3) Préparation des réactifs	60
5-1-4) Mode opératoire	61
5-2) Dépistage du HCV	62
5-2-1) Principe	62
5-2-2) Composition des réactifs ELISA HCV Ag Ultra	63
5-2-3) Réparation des réactifs	63
5-2-4) Mode opératoire	64
6) Technique de dosage du bilan hépatique	65
6-1) Dosage de transaminase	65
6-1-1) Dosage de TGO (ASAT)	65
6-1-2) Dosage de TGP (ALAT)	67
6-2) Dosage de Bilirubine	68
7) Analyses statistique	70
Les résultats	72-77
Discussion	

Conclusion

Annexe

Partie I :
Synthèse bibliographique

INTRODUCTION

Introduction

Introduction

L'exploration biologique du fonctionnement physiologique des organes a permis de comprendre leurs rôles et la relation complexe entre ces organes pour assurer et maintenir l'équilibre dans le corps humain. Il remonte à la biologie humaine avec une priorité absolue dans la classification de ces organes afin Signification, vitalité et noblesse. Le foie est le deuxième plus grand après le cerveau en raison de son rôle majeur dans toutes les grandes variétés de fonctions qui est nécessaires à la survie (**Djandia I, 2020**). Sa localisation stratégique, sa circulation sanguine et dans le processus métabolique qui rendent cet organe particulièrement vulnérable aux blessures causées par des produits chimiques auxquels nous sommes exposés de façon omniprésente (**Helimi S, Toualbia S., 2006**).

La lésion hépatique médicamenteuse est une réaction indésirable rare qui conduit à une insuffisance hépatique, l'un des médicaments les plus répandus impliqués dans la lésion hépatique médicamenteuse est l'acétaminophène (**Mazraati et Minaiyan., 2018 ; Gu et Manitou, 2012**).

Le terme hépatite est utilisé pour désigner toute inflammation du foie aiguë et/ou chronique, il vient du grec hépar signifiant foie. L'hépatite est généralement causée par une infection virale, parce que le virus présent dans de nombreux fluides corporels tels que le sang, la salive, le sperme et la sueur des individus infectés est facilement transmis par contact avec ces fluides, il est 50 à 100 fois plus infectieux que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les principaux virus hépatotropes impliqués dans l'hépatite virale sont les virus de l'hépatite A (VHA), B (VHB), C (VHC), D ou delta (VHD) et E (VHE). Les VHB et VHC sont causées aussi par des bactéries ou toxines bactériennes à une maladie amibienne et à certaines infections parasitaires (**Paul L, 2020**).

Ces maladies se ressemblent cliniquement et peuvent seulement être différenciées par des tests de laboratoire, le dosage de la bilirubine s'impose à fin :

- D'orienter le diagnostic étiologique des atteintes hépatiques.
- De décider de l'autre investigation complément comme essentiellement le dosage des transaminases.

Introduction

Dans la plupart des maladies hépatiques, le dosage des transaminases (ASAT et ALAT) et de la bilirubine qui permet de faire le diagnostic différentiel des atteintes hépatiques.

L'objectif de notre travail est de connaître l'intérêt de dosage des transaminases et de la bilirubine (Total et direct) dans le diagnostic de l'hépatite virale.

CHAPITRE I :
Anatomie et Physiologie

1) Anatomie

1-1) Définition

Le foie est un organe central aux fonctions multiples et essentielles. Il est membre complexe dans Le corps après le cerveau par sa participation à l'échelle fonctions vitales harmonieuses et continues du corps. Le foie est principalement composé de deux types de cellules qui proviennent de la cellule :

- La mère s'appelle les hépatocytes, il y a des cellules biliaires et des hépatocytes, ces derniers Ils représentent à lui seul 70 à 80 % de la masse du foie (**Sartor, 2015**).
- Les cellules du foie et des voies biliaires forment ensemble le "parenchyme hépatique" Ils sont responsables de la plupart des fonctions exercées par le foie telles que la détoxification des substances toxiques pour l'organisme ou la régulation. Synthèse et sécrétion de la bile nécessaire à la digestion des graisses, des acides aminés, équilibrer la glycémie dans le corps.
- Outre les cellules parenchymateuses, il existe également des cellules spécifiques telles que :
 - les cellules de Kupffer, les macrophages, les cellules endothéliales, les astrocytes. Diverses fonctions vitales assurées par le foie, par exemple : des fonctions immunitaires, fonctions vasculaires ou cirrhose. Synthèse de la principale protéine sanguine, l'albumine qui est responsable de caractéristiques des tumeurs dans le sang. Il synthétise tous les facteurs de coagulation sauf le facteur III (tissus) et IV (calcium) (**Pierre, 2014**).

1-2) Historique

Le développement de la médecine au XVIIe siècle a fait avancer les études sur les différents organes. Glisson étudiera notamment l'architecture et la vascularisation hépatique. Mais ce n'est qu'au XIXe siècle que les premières chirurgies du foie apparaissent (**Stanislas, 2006**).

En 1886, la première résection hépatique réalisée en Italie se solde par une hémorragie de paroi fatale en postopératoire. Un an plus tard, c'est en Allemagne que la première résection hépatique est effectuée avec succès. En 1899, une publication de Keen et al. Dans *Annals of Surgery* rapporte 76 cas d'hépatectomies. En 1908, Pringle décrit la manœuvre du clampage pédiculaire qui permet de réduire les pertes hémorragiques suite aux traumatismes hépatiques par la suite. Ainsi, en 1951 est réalisée la première hépatectomie droite par le français Lortat-Jacob. En 1963, la première greffe hépatique est réalisée à Denver par Starzl. En 1966, Heaney décrit la technique d'exclusion vasculaire du foie (EVF) par clampage pédiculaire, aortique et cave pendant quelques années les chirurgies hépatiques par EVF se font avec hypothermie du foie par perfusion de sérum glacé. Cette technique est abandonnée en raison de ses complications et Huguet réalise. En 1976 la première hépatectomie droite par EVF en normothermie. Actuellement, la technique d'exclusion vasculaire du foie est utilisée dans moins de 10% des hépatectomies, principalement pour des tumeurs volumineuses et très envahissantes (**Bruggmann et al ., 2014**).

Les techniques actuelles de clampage sont dérivées du clampage pédiculaire décrit par Pringle. En 1908, dans la fin du XXe siècle, la chirurgie hépatique a bénéficié de l'apport de l'imagerie, notamment avec l'utilisation en préopératoire de la tomographie et en peropératoire de l'échographie (**Pringle, 1908**).

1-3) Anatomie du foie

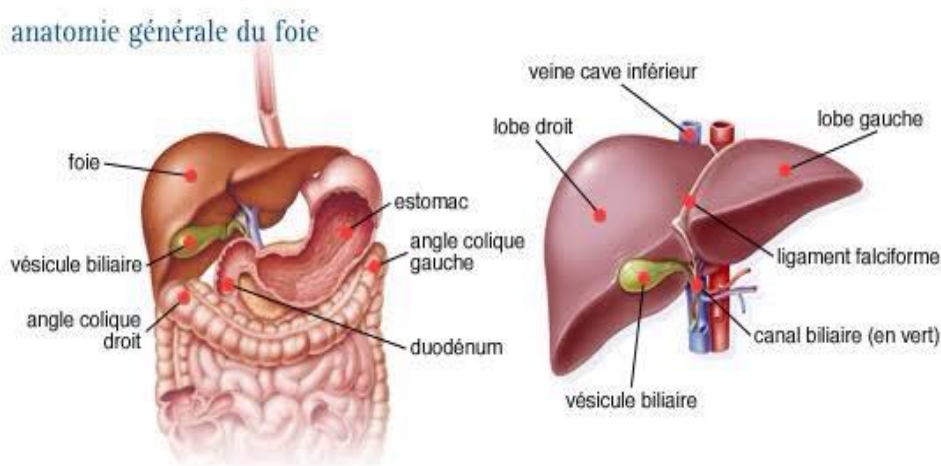


Figure 01 : Le foie en vue de face (**Pringle, 1908**).

1-3-1) Anatomie descriptive

1-3-1-1) Face supérieure

La face supérieure ou diaphragmatique est convexe dans le sens antéropostérieur, moulée sur le diaphragme. Large dans sa partie droite, progressivement effilée vers la gauche.

Elle présente à l'union de ses deux tiers droits et de son tiers gauche l'insertion du ligament suspenseur ou falciforme; repli péritonéal sagittal qui relie le foie au diaphragme, ce ligament se prolonge par le ligament rond, tendu entre le bord antérieur du foie et la paroi abdominale antérieure. Ce ligament sépare le foie en deux parties: les lobes droit et gauche (**Charcot, 1882**).

1-3-1-2) Face inférieure

La face inférieure ou face viscérale est oblique en bas, en avant et vers la gauche. Elle est parcourue par trois sillons qui dessinent la lettre H:

- Un sillon transversal correspondant au hile hépatique.
- Un sillon antéropostérieur droit correspondant au lit de vésicule biliaire ou fossette cystique.
- Un sillon antéropostérieur gauche qui contient dans sa moitié antérieure le ligament rond puis la partie antérieure de la moitié postérieure le ligament d'Arantius (**Castaing et al., 2002**).

1-3-2) Moyens de fixité du foie

1-3-2-1) La Veine cave inférieure

Le foie est uni à la veine cave inférieure par les courtes veines sus hépatiques, représentant son principal moyen de fixité.

1-3-2-1-1) Le ligament phréno

C'est une zone d'adhérence très lâche de la face postérieure partie verticale du diaphragme branche porte gauche, et dans sa moitié postérieure le ligament d'Aranti (**Charcot, 1882**).

1-3-2-1-2) Les ligaments péritonéaux

- le ligament falciforme ou ligament suspenseur, triangulaire, constitué par les deux feuillets péritonéaux qui proviennent de la réflexion du péritoine viscéral hépatique sur le péritoine diaphragmatique.
- le ligament coronaire qui comprend le feuillet antérosupérieur; réflexion du péritoine viscéral de la face supérieure du foie sur le diaphragme.
- les deux extrémités latérales du ligament coronaire constituent les ligaments triangulaires droit et gauche, formés par la rencontre du feuillet antéropostérieur et inférieur du ligament coronaire correspondant (**Charcot, 1882**).

1-3-2-2) Le petit épiploon

Il relie le foie à la petite courbure de l'estomac et au premier duodénum. Il présente un bord droit où ses deux feuillets péritonéaux antérieur et postérieur se réunissent en enveloppant les éléments du pédicule hépatique (**Charcot, 1882**).

1-3-3) Anatomie fonctionnelle

La plus petite unité fonctionnelle du foie est l'acinus. Il s'agit d'une structure parenchymateuse hépatique dont le centre est un espace porte et la périphérie est une veine centro-lobulaire. Chaque espace porte contient une branche de l'artère hépatique, une branche de la veine porte et un canal biliaire (**Pringle, 1908**).

3-3-4) La segmentation hépatique

1-3-4-1) La segmentation portale

Elle est basée sur la distribution du pédicule hépatique à l'intérieur du foie: Les branches droite et gauche irriguent deux territoires distincts: un foie droit et un foie gauche. Ces deux territoires sont séparés par une scissure principale ou médiane représentée par la fossette cystique. La branche droite de la veine porte donne deux branches principales, qui permettent de distinguer deux secteurs séparés par la scissure droite, chacun de ces deux secteurs est divisible en deux segments, antérieur et postérieur:

- Le secteur paramédian droit: correspond au segment V, au segment VIII.

- Le secteur latéral droit: correspond au segment VI, au segment VII.

La branche gauche de la veine porte se divise à l'extrémité gauche du hile en deux branches qui déterminent:

- Le secteur latéral gauche: correspond au segment II.
- Le secteur paramédian gauche, séparé du précédent par la scissure gauche et qui comprend deux segments séparés par la scissure ombilicale:
- Le segment du lobe carré ou segment IV.
- Le segment de la partie antérieure ou segment III.

En arrière du hile le lobe caudé correspond au secteur dorsal, qui correspond au segment dorsal ou segment I (**Augustin, 1982**).

1-3-4-2) La segmentation sus hépatique

Basée sur la sectorisation du retour veineux hépatique :

- Les veines dorsales drainent le secteur hépatique dorsal: qui correspond au secteur homologue portal, elles se jettent directement dans la veine cave inférieure.
- La veine sus hépatique gauche: située dans le plan de la scissure portale gauche, elle draine le secteur sus hépatique gauche qui répond au lobe gauche.
- La veine sus hépatique médiane: située dans le plan de la scissure portale principale, elle draine le secteur sus hépatique médian.
- La veine sus hépatique droite: située dans le plan de la scissure portale droite, elle draine le secteur sus hépatique droit .Les deux segmentations ne sont pas superposables sauf pour le lobe caudé (**Castaing et al ., 2002**).

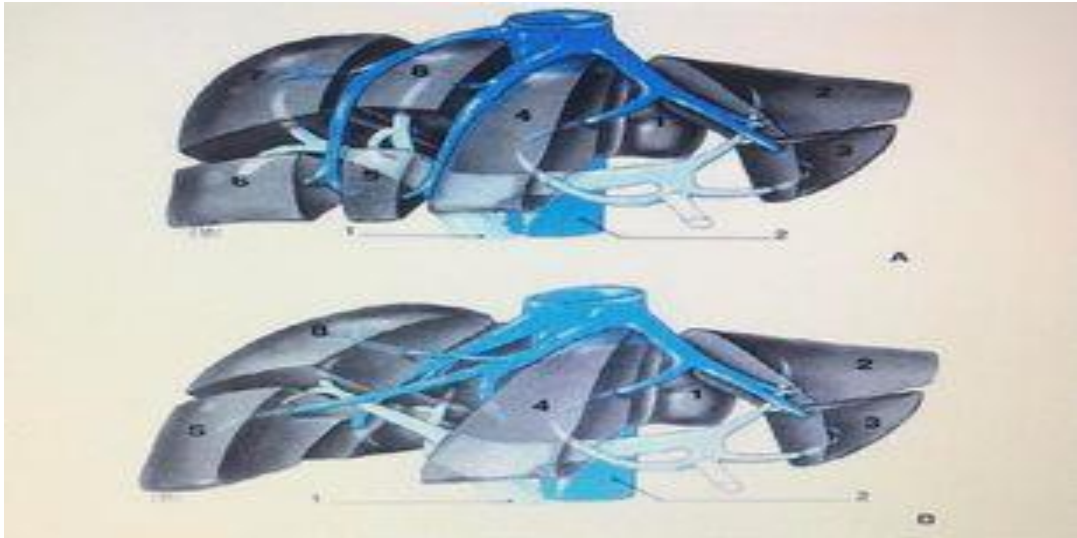


Figure 02: la segmentation hépatique : sus hépatique et portale

« (A) : la veine cave inférieure, (B) : la veine porte hépatique »

(Castaing et al ., 2002).

1-3-5) Eléments du pédicule hépatique

Le pédicule hépatique est contenu dans la partie inférieure et droite du petit épiploon, il regroupe les structures vasculaires (la veine porte et l'artère hépatique) et les voies biliaires extra-hépatiques. A ces trois éléments principaux il faut ajouter les éléments "accessoire" qui sont les nerfs et les vaisseaux lymphatiques hépatiques (Claude, 1957).

1-3-5-1) La veine porte et ses branches

La veine porte amène au foie le sang veineux de la portion sous diaphragmatique du tube digestif, du pancréas et de la rate .Elle naît de la confluence de trois troncs veineux: la veine mésentérique supérieure, la veine splénique et la veine mésentérique inférieure qui se jette le plus souvent dans la veine splénique pour constituer le tronc spléno-mésaraïque, ce confluent portal est situé à la hauteur de la deuxième vertèbre lombaire un peu à droite de la ligne médiane(Claude, 1957).

Au niveau du hile hépatique la veine porte se divise en deux branches qui pénètrent à l'intérieur du parenchyme hépatique et s'y ramifient en:

- Une branche droite courte dont la direction continue celle du tronc principal.
- Une branche gauche longue qui s'en écarte presque à angle droit et chemine dans le hile avant de pénétrer dans le foie

Au cours de son trajet, la veine porte reçoit des collatérales: la veine coronaire stomacique, la veine pylorique, la veine pancréatico-duodénale supérieure droite et les veines cystiques (**Jacques , 1861**).

1-3-5-2) L'artère ou les artères hépatiques

La vascularisation artérielle hépatique est caractérisée par son extrême variabilité. La disposition habituelle est caractérisée par l'atrophie des artères hépatiques droite et gauche et par une artère hépatique commune moyenne née du tronc cœliaque qui, après la naissance de l'artère gastroduodénale, prend le nom d'artère hépatique propre .Elle donne deux branches: branche droite et branche gauche de l'artère hépatique .L'artère hépatique propre donne plusieurs collatérales: l'artère pancréatico-duodénale, l'artère pylorique et l'artère cystique(**Albert, 1893**).

1-3-5-3) Les voies biliaires extra-hépatiques

- Le canal hépatique gauche est constitué de la réunion des canaux segmentaires des segments II et III, durant son trajet il reçoit les canaux segmentaires des segments IV et I.
- Le canal hépatique droit est formé par la réunion des deux canaux principaux droits: antérieur et postérieur .Les deux canaux hépatiques droit et gauche forment le canal hépatique, qui reçoit le canal cystique pour former la voie biliaire principale ou hépato-cholédoque (**Albert, 1893**).

1-3-5-3-1) Vascularisation des voies biliaires

Les artères de la voie biliaire principale proviennent essentiellement de l'artère pancréatico-duodénale, le supérieure droite qui naît de la gastroduodénale et passe à la face antérieure de la voie biliaire. Elle donne à ce niveau plusieurs artérioles qui s'anastomosent entre elles en un riche réseau épicholédocien. Les deux artérioles principales ont un trajet

parallèle, l'une à droite et l'autre à gauche de la voie biliaire principale. Ce réseau est doublé par deux autres réseaux intra muraux : l'un dans l'épaisseur de la paroi canalaire et l'autre sous-muqueux. La voie biliaire est donc richement vascularisée (**Castaing et al., 2002**).

1-3-5-4) Les réseaux lymphatiques

On peut distinguer deux réseaux lymphatiques hépatiques :

- Réseaux lymphatiques superficiels qui proviennent des espaces inter lobulaires superficiels et qui se drainent essentiellement vers le pédicule hépatique.
- Réseaux lymphatiques profonds qui se drainent soit vers le pédicule hépatique, soit vers les ganglions latéro-caves sus-diaphragmatiques en suivant le trajet des veines sus hépatiques (**Armand, 1898**).

1-3-5-5) Les nerfs

Le plexus coélique, pour la plus grande part, mais aussi les ganglions semi-lunaires et le tronc du pneumogastrique forment le plexus hépatique. Il peut être divisé en deux parties distinctes:

- Plexus antérieur: issu de la partie gauche du plexus coélique, il semble se distribuer au foie gauche.
- Plexus postérieur: issu de la partie droite du plexus coélique, il semble se
- distribuer au foie droit (**Kastler et al., 2021**).

1-4) Histologie du foie

Histologiquement le parenchyme hépatique est constitué de lobules schématiquement hexagonaux avec un espace porte à chaque sommet. Les lobules sont centrés par une veine dite centro-lobulaire, l'espace porte est constitué d'un tissu conjonctif contenant :

- Une branche veine porte.
- Une branche de l'artère hépatique.
- Un ou plusieurs canaux biliaires inter-lobulaires.

Les hépatocytes sont disposées en travées et séparées par les sinusoides. La première rangée d'hépatocytes bordant un espace porte constitue la lame bordant hépatocyttaire.

Les sinusoides sont bordées de cellules endothéliales et de cellules de Kupffer (histiocytes tissulaires). Ils drainent le sang provenant de l'espace porte vers les veines centrolobulaire (**Fontugne et al ., 2013**).

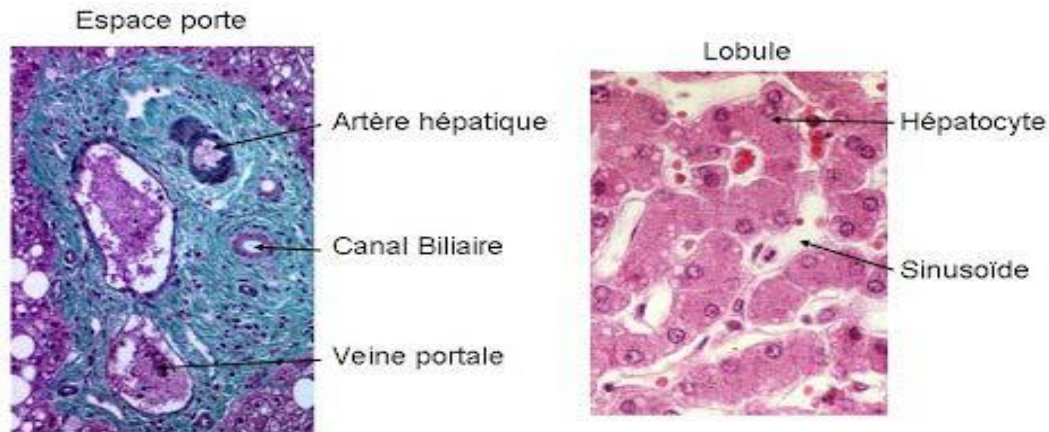


Figure 03 :L'histologie du foie (**Fontugne et al ., 2013**).

1-4-1) Les types cellulaires

Le foie est composé principalement de six types de cellules qui sont :

- Les hépatocytes : ils représentent environ 70 % des cellules hépatiques. Ils sont à l'origine des principaux métabolismes intra-hépatiques comme la synthèse des protéines plasmatiques, la sécrétion de la bile ou le métabolisme de nombreux composés endogènes ou exogènes (médicaments notamment).
- Les cellules endothéliales : la plupart des cellules endothéliales hépatiques bordent les capillaires sinusoides. Ces cellules sont particulières par leur cytoplasme fenêtré et l'absence de membrane basale. Ces deux caractéristiques permettent des échanges faciles entre le sang et les hépatocytes sous-jacentes à la barrière endothéliale. Les cellules endothéliales dérivent du mésenchyme embryonnaire (**Rosen, 1991**).
- Les cellules épithéliales biliaires : ces cellules bordent les canaux biliaires intra hépatiques. Certaines d'entre elles forment avec les hépatocytes le canal de Hering qui transporte la bile depuis les canalicules biliaires vers les canaux biliaires inter lobulaires situés dans les espaces portes , elles sont donc en contact directe avec les hépatocytes .

- Les cellules de Kupffer : ce sont des macrophages résidants dans le foie. Elles sont habituellement localisées dans la lumière sinusoidale au contact des cellules endothéliales mais peuvent avoir des prolongements qui atteignent les hépatocytes en passant entre les cellules endothéliales. Les cellules de Kupffer sont d'origine embryonnaire, elles naissent dans le sac vitellin et colonisent le foie par voie vasculaire (**Fontugne et al .,2013**).
- Les cellules de Ito (appelées également lipocytes) : ces cellules sont localisées dans l'espace péri-sinusoidal entre les hépatocytes et les cellules endothéliales. Leurs très longs prolongements cytoplasmiques entourent complètement plusieurs capillaires sinusoides adjacentes. Dans leur cytoplasme se trouvent des globules lipidiques contenant de la vitamine A. Elles ont occasionnellement en contact étroit avec les hépatocytes.
- Les pit cells : ce sont des lymphocytes résidents possédant des activités anti tumorales de type natural killer. Ils sont visibles dans la lumière capillaire mais peuvent avoir des prolongements pénétrants la barrière endothéliale. L'ensemble de ces cellules à l'exclusion des hépatocytes sont communément désignées sous le nom de cellules non parenchymateuses.

On peut rajouter à cette liste les myofibroblastes des espaces portes. Les cellules musculaires lisses des parois des artérioles et les cellules nerveuses ont des prolongements le long des sinusoides (**Rosen, 1991**).

2) Physiologie

Le foie est un « réservoir de sang » .Il reçoit environ 1500 ml/min (VP (veine porte) = 1100 ml/min et AH (artère hépatique)= 400 ml/min). Il contient en permanence 450 ml (10% du volume sanguin).Et peut s'expandre (1,5 l) en cas d'insuffisance cardiaque (**Roger, 2018**).

2-1)-Fonction métabolique

2-1-1) Métabolismes des carbohydrates, lipides

Le foie effectue de nombreuses fonctions métaboliques, fournissant au corps l'énergie dont il a besoin. Il régule la production, le stockage et la libération de sucres. À l'état post prandiale (après un repas), il convertit le glucose en glycogène, qui est stocké pour une utilisation ultérieure. Lorsque l'énergie est nécessaire, le foie convertit le glycogène en glucose dans un processus appelé glycogénolyse.

Le foie régule le stockage des graisses en convertissant les acides aminés de la nourriture digérée en acides gras (AG) tels que les triglycérides. Lorsque le corps n'a pas assez de sucre, le foie convertit les acides gras en cétones, qui peuvent être utilisés comme carburant.

Le foie contrôle également la production, le métabolisme et l'excrétion du cholestérol, qui est un composant important des membranes cellulaires et de certaine hormone(**Franciscus , 2015**).

2-1-2) Synthèse des protéines

Le foie synthétise plusieurs protéines plasmatiques, y compris des enzymes, des hormones, des facteurs de coagulation et facteurs immunitaires. Les enzymes hépatiques appelées aminotransférases ou transaminases : Aspartate Amino transférase (ASAT) ou SGOT (Sérum- Glutamate- transaminase), et ALAT= Alanine Amino Transférase ou SGPT (Sérum Glutamyl- Pyruvate transaminase) décomposent les acides aminés acides provenant de la nourriture digérée et les reconstruire en nouvelles protéines nécessaires pour le corps (**Mouad, 2013**).

Lorsque les cellules du foie sont enflammées ou endommagées, ces enzymes peuvent s'échapper et s'accumuler à des niveaux élevés dans le sang.

D'autres protéines synthétisées par le foie comprennent la phosphatase alcaline, la gammaglutamyl transférase (GGT) et le facteur du croissance de l'insuline (IGF-1) (**Franciscus, 2015**).

2-1-3) Fonction d'épuration

Le foie est le principal acteur du métabolisme des xénobiotiques qui a lieu dans les hépatocytes (les reins, poumons, la peau peuvent être également impliquée) (**Buatois et al., 2014**).

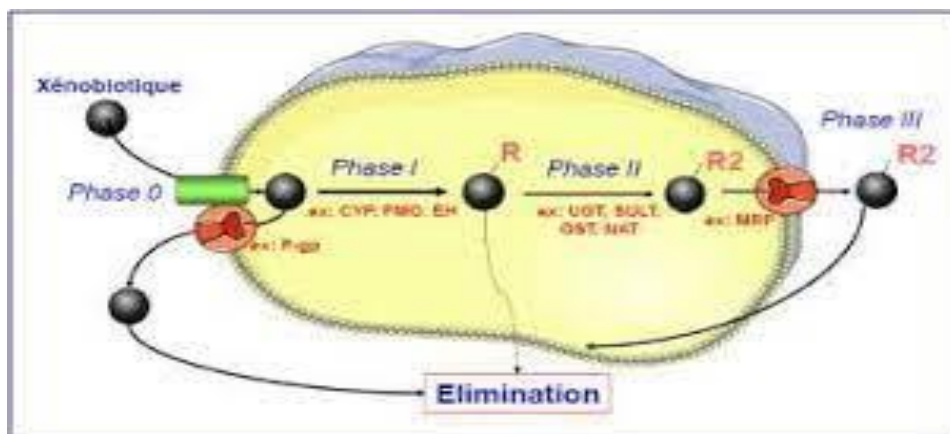


Figure 04: Schéma général des 4 phases du métabolisme et du transport d'un xénobiotiques dans une cellule (**Buatois et al, 2014**).

Le devenir des xénobiotiques se déroule en 04 phases selon le schéma général présenté

- La première phase (Phase 0) : correspond à l'entrée de la molécule dans la cellule. Le passage transmembranaire peut se faire par diffusion passive ou fait intervenir des transporteurs transmembranaires.
- Une fois que l'xénobiotique est entré dans l'hépatocyte, il pourra être métabolisé par les enzymes du métabolisme des xénobiotiques selon les phases 1 et 2. Les enzymes de phase 1 (ou phase d'oxydation) vont transformer chimiquement le xénobiotiques en un métabolite plus hydrophile (**Xu et al., 2005**). Les cytochromes P450 (les CYP) sont les principales enzymes de cette phase. Les enzymes de phase 2 peuvent métaboliser directement l' xénobiotique ou ses métabolites produits pendant la phase1. Leur rôle est d'y greffer un groupement hydrophile afin de rendre les métabolites de phase 2 aptes à être éliminés par le rein. On citera la glutathion-S transférase (GST), les UDP glucuronosyl transférase (UGT), les sulfotransférases, les N-acétyltransférase, les méthyltransférases.

- La phase 3 correspond à la sortie du xénobiotique, du métabolite de phase 1, ou du métabolite de phase 2 hors de l'hépatocyte (**Buyse et al., 2007; Buatois et al., 2014 ; Yang et al., 2014**).

2-1-4)-Hémostase

L'hémostase se compose d'une série complexe de manifestations destinées à éviter une trop grande perte de sang en cas de lésion de la paroi vasculaire. Ce système résulte d'un équilibre délicat entre des processus pro- et anticoagulants. Des modifications de cet équilibre peuvent conduire à des manifestations hémorragiques ou thrombotiques. La physiologie de l'hémostase est étroitement liée au foie d'une part par sa fonction de synthèse car les cellules parenchymateuses hépatiques produisent la plupart des facteurs des systèmes de la coagulation et de la fibrinolyse et d'autre part par sa fonction de régulation de l'activation et de l'inhibition de ces deux systèmes. Le foie protège ainsi l'organisme à la fois des complications hémorragiques et de l'activation intra vasculaire intempestive de la coagulation (**Denminger, 2009**).

2-1-5) Digestion

Le foie joue un rôle important dans la digestion et le traitement des aliments. Les cellules hépatiques produisent de la bile pour faciliter la digestion des graisses et l'absorption. La bile est sécrétée en permanence par le foie et stocké dans la vésicule biliaire jusqu'à un repas. Les sous-produits de la dégradation des médicaments et des substances toxiques traitées par le foie sont transportés dans la bile et excrétés par le corps (**Seif, 2016**).

2-1-6) Immunité

Si le foie est une vaste usine de synthèse et de dégradation placée sur la circulation porte, il est aussi considéré comme un organe lymphoïde capable de générer et d'activer des cellules lymphocytaires très hétérogènes comme (les lymphocytes T , lymphocytes T cd, lymphocytes NK et cellules de Kupffer).Le foie contient majoritairement des cellules de l'immunité naturelle qui lui permettent d'assurer son rôle de première ligne de défense vis-à-vis des molécules du tube digestif véhiculées par le système porte (**Lapierre et al ., 2007**).

2-1-7) Fonction de stockage

- Stockage de certaines vitamines : vitamine A, D, B12.
- Synthèse de certains facteurs de la coagulation.
- Dépendant de la vitamine K : II, VII, IX.
- Indépendant de la vitamine K : V.
- Stockage du fer non contenu dans l'hémoglobine (lié à la ferritine).
- Métabolisme de certains médicaments et hormones (**Mouad, 2013**).

2-2) Vésicules biliaires

2-2-1) Anatomie descriptive des vésicules biliaires

La vésicule biliaire est un réservoir musculo-membraneux situé à la face inférieure du foie dans la fossette cystique entre le lobe carré à gauche, le lobe droit à droite, le sillon transverse en arrière et le bord antérieur du foie en avant. De forme variable, la vésicule possède le plus souvent une forme de poire à petite extrémité postéro-interne. Il est distingué un fond arrondi, situé à la partie antéro-externe, parfois perceptible à la palpation. Le corps de la vésicule, cylindrique et aplati dans le sens vertical, diminue progressivement d'avant en arrière.

La vésicule est plaquée à la face inférieure du foie par le péritoine hépatique qui revêt la face inférieure du corps et entoure complètement le fond relativement mobile. En bas, par l'intermédiaire du péritoine, le corps de la vésicule répond à la partie droite du côlon transverse et au deuxième duodénum auquel il est parfois rattaché par le ligament cystico-duodénocolique (**Cruveilhie, 1868**).

Le col vésiculaire est la partie la plus étroite et la plus postérieure et forme la transition avec le cystique. Le col est relié au foie par un véritable méso, le méso hépatocystique. Cependant, les situations sont variées ; la vésicule peut être incrustée dans le parenchyme hépatique ou au contraire reliée sur toute son étendue à la face inférieure du foie par un véritable méso. Les dimensions de la vésicule varient de 8 à 11 centimètres de longueur sur 3 à 4 centimètres de diamètre. Sa direction est oblique en arrière, en haut et à gauche. Elle se projette sur le flanc droit au niveau des deuxième, troisième et quatrième vertèbres lombaires.

Le canal cystique, qui prolonge le collet vésiculaire, forme un angle ouvert en arrière et décrit un trajet oblique en bas, à gauche et en arrière pour aller rejoindre la voie biliaire principale. L'abouchement du canal cystique dans la voie biliaire principale ou confluent biliaire inférieur, situé habituellement au niveau du bord supérieur du premier duodénum, peut en effet avoir lieu à n'importe quel niveau entre le hile du foie et l'ampoule de Vater (**NETTER, 2011**).

La zone anatomique comprise entre le canal cystique à droite, la voie biliaire principale à gauche et le foie en haut définit le triangle de Calot. Dans l'aire de ce triangle naît le plus souvent l'artère cystique. Sa muqueuse porte une valve en spirale : valve de Heister. Sa paroi comporte un sphincter : sphincter de Lutkens. Il a souvent un trajet long, intra-péritonéal (**Toutain, 2009**).

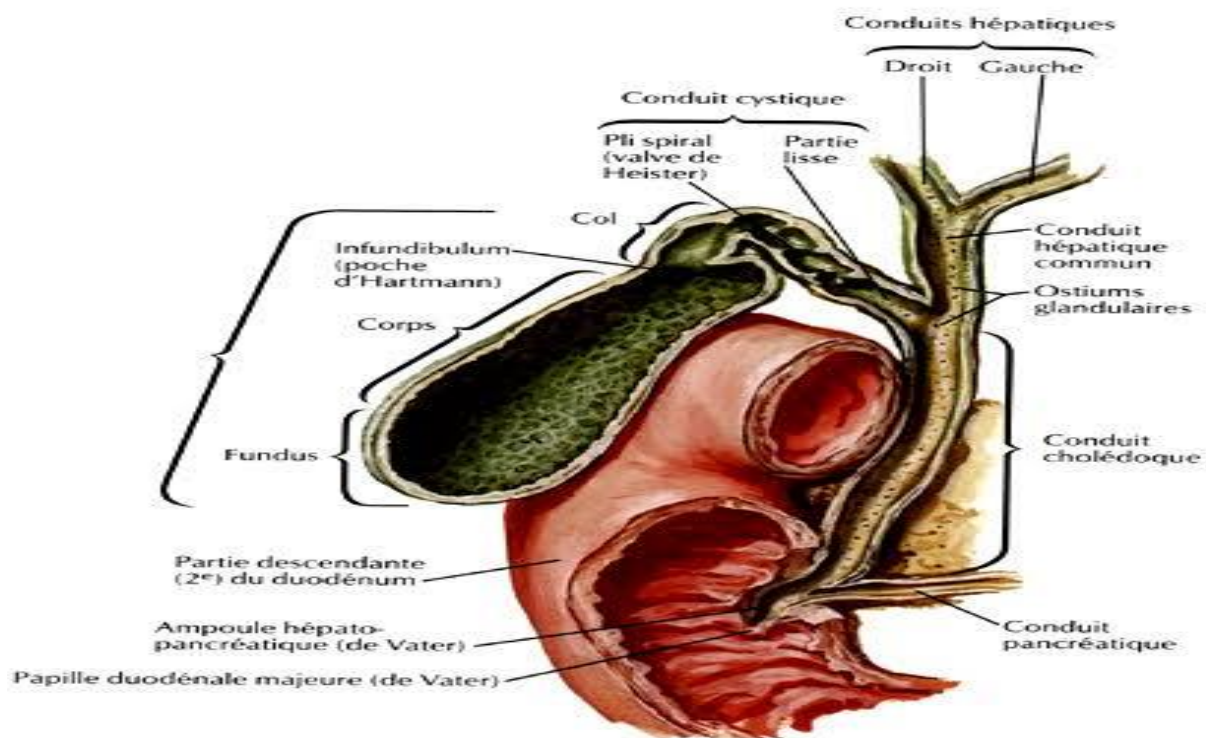


Figure 05 : Anatomie descriptive de la vésicule biliaire (**Toutain, 2009**).

2-2-2) Vascularisation artérielle de la vésicule biliaire

La vésicule biliaire est vascularisée par l'artère cystique qui naît en règle de la branche droite de l'artère hépatique et longe le bord supérieur du canal cystique vers le col de la vésicule. A ce niveau, elle se divise en branches antérieure et postérieure ; la branche antérieure court le long de la vésicule en position sous-séreuse tandis que la branche postérieure court très près du lit vésiculaire en donnant des branches pour celui-ci. Les deux branches se divisent quatre artères fundiques puis en petites branches anastomosées entre-elle (**Atlas, Mornex, 2000**).

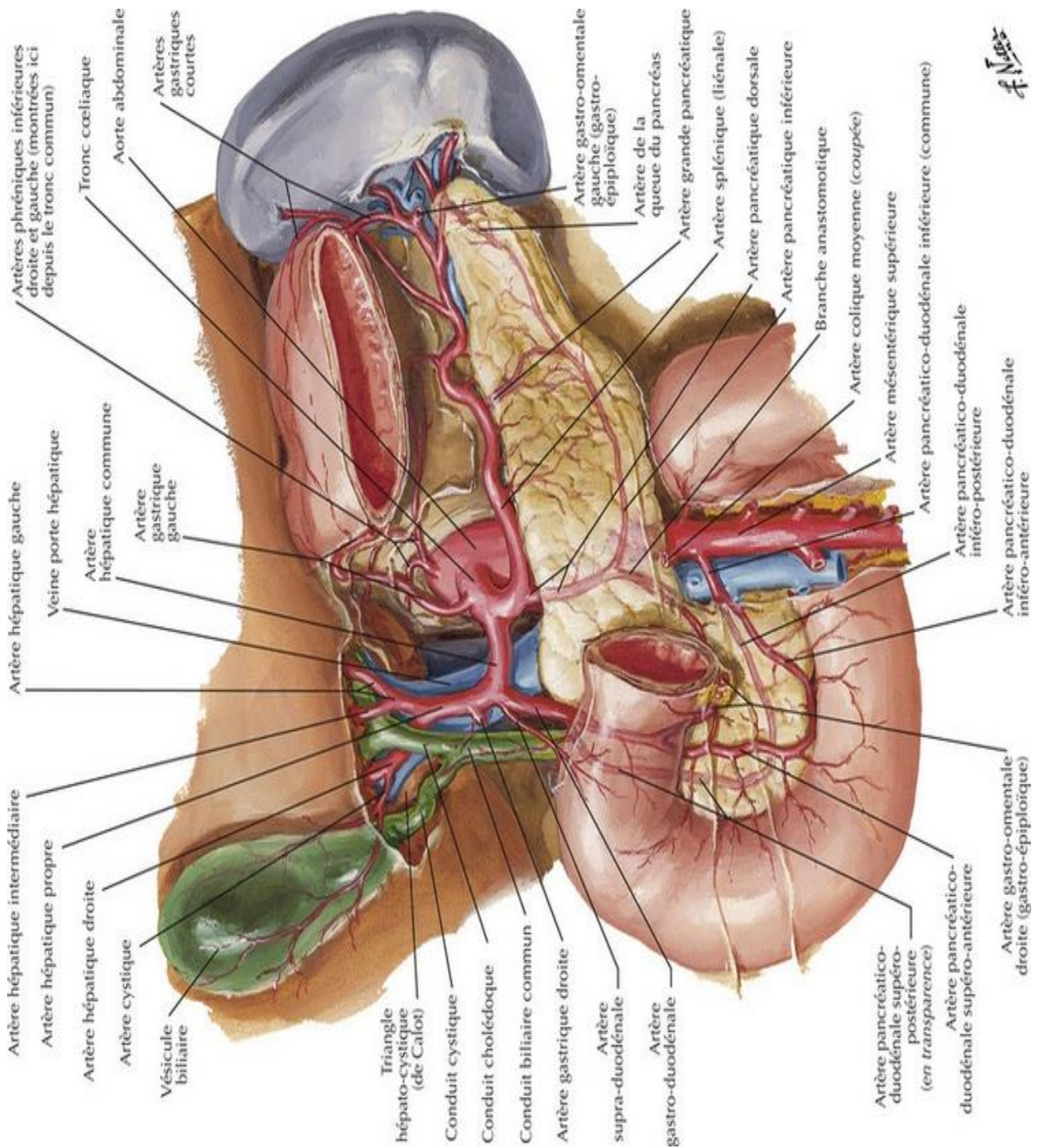


Figure 06 : Vascolarisation de la vésicule biliaire (Frank, Netter, 2009)

2-2-3) Physiologie de la sécrétion biliaire

Comme mentionné plus haut, la bile est formée par les hépatocytes. Elle est drainée par des sillons ou gouttières creusés sur les surfaces pariétales des hépatocytes. Les gouttières appartenant à deux hépatocytes, placées en vis-à-vis, forment des canalicules borgnes d'un diamètre de 1 μm (figure07). Elles convergent pour former des ductules biliaires ayant une paroi épithéliale propre. De là, la bile va être stockée par la vésicule biliaire et/ou progresser vers le tube digestif par le canal cholédoque dont l'extrémité est fermée par le sphincter d'Oddi (Toutain, 2009).

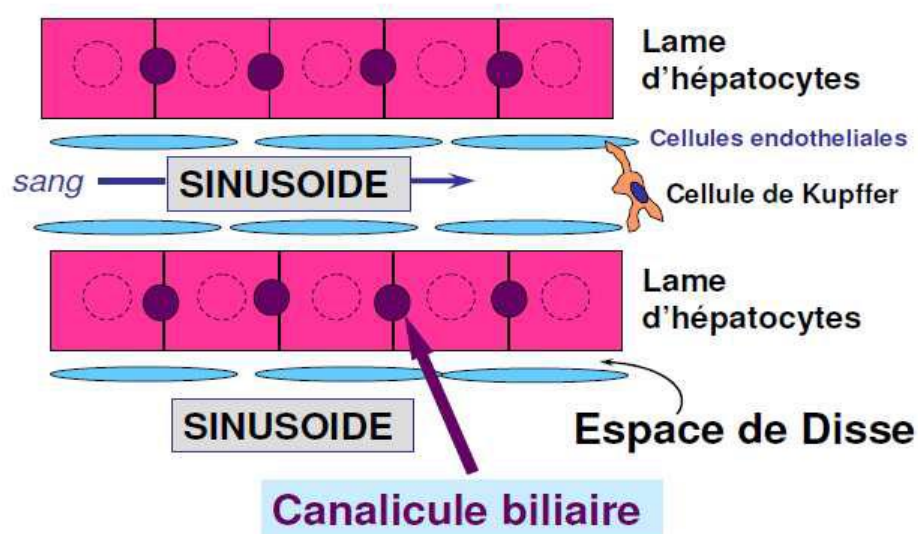


Figure 07: Parenchyme hépatique et capillaires sinusoides (Toutain, 2009).

La bile est une solution complexe formée d'eau, d'électrolytes et de solutés organiques. Les principaux électrolytes (Cl^- , HCO_3^- , Na^+ , K^+) ont une concentration voisine de leur concentration plasmatique. Les principaux composés organiques sont les acides biliaires, les phospholipides dits lécithines, la bilirubine et le cholestérol.

Tableau 01 : Composition de la bile.(**Toutain, 2009**)

Bile hépatique	(%)
Eau	97.5
Sels biliaires	1.1
Bilirubine	0.04
Cholestérol	0.1
Lécithine	0.04

La bile a pour principale fonction de favoriser la digestion et l'absorption des graisses grâce notamment aux sels biliaires et d'assurer l'excrétion de déchets dont les pigments biliaires représentés essentiellement par la bilirubine. Tout défaut d'excrétion des pigments biliaires est source d'ictère (**Hervé, 2001**).

2-2-3-1) Sels biliaires

Les sels biliaires sont des molécules à structure stéroïdienne synthétisées par les hépatocytes à partir du cholestérol sous l'action d'une enzyme : la cholestérol-7-hydroxylase. Les acides biliaires primaires (acides cholique et chénodésoxycholique) sont les seuls à être synthétisés par le foie (80% des sels biliaires de la bile). Ces stéroïdes sont conjugués dans l'hépatocyte à la glycine et à la taurine, augmentant leur solubilité dans l'eau (**Ros, 2000**). La majorité des sels biliaires présents dans la lumière intestinale (85%) est réabsorbée sous forme conjuguée au niveau de l'iléon, par un mécanisme de transport actif. Ces acides biliaires conjugués retournent au foie par le système porte, et sont captés au niveau du pôle sinusoidal des hépatocytes par des systèmes de transport à haute capacité. La sécrétion des acides biliaires dans la bile se fait ensuite au pôle canaliculaire de l'hépatocyte par un système de transport actif spécifique, contre un fort gradient de concentration. Les 15% non réabsorbés dans l'iléon sont déconjuguée ou transformés en acides biliaires secondaires

(Acide désoxycholique, acide lithocholique) par les bactéries coliques (**Hofmann, 1999**). Parmi ces acides déconjugés, 10% sont réabsorbés par diffusion passive et retournent au foie par le système porte. Tous comme les sels biliaires conjugués, ils sont captés par les hépatocytes, puis secrétés à nouveau dans la bile après conjugaison. Les acides biliaires restants (5%) sont éliminés dans les selles et participent à l'hydratation des matières fécales grâce à leur pouvoir osmotique.

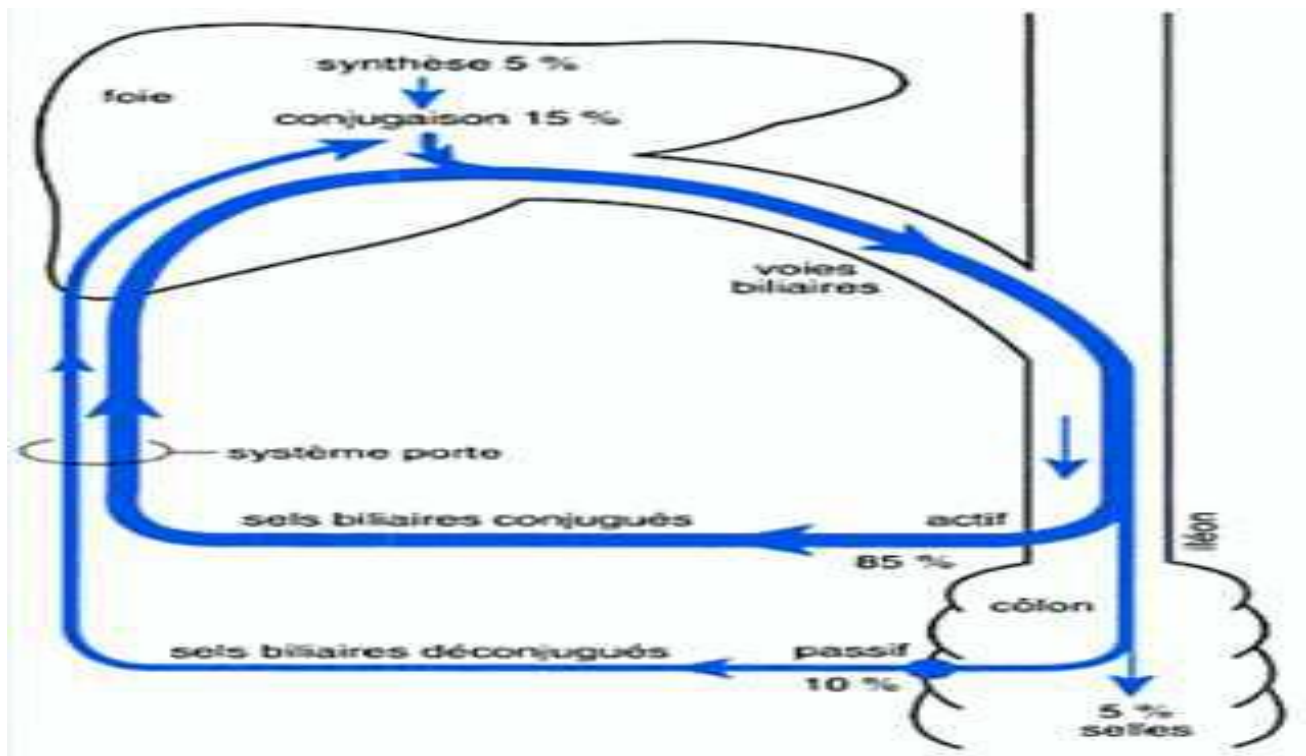


Figure 08: Cycle entéro-hépatique des acides biliaires (**WangX et al., 2006**).

Le rôle des sels biliaires est lié à leurs propriétés détergentes qui favorisent l'émulsification des graisses, les rendant hydrosolubles. Ils jouent ainsi un rôle important dans l'absorption intestinale des graisses et des vitamines liposolubles (A, D, E et K). Les sels biliaires agissent comme des véhicules pour les produits liposolubles par la formation des micelles de sels biliaires avec des phospholipides (**Maldonado-Valderrama et al., 2010**).

Après digestion des lipides par la lipase pancréatique, les métabolites lipidiques sont intégrés avec les acides biliaires à des micelles mixtes. Les micelles mixtes fusionnent avec les microvillosités de la surface entérocytaire et favorisent la diffusion des lipides dans

l'entérocyte (**Ros, 2000**). La solubilisation des graisses alimentaires par les micelles mixtes permet d'augmenter par un facteur 100, leur absorption intestinale. Par ailleurs, le cholestérol insoluble dans l'eau est maintenu en solution dans la bile grâce à sa liaison aux acides biliaires et aux phospholipides sous forme de micelles. En cas de modification dans la composition des sels biliaires, le cholestérol est susceptible de précipiter et d'entraîner la formation de calcul biliaire (**WangX et al., 2006**).

2-2-3-2) Pigments biliaires

Le principal pigment biliaire est la bilirubine (PM=584). Celle-ci est le produit de dégradation de l'hème. 80% de la bilirubine proviennent de l'hémoglobine libérée par le vieillissement des globules rouges. Les 20% restants proviennent d'autres hémoprotéines comme la myoglobine et les cytochromes tissulaires. La dégradation oxydative de l'hème se déroule en plusieurs étapes. Il y a successivement oxydation du pont C₂₀ de l'hème, ouverture du cycle, puis libération de biliverdine, enfin réduite en bilirubine. Seules la première et la dernière de ces quatre étapes de la voie métabolique font intervenir une catalyse enzymatique (**Benhamou, Erlinger, 1995**).

- La première étape est catalysée par l'hème-oxygénase, dont l'activité prédomine dans la rate, les cellules de Kupffer et à un moindre degré dans les hépatocytes.
- La seconde étape de la dégradation oxydative est l'ouverture du cycle héminique hydroxylé en α .
- La troisième étape de cette réaction libère la biliverdine de sa chaîne protéique et l'ion Fe²⁺ préalablement réduit (**Azzouzi, 2013**).

CHAPITRE II:
L'hépatite virale

1) Définition

L'hépatite virale est définie comme étant un processus inflammatoire du foie lié à un virus, elle représente un groupe de maladies du foie caractérisées par une inflammation du parenchyme hépatique (**Bihlè, Negro., 2009**).

- On distingue deux grands types d'hépatites virales :
 - Celles à transmission oro-fécale : l'hépatite A et l'hépatite E .
 - Celles à transmission parentérale et sexuelle : l'hépatite B, l'hépatite C, l'hépatite Delta.
- On parle d'hépatite virale aiguë lorsque la maladie se développe au moment de la contraction du virus.
- On parle d'hépatite virale chronique lorsqu'une personne est porteuse du virus et que la maladie se manifeste chez elle de façon chronique (**Niet et al, 2012**).

2) L'hépatite virale

L'hépatite virale est due à un groupe de virus hépatotropes .Ils provoquent tous une hépatite primaire bien qu'ils appartiennent à des types différents.

2-1) L'hépatite virale aiguë

C'est une réponse clinique symptomatique lors du premier contact du virus avec l'hôte, C'est-à-dire qu'il s'agit d'une primo-infection avec une période d'incubation de 4 semaines à 5 mois (**Benama, Benabed., 2019**).

2-1-1) Caractéristiques cliniques et biologiques

L'hépatite virale apparaît après une période d'incubation, qui varie selon l'agent pathogène.

- **Hépatite A** : Période d'incubation 15 à 45 jours.
- **Hépatite B** : Période d'incubation 30 à 180 jours.
- **Hépatite C** : 15 à 160 jours.

L'hépatite virale aiguë est de nature systémique et varie considérablement. Des symptômes généraux, tels qu'anorexie, nausées et vomissements, fatigue, malaise, arthralgie, céphalées, photophobie, pharyngite, toux et congestion nasale, peuvent apparaître 1 à 2 semaines avant l'apparition de la jaunisse. Une fièvre de (39,5 ou 40)°C s'accompagne parfois de signes généraux. Les patients peuvent remarquer une urine foncée et des selles décolorées 1 à 5 jours avant le début de la jaunisse clinique (**Helimi, Toualbia., 2006**).

2-2) L'hépatite virale chronique

L'hépatite virale chronique peut être définie comme l'évolution d'une hépatite aiguë durant plus de 6 mois. Il y a trois types d'hépatite chronique qui peuvent être distingués en fonction du diagnostic histologique :

2-2-1) Hépatite chronique active (HCS)

Elle se caractérise par une infiltration de cellules mononucléaires dans l'espace porte parenchymateux autour de la veine porte, entraînant souvent une cirrhose du foie et une insuffisance hépatocytaire sévère (**Benamar, Rhou., 2001**).

2-2-2) Hépatite chronique persistante (CHP)

Elle apparaît dans 40% des cas. Elle se caractérise par un infiltrat inflammatoire de la veine porte, avec une structure hépatique normale sans fibrose et une faible probabilité d'évolution vers la cirrhose (**Vochellea, Trepoa., 2007**).

2-2-3) Hépatite lobulaire chronique (HCL)

Nous avons observé une inflammation de l'espace porte avec quelques foyers spécifiques d'inflammation parenchymateuse, mais par nécrose fragmentée. Ce type d'hépatite est généralement associé à une infection virale (**Helimi, Toualbia., 2006**).

L'hépatite chronique peut évoluer vers la cirrhose :

2-2-4) La Cirrhose

2-2-4-1) Définition

La cirrhose vient du mot grec « Kirros » elle est causée par « RENE LANNEC », qui a remarqué un foie rougi qui rétrécissait. Actuellement, ce nom fait référence à un groupe d'infections hépatiques avec des caractéristiques anatomiques connues de la cirrhose annulaire avec une prédisposition répandue et générale. Des nodules parenchymateux régénérants irréversibles et d'une nécrose cellulaire.

2-2-4-2) Symptômes

L'évolution de l'hépatite chronique vers la cirrhose se caractérise par : des maladies physiologiques et pathologiques telles que l'insuffisance hépatique apparaissent, provoquant un ictère et une hypertension artérielle. Exacerbé par la présence d'une insuffisance rénale (Perri, 2013).

2-2-4-3) Types de cirrhose

Selon la morphologie des lésions nodulaires hépatiques, on peut distinguer les types suivants:

- La Cirrhose nodulaire.
- La Cirrhose macronodulaire.
- La Cirrhose mixte (Seif, 2016).

3) Les principaux types de l'hépatite virale

3-1) L'hépatite A

L'hépatite A est causée par un virus à ARN de la famille des Picornavirus. Le virus de l'hépatite A est un virus à brin d'ARN positif car son génome à ARN peut être directement traduit en protéine car il s'agit d'un ARN messager (Berdell et al., 2003). La prolifération du virus de l'hépatite A est mal connue, mais elle semble impliquer la même stratégie que celle utilisée par d'autres Picornavirus. La multiplication du virus de l'hépatite A se produit dans le cytoplasme (Harrison et al., 1993).

3-1-1) Mode de transmission

La transmission de ce virus est oro-fécale, par contact intra-personnel ou par l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés. Pour cette raison, l'hépatite A est plus fréquente dans les régions à bas niveau socio-économique. Les groupes à risque d'infection dans les pays occidentaux sont le personnel hospitalier, les patients suivis en psychiatrie, les hommes homosexuels (**Faillon et al., 2013**).

3-1-2) Symptômes

La présentation clinique de l'hépatite virale A peut-être extrêmement variable:

- Le patient peut être asymptomatique, ou développer une hépatite cholestatique, ou une hépatite fulminante. La plupart des infections chez les enfants sont asymptomatiques. Chez les adultes, 70% développent un ictère (**Faillon et al., 2013**).
- Le période d'incubation du virus est de 15 à 49 jours, avec une moyenne de 30 jours. Lorsqu'ils apparaissent, les symptômes de l'Hépatite A sont aspécifiques :nausée, vomissements, fatigue, douleur abdominale, fièvre. La progression de la maladie est marquée par l'apparition de l'ictère. Chez environ 10% des patients, l'infection évolue en deux phases:
 - Le premier épisode dure entre 3 et 5 semaines, suivi par une période de rémission avec une biologie hépatique normale pendant 4-5 semaines. La rechute mime le premier épisode et la normalisation des enzymes peut survenir plusieurs mois après.

Les cas d'hépatite A sévères voire fulminants surviennent, le plus souvent, chez des patients ayant une autre pathologie hépatique sous-jacente (**Georges-Anicet, 1986**).

3-1-3) Diagnostique sérologique

Le diagnostic d'hépatite A aiguë est basé sur la sérologie : l'analyse d'un échantillon de sang permet de détecter des anticorps produits en présence du virus, dits IgM anti-VHA, ou de l'ARN du virus (matériel génétique du virus). La présence des anticorps IgG anti-VHA indique une infection ancienne. L'ARN du VHA peut aussi être détecté dans les selles jusqu'à 2 semaines après la survenue de l'ictère, en particulier chez les enfants et les personnes immunodéprimées(**Faillon et al., 2013**).

3-1-4) Traitement

Il n'y a pas de traitement spécifique de l'infection par le virus de l'hépatite A. Cette infection a le plus souvent une évolution spontanément favorable et ne nécessite pas d'hospitalisation. Cependant, les formes bi-phasiques sont à surveiller de façon attentive, en particulier chez les patients immunodéprimés. L'hépatite A sévère ou fulminante peut évoluer vers l'insuffisance hépatique terminale et la transplantation hépatique est la seule option. Les résultats post-transplantation sont excellents (**Rezig et al ., 2008**).

3-1-5) Prévention

Un vaccin est disponible contre le virus de l'hépatite A. Grâce à ce vaccin et à l'amélioration des normes d'hygiène, l'hépatite A est devenue rare dans les pays industrialisés et la prévalence de la maladie a été significativement réduite dans les pays en voie de développement (**Faillon et al ., 2013**).

3-2) L'hépatite B

L'hépatite B est définie par une inflammation du parenchyme hépatique associée à une nécrose hépatocytaire et parfois une cholestase due à un virus alphabétique B ou virus hépatotropes B (plus ou moins associée au D) (**Dembele, 2011**). La taille de VHB est plus importantes, son génome est constitué d'un ADN bicaténaire, d'environ 3200 nucléotides, il est enveloppé. Il appartient à la famille Hepadnavirus. Les trois types de particules peuvent être trouvés dans le sérum des patients souffrant d'hépatite B :

- les virions complet (encore appelé particules de dame, du nom de l'auteur qui les a décrites) sont infectieux et ont la capacité de se répliquer. Il mesure 42 nm de diamètre et comprend.
- Une nucléocapside centrale de 27 nm qui renferme un ADN circulaire (**Wagner et al., 2004**).
- Une enveloppe lipoprotéinique (qui porte le déterminant antigénique HBS). les particules sphériques: plus petites sont environ la moitié de la taille des particules de dame (22nm de diamètre).
- les particules filamenteuses : sont des particules tubulaire qui présentent le même diamètre que les particules sphérique mais sont 10 fois plus longues.

Trois marques antigéniques du VHB sont connues :

- **Antigène de surface (AG-HBs)** : Exemple l'antigène australia, ce dernier est découvert en 1967 par "BLUMBERG" est lié aux lipoprotéines de l'enveloppe, des filaments, sphères, il lui correspond l'anticorps anti-HBs (**Andre, 1994**).
- **Antigène de capsid (AG-HBs)**: Dépend de la nucléocapside, il n'est trouvé que dans le foie. L'anticorps correspondant est l'anticorps HBc, de type IgG (infection ancienne) (**Berdell et al., 2003**).
- **Antigène d'enveloppe (Ag-Hbe)** : Dépend lui aussi de la nucléocapside. L'anticorps anti-HBe est lui correspond (**Herrison et al., 1993**).

3-2-1) Mode de transmission

3-2-1-1) Transmission verticale (périnatale materno-fœtale)

La transmission mère-enfant est un facteur très important de dissémination du VHB. Ce mode de contamination est caractéristique des régions où la prévalence du VHB est élevée. Elle s'effectue essentiellement à partir de femmes porteuses chroniques du virus au moment de l'accouchement, par l'intermédiaire du sang maternel contaminé ou par les sécrétions cervicales et vaginales (**Beasley et al., 1977**). La transmission en cours de grossesse est rare car le passage transplacentaire du virus est exceptionnel. La transmission verticale est conditionnée par l'importance de la réplication du VHB. Chez la mère dont l'AgHBe est le témoin sérologique. Si la mère est infectée et possède l'AgHBe, le risque de transmission est proche de 100%. Si l'AgHBe est absent, ce risque est moindre (10 à 15%).

3-2-1-2) Transmission horizontale

La transmission horizontale du VHB est importante étant donné le taux élevé du virus au niveau des plaies et de la salive chez un sujet infecté. La transmission du VHB entre enfant est très fréquente. Elle se produit habituellement en milieu familial, mais aussi dans les crèches et à l'école. Elle résulte le plus souvent du contact étroit des lésions cutanées ou des muqueuses avec du sang ou des sécrétions de plaies au cours des jeux d'enfants ou de pratique de sports de combat. Le virus peut être transmis par contact avec la salive à la suite des morsures ou d'autres effractions cutanées. La transmission par la salive est également favorisée par les mauvaises conditions d'hygiène et la promiscuité. En effet, le VHB peut être

transmis par des objets partagés tels que les brosses à dents ou des rasoirs où il peut être présent à forte concentration(Watts et al .,2002).

3-2-1-3) Transmissions parentérale et nosocomiale

La transmission parentérale est principalement représentée par la transfusion sanguine ou des dérivés sanguins au cours des traitements par les produits sanguins et par la toxicomanie par voie veineuse (Simon et al ., 2007).

En effet, l'échange de matériel contaminé entre les toxicomanes serait responsable d'un quart d'hépatite B en Occident. Dans tous les autres pays, la voie parentérale reste importante, notamment avec un risque transfusionnel très élevé et l'usage du matériel non jetable servant aux piqûres, incisions, tatouages, piercing et à l'acupuncture (Watts et al., 2002).

3-2-1-4) Transmission sexuelle

C'est une source majeure de contamination du VHB dans le monde en général et la principale source d'infection dans les zones de faible endémicité. L'hépatite B est considérée comme une maladie sexuellement transmissible. Dans certains pays où la prévalence du VHB est faible comme aux Etats Unis et en Europe de l'Ouest, la transmission par voie sexuelle représente en général plus de 40% des nouvelles infections dont plus de 70% chez les homosexuels (Kammerlander, Zimmermann., 1998).

3-2-2) Evolution de l'hépatite B

3-2-2-1) Evolution de L'hépatite B aigue

L'hépatite virale B aiguë passe le plus souvent inaperçue. L'atteinte s'évolue en 5 phases

- Une phase d'incubation d'environ 10 semaines où au cours de laquelle apparaît dans le sang l'antigène HBs (AgHBs) (MC Mahon et al., 1985).
- Une phase pré-ictérique durant quelques jours à une semaine avec des symptômes non spécifiques mimant une grippe (fatigue, fièvre, douleurs articulaires). C'est au cours de cette phase qu'apparaît dans le sang des anticorps anti-HBc de classe IgM caractéristiques d'une hépatite B aiguë récente. L'antigène HBe apparait avant l'ictère et disparaît

rapidement après le début des signes cliniques avec apparition précoce des anticorps anti-Hbe.

- Une phase ictérique, qui dure habituellement 2 à 3 semaines, avec apparition d'un ictère ou "jaunisse" associant des urines foncées "porto", les yeux jaunes, des selles décolorées, une fatigue importante et une perte d'appétit.

Le foie à la palpation peut être sensible (hépatalgie) et plus gros (hépatomégalie) et il peut exister des ganglions (adénopathies) et une augmentation du volume de la rate (splénomégalie). Cet ictère n'apparaît que dans 10% des cas. Sur le plan biologique, il apparaît une augmentation importante des transaminases (ALAT et ASAT) à plus de 10 fois la limite supérieure de la normale. Dans la forme ictérique, il y a une élévation de la bilirubine dans le sang.

- Une phase de décroissance, progressive de la fatigue et de la perte d'appétit.
- Une phase de guérison : l'organisme par son système immunitaire va, comme dans la plupart d'autres infections virales, éliminer les cellules infectées tout en développant des anticorps. Après une hépatite virale patiente guérissent spontanément l'AgHBs et des anticorps anti anti-HBc de classe IgG (**Krugman et al., 1979**).

3-2-2-2) Evolution de l'hépatite B chronique

C'est très souvent à ce stade que l'hépatite B est découverte. Comme nous l'avons déjà dit moins de 5 % des adultes atteints d'hépatite B aiguë, (AgHBs) dans le sang pendant plus de 6 mois après la contamination. Cela signifie que l'organisme n'a pas réussi à éliminer spontanément le virus (**Liaw, 2005**).

Le virus de l'hépatite B va évoluer par 4 phases lorsqu'il est dans l'organisme entraînant une atteinte du foie plus ou moins importante (**Hadziyannis, Papatheodoridis., 2006**). Cette atteinte du foie est caractérisée par la formation d'une fibrose. En effet, le virus va occasionner une réaction inflammatoire sur le tissu hépatique qui va se fibroses par la suite (**Ganem, Prince., 2004**). Ce n'est pas directement le virus qui va détruire les cellules du foie mais la réaction immunitaire de défense de l'organisme qui veut détruire le virus qui va en être responsable. Cette fibrose va évoluer progressivement en cirrhose qui expose au risque de complications dont le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) (**Liaw, 2005**). Voyons les 4 phases de l'infection chronique :

- La phase de tolérance immunitaire : Correspond à une multiplication active du virus sans réaction immunitaire (ou minime) de l'organisme. Le foie a une activité normale, il n'y a pas ou peu de lésions hépatiques, les transaminases sont normales ou peu élevées, le taux d'ADN dans le sang est très élevé (reflétant la multiplication d'un grand nombre de virus) et l'AgHBs est positif (**Lok, MC Mahon., 2007**).
- La phase immuno-active : Correspond à une attaque du système immunitaire contre les cellules du foie infectées. C'est à cette phase qu'est en général découverte l'hépatite B. Les transaminases sont élevées et l'ADN viral diminue dans le sang (**Fattovich et al ., 2008**).
- La phase non répliquative : Est la phase inactive de la maladie qui suit la séroconversion HBe pour le virus sauvage. Elle est marquée par l'absence de multiplication virale dans l'organisme (taux d'ADN viral négatif ou inférieur à 105 copies/ml, AgHBe négatif, AcHBe positif), un taux normal de transaminases dans le sang et une absence de lésions significatives du foie (**Franchis et al., 1993**).
- La phase de réactivation : 20 à 30 % des porteurs non répliquatifs peuvent présenter une réactivation spontanée de l'hépatite B, avec une élévation des transaminases et un taux élevés d'ADN viral, avec ou sans réapparition de l'AgHBe pour le virus sauvage. Cette réactivation est habituellement asymptomatique. Elle peut cependant prendre la forme d'une hépatite aiguë, avec ou sans ictère (jaunisse) (**Papatheodoridis et al ., 2008**).

3-2-3) Diagnostic de l'hépatite virale B

Le diagnostic sérologique de l'infection par le VHB est basé sur la détection des différents antigènes et anticorps du virus. Ces marqueurs trouvent leur utilité dans plusieurs circonstances :

- Lors du dépistage du VHB, trois marqueurs doivent être recherchés : l'AgHBs, les Anticorps anti-HBc totaux et les Anticorps anti-HBs.
- Lors du diagnostic d'une hépatite aiguë.
- Lors du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique d'une hépatite chronique.

L'hépatite B aiguë se manifeste par la présence dans le sérum d'AgHBe, d'AgHBs et par l'apparition précoce des anticorps non neutralisants de type IgM dirigés contre l'Ag HBc. Une phase de séroconversion AgHBe/anti-AgHBe est ensuite observée. Dans la majorité des cas, l'infection est résolue et les antigènes viraux deviennent indétectables. L'apparition

d'anticorps neutralisant anti-HBs indique que les patients ont acquis une immunité durable contre le VHB et confirme la rémission de l'infection. Lorsque se développe une hépatite chronique, il y a persistance de l'Ag HBs (au-delà de 6 mois) et on peut voir des IgM anti-HBc dans le sérum. Les niveaux d'Ag HBe peuvent aussi être augmentés (**Bernard, Didie ., 1998**).

3-2-4) Traitement

Plusieurs molécules sont disponibles pour le traitement de l'hépatite chronique virale B.

- **Interféron alpha (injectable)** : L'action de l'interféron (IFN) est d'abord antivirale, il inhibe l'ADN du virus et active les enzymes antivirales. Elle est aussi immunomodulatrice, il augmente l'activité de certaines cellules du système immunitaire(**EASL, 2009**).
- **Interféron pegylé (injectable)** : Les inconvénients de l'interféron sont l'administration sous-cutanée et la fréquence des effets secondaires.
- **Lamivudine (voie orale)** : un puissant inhibiteur de la réplication du VHB par inhibition des activités ADN- et ARN-dépendantes de l'ADN polymérase des hépatite virus (**Campbell et al ., 2005**).
- **Adéfovir (voie orale)** : L'adéfovir inhibe l'action des ADN polymérase et des transcriptases inverses(**Glosh et al.,1995**).
- **Entécavir (voie orale)** : L'Entécavir a une activité inhibitrice de la transcriptase inverse.
- **Telbivudine (voie orale)** : La Elbivudine est un analogue de nucléoside dont les premières études cliniques ont montré une efficacité antivirale supérieure à la Lamivudine terme de réduction de la charge viral(**Wagner et al ., 2004**).
- **Ténofovir (voie orale)** : initialement indiqué dans le traitement du VIH, le Ténofovir est le dernier antiviral ayant prouvé une efficacité dans le traitement de l'hépatite B (**Agarwal et al.,1995**).

3-2-5) Vaccination

Plusieurs doses de vaccins (en général de 2 à 4 doses), réparties sur une durée pour varier jusqu'à un an, sont nécessaires pour se protéger contre le virus de l'hépatite B. Cela dépend de l'âge de la personne qui se fait vacciner, ainsi que du schéma vaccinal choisi(**Bietry, Vigy., 1998**). On estime que plus de 95% des jeunes sont durablement

protégés lorsque la vaccination complète est effectuée. Dans la mesure où 80% des infections par le virus de l'hépatite B ont lieu entre 15 ans et 40 ans, la vaccination généralisée contre l'hépatite B est recommandée au plus tard entre 11 et 13 ans. Notons également que cette vaccination est conseillée aux adultes à risque élevé d'exposition, autrement dit, l'entourage d'une personne infectée, les personnes à partenaires sexuels multiples et celles exerçant dans les secteurs sanitaires ou éducatifs (**Benkimoun, 2003**)

3-2-6) Prévention

La prévention vise d'une part, à réduire les risques de transmission du VHB par le dépistage et les campagnes de sensibilisation ; d'autre part, à protéger l'individu par la vaccination. La majorité des vaccins actuellement disponibles porte uniquement les déterminants HBs (Engerix B®, HBV VAX DNA®), sauf le Genhevac B® qui contient HBs et pré S2. L'immunisation active par vaccination nécessite des rappels après 1, 6 et/ou 12 mois. L'efficacité du vaccin est de 95%. L'immunisation passive est proposée uniquement en cas de contage accidentel chez un sujet non vacciné ou chez le nouveau-né de mère porteuse de l'AgHBs. Elle peut être obtenue par l'administration intramusculaire des immunoglobulines anti-HBs dans une proportion de 0,06 ml/kg de poids corporel. Pour le nouveau-né, ces immunoglobulines devraient être administrées dans les 12 heures qui suivent la naissance (**Feinstone et al ., 2008**).

3-3) L'hépatite C

L'hépatite C compte aujourd'hui une grande prévalence mondiale et est considérée comme la 7ème cause de mortalité dans le monde (**Fattovich et al ., 2008**). Le début de la recherche sur l'hépatite C s'est porté sur des chimpanzés et a permis de démontrer dans un premier temps qu'il s'agissait d'un virus enveloppé induisant des vésicules membranaires caractéristiques au sein du cytoplasme des hépatocytes de chimpanzés infectés (**Boudjellol, Bouneb., 2016**). Le virus de l'hépatite C (VHC) est une particule enveloppée de 55 à 65 nm de diamètre constitué d'un ARN monocaténaire (environ 10000 nucléotides). Il fait partie de la famille des Flaviridae. Le VHC présente la particularité d'être extrêmement variable (plus de 80 sous type ont été identifiés) ce qui rend la mise au point d'un vaccin très difficile (**Helimi, Toulbia., 2006**).

3-3-1) Mode de transmission

3-3-1-1) Transfusion de produits sanguin

La transfusion sanguine demeure l'une des principales sources de transmission du VHC. C'est l'une des premières raisons reconnues, et c'est propagation de l'infection Contamination due à une transfusion sanguine donneuse unique, pas de Bailleurs de fonds multiples. Le risque transfusionnel est lié à plusieurs facteurs :

- Prévalence du VHC parmi les donneurs.
- Date de transfusion sanguine.
- Quantité et type de produit de perfusion (**Marcellin, 1999**).

3-3-1-2) Usage de drogue par voie veineuse

Aujourd'hui dans les pays développés l'usage de drogues par voie intraveineuse considéré comme le principal mode de transmission du virus de l'hépatite C, à cause du partage de seringue ou du petit matériel de préparation. L'usage de drogues par voie nasale ou par voie fumée peut aussi être à l'origine d'une transmission du VHC (**Richards et al., 2014**).

3-3-1-3) Transmission nosocomiale et iatrogène

Les méthodes de stérilisation et de désinfection sont inefficaces pour éliminer le VHC. De Même la chirurgie invasive peut être une cause de transmission du VHC, en particulier surtout lors d'une biopsie. Risque accru d'infection Proportionnel au temps d'anesthésie, en particulier lorsque le même flacon d'anesthésique est utilisé pour plusieurs patients. La transmission iatrogène liée à des comportements tels que le tatouage ou le perçage est toujours possible, mais difficile à prouver (**Marcellin, 1999**).

3-3-2) Evolution de l'hépatite C

3-3-2-1) Hépatite C aigüe

L'hépatite C aigüe est définie comme « une inflammation aigüe des cellules du foie survenant dans les 6 premiers mois après une contamination par le VHC ». Cette définition est proposée empiriquement par analogie avec l'infection aigüe par le VHB .Elle est

asymptomatique dans 90 % des cas et passe donc souvent inaperçue, d'où l'intérêt d'un dépistage systématique. Biologiquement, l'hépatite C aiguë se traduit par une cytolyse hépatique, avec une élévation du taux des transaminases sériques ALAT et ASAT supérieur à 10 fois la normale (**Insee, 2010**).

L'hépatite C aiguë reste le plus souvent asymptomatique chez la majorité des patients. Dans la majorité des cas (90%) l'hépatite est anictérique avec peu ou pas de symptômes comme : simple grippe, la fatigue, la fièvre, les courbatures, maux de tête, ces symptômes sont le résultat de la réaction immunitaire de l'hôte mais dans 10% des cas l'hépatite C est icterique. On retrouve principalement une asthénie importante, des nausées, des douleurs de l'hypocondre droit et éventuellement l'apparition d'urine foncée et d'ictère (**Pawlotsky, 2014**).

3-3-2-2) Hépatite C chronique

L'hépatite C chronique par le VHC est définie par la persistance de l'ARN du VHC 6 mois après l'hépatite aiguë. Elle est responsable de 70% des cas d'hépatites chroniques. L'évolution de la maladie est très variable d'un patient à l'autre: la maladie est découverte chez un patient se plaignant d'asthénie ou à l'occasion d'examen biologiques systématiques. L'hépatite chronique est le plus souvent paucisymptomatique dominée essentiellement par une asthénie persistante, l'examen clinique étant généralement normal (**Deuffic et al., 1999**). L'hépatite chronique peut schématiquement se scinder en 3 formes :

- L'hépatite chronique avec transaminases normales.
- L'hépatite chronique minime.
- L'hépatite chronique modérée ou sévère (**Pawlotsky, 2014**).

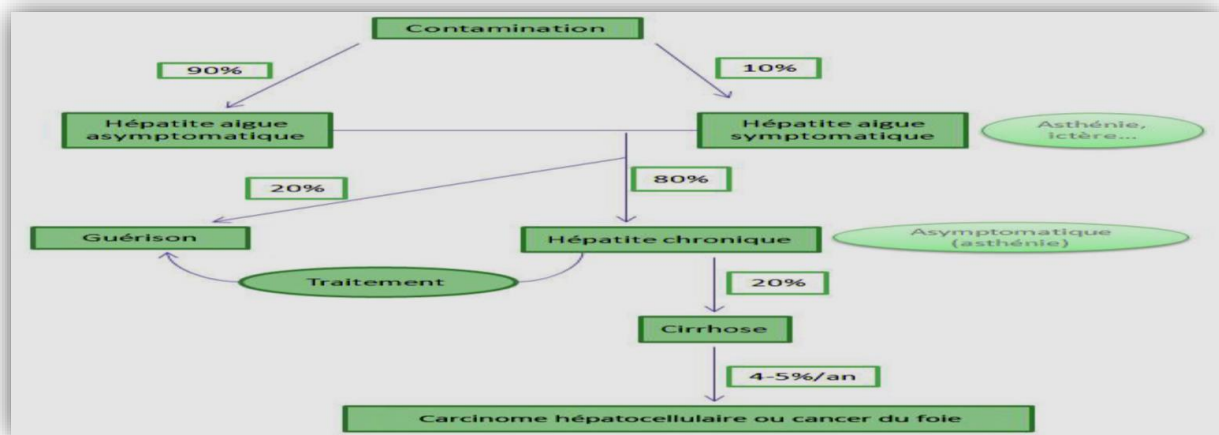


Figure 9 : Schéma représente l'évolution de l'hépatite C (Pawlotsky, 2014).

3-3-3) Diagnostic de l'hépatite C

3-3-3-1) Diagnostic, bilan et suivi de l'infection virale

Les outils virologiques sont indispensables à la prise en charge de l'hépatite C, à la fois pour le diagnostic de l'infection, la mise en place du traitement antiviral et le suivi de la réponse virologique au traitement. En pratique clinique, trois marqueurs virologiques sont étudiés dans le sérum ou le plasma du malade : les anticorps anti-VHC, l'ARN viral et le génotype.

3-3-3-2) Détection des anticorps anti-VHC

3-3-3-2-1) Test ELISA

La détection des anticorps anti-VHC dans le sérum ou le plasma repose sur l'utilisation de tests ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) de troisième génération et de tests CMIA (Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay), pour la plupart automatisés. Ces tests permettent la détection d'anticorps dirigés contre un mélange de peptides synthétiques ou de protéines recombinantes correspondant aux protéines du VHC : capsid, NS3, NS4 et NS5. La spécificité et la sensibilité de ces tests sont comprises entre 97 et 100 %. Cependant, ils peuvent être pris en défaut dans certains cas. En effet, des faux négatifs peuvent être obtenus lorsque le test est réalisé pendant la phase aiguë précédant la séroconversion ou encore chez les patients présentant une immunodépression sévère (Pawlotsky, 2014).

3-3-3-2-2) Test rapide d'orientation diagnostique

Les examens que nous avons vus précédemment se font classiquement sur sérum ou plasma à partir d'un prélèvement veineux, mais aujourd'hui il existe une méthode alternative au prélèvement sanguin, prometteuse pour le diagnostic de l'infection par le VHC. En effet, un test immunochromatographique utilisant comme matrice biologique la salive, le liquide cravculaire (liquide sécrété entre le sillon antérieur de la gencive et les lèvres) ou le sang total capillaire prélevé au bout du doigt est développé. Il permet la mise en évidence d'antigènes ou d'anticorps spécifiques sur carte ou bandelettes. Du fait de sa facilité d'utilisation et de l'absence de besoin d'équipement spécifique, il pourrait être utilisé directement dans les cabinets médicaux, les structures de prévention, les structures associatives ou encore les CIDAG (Centres d'information et de dépistage anonyme et gratuit) permettant ainsi une biologie délocalisée auprès du patient ou « point-of-care testing » (**Delaugerre, Simon., 2009**).

3-3-4) Traitement et Prévention

3-3-4-1) Traitement de l'hépatite C aiguë

L'hépatite aiguë C doit être traitée dans la majorité des cas dans les trois mois qui suivent le comptage. Le traitement prophylactique (immédiatement après une piqûre accidentelle) n'est pas recommandé, par contre le traitement précoce est recommandé en cas de montée des transaminases et de détection de l'ARN du virus de l'hépatite C. Il s'agit d'un traitement de 6 mois, à base d'Interféron Pegylé et Ribavirine. Ce traitement est efficace dans 90 % des cas, permettant la négativation définitive de l'ARN du virus de l'hépatite C (**Schairag, 1981**).

3-3-4-2) Traitement de l'hépatite C chronique

Le traitement est fondé sur l'association de l'interféron alpha administré par voie sous-cutanée la Ribavirine administrée par voie orale du fait de la grande variabilité du virus il n'existe pas, à l'heure actuelle de vaccin contre l'hépatite C .La prévention passe par :

- L'usage de seringue à usage unique chez les utilisateurs de drogues injectables.
- Une attention particulière prêtée aux conditions d'hygiène (usage d'aiguilles stériles et à usage unique) pour ceux qui se font faire des tatouages (**Sangaré et al., 2009**).

- Il est conseillé aux personnes ayant pu être exposé notamment à celles ayant subi une ou plusieurs transfusion avant 1991(date à laquelle a été mise sur le marché le test de dépistage du virus) de faire un test de dépistage (**Watts et al., 2002**).

CHAPITRE III :

Paramètres biochimiques de diagnostic d'hépatite virale

1) Les transaminases

1-1) Définition

Les transaminases ou les aminotransférases sont des enzymes ubiquitaires de nature glycoprotéique localisées principalement au niveau du cytoplasme cellulaire. Elles sont les plus spécifiques de la cytolysse hépatique (**Herrera, 2011**). (Anatomo-pathologique) qui est définie par l'élévation de l'activité sérique des transaminases. Elles interviennent dans le métabolisme des acides aminés pour catalyser l'échange de la fonction aminée d'un acide alpha - aminé donneur avec la fonction carboxyle d'un acide α -cétonique receveur et cela sans libération d'ammoniaque. De nombreuses transaminases sont connues mais deux d'entre elles présentent un intérêt sémiologique : la transaminase glutamopyruvique et la transaminase glutamo-oxaloacétique (**Lehninger, 1994; Pasca, 1996 ; Schairag., 1981**).

1-2) Les Types des transaminases

Du fait de ces différentes causes de variabilité, les transaminases sont considérées comme peu spécifiques de cytolysse hépatique, bien qu'elles soient très sensibles. Ce sont en effet les marqueurs biologiques les plus spécifiques d'une atteinte hépatique et de la nécrose hépatocytaire (**Pratt, Kaplan., 2000**).

Il existe deux types principaux de transaminase

1-2-1) La transaminase glutamopyruvique (TGP) ou Alanine aminotransférases (ALAT)

La TGP catalyse les réactions de transamination qui font intervenir l'acide glutamique et l'acide pyruvique.

TGP

Alanine + Acide α -cétoglutarique \rightleftharpoons Acide pyruvique + Acide glutamique

1-2-2) La transaminase glutamo-oxaloacétique(TGO) ou Aspartate-amino transférases (ASAT)

La TGO catalyse les réactions de transamination qui font intervenir l'acide oxaloacétique et l'acide glutamique selon le schéma suivant ;

TGO

Acide aspartique + Acide α -cétoglutarique \rightleftharpoons Acide Oxaloacétique + Acide glutamique

(**Georges A, 1986**).

1-3) Localisation et durée de vie des transaminases

Les transaminases sont des enzymes sériques d'origine tissulaire, ces enzymes sont très répandus chez les êtres vivants, chez les animaux on les trouve dans divers organes, le foie, le cœur, les reins, les muscles, les poumons, GR (tableau 02).

L'Aspartate aminotransférases(ASAT) est présent en concentrations voisines dans les tissus hépatiques et myocardiques, sa teneur dans les muscles squelettiques et reins est environ 70% de celle des tissus précédent (**Borel et al., 1983**).

Une iso-enzyme est localisées dans le cytoplasme, l'autre dans les mitochondries, leur demi-vie dans les urines sont différente 17 à 55 heures pour la première ,1 à 13 heures pour la second, elles sont séparable par électrophorèse (**Jean –Yves, 1996**).

L'alanine aminotransférases (ALAT) se trouve surtout dans les tissus hépatiques et à moindre degré dans le myocarde .Le pancréas, les reins, les muscles squelettiques .Une enzyme cytoplasmique sa demi-vie dans le sérum est de 45 à 83 heures (**Kruh, 1990**).

Tableau 02 : Concentration de GOT et GPT des tissus et des organes (**Helimi, Toualbia., 2006**)

Organes	TGO UI/L	TGP UI/L
Myocarde	156	7,1
Foie	142	44
Reins	99	4,8
Pancréas	28	24
Rate	14	1,2
Poumons	10	720
Globules Rouge	300	110
Sérum	20	16

1-4) Mécanisme de transaminases

4-1-1) Définition de la transamination

C'est un processus de dégradation au cours duquel le groupement amine transféré à l' α cétooglutarate peut ensuite participer à la formation de l'urée. La transamination est aussi un processus de synthèse permettant l'élaboration d'un acide aminé à partir de l'acide cétonique correspondant. Cette réaction qui ne fait pas intervenir NH_3 à l'état libre est catalysée par des transaminases ou (aminotransférases) dépendant de la participation à la réaction d'un coenzyme spécifique, le phosphate de pyridoxal (**Chapeville, Hurbert., 1980**).

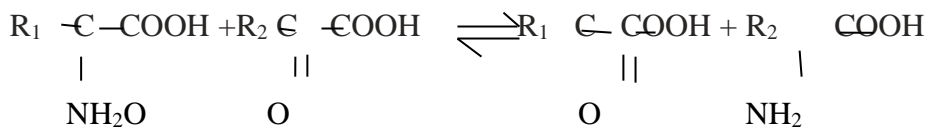


Figure 10: Principe de réaction de transamination (**Chapeville., Hurbert, 1980**).

1-4-2) Mécanisme d'action des transaminases

Pour leur activité les transaminases font appel à coenzymes : phosphate de Pyridoxal qui joue le rôle de transporteur intermédiaire du groupement amine $-\text{NH}_2$ dans le centre actif des transaminases TGP, TGO selon ce mécanisme:

Au départ le phosphate de pyridoxal se lie à son apoenzyme par formation d'une base de schiffé entre le groupe aldéhyde et un groupement aminé de l'enzyme (un groupe α -amine de la lysine) et par une liaison ionique entre le phosphate et l'enzyme. Le groupement α amine d'un acide aminé substrat, déplace le groupe α amine et forme une nouvelle base de schiffé, l'acide aminé substrat change sa forme tautomère et hydrolyse en donnant un acide α cétonique (produit et d'une enzyme α phosphate de pyridoxamine), suivie par la réaction inverse utilisant un nouvel acide α cétonique comme substrat qui se fixe avec le phosphate de pyridoxamine ce complexe se hydrolyse pour aboutir à un acide aminé (produit) et au pyridoxal phosphate (**Helimi, Toualbia., 2006**).

1-5) Métabolisme

1-5-1) Métabolisme de TGO

Anciennement appelé transaminase glutamique oxaloacétique : TGO, a pour nom officiel L-Aspartate : 2 oxoglutarate aminotransférases et pour abréviation : ASAT. Elle intervient dans la synthèse et la dégradation de l'acide aspartique et de l'acide glutamique par l'intermédiaire des 2 oxo acides correspondants, l'acide oxaloacétique et l'acide 2-oxoglutarique.

Les 2 oxo acides ainsi transformés entrent dans le cycle des acides tricarboxyliques et jouent un rôle indirect dans la néoglucogenèse. Enfin, le fonctionnement de l'ASAT nécessite la présence d'un cofacteur, le pyridoxal-5'-phosphate (pp) ou vitamine B6 comme coenzyme qui sert d'accepteur intermédiaire du NH₂ (Siest, Henny., 2003).

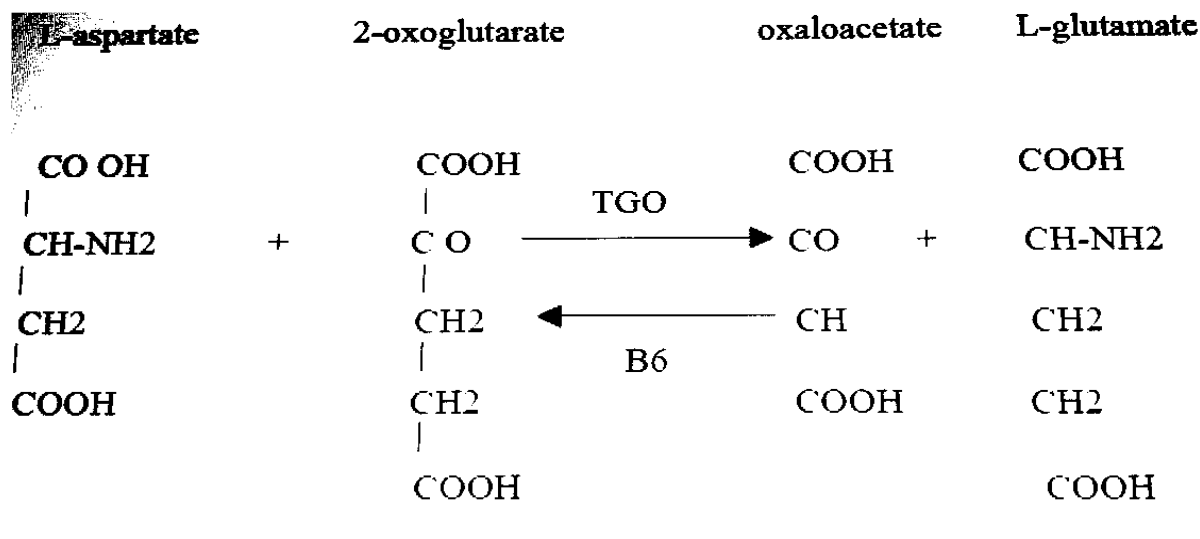


Figure 10 : Métabolisme de TGO (Siest, Henny., 2003).

L'ASAT est principalement localisée dans le cœur et le foie, par ordre de concentration décroissante, elle est également présente dans le muscle squelettique, le rein, le pancréas, la rate, les poumons, les globules rouges et le sérum.

L'ASAT existe sous 2 formes moléculaires localisées différemment à l'intérieur de la cellule dans le cytoplasme et dans les mitochondries. 80 % de son activité est intra mitochondriale, mais 90 % de l'activité sérique normale est d'origine cytoplasmique en l'absence d'atteinte cellulaire (Kierszenbaum, 2006).

L'apparition dans le plasma d'une ou de l'autre forme est fonction de leur localisation cellulaire et de leurs variations tissulaires. Ainsi entre en compte le nombre de cellules atteintes, la capacité de synthèse du foie, la localisation de la lésion au niveau du lobule hépatique. Dans le plasma, c'est la forme cytoplasmique qui prédomine mais dans le cas d'atteintes cellulaires sévères l'ASAT mitochondriale peut augmenter de façon importante.

1-5-2) Métabolisme de TGP

Anciennement appelée transaminase glutamique pyruvique : TGP a pour nom officiel L-alanine : 2 oxoglutarate selon un mécanisme réactionnel de type Bi-Bi Ping Pong qui fait intervenir le pyridoxal-5'-phosphate ou vitamine B₆ comme coenzymes. Le phosphate de pyridoxal sert d'accepteur intermédiaire du NH₂(il est transformé de façon réversible en phosphate de pyridoxamine) est donc indispensable au fonctionnement de l'enzyme, l'apoenzyme étant inactive.

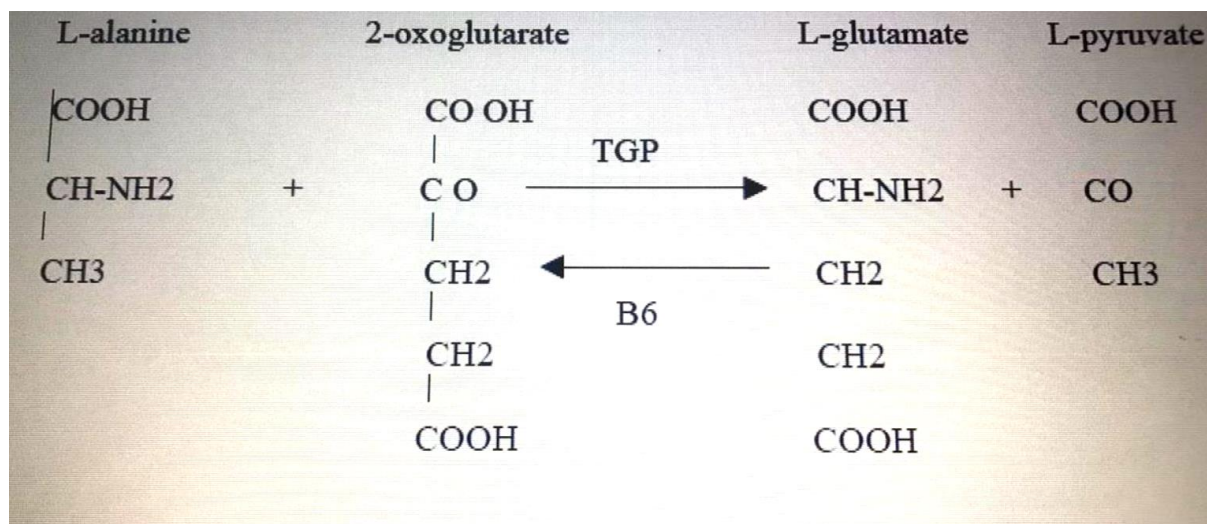


Figure 11 : Métabolisme de TGP (Siest, Henny., 2003).

L'ALAT est essentiellement trouvée dans le foie, mais elle se rencontre aussi par ordre de concentration dans le rein, le cœur, le muscle squelettique, le pancréas, la rate, les poumons et le sérum (**Borel et al., 1983**).

Au plan cellulaire, elle est surtout cytoplasmique, mais il existe une forme mitochondriale très instable très peu étudiée. Après sa sortie dans le flux sanguin, l'enzyme cytoplasmique a une demi-vie de 45 heures en moyenne.

1-6) Variation physiologique des taux sérique de TGO, TGP (Helimi,Toualbia., 2006).

1-6-1) Valeurs usuelles

Tableau 03 : Valeurs usuelles

T°C	GOT	GPT	Sexe
25c°	16	16	Femme
	19	22	Homme
30 °C	22	22	Femme
	16	29	Homme
	12	5-25	H+F
37°C	31	31	Femme
	38	40	Homme
	10-40	10-45	H+F

1-6-2) Variation pathologique de TGO, TGP

Tableau 04 : Variation pathologique de TGO

ASAT (TGO)	Valeurs à 30 °C	Valeurs à 37 °C
Nouveau-né	20-70	20-80
4-14 ans	5-30	10-35
Homme	5-30	10-40
Femme	5-25	10-35

Tableau 05: Variation pathologique de TGP

ALAT (TGP)	Valeurs à 30 °C	Valeurs à 37 °C
Nouveau-né	2-20	5-35
4-14 ans	5-30	10-35
Homme	5-35	10-45
Femme	5-30	10-35

Les valeurs normales sont légèrement plus basses si le dosage est effectué à 30°C. Les valeurs peuvent varier en fonction de la technique utilisée par le laboratoire d'analyses médicales.

- Valeurs usuelles et variations biologiques des sujets sains :
 - Les valeurs normales de l'activité sérique des transaminases sont différentes d'un laboratoire à l'autre. Pour la plupart des laboratoires cette valeur varie entre 5 et 50UI /L.
 - La valeur normale est arbitraire car il s'agit d'une variable continue ; une valeur élevée signifie qu'une anomalie est présente mais ne définit pas une maladie (**Russell, 1988**).

La mesure de l'ALAT dans une population « normale » ne suit donc pas une distribution gaussienne, mais plutôt une courbe logarithmique. Les limites de références pour l'ASAT et l'ALAT sont définies à partir d'un échantillon de population sélectionnée en tenant compte des critères d'exclusion.

- Influence de l'âge : En ce qui concerne les adultes, l'activité sérique de l'ALAT augmente chez l'homme de 18-45ans, puis diminue au-delà. Chez les femmes, il ya une augmentation faible mais constante avec un maximum vers 55- 65ans où les valeurs deviennent très proches de celles de l'homme.
- Influence du sexe : L'activité sérique de l'ALAT est plus basse chez la femme que chez l'homme quel que soit l'âge sauf à partir de 65ans .L'état hormonal (puberté, ménopause) explique sans doute une partie de ces différences (**Mcintyre, Rosalki., 1993**).

1-7) Augmentation des taux TGO, TGP

1-7-1) Interprétation classique

L'interprétation classique d'une élévation sérique des transaminases consiste à éliminer d'abord les causes d'erreur, à chercher une maladie musculaire notamment chez l'adolescent, à évoquer certains diagnostics en fonction du degré d'élévation (**Brodersen, 1979**).

1-7-2) Eliminer les causes d'erreur telle que

L'élévation de l'urée peut faussement abaisser le taux d'ASAT. Quand le régime apporte 20% à 30% de calories sous forme de saccharose, une augmentation modérée

maîtrèssignificative des deux transaminases est observée. Les valeurs reviennent à la normale quand on remplace le saccharose par des édulcorants de synthèse.

1-7-3) Recherche une cause extra hépatique ou musculaire

Si l'ASAT est isolement ou de façon prédominante élevée, on doit rechercher une origine extra hépatique ou musculaire (parfois simple injection intra musculaire) ou myocardique. En effet une longue course à pieds ou une modification du poids peuvent élever de plusieurs fois la normale de taux d'ASAT. Une maladie musculaire dégénérative doit être recherchée chez le jeune, en cas d'élévation concomitante des deux enzymes. Il faut alors doser les enzymes musculaires comme la créatine phospho- kinase(CPK)(**Russell, 1988**).

1-7-4) Orientation du rapport ASAT/ ALAT

- Dans les atteintes hépatiques aiguës, le rapport ASAT/ALAT est ≤ 1 sauf en cas d'hépatite aiguë alcoolique où il est > 2 .

Ce rapport élevé peut résulter en partie d'un déficit d'un métabolite de la pyridoxine (vitamine B₆) qui complique fréquemment l'alcoolisme chronique. Ce métabolite est le pyridoxal-5'-phosphate, coenzyme des deux transaminases.

L'ALAT hépatique et sérique est plus sensible à une carence en vitamine B₆ que l'ASAT et diminue donc plus que cette dernière. L'apport de pyridoxine réduit généralement le rapport à 1.

- Un rapport >2 peut se voir aussi dans la prise de paracétamol et peut dépasser 4 au cours de la maladie de Wilson aiguë.
- Un rapport >1 peut se voir dans toutes affections hépatiques chroniques non alcooliques au stade de cirrhose (**Mcintyre, Rosalki., 1993**).

2) La Bilirubine

2-1) Définition

La bilirubine est un pigment tétra-pyrrolique qui dérive du catabolisme de l'hémoglobine et aussi d'autres hémoprotéines (cytochromes, catalases...) .Elle est formée dans le foie, la moelle osseuse et la rate, transportée vers le foie pour être conjuguée, éliminée par la voie biliaire et déconjuguée pour être dégradée dans l'intestin sa formule brute $C_{33}H_{36}N_4O_6$ (Schlumpf, 2007).

Les globules rouges sénescents sont phagocytés par les macrophages du système réticulo-endothélial de la rate principalement (mais une partie peut être dégradée par les macrophages de la moelle osseuse et les cellules de Kupffer du foie). Dans les macrophages, HMOX1 catalyse la dégradation de l'hème en fer, monoxyde de carbone (CO) et biliverdine (pigment vert). La biliverdine est transformée en bilirubine par l'action d'une réductase. La bilirubine non-conjuguée est insoluble. Dans la circulation sanguine elle est donc conjuguée à l'albumine qui la transporte vers le foie (Said et al., 2007).

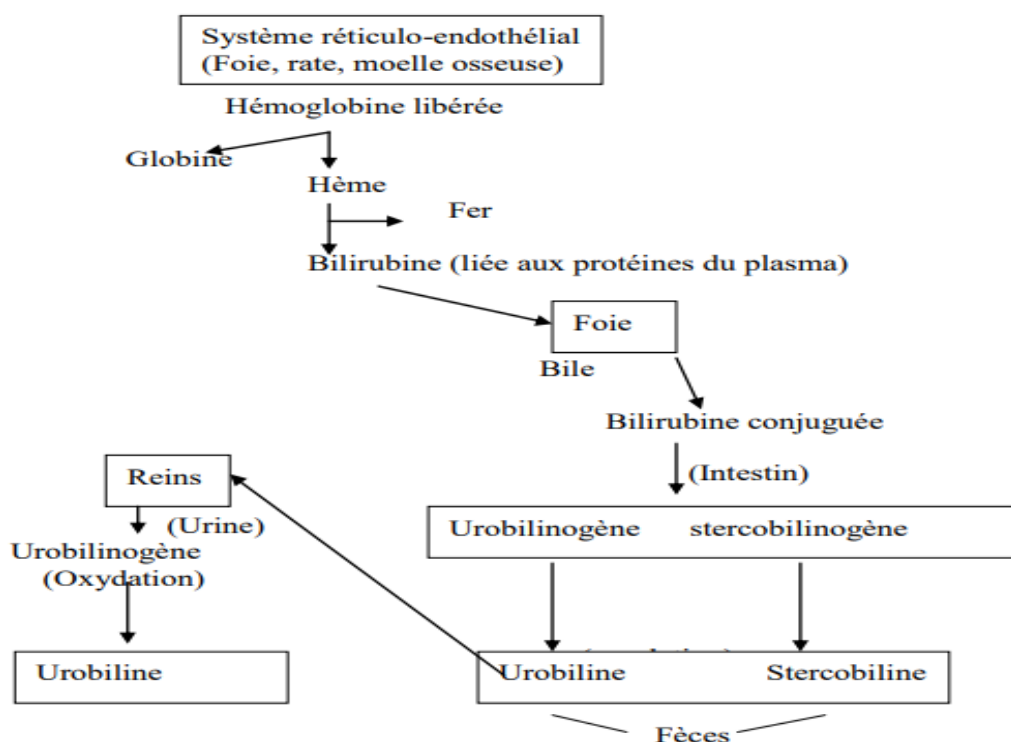


Figure 12: Catabolisme de l'hémoglobine (Cantarow ,Trumper., 1962).

2-2) Les différents types de bilirubine

La bilirubine s'y trouve principalement sous forme non conjuguée (liée à l'albumine) et une forme conjuguée (bilirubine directe).

2-2-1) Bilirubine conjuguée (bilirubine directe)

Forme de la bilirubine que l'on dose directement en raison de sa bonne solubilité dans l'eau. Il s'agit d'une combinaison de la bilirubine avec l'acide glucuronique. Cette conjugaison a lieu dans le foie et la bilirubine conjuguée passe normalement dans la bile. Elle n'existe qu'en très faible quantité dans le sérum normal (**Chaouch, Boudiba., 2017**).

2-2-2) Bilirubine non conjuguée (bilirubine indirecte)

Bilirubine que l'on dose par la réaction indirecte de van den Berghe. Elle représente la bilirubine qui n'a pas encore passé à travers le foie dans les canaux biliaires. Son taux dans le sang, normalement inférieur à $10\mu\text{mol/L}$; il est nettement augmenté en cas d'ictère hémolytique et d'ictère physiologique du nouveau-né (**Chaouch, Boudiba., 2017**).

2-3) Métabolisme de bilirubine

2-3-1) Etape pré-hépatique « Transport plasmatique »

Chez le sujet normal, la bilirubine totale plasmatique est presque exclusivement représentée par la bilirubine non conjuguée. Celle-ci est très peu soluble en milieu hydrique. Elle est presque totalement liée à l'albumine, ce qui permet son transport plasmatique. De ce fait, la bilirubine non conjuguée ne peut franchir la barrière glomérulaire normale. Il n'y a pas donc de bilirubine non conjuguée dans les urines. La bilirubine non conjuguée transportée par l'albumine est captée au pôle sinusoidal des hépatocytes par des transporteurs membranaires spécifiques, alors que l'albumine reste dans le plasma. En plus d'avoir un site de haute affinité pour la bilirubine l'albumine possède d'autres sites permettant la liaison de bilirubine, avec une affinité réduite. Il a été déterminé que plusieurs médicaments sont aussi transportés par ces sites, et sont donc en compétition avec la bilirubine (**Brodersen, 1979**).

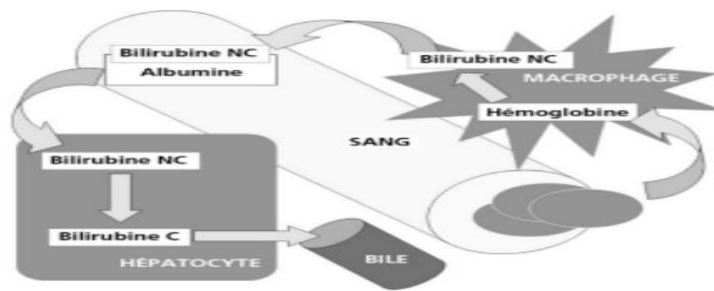


Figure 13 : Dégradation des GR sénescentes

2-3-2) Etape hépatique « Métabolisme hépatique »

La bilirubine libre transportée par le plasma parvient jusqu'au foie, c'est le temps hépatique qui constitue le temps essentiel du métabolisme des pigments biliaires.

- **Captation hépatique :** Dans le foie, la bilirubine est libérée de l'albumine au niveau des hépatocytes et transportée vers le réticulum endoplasmique (**Hughes et al., 2010**).

Le complexe albumine-bilirubine se dissocie et la bilirubine est transportée à travers la membrane plasmique des hépatocytes après s'être fixée sur un récepteur membranaire. Dans l'hépatocyte, la bilirubine se lie à la ligandine « glutathion-S-transférase (GST) » une protéine empêchant le reflux de bilirubine dans la circulation sanguine (**Mouriquand, 1974**).

- **La glycurono-conjugaison :** Le complexe bilirubine-ligandine est transporté dans le réticulum endoplasmique lisse où la bilirubine est conjuguée à l'acide glucuronique par le système Uridine diphosphate (UDP)-glucuronyl transférase. Cette réaction entraîne la formation d'un complexe bilirubine-diglucuronide hydrosoluble qui diffuse à travers le cytoplasme jusqu'aux (Kierszenbaum, 2006). « La bilirubine est totalement transformée dans le foie en bilirubine conjuguée. La bilirubine conjuguée hydrosoluble sera ensuite excrétée dans la bile » (**Berk, Javitt., 1978**).

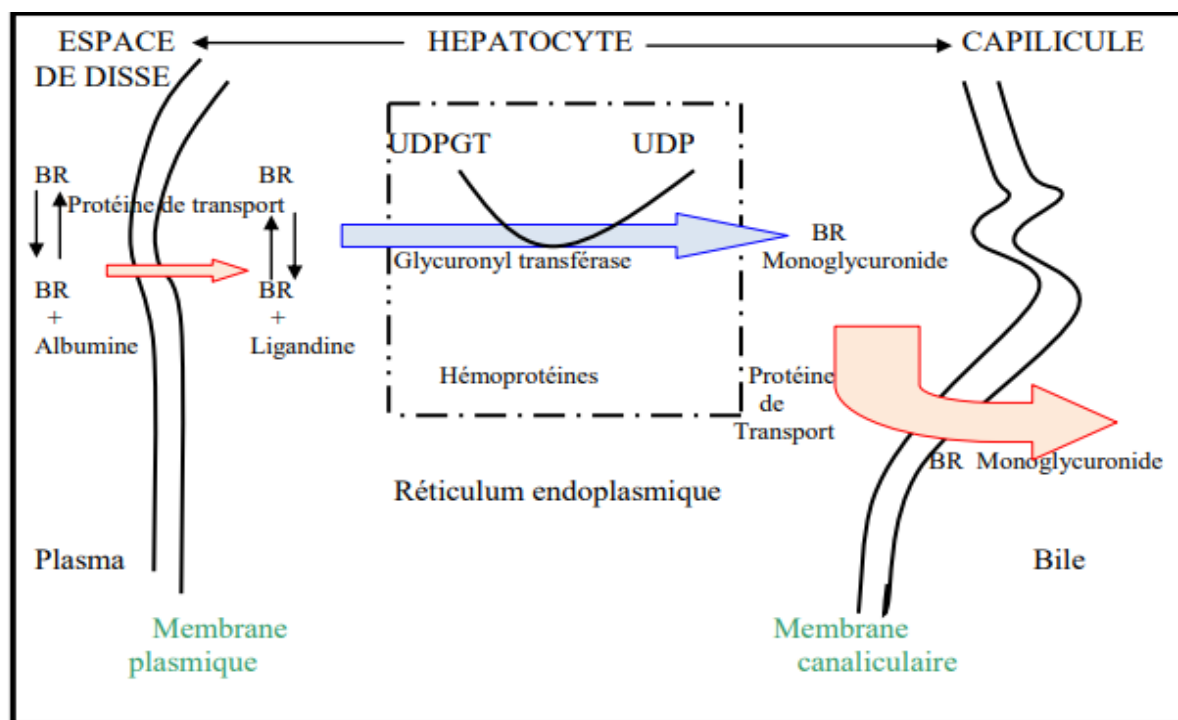


Figure 14: Métabolisme hépatique de la bilirubine (Schmind, 1978).

- **Excrétion biliaire** : La bilirubine forme avec les acides biliaires et le cholestérol la bile. Ainsi la bilirubine est sécrétée par la bile grâce à un transport actif, saturable, compétitif et sélectif. Le flux biliaire (cholérèse) est généré par un transport actif de substances osmotiques : les acides biliaires. Une diminution de sécrétion des acides biliaires entraîne une diminution du flux biliaire, ou cholestase. Cependant, en cas de cholestase, la sécrétion de la bilirubine conjuguée peut être diminuée ou maintenue. Cela s'explique par le fait que les mécanismes de sécrétion des acides biliaires et de la bilirubine conjuguée impliquent des transporteurs indépendants.

2-3-3) Etape post-hépatique « métabolisme intestinale de la bilirubine »

La bilirubine est éliminée dans le tube digestif, où elle est transformée en urobilinogène sous l'action de bactéries intestinales. La plus grande partie de ces urobilinogènes est éliminée dans les matières fécales auxquelles ils donnent leurs colorations marron. Une petite partie de ces urobilinogènes est réabsorbée par l'intestin. Une fraction est éliminée dans les urines.

Le rein peut excréter le diglucuronide de bilirubine, mais pas la bilirubine non conjuguée. Cela explique la coloration foncée des urines, typique de l'ictère par insuffisance hépatocellulaire ou par cholestase, tandis que l'ictère hémolytique ne s'accompagne pas d'élimination urinaire de bilirubine (**Schlumpf and Maris, 2007**).

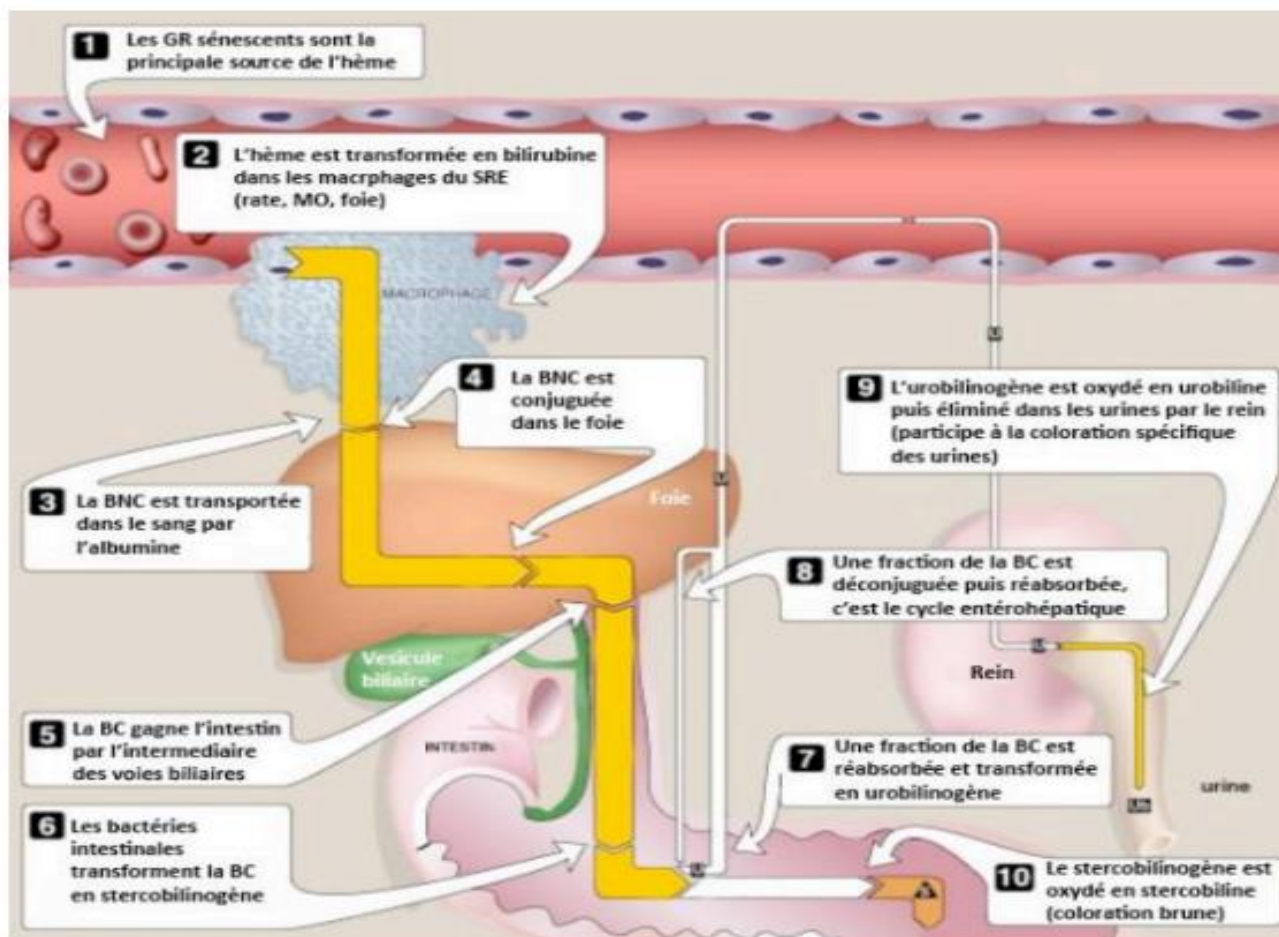


Figure 15: Les étapes du métabolisme de bilirubine.

2-4) Métabolisme pathologique de la bilirubine

L'hyperbilirubinémie est une augmentation du plasmatique ; chimiquement représentée par l'apparition d'une coloration jaune des téguments et des muqueuses que est l'ictère.

2-4-1) Définition de l'ictère

L'ictère est la manifestation clinique d'une augmentation de la bilirubine plasmatique (bilirubinémie) à $45 \mu\text{mol/l}$ ou au-delà. Une augmentation de la bilirubinémie entre 10 et 20 mg/l , n'est pas détectable cliniquement.

Une telle augmentation infra clinique est parfois appelée subictère (**Odievre, 1986**). Elle se traduit par une coloration jaune des tissus, due à une production excessive ou à une rétention de bilirubine ou de sels biliaires (**Hunter, 2006**). Ce signe clinique qui est souvent présent dans les maladies du foie et des voies biliaires et également présent dans les maladies qui n'ont rien à voir avec ces organes. Sa coloration est plus prononcée avec la bilirubine directe qu'avec la bilirubine d'origine indirecte.

2-4-2) Diagnostic étiologique d'ictères

Devant tout ictère, la première étape du diagnostic consiste à préciser son mécanisme s'il s'agit d'un ictère à bilirubine conjuguée ou d'un ictère à bilirubine non conjuguée. Démarche devant un ictère à bilirubine conjuguée : L'examen physique doit être complet. Il a un double intérêt :

- Confirme l'ictère en montrant une coloration jaune de la peau des téguments.
- Oriente le diagnostic étiologique :
 - En précisant la coloration des urines (claires dans l'ictère à BNC, foncées mousseuses dans l'ictère à BC), des selles (foncées dans l'ictère à BNC, blanc mastic dans l'ictère à BC).
 - En l'absence d'éléments cliniques orientant vers une étiologie précise, les examens biologiques doivent être limités dans un premier temps aux paramètres suivants :
 - ✓ Un bilan usuel : bilan hépatique complet (ALAT, ASAT, Bilirubine totale, Bilirubine conjuguée, PAL, GGT), TP, NFS, glycémie, créatininémie, vitesse de sédimentation (VS) et électrophorèse des protéines (EPP) (**Blood, Henderson., 1976**).
 - ✓ Des hémocultures en cas de fièvre ou de frissons.
 - ✓ Les marqueurs viraux des hépatites virales A, B, C et E, en cas de cholestase intrahépatique.
- Démarche devant un ictère à bilirubine non conjuguée : L'examen physique doit rechercher surtout des signes d'anémie ou une splénomégalie.
 - En l'absence d'éléments cliniques orientant vers une étiologie précise, Les examens biologiques doivent être limités dans un premier temps aux paramètres suivants :
 - Un bilan systématique.
 - Un test de Coombs direct si anémie hémolytique associée.
 - Bilan infectieux en cas de fièvre.

- Un myélogramme peut être indiqué d'emblée devant des anomalies hématologiques **(Djehali, 2019-2020)**.

L'hyperbilirubinémie peut être provoquée par un ou plusieurs des processus suivants:

- Augmentation de la production de la bilirubine.
- Diminution de la captation hépatique.
- Diminution de la conjugaison hépatique.
- Défaut d'excrétion biliaire.
- Diminution du flux biliaire (cholestase).
- Augmentation de la circulation entéro-hépatique **(Delaugerre, Simon FTDR., 2009)**.

2-4-3) Les taux de la bilirubine

Bilirubine totale	Bilirubine directe
1,10 mg/dL \approx 18,81 mol/L	0,25 mg/dL \approx 4,27 mol/L

2-4-4) La variation pathologique

2-4-4-1)-Bilirubine conjuguée « direct »

- Ictère par hépatite virale.
- Cholestase extra -hépatique ou intra-hépatique (hépatite, cirrhose).

2-4-4-2) Bilirubine libre « indirect »

- Ictère physiologique de nouveau- né.
- Ictère lié aux hémolyses néonatales.
- Ictère de l'hypothyroïdie.
- Anomalies de la glucuronoconjugaison **(Kaplan et al., 1984)**.

Partie expérimentale

MATERIELS ET METHODES

1. Type d'étude

Nous avons mené une étude descriptive transversale. Les paramètres étudiés sont : Transaminase (TGO, TGP), Bilirubine (Totale, Directe) dans une population donnée entre (Décembre 2021– Mars 2022).

2. Population étudiée

Notre population d'étude était constituée de 60 Personnes (Hommes, femmes) dont 20 sujets normaux, 20 cas atteints l'hépatite virale B et 20 cas atteints l'hépatite virale C. Ce travail a été réalisé au niveau de PTS et laboratoire interne de EPH TEDJANI HADDEM et laboratoire externe de EPSP cite eljabale de la ville de Bir El Ater willaya de TEBESSA sur des personnes malades (hospitalisés ou non), soit parce qu'ils avaient décidé volontairement de connaître leur statut sérologique.

3. Prélèvement du sang

Le prélèvement de sang par ponction veineuse fait partie de la phase pré-analytique qui comprend le prélèvement d'un échantillon biologique sur un être humain, le recueil des éléments cliniques pertinents, la préparation, le transport au laboratoire.

Les éléments suivants doivent se retrouver sur l'échantillon: bon d'examen porte le nom et prénom de malade, l'âge, le numéro de prélèvement, le service, la pathologie.

***remarque** ne jamais agiter fortement le sang prélevé (risque d'hémolyse); toute trace d'hémolyse fausse la mesure, car les activités transaminasiques sont environ dix fois plus élevées dans les globules rouge par rapport au plasma.

4. Matériel

a) Matériel biologique

- Les plasmas des patients : le sang a été prélevé sur des tubes EDTA, Citrate, et Héparine.

b) Matériel non biologique

- La trousse de ELISA HBs-Ag ULTRA et HCV-Ab ULTRA : pour la détection de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B ou C par technique immuno-enzymatique dans le sérum ou le plasma humain.
- Centrifugeuse : pour faire la centrifugation des échantillons.

MATERIELS ET METHODES

- Micropipette : pour prélever et transférer des volumes très faibles de liquide avec une grande précision (plasma, réactifs).
- Incubateur/agitateur de microplaques :
 - Appareil pour faire incuber les microplaques à température avec évaporation réduite et avec agitation.
 - Constitué de trois chambres, chaque chambre peut contenir une seule microplaque.
- Laveur :
 - Appareil permettant le lavage automatique des microplaques.
 - Avec deux types d'aiguilles : aiguilles longues pour l'absorption, et autres courtes pour la distribution des solutions.
- Spectrophotomètre : appareil pour la lecture les microplaques des tests immuno-enzymatiques (ELISA).
- Imprimante : pour imprimer les résultats lus par le spectrophotomètre.

5) Les tests Sérologiques des hépatites virales

5-1) Dépistage du HBs

ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) est une technique immuno-enzymatique pour la détection de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (Ag-HBs) dans le sérum humain.

5-1-1) Principe

Un mélange d'anticorps monoclonaux de souris spécifiques déterminants "a", "d" et "y" de HBs-Ag est fixé à la surface des microplaques. Le sérum/plasma du patient est ajouté des microplaques avec un second mélange d'anticorps monoclonaux de souris, conjugué à la peroxydase de raifort (HRP) et dirigé contre un épitope différent du déterminant « a » et contre "préS". L'Immunocomplexe spécifique, formé en présence de HBs-Ag dans l'échantillon, est capturé par la phase solide.

A la fin de l'incubation en une étape, les micropuits sont lavés pour éliminer les protéines sériques non liées et le conjugué HRP. Le chromogène/substrat est ensuite ajouté et, en présence d'Immunocomplexe HBs-Ag capturé, le substrat incolore est hydrolysé par le conjugué HRP lié en un produit final coloré. Après blocage de la réaction enzymatique, sa densité optique est mesurée par un lecteur ELISA. L'intensité de la couleur est proportionnelle

MATERIELS ET METHODES

à la quantité de HBs-Ag présent dans l'échantillon. La version ULTRA est particulièrement adaptée aux automatismes dépistages et est capable de détecter les mutants « s ».

5-1-2) Composition des réactifs ELISA HBs Ag Ultra

Tableau 06 : Réactifs utilisés pour la sérologie de l'hépatite B.

Etiquetage	Nature de réactifs
R1	1. Microplaque Microplaque à 12 barrettes de 8 cupules sensibilisées avec des anticorps anti-HBs monoclonaux de souris purifiés par affinité, spécifiques des déterminants "a", "y" et "d".
R2	Solution de lavage concentrée (20X) Tampon tris, NaCl, pH = 7,0.
R3	Contrôle négatif Tampon phosphate, contenant du sérum de chèvre. Le contrôle négatif est jaune pâle.
R4	Contrôle positif Tampon phosphate, contenant de sérum de chèvre, HBs-Ag recombinant non infectieux Le contrôle positif a un code couleur vert.
R5	Diluant conjugué Tampon Tris pH 7,4 additionné de, d'immunoglobulines de souris et d'un indicateur coloré témoin de dépôt.
R6	Conjugué enzymatique Conjugué Anticorps monoclonaux anti-HBs de souris et anticorps polyclonaux anti-HBs de chèvre couplés à la peroxydase.
R7	Chromogène/Substrat SUBS TMB. Il contient une solution tampon citrate-phosphate à pH 3,5-3,8, 4 % de diméthylsulfoxyde (DMSO), 0,03 % de tétra-méthyl-benzidine (TMB) et 0,02% de peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂).
R8	solution d'arrêt Solution d'acide sulfurique (H ₂ SO ₄ 0.3 M.).
R9	Calibrateur Calibrateur lyophilisé. tampon phosphate 10 pH 7,4. Contient du sérum bovin fœtal de l'Ag HBs recombinant non infectieux à 0,5 UI/ml (2ème norme internationale de l'OMS pour l'Ag HBs, code NIBSC 00/588).

5-1-3) Préparation des réactifs

- Solution de lavage (R2) : diluer 1/20^{ème} de la solution de lavage dans de l'eau distille.
- Calibrateur (R9) : Ajouter le volume d'eau de qualité ELISA, 2,5 ml à la poudre lyophilisée; laisser complètement dissoudre puis mélanger délicatement au vortex.

MATERIELS ET METHODES

- Conjugué enzymatique (R6) : la solution de révélation enzymatique (R6) diluer dans le réactif (R5) au 1/20^{ème} ; Bien mélanger au vortex avant utilisation.
- Les autres réactifs R (3, 4, 7,8) sont prêts à l'emploi.

5-1-4) Mode opératoire

- Préparation la solution de lavage R2.
- Préparation de calibrateur (R9).
- Préparation de Conjuguée enzymatique (R6).
- Placer le nombre requis de barrettes dans le support en plastique et les laver une fois pour hydrater les puits.
- Etablir soigneusement le plan de distribution et d'identification des échantillons.
- Le pré-lavage (1 cycle : distribution de 350ul/puits de solution de lavage + aspiration).
- On distribue dans les cupules dans l'ordre suivant :
 - ✓ Cupule A1 Laisser vider pour les besoins du blanc.
 - ✓ Cupules B1, C1, D1 : 150ul de contrôle négative R3.
 - ✓ Cupules E1, F1 : 150ul de calibrateur R9.
 - ✓ Cupules G1 : 150ul de contrôle positif.
 - ✓ Cupules H1 ...etc: 150ul d'échantillon à tester.
- Distribuer 100ul de conjugué enzymatique dilué dans tous les puits, à l'exception de A1.
- Après l'ajout du conjugué, vérifiez que la couleur des échantillons est passée du jaunâtre au jaune. Que la couleur des échantillons est passée du jaunâtre au rose/rouge.
- Recouvrir d'un film adhésif puis incuber la microplaque pendant 120 min à +37°C.
- On retire le film adhésif, on aspire le contenu de chaque cupule et on lave au moins 5 fois.
- Distribuer 200 µl de Chromogène/Substrat dans tous les puits, A1 inclus.
- Incuber la microplaque à l'abri de la lumière à température ambiante pendant 15 min (on n'utiliser pas le film adhésif).
- Distribuer 100 µl d'acide sulfurique R8 dans tous les puits pour arrêter la réaction enzymatique.
- Lire la densité optique à 450/620 nm à l'aide d'un lecteur de plaques.
- Calculer et interprétation des résultats :
 - ✓ Calcul de la densité optique moyenne du contrôle négatif : DO R3.
 - ✓ Calcul de valeur seuil : VS = DOR3 +0.050.

MATERIELS ET METHODES

- ✓ Conditions de validation du test :
 - Toutes les valeurs du contrôle négatif doivent être inférieures ou égales à 0.050 unités de densité optique. La valeur du contrôle positif (DO-R3) doit être supérieure ou égale à 1.000 unités de densité optique.
- ✓ Calcul des ratios :
 - Pour chaque échantillon, calculer le ratio : $\frac{\text{DO échantillons}}{\text{VS}}$
- ✓ Interprétation des résultats :
 - Les échantillons dont le ratio est inférieur à 0.9 sont considérés négatifs.
 - Les échantillons dont le ratio est compris entre 0,9 et 1.1 doivent être interprétés avec prudence.
 - Les échantillons dont le ratio est égal ou supérieur à 1.1 sont considérés comme initialement positifs et doivent être retentés en double avant l'interprétation finale.

5-2) Dépistage du HCV

ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) est une technique immuno-enzymatique pour la détection de l'antigène de surface du virus de l'hépatite C (VHC) dans le sérum humain.

5-2-1) Principe

Les microplaques sont recouvertes d'antigènes spécifiques du VHC dérivés de régions "core" et "ns" codant pour les régions conservatrices et déterminants antigéniques immunodominants (peptide Core, peptides recombinants NS3, NS4 et NS5). La phase solide est d'abord traitée avec l'échantillon dilué et le VHC-Ab sont capturés, s'ils sont présents, par les antigènes. Après lavage de tous les autres composants de l'échantillon, dans les anticorps anti-VHC liés à la 2^{ème} incubation, IgG et IgM également, sont détecté par l'ajout d'anti IgG et IgM spécifiques polyclonaux anticorps marqués à la peroxydase (HRP).

L'enzyme capturée sur la phase solide, agissant sur le mélange substrat/chromogène, génère un signal optique qui est proportionnelle à la quantité d'anticorps anti-VHC présents dans l'échantillon.

MATERIELS ET METHODES

5-2-2) Composition des réactifs ELISA HCV Ag Ultra

Tableau 07: Réactifs utilisés pour la sérologie de l'hépatite C.

Etiquetage	Nature de réactifs
R1	Microplaque microplaques à 12 barrettes de 8 couples sensibilisées avec trois peptides recombinants purifiés (NS3, NS4 et NS5).
R2	Solution de lavage concentrée (20X) Tampon phosphate, pH = 7,0.
R3	Contrôle négatif tampon Na-citrate pH 6.0. Il contient 1% de sérum de chèvre protéines. des anticorps humains négatifs au HCV.
R4	Contrôle positif tampon Na-citrate pH 6.0. Il contient 1% de sérum de chèvre protéines. des anticorps humains positifs au HCV.
R5	Conjugué enzymatique un tampon Tris pH 6,8. Il contient des anticorps polyclonaux de chèvre conjugués à de la peroxydase de raifort à des IgG et IgM humains.
R6	Chromogène/Substrat SUBS TMB. Solution composée de citrate-phosphate pH 3.5-3.8 et 4% de diméthylsulfoxyde et 0,03% de tétra-méthyl-benzidine ou TMB et 0,02% de peroxyde d'hydrogène ou H ₂ O ₂ .
R7	Diluant d'essai DILAS Solution tamponnée tris pH 8,0 .contenant 0.1% de Kathon GC pour le prétraitement des échantillons et des contrôles dans la plaque, bloquant les interférences.
R8	Acide sulfurique solution d'arrêt Solution d'acide sulfurique (H ₂ SO ₄ 0.3 M.).
R9	Diluant pour échantillon tampon Na-citrate pH 6,0. Il contient 1% de protéines de sérum de chèvre. Utiliser pour diluer l'échantillon.
R10	Calibrateur tampon Na-citrate, pH 6,0. Calibrateur lyophilisé. A dissoudre avec le volume d'eau de qualité EIA indiqué sur l'étiquette. Il contient protéines sériques bovines fœtales, anticorps humains contre le VHC.

5-2-3) Préparation des réactifs

- Solution de lavage (R2) : diluer 1/20^{ème} de la solution de lavage dans de l'eau distille.
- Calibrateur (R10) : Ajouter le volume d'eau de qualité ELISA, 2,5 ml à la poudre lyophilisée; laisser complètement dissoudre puis mélanger délicatement au vortex.
- Les autres réactifs R (3, 4, 5,6, 7, 8,9) sont prêts à l'emploi.

5-2-4) Mode opératoire

- Préparation la solution de lavage R(2).
- Préparation de calibrateur R (10).
- Placer le nombre requis de barrettes dans le support en plastique et les laver une fois pour hydrater les puits.
- Etablir soigneusement le plan de distribution et d'identification des échantillons.
- Le pré-lavage (1 cycle : distribution de 350ul/puits de solution de lavage + aspiration).
- On distribue dans les cupules dans l'ordre suivant :
 - Cupule A1 Laisser vider pour les besoins du blanc.
 - Cupules B1, C1, D1 : 200ul de contrôle négative (R3).
 - Cupules E1, F1 : 200ul de calibrateur R(10).
 - Cupules G1 : 200ul de contrôle positif.
 - Cupules H1 ...etc: 10ul d'échantillon à tester +200ul Diluant de l'échantillon.
- Distribuer 50ul de Diluant d'essai (DILAS) dans tous les puits.
- Après l'ajout du Diluant d'essai, vérifiez que la couleur des échantillons est passée bleu foncé.
- Recouvrir d'un film adhésif puis incuber la microplaque pendant 45min à +37°C.
- On retire le film adhésif, on aspire le contenu de chaque cupule et on lave au moins 5 fois.
- Distribuer 100µl de conjugué enzymatique dans tous les puits, A1 inclus.
- Incuber la microplaque pendant 45 min à +37°C.
- Laver les cupules comme à l'étape 10.
- Distribuer 100 µl de Chromogène/Substrat dans tous les puits, A1 inclus.
- Incuber la microplaque à l'abri de la lumière à température ambiante pendant 15 min (on n'utiliser pas le film adhésif).
- Distribuer 100 µl d'acide sulfurique R8 dans tous les puits pour arrêter la réaction enzymatique.
- Lire la densité optique à 450/620-630 nm à l'aide d'un lecteur de plaques.
- Calculer et interprétation des résultats :
 - ✓ Calcul de la densité optique moyenne du contrôle négatif : DO R3.
 - ✓ Calcule de valeur seuil : $VS = DOR3 + 0.350$.
 - ✓ Conditions de validation du test :

MATERIELS ET METHODES

- Toutes les valeurs du contrôle négatif doivent être inférieures ou égales à 0.050 unités de densité optique. La valeur du contrôle positif (DOR3) doit être supérieure ou égale à 1.000 unités de densité optique.
- ✓ Calcul des ratios :
 - Pour chaque échantillon, calculer le ratio : $\frac{DO \text{ échantillons}}{VS}$
- ✓ Interprétation des résultats :
 - Les échantillons dont le ratio est inférieur à 0.9 sont considérés négatifs.
 - Les échantillons dont le ratio est compris entre 0,9 et 1.1 doivent être interprétés avec prudence.
 - Les échantillons dont le ratio est égal ou supérieur à 1.1 sont considérés comme initialement positifs et doivent être retentés en double avant l'interprétation finale.

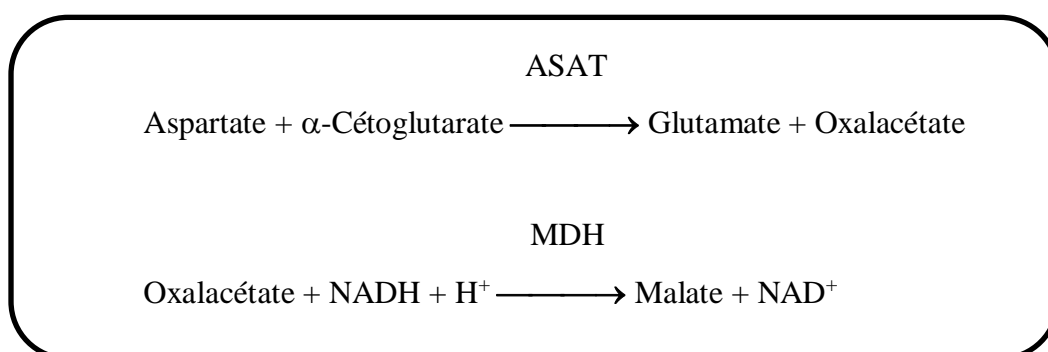
6) Technique du dosage des paramètres hépatique

6-1) Dosage de l'activité des transaminases

6-1-1) Dosage de TGO (ASAT)

▪ Principe

L'Aspartate amino transférase (ASAT), initialement appelée transaminase glutamate oxaloacétique (TGO) catalyse le transfert réversible d'un groupe animique de l'aspartate vers l' α -cétoglutarate à formation de glutamate et d'oxalacétate. L'oxalacétate produit est réduit en malate en présence de Malate déshydrogénées (MDH) et NADH:



La vitesse de réduction de la concentration en NADH au centre, déterminée photonumériquement, est proportionnelle à la concentration catalytique d'ASAT dans l'échantillon.

MATERIELS ET METHODES

▪ REACTIFS

Réactif 1

- ❖ Tampon Tris pH 7, 8/ 80 mmol/L.
- ❖ L-aspartate 200 mmol/L.

Réactif 2(Substrats):

- ❖ NADH 0, 18 mmol/L.
- ❖ Lactate déshydrogéné (LDH) 800 U/L.
- ❖ Malate déshydrogéné (MDH) 600 U/L.
- ❖ α -cétoglutarate 12 mmol/L.

▪ ECHANTILLONS

- ✓ Sérum ou plasma.
- ✓ Stabilité de l'échantillon: 7 jours à 2-8°C.

▪ Mode opératoire

- Conditions de test:
 - Longueur d'ondes: 340 nm.
 - Cuvette:.....1 cm d'éclairage.
 - Température25°C/30°C/37°C.
- Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée ou air.
- Pipeter dans une cuvette:

RT (mL)	1,0
Echantillon(μL)	100

- Mélanger et incuber pendant 1 minute.
- Lire l'absorbation (A) initiale de l'échantillon, mettre en route le chronomètre et lire l'absorbation à chaque minute pendant 3 minutes.
- Calculer la moyenne de l'augmentation d'absorbation par minute ($\Delta A/\text{min}$).

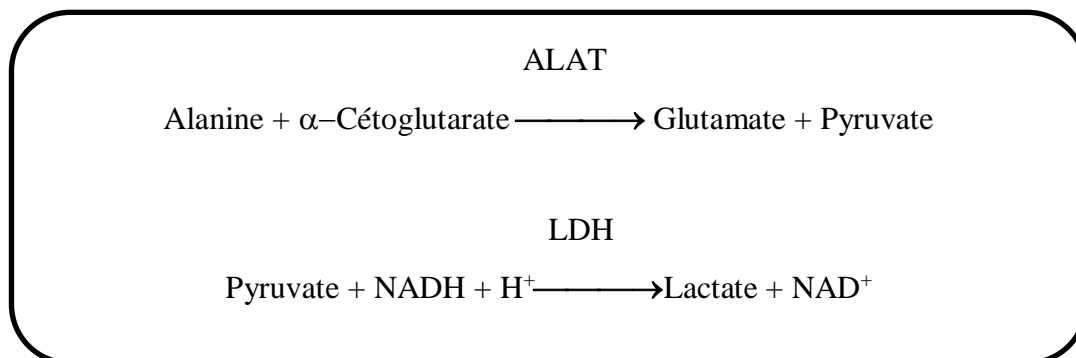
CALCULS

$$\Delta A/\text{min} \times 1750 = \text{U/L de ASAT.}$$

6-1-2 Dosage de TGP (ALAT)

▪ Principe

L'alanine amino transférase (ALT) initialement appelée transaminase glutamique pyruvique (GPT) catalyse le transfert réversible d'un groupe amine d'alanine vers l'alphacétoglutarate à formation de glutamate et de pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate en présence de lactate déshydrogénase (LDH) et NADH:



La vitesse de réduction de la concentration en NADH au centre, déterminée photométriquement, est proportionnelle à la concentration catalytique d'ALT dans l'échantillon.

▪ REACTIFS

Réactif 1 (Tampon)

- ✓ TRIS pH 7,8 /100 mmol/L.
- ✓ Lactate déshydrogénase (LDH) 1200 U/L.
- ✓ L-Alanine 500 mmol/L.

Réactif 2 (Substrats)

- ❖ NADH 0,18 mmol/L.
- ❖ α -Cétoglutarate 15 mmol/L.

▪ ECHANTILLONS

- ❖ Sérum ou plasma.
- ❖ Stabilité de l'échantillon: 7 jours à 2-8°C.

MATERIELS ET METHODES

▪ Mode opératoire

- Conditions de test:
 - Longueur d'ondes: 340 nm.
 - Cuvette: 1 cm d'éclairage.
 - Température: 25°C/30°C/37°C.
- Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée ou air.
- Pipeter dans une cuvette:

RT (mL)	1,0
Echantillon (µL)	100

- Mélanger et incubé pendant 1 minute.
- Lire l'absorbation (A) initiale de l'échantillon, mettre en route le chronomètre et lire l'absorbation à chaque minute pendant 3 minutes.
- Calculer la moyenne de l'augmentation d'absorbation par minute ($\Delta A/\text{min}$).

▪ CALCULS

$$\Delta A/\text{min} \times 1750 = \text{U/L d'ALAT.}$$

6-2) Dosage de bilirubine

▪ PRINCIPE

La bilirubine est transformée en azobilirubine au moyen de l'acide sulfanilique diazote, et se mesure par photométrie. Des deux fractions présentes dans le sérum, la bilirubine glucuronide et la bilirubine libre associée à l'albumine, seule la première réagit en milieu aqueux (bilirubine directe). La deuxième ne réagit que par solubilisation avec du diméthylsulfoxyde (DMSO)- (bilirubine indirecte). Dans la détermination de la bilirubine indirecte, on détermine également la directe, le résultat correspondant à la bilirubine totale. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de bilirubine présente dans l'échantillon testé.

▪ Réactifs

Réactif 1

- ❖ (D) Acide sulfanilique 30 mmol/L.
- ❖ Acide chlorhydrique (ClH) 150 mmol/L.

MATERIELS ET METHODES

Réactif 2

- ❖ (T) Acide sulfanilique 30 mmol/L.
- ❖ Acide chlorhydrique (ClH) 50 mmol/L.
- ❖ Diméthylsulfure 7mol/L.

Réactif 3

- ❖ Nitrite de sodium 29 mmol/L.

▪ ECHANTILLONS

- ❖ Sérum ou plasma sans hémolyse (séparé dès que possible des hématies). A l'abri de la lumière.
- ❖ Stabilité de l'échantillon de par la présence d'hématies: 4 jours à 2-8°C ou 2 mois à -20°C.

▪ Mode opératoire

➤ Conditions de test :

- Longueur d'ondes:555 nm (530-580).
- Cuvette: 1 cm d'éclairage.
- Température 15-25°C.

➤ Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée.

➤ Pipeter dans une cuvette:

❖ Pour la Bilirubine totale

	Blanc	BT
R 2 (T) (mL)	1.5	1.5
R 3 (µl)	--	50
Echantillon(µl)	100	100

❖ Pour la Bilirubine Directe

	Blanc	BD
R 1 (D) (mL)	1.5	1.5
R 3 (µl)	--	50
Echantillon(µl)	100	100

MATERIELS ET METHODES

- Mélanger et incuber pendant exactement 5 minutes à 15-25°C.
- Lire l'absorption (A).

▪ CALCULS

- ✓ Avec calibreur:

$$\frac{(A)\text{Echantillon} - (A)\text{Blanc Echantillon}}{(A)\text{Calibreur} - (A)\text{BlancCalibreur}} \times \text{Calibreur Concentration} = \text{mg/dL de bilirubine.}$$

- ✓ Avec facteur:

$$((A)\text{ Echantillon} - (A)\text{ Blanc d'échantillon}) \times \text{Facteur}^* = \text{mg/dL bilirubine dans l'échantillon}$$

$$*\text{Facteur} : \frac{\text{Concentration du Calibreur}}{(A)\text{ Calibreur} - (A)\text{Blanc Calibreur}}$$

Facteur théorique: Bilirubine (T) = 19,1 ; Bilirubine (D) = 14 .

Facteur de conversion: mg/dl x 17,1 = $\mu\text{mol/L}$.

7) Analyses statistique

Le test de normalité a été fait .une analyse de la variance à un facteur ANOVA a été effectuée sur l'ensemble des données. Un test Post-Hoc a été réalisé selon Tukey, en utilisant le logiciel SPSS 20.0, ce qui permet une comparaison multiples entre les groupes d'étude. Les résultats sont représentés sous la forme moyenne \pm SEM et les différences ont été considérés comme suit :

- (P > 0.05) : la différence n'est pas significative.
- (0.05 > P > 0.01): la différence est significative (*).
- (0.01 > P > 0.001) la différence est hautement significative (**).
- (P < 0.001) : la différence est très hautement significative (***) .

Nous avons utilisé GraphPad Prism 8.0.2.263 pour représentés ces résultats sous forme des histogrammes.

RÉSULTAT

RÉSULTAT

1) les variations du taux de transaminases

Les résultats obtenus a été fait sur les trois catégories (HBs, HCV et témoins) et les deux paramètres de transaminase (TGO, TGP).

1-1) Le taux de TGO

Selon notre étude statistiques, on remarque une différence très hautement significative ($P=0.0001$) au taux de TGO chez les patients atteints de HBs ou HCV par rapport au témoin représenté dans (**Tableau 08**) et (**Figure 16**).

Tableau 08: Les variations du taux de TGO chez les patients atteints de HBs ou HCV et les témoins.

	Témoins	HBs	HCV	P
Taux de TGO (UI/L)	25,5±0.96	78,12±8,67	86,04±10,35	0,0001***

Valeur exprimée en moyenne±SEM. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyens deux à deux. ($P > 0.05$): la différence n'est pas significative. ($0.05 > P > 0.01$): la différence est significative (*). ($0.01 > P > 0.001$) la différence est hautement significative (**). ($P < 0.001$) : la différence est très hautement significative (***).

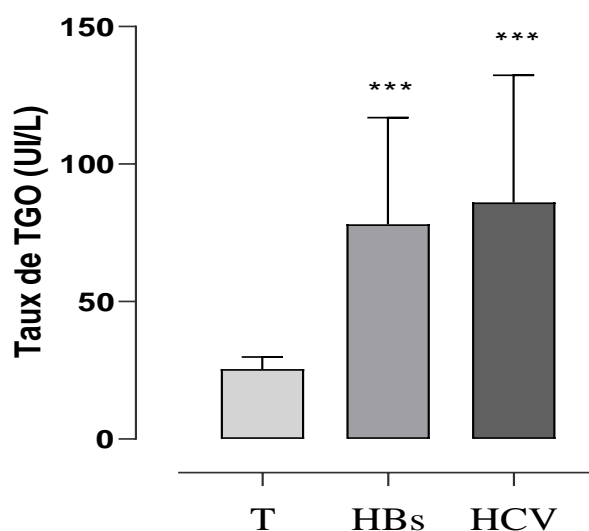


Figure 16: les variations du taux de TGO en (UI/L) chez les patients atteints de HBs ou HCV et les témoins.

RÉSULTAT

1-2) Le taux de TGP :

Les résultats obtenus montrent aussi une différence très hautement significative ($p=0.0001$) entre les taux de TGP des patients atteints de HBs ou HCV par rapport aux témoins représenté dans (Tableau 09) et (Figure 17).

Tableau 09: Les variations du taux de TGP chez les patients atteints de HBs ou HCV et les témoins.

	Témoins	HBs	HCV	P
Taux de TGP (UI/L)	17,81±1,06	143,01±21,01	172,26±24,84	0,0001***

Valeur exprimée en moyenne±SEM. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyens deux à deux. ($P > 0.05$): la différence n'est pas significative. ($0.05 > P > 0.01$): la différence est significative (*). ($0.01 > P > 0.001$) la différence est hautement significative (**). ($P < 0.001$) : la différence est très hautement significative (***)

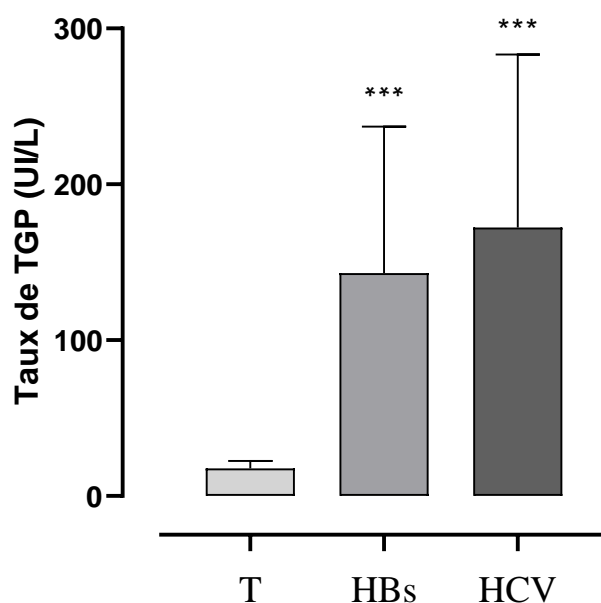


Figure 17 : les variations du taux de TGP en (UI/L) chez les patients atteints de HBs ou HCV et les témoins.

RÉSULTAT

2) Les variations du taux de Bilirubine

Les résultats obtenus a été fait sur les trois catégories (HBs, HCV et témoins) et les deux paramètres de Bilirubine (Totale, Directe).

2-1) Le taux de BT :

Les résultats d'analyse des données de dosage de BT révèle que les patients atteints de HBs ou HCV ont enregistré une augmentation très hautement significative ($p=0.0001$) du taux de BT comparés aux témoins représenté dans (**Tableau 10**) et (**Figure 18**).

Tableau 10: Les variations du taux de BT chez les patients atteints de HBs ou HCV et les témoins.

	Témoins	HBs	HCV	P
Taux de BT (mg/L)	5,81±0,41	33,77±4,94	52,22±10,95	0,0001***

Valeur exprimée en moyenne \pm SEM. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyens deux à deux. ($P > 0.05$): la différence n'est pas significative. ($0.05 > P > 0.01$): la différence est significative (*). ($0.01 > P > 0.001$) la différence est hautement significative (**). ($P < 0.001$) : la différence est très hautement significative (***)

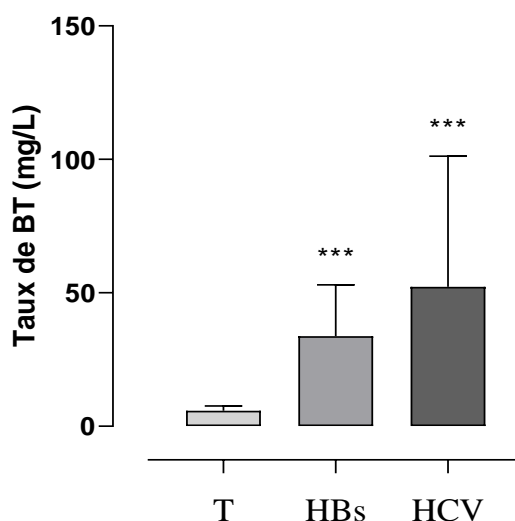


Figure 18 : les variations du taux de BT en (mg/L) chez les patients atteints de HBs ou HCV et les témoins.

RÉSULTAT

1-2) Le taux de BD :

On observe aussi qu'il y a une différence très hautement significative ($p=0.0001$) de taux de BD des patients atteints de HBs ou HCV par rapport aux témoins représenté dans (Tableau 11) et (Figure 19).

Tableau 11: Les variations du taux de BD chez les patients atteints de HBs ou HCV et les témoins.

	Témoins	HBs	HCV	P
Taux de BD (mg/L)	1,68±0,16	21,81±3,43	32,18±6,68	0,0001***

Valeur exprimée en moyenne±SEM. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyens deux à deux. ($P > 0.05$): la différence n'est pas significative. ($0.05 > P > 0.01$): la différence est significative (*). ($0.01 > P > 0.001$) la différence est hautement significative (**). ($P < 0.001$) : la différence est très hautement significative (***)

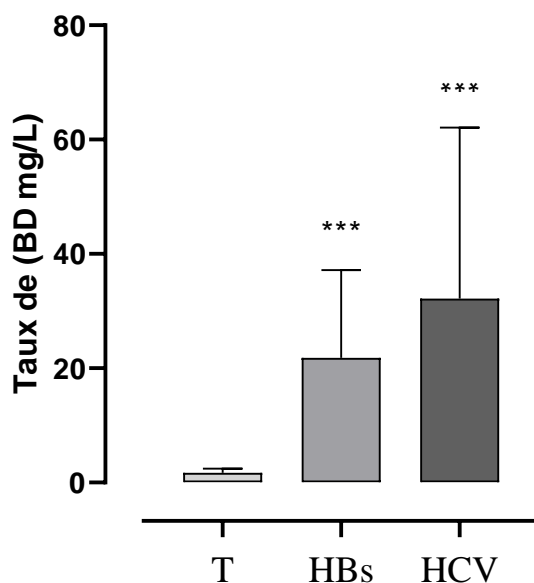


Figure 19 : les variations du taux de BD (mg/L) chez les patients atteints de HBs ou HCV et les témoins.

RÉSULTAT

Les taux de paramètres biochimique des patients atteints par le HBs ou le HCV par rapport aux témoins; sont résumés dans les **tableaux (12 et 13)** et les **figures (20 et 21)** suivants :

Tableaux 12 : La variation entre les taux des Transaminase (TGO, TGP) dans les trois catégories (HBs, HCV et témoins).

	Témoins	HBs	HCV	P
Taux de TGO (UI/L)	25,5±0.96	116,5±16.79	151,89±20.89	0,0001***
Taux de TGP (UI/L)	17,81±1,06	77,08±13,06	95,45±11,88	0,0001***

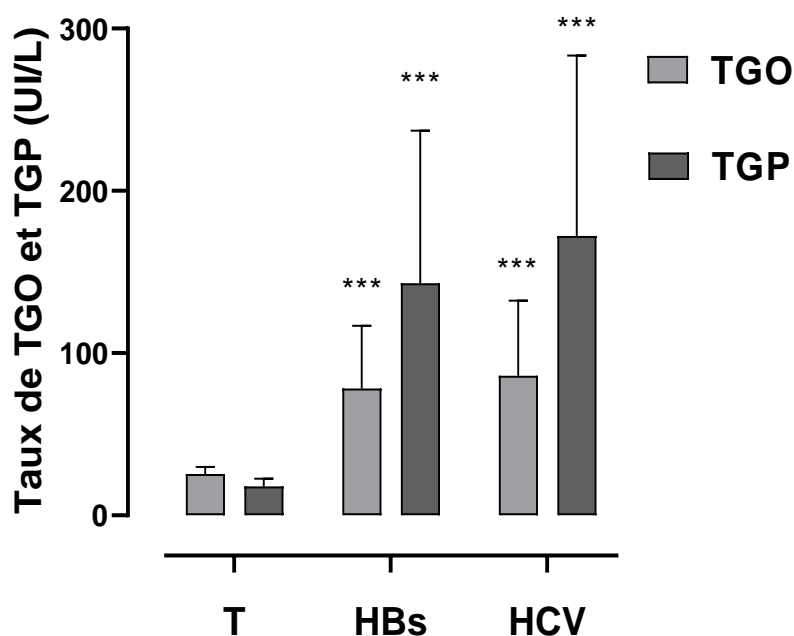


Figure 20 : La variation entre les taux des (TGO, TGP) dans les trois catégories (HBs, HCV et témoins).

La figure présente une augmentation très hautement significative ($p = 0.001$) de taux de transaminases comparé au témoin. On remarque aussi le taux de TGP supérieur ou TGO dans les deux HBs et HCV.

RÉSULTAT

Tableaux 13 : La variation entre les taux des Bilirubine (BT, BD) dans les trois catégories (HBs, HCV et témoins).

	Témoins	HBs	HCV	P
Taux de BT (mg/L)	5,81±0,41	33,77±4,94	52,22±10,95	0,0001***
Taux de BD (mg/L)	1,68±0,16	21,81±3,43	32,18±6,68	0,0001***

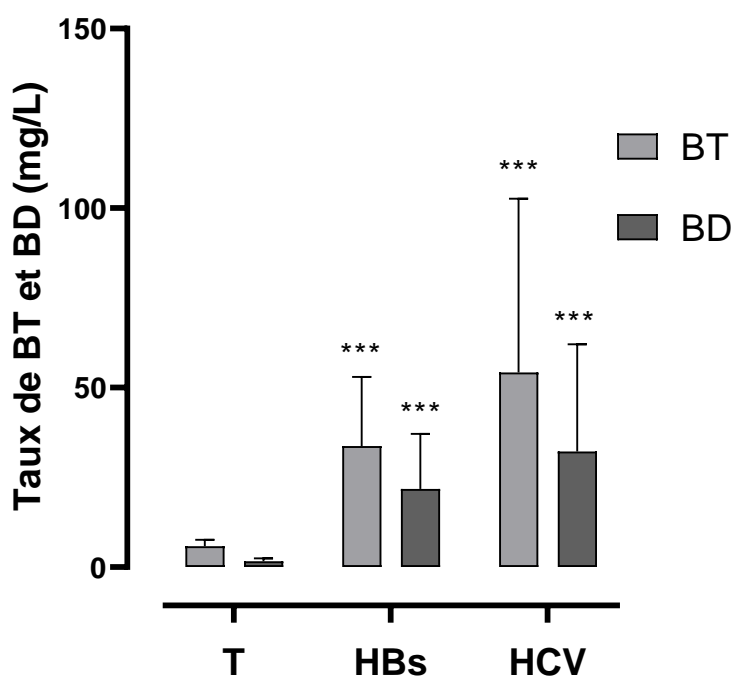


Figure 21 : La variation entre les taux des Bilirubine (BT, BD) dans les trois catégories (HBs, HCV et témoins).

En remarque aussi une différence très hautement significative ($p=0.0001$) au taux de BT et BD chez les patients atteints de HBs ou HCV comparée au témoin. Avec un taux de BT supérieur au taux de BD.

DISCUSSION

DISCUSSION

L'insuffisance hépatique est un dysfonctionnement biologique et biochimique des hépatocytes. La présente investigation vise à effectuer sur l'étude des paramètres biochimique (TGO, TGP, BT et BD) et leur variation chez les trois populations : les patients atteints d'hépatite virale " HBs ou HCV " (analyse sérologique « test ELISA » confirmée les résultats positif qui montre la présence des Ag-HBs, Ag-HCV) et l'autre population sont sujet témoins.

Selon les différent outils statistique utilisées sur la population étudier nous permis de ressortir quelque observation :

L'augmentation de taux des enzymes transaminases (TGO, TGP) des sujets atteint de l'hépatite virale (B, C) comparé au témoin. Cela dû à cytolysse hépatique à cause virale, qui détruire la membrane des hépatocytes qui libérée leur contenu cellulaire dans le sang (**Senior J.R., 2012**). Avec un taux de TGP supérieur à TGO (**Diarra, 2020 ; Mathiesen et al., 1999**). Cela indique que la destruction des hépatocytes libère seulement des enzymes cytoplasmiques et particulièrement la TGP à cause de leur localisation au niveau du foie. La durée de vie des aminotransférases dans le sérum est faible, plus brève pour TGO que pour l'TGP (**Pariente, 2013**). Ce résultat est similaire de (**Makvandi et al., 2014 ; Grine et al., 2005 ; Bhatti et al.,1995 ; Hulcrantz et al.,1986**) en revanche le contraire dans les résultats des travaux de (**Helimi S .,Toualbia S en 2006**).

La cytolysse hépatique est un processus de destruction des hépatocytes infecté par les virus (B, C) (**Diarra, 2020**). Les cellules Lymphocytes T cytotoxiques actives, spécifiques du virus d'hépatite .Elles peuvent détruire les hépatocytes infectés, et ainsi détruire le virus d'hépatite, une étape cruciale du processus de défense. Deux mécanismes sont importants : La cytolysse par la pereforine (provoque des trous dans la membrane cellulaire) et le système Fas (récepteur sur les hépatocytes) et ligand du Fas (exprime sur les CTL) qui induisent la mort cellulaire programmée de (apoptose). Les CTL actives produisent aussi des cytokines comme l'interféron- γ qui exerce entre autres un effet inhibiteur sur la réplication virale, sans détruire les cellules-hôte (**Grob et al., 1998**).

Pour les taux de bilirubine directe (conjuguée) et indirecte dans les deux types d'hépatite virale (B, C) plus élevé que le témoin. Une hyperbilirubinémie est souvent signe d'une atteinte au foie (**El Raichani, 2021**). La bilirubine conjuguée ne peut pas atteindre les voies biliaires, entraînant le reflux de la bilirubine conjugué dans le plasma sanguin. (**Bousri et al., 2001**).

DISCUSSION

L'hyperbilirubinémie non conjugué (indirecte) indique une difficulté de conjugaison (**Overbeck-Rezaeian et al., 2014 ; Lachaux et al., 2018**). Cette augmentation pourrait être due à une diminution de la captation hépatocytaire de la bilirubine portée par l'albumine (c'est-à-dire une anomalie de structure d'un récepteur de la membrane hépatocytaire) et par un déficit des systèmes de conjugaison notamment de l'UDP-glycuronyl-transférase (**ANAGONOUKPE, 2016**).

L'infection virale provoque une désorganisation cellulaire et puis une nécrose cellulaire ce qui conduit à des perturbations au niveau des fonctions des hépatocytes à savoir la synthèse des protéines, on observe la diminution de la concentration de l'albumine ce qui fait que la bilirubine reste libre dans le plasma et ne peut pas transporter à l'intérieur des hépatocytes (**Bousri et al., 2001**). Les mêmes résultats ont été observés dans les travaux de (**Helimi S .,Toualbia S .2006 ;Grine et al., 2005 ; Araoud et al., 2013 ; Zuckerman et al., 1998**).

CONCLUSION

CONCLUSION

Le foie est un organe central aux fonctions multiples et essentielles telle que le métabolisme, la détoxification, stockage et régulation. Parfois, un dysfonctionnement dans les hépatocytes, c'est ce qu'on appelle une insuffisance hépatique qui est peut être le résultat de tout type de maladie du foie, comme l'hépatite virale. Cette infection virale altère le fonctionnement des hépatocyte.

L'hépatite virale est définie comme étant un processus inflammatoire du foie lié à un virus, se rapporte spécifiquement à un groupe de virus ayant une affinité particulière pour le foie et dont on connaît pour l'instant six types différents, dénommés A, B, C, D, E et G; qui caractérisées par une inflammation du parenchyme hépatique.

D'après notre résultat on se trouve que les analyses biochimiques (TGO, TGP, BT, et BD) sont d'une grande importance dans le diagnostic de l'hépatite, qui L'hyperbilirubinémie et l'hypertransaminase indiquent la possibilité d'une infection virale (B, C) entraînant une insuffisance hépatique.

Malgré l'importance des tests biochimique qui renseignent sur le statut virologique de l'infection, mais ne permettent pas d'évaluer la gravité de la maladie. Seule la ponction biopsie hépatique ou les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose permettent d'évaluer la gravité de l'atteinte hépatique.

REFERENCE

Référence

Références bibliographiques

A

Agarwal k, Fung TT, Nguyen W, Cheng E., 1995. Foster Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofoviralafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection.

Albert M, 1893 .Recherches anatomiques sur la veine porte et particulièrement sur ses anastomoses avec le système veineux general.p90.Paris

Alter H.J, Holland P.V, Morrow A.G, Purcell R.H, Feinstone S.M, Moritsugu Y., 1975. Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis.Lancet Lond.Engl. 2, 838–841.

Andre Q, 1994. Gastro-entérologie et hépatique . Edition Vigot .Paris pp : 322-343

Araoud M, Mhenni H, Hellara I, Hellara O, Neffati F, Douki, W, Najjar M. F., 2013.Étude de l'activité de la cholinestérase plasmatique au cours des atteintes hépatiques. In Annales de Biologie Clinique (Vol. 71, No. 3, pp. 293-298).

Armand T, 1898.Le système lymphatique: étude de physiologie morbide et de pathologie clinique basée sur l'anatomie, Volume 1.351p.

Atlan D, Mornex F., 2000.Radiothérapie des cancers du pancréas et des cancers des voies biliaires extra-hépatiques. Cancer/Radiother 2000;5 : 534-41.

Augustin K-A, 1982.La Segmentation hépatique en tomодensitométrie: Etude anatomique et radioclinique . Lab. Anatomie, 1982 - 219 pages.

Ayadi O , 2008.Contribution l'étude de la bilirubine chez les bovins. Constantine

Ayoola EA, Johnson AOK ., 1987. Hepatitis B vaccine in pregnancy: immunogenicity, safety and transfer of antibodies to infants. Int J GynaecolObstet, 1987; 25(4): 297-301.

Azzouzi A, 2013.Ictère obstructif et anesthesie. Rabat.

Référence

B

Beasley RP, Trepo C, Stevens CE., 1977. The “e” antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. Am. J. Epidemiol. 105: 94 .

Belaouira S, Kiniouar N., 2016 .Etude virologique et épidémiologique de l’hépatite B au niveau du CHU Constantine.

Benhamou JP, Erlinger S., 1995 .Maladies du foie et des voies biliaires.3e édition. Paris : Flammarion 1995 : 205p.

Benama S, Benabed C ., 2019. L’hépatite C : Génétique et épidémiologie .Mostaganem

Benamar L, Rhou H ., 2001. Hépatite virale chez les hémodialyses chroniques au CHU de Rabat prévalence et facteurs de risque .Médecine du Maghreb n°89 .

Berdell F, Case C , Tortora G, 2003. Introduction a la microbiologie. Edition.Erpi.Paris.p:945.

Berk P.D, Javitt N.B, 1978.Hyperbilirubinemia and Cholestasis.Am. J. Med; 64 :pp. 311-324.

Bernard PH, 2005.Sérologie des hépatites B et C : interprétation et conséquences pratiques chez la femme. Gynécologie Obstétrique & Fertilité; 33: 423–428 .

Bernard R, Didie ,1998 . HORIZONS - Vaccination contre l’hépatite B – la vérité des juges, r Sicard, Le Monde, 13 juin.

Bernuau J, Goudeau A, Poynard T., 1986. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. Hepatology. ; 6: 648-51.

Bhatti F. A, Amin M, Saleem M., 1995. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in Pakistani Thalassaemics by particle agglutination test utilizing C-200 and C22-3 vital antigen coated particles. Journal –Pakistan Medical Association, 45, 269-270.

Bihl F, Negro F., 2009 .Chronic hepatitis E in the immunosuppressed: a new source of trouble.Journal of Hepatology. 50:435-437.

Blood D.C, Henderson J. A., 1976. Médecine vétérinaire. Deuxième édition française d’après la quatrième édition anglaise .Traduit par Martial Villemin. Edition Vigot Frères, 132p.

Référence

Borel J.J, Caron J, Chanard et Cols., 1983. Commente prescrire et interpreter un examen de biochimie .Edition Malain .pp :236-242.

Boudjalouli N, Bouneb A, 2016. Evaluation des paramètres cliniques et biologiques chez les nouveaux nés ictériques .Mostaganem

Bousri A, Bouketa A, Boulahbel H, Kebieche M. E., 2001. Sémiologie différentielle des ictères hépatiques .Jijel.

Brodersen R, 1979 .Bilirubin.Solubility and interaction with albumin and phospholipid.JBiolChem 254, 2364-9 (55).

Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL., 2014 .Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries.J Viral Hepat. 2014;21(Suppl 1):5–33.

Buatois et al., 2014 ; Buyse et al., 2007 ;Yang ., 2014.Principales modifications pharmacocinétiques chez l'enfant, Toxicologie Analytique et Clinique, 26(3), 156-164.

Buatois S, Merdy M, Labat L, Scherrmann J.M, Decleves X., 2014.Principales modifications pharmacocinétiques chez l'enfant, Toxicologie Analytique et Clinique, 26(3), 156-164.

Burtis A, 1999.Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd edition.AACC.

Buyse S, Paugam-Burtz C, Stocco J, Durand F., 2007. Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire, Réanimation, 16 (7-8), 576-586.

C

Caldwell C.W, BarpetJ.T., 1977.Enzyme immunoassay for hepatitis B and its comparison to other methods.Cli.Chim.Acta 81: 305.

Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC ., 2005. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. Clinical Infectious Diseases;41:236-242.

Cantarow A, Trumper M., 1962.- In clinical biochemistry,6TH ed., W.B. Saunders Co; Philadelphia.(figure1)Figure 04:Schmid, R., 1978.- Bilirubin metabolism : Stade of the art. Gastroenterology, 74, 1307-1312.

Référence

Castaing D, Borie D, Bismuth H., 2002. Anatomie du foie et des voies biliaires. Journal de radiologie volume. 83 (2) p : 221-232.

Chaouch O , Boudiba A., 2017. Etude de la variation de l'acide urique et la bilirubine lors des différentes maladies chroniques. Biochimie et biologie moléculaire. Université de Larbi Tebessi. Tébessa.

Chapeville C, Hurbert C., 1980 .Biochimie .Edition hermann.pp :90-

Coleman PF, Chen YC, Mushahwar IK., 1999. Immunoassay detection of hepatitis B surface antigen mutants.J.Med.Virol.;59(1):19-24.

Charcot J-M, 1882. Leçon sur les maladie du foie, du vésicule biliaire et des reins. Progres medicale.rue des écoles 6 .600044386v.Paris.

Claude C , 1957.Le foie :Etude anatomique et chirurgicale .L'université de California p25,342,434.

Cruveilhie J, 1868. Traité d'anatomie descriptive: Splanchnologie, organes des sens, Volume 2 P. Asselin, - 208 pages.

D

Dembele R, 2011. Profil épidémiologique et sérologique du virus de l'hépatite B dans un milieu urbain Bamako. [Thèse Med], USTTB de Bamako. 62p

Denminger M , 2009 , Rôle du foie dans l'hémostase Disponible <<https://www.em-consulte.com/article/1418/role-du-foie-dans-lhemostase>> [page consultée le 21/06/2020]

Deuffic S. P, Valleron A., 1999. Correlation Between Hepatitis C Virus Prevalence And Hepatocellular Carcinoma Mortality In Europe. J Viral Hepat 6: 411-413.

Diarra O, 2020. Etiologies de la cytolysé hépatique au service d'hépatogastro-entérologie du CHU Gabriel Touré (Doctoral dissertation, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako).

Djandia I, 2020 . La surveillance biologique de la fonction hépatique .Biochimie Appliquée. Mostaganem.

Référence

Djembi D, 2002.Étiologie des hypertransaminasémies dans les services de médecine interne de l'hôpital du point G et d'hépto-gastro-entérologie de l'hôpital Gabriel Tour. Mali.

Djeghali F, 2020.Ictère néonatal : physiopathologie - diagnostic étiologique – traitement. Oran.

E

EASL, 2009. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 50(2): 227-242.

El Raichani N, 2021. L'effet de l'âge gestationnel sur l'incidence, l'étiologie, le traitement et le pronostic de la cholestase néonatale.

Ethier S, 2003. Étude de la cytolyse autologue et du mimétisme immunitaire dans l'hépatite autoimmune de type 2.

F

Faillon S, 2013. Impact of travel on the seroprevalence of hepatitis A in children. J Clin Virol. Jan;56(1):46-51.

Farci P, 2003 . Delta hepatitis: an update. J Hepatol; 39:212-19.

Fattovich G, Olivari N, Pasino M., 2008. Longterm outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. Gut57:84–90.

Feinstone S.M, Kapikian A.Z, Purcell R.H, 1975. Transfusion associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. N. Engl. J. Med. 292, 767–770.

Fontugne, 2013. Histologie du foie, In Hépatites virales, France , (3-4)p

Franchis R, Meucci G, Vecchi M., 1993.The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. Ann Intern Med;118:191–194

Franciscus A, 2015. An Overview of the Liver, Hcsp version 1 Apil, 5.

Frank H, Netter, 2009 .Atlas d'anatomie humaine.Masson : 547

Référence

G

- Ganem D, Prince AM., 2004.** Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 350:1118–1129.
- Georges-Anicet, 1986 .** Contribution a la connaissance des valeurs seriques des enzymes du zebu gobra (PAL, TGP, TGO, GGT ET LDH) (Burkina Faso).
- Gish RG, Locarnini SA., 2006.** Chronic hepatitis B: current testing strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol.*; 4(6): 666-76.
- Glosh SK, Taylor ME ., 1995.** Viral dynamics in HIV-1 infection " *Nature*, 1995,373, 117-122. ence, 1991, 254, 963-969 2 - Wei X.
- Grine S, Hamdellou B, Meglouli N, Mouadji M, Benguedouar I. E., 2005.** Exploration Biologique et Biochimique de l'insuffisance Hépatique . Jijel.
- Grob P.J, Frei P. C., 1998.** Virus et pathogénie de l'hépatite B. *Sozial- und Präventivmedizin*, 43(1), S79-S83.

H

- Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV., 2006.** Hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B – natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 26:130–141.
- Harrison A.S, KURT J, Isselbacher J., 1993.** 14 eme Edition .Tome 01.pp :1458-1969 .
- Hemminki K, Li X., 2003.** Familial liver and gallbladder cancer: a nationwide epidemiological study from Sweden. *Gut* (52(4):592-596.
- Herrera JL, 2011.** The spectrum of causes. *Postgrad Med. Abnormal liver enzyme levels* 1993, 93: 113-116.
- Hofmann AF, 1999.** Bile Acids: The Good, the Bad, and the Ugly. *News PhysiolSci*; 14: 24-9.
- Horney JT, Galambos JT., 1977.** The liver during and after fulminant hepatitis. *Gastroenterology*. 73: 639-45.
- Hughes J, Jefferson A, Raynaud E., 2010.** Le bilan biochimique facile. *RFL-Revue francophone des laboratoires*. Vol 40, N° 424.

Référence

Hultcrantz R. H. G. L, Glaumann H, Lindberg G, H, Son N.L., 1986. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum: aminotransferases. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 21(1), 109-113.

Hunter A, 2006. - La santé animale. Volume1. Généralités. Editions Quæ,Paris, 201 p

I

Insee, 2010. Bilan Démographique.

J

Jacques R ORÉ, 1861.Fonctions de la veine-porte .

Jau-Shinewu MD, 1997.Interpreting results to narrow the diagnosis and establish a prognosis.PostedJan. Edition .pp :1-15.

Jean-Yves Nau, 1996. Les contre-indications au vaccin contre l'hépatite B ne seront pas élargies. *Le Monde*. 84- Recommandations du jury de la réunion de consensus sur la vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) - ANAES INSERM - 18 septembre 2003. Le rapport est disponible sur le site.

Jean-Yves Nau, Kouchner M., 1998. Le suspend les campagnes scolaires de vaccination contre l'hépatite B. » *Le Monde*.

K

Kammerlander R, Zimmermann H., 1998 . Transmission de l'hépatiteB .*Sozial- und Präventivmedizin* volume 43, pagesS105–S107 (1998).

Kastler B, Kastler A., 2021. Radiologie Interventionnelle osseuse eantidouleur: Algoradiologie.ElsevierHealth Sciences, 19 oct. 2021 - 514 pages.

Keller F, Cribier B ., 1995. Interactions entre les virus des hépatites et les cellules hôtes. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 25, 1051-1055.

Kierszenbaum A.L, 2006. Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique. Bruxelles: De Boeck. 1 vol. (XVIII-619 p.) : 471-472.2-8041-4910-2.

Konare H, 2017 . Contribution à l'étude de l'ictère cholestatique du nourrisson dans le département de pédiatrie du CHU-GT.

Référence

Krugman S, Overby LR, Mushahwar IK., 1979. Viral hepatitis type B: studies on natural history and prevention reexamined. N Engl J Med; 300: 101-6.

Kruh J, 1990. Metabolisme .Edition Hermann.pp:80-82.

L

Lachaux A, Lacaille F., 2018. Hépatologie de l'enfant. Elsevier HealthSciences.

Anagonoukpe ,M. Corrélation entre la bilirubinémie et la CRP chez les nouveau-nés ictériques à la Polyclinique Coopérative de Santé d'Abomey-Calavi. EPAC/UAC.

Lapierre, 2007 .Lapierre, Pascal alvarez, fernando .-Le foie : un organe du système immunitaire ?, Med Sci (Paris) , n° 11, Vol(23) ,(985-990) p.

Lebsir N, 2018. Evaluation de l'activité hépato-protectrice de l'extrait hydro-éthanolique de la plante « Saturejacalamintha » (Touret) chez le rat .Toxicologie Fondamentale et Appliquée Jijel.

Lebsir N, 2018. Etude sur l'interaction entre virus de l'hépatite C et le facteur cellulaire proviral GBF1.Toxicologie. Jijel.

Lehninger N, 1994. Principe de biochimie .2 eme edition Flammarion.P :203.

Liaw YF, 2005. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma.Semin Liver Dis25:40–47.

Lok AS, McMahon BJ., 2007. Chronic hepatitis B. Hepatology; 45:507–539.

Loukili M, 2015. Aspects anatomopathologiques des cancers de la vésicule biliaire (à propos de 30 cas) thèse de doctorat en médecine 61/09. Disponible sur : (<http://scolarite.fmpusmba.ac.ma/cdim/mediatheque/theses/theses09.php>).

M

Makvandi M, Khalafkhany D, Rasti M, Neisi N, Omidvarinia A, Mirghaed A. T, Shyesteh A. A., 2014 .Detection of Hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells of patients with abnormal alanine transaminase in Ahvaz. Indian journal of medical microbiology, 32(3), 251-255.

Référence

- Maldonado-Valderrama J, Wilde P, Macierzanka A, Mackie A., 2010** . The role of bile salts in digestion. *Adv Colloid Interface Sci* , 165: 36-46.
- Manuila A, Lewalle P, Nicoulin M ,Papo T., 2015.** Dictionnaire médicale Manuila. ELSEVIER-MASSON.10^{ème} édition.Pp: 55.
- Marcellin P, 1999.** The Clinical Spectrum Of The Disease. *J Hepatol* 31 Suppl 1: 9- 16.
- Marcellin.P, Asselah T., 2008.**Hépatites Virales:118-123.
- Martinson FEA, Weigle KA, Royce RA, 1998.** Risk Factors for Horizontal Transmission of Hepatitis B Virus in a Rural District in Ghana. *Am. J. Epidemiol.* 47: 478 - 487.
- Mathiesen U. L, Franzen L. E, Frydén A, Foberg U, Bodemar G., 1999.** The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminase values in asymptomatic patients. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 34(1), 85-91.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER., 1998** .Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med*; 339 :1485-92.
- Mcintyre N, Rosalki S, Investigations., 1993** .biochimiques des affections hépatiques. In : Benhamou JP, McIntyre N, Rizzero M, Rodes J. Précis d'hépatologie. Flammarion Eds .Paris : 293-309.
- Mc Mahon BJ, Alward LM, Hall DB., 1985.** Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis*; 151: 599-603.
- McMahon BJ, 2004.** The natural history of chronic hepatitis B virus infection.*SeminLiver Dis*; 24:17–21.
- McQuillan GM, Alter MJ, Moyer LA, Lambert SB, Margolis HS., 1997.** A population based serologic study of hepatitis C virus infection in the United States. In Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL, Verme G, eds. *Viral Hepatitis and LiverDisease*, EdizioniMinervaMedica, Turin, , 267-70.
- Michèle B, Monique V., 1998** .La vaccination de l'hépatite B devant letribunaux .Le Figaro, 9 juin.

Référence

Minaiyan M, Mazraati, P., 2018. Hépatoprotective Effect of Metadoxine on Acetaminopheninduced Liver Toxicity in Mice. *Advanced Biomedical Research*, 7(1),67.https://doi.org/10.4103/abr.abr_142_17.

Mouad A, 2013. Actualites chirurgicale dans la transplantation hépatique chez l'enfant :Revue de series de literature .Rabat.

Mouriquand CL, 1974.La cellule en interface et la cellule en division. Premier Cycle Des études médicales 81 : Histologie, Armand Colin, Paris. 18-21p.

N

Netter F.H , 2011.Atlas d'anatomie humaine, 5ème édition, planche 276.

Niesters HG, 2005 .Detection of hepatitis B virus genotypes and mutants: current status. *J Clin Virol*,; 34 Suppl 1: S4-8.

O

Odievre M, 1986.- Physiologie de la bilirubine. *Enc. Med. Chir. (Paris France).FoiePancreas*, 7014, A10, no : 9. 4, 5 p.

Ostapowicz G, 2002. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*.;137(12):947-54.

Overbeck-Rezaeian K, Helbling B., 2014.Transaminases: quand les doser–comment les interpréter?.In *Forum Médical Suisse (Vol. 14, No. 21, pp. 422-425).*EMH Media.

P

Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E., 2008. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 15:434–441.

Pariante A, 2013. Cytolyse hépatique (augmentation des aminotransferases) chez l'adulte. *Hépto-gastro & oncologie digestive*, 20(8), 629-638.

Pascal D, 1996.GuidevPratique des analyses medicalesMaloine .pp :1042-1045.

Paul B, 2003. « La Cour de cassation a tranché pour le vaccin contre l'hépatite B. », *Le Monde*, 25 septembre 2003.

Référence

Paul L, 2020 . Éradication du virus de l'hépatite c en France a l'horizon 2025 : place du pharmacien d'officine.

Pawlotsky M, 2014.New Hepatitis C Therapies: The Toolbox, Strategies, And Challenges. *Gastroenterology*;146: 1176–1192.

Perri G-A, 2013. L'ascite chez les patients atteints de cirrhose .*Canadian Family Physician* December 2013, 59 (12) e538-e540.

Pierre-A- J., 2014 . Etude du rôle de LKB1 dans le foie.

Pratt D, Kaplan MM., 2000 .Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med.* 2000 Apr, 27;342(17):1266-71.

Pringle J. H, 1908. Notes on the arrest oh hepatic hemorrhage duetrauma *Annals of Surgery*, 48(4), 541-549.<https://doi.org/10.1097/00000658190810000-00005>.

R

Rezig D, Ouneissa R., 2008 .Pathologie Biologie 56 148–153Séroprévalences des infections à hépatite A et E en Tunisie. Laboratoire de virologie clinique, laboratoire de référence OMS pour la poliomyélite et la rougeole, Institut Pasteur, 13, place Pasteur, B.P. 74, 1002 Tunis, Tunisie.

Richards AL, Soares-Martins JAP, Riddell GT, Jackson WT., 2014.Génération of unique poliovirus RNA replication organelles. *MBio* 5:e00833–13.

Roger H, 2018 .Physiologie normale et pathologique du foie classic reprint .406p

Rook G.A.W, 1981.Chromogens for the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using horseradish peroxidase.*Lepr.Rev.* 52: 281,.

Ros E, 2000. Intestinal absorption of triglyceride and cholesterol.Dietary andpharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk.*Atherosclerosis* 2000; 151: 357-79.

Rose N, 1991.Interactions cellulaires dans le foie , praticien hospitalier. Inserm U. 99, hôpital Henri-Mondor, France , n ° 2, vol (7) ,(110)p.

Référence

RUussell O.B, 1988 .Serum ALAT levels .Effect of sex ,race ,and obesity on unit rejection rate. Transfusion; 28 : 392-93 .

S

Saïd Lyoumi, Fabienne Tamion., 2007. Lebreton. Rôles protecteurs de l'hème oxygénase et des catabolites de l'hème. Volume 13, numéro 4, Juillet-Août 2007 Hématologie.

Sanchez E, Tephly T. R., 1973.Activation of hepatic microsomal glucuronyl-transférasebybilirubin.Life Sciences, 13(11), 1483-1490.

Sangaré LR, Sombié AW, Combasséré A, Kouanda., 2009. Antenatal transmission of hepatitis B virus in an area of HIV moderate prevalence, Burkina Faso. "Santé publique". P: 226-229.

Saracco G, Macagno S, Rosina F., 1988. Serologic markers with fulminant hepatitis in persons positive for hepatitis B surface antigen. A worldwideepidemiology and clinicalsurvey. Ann Intern Med.

Sarah Rio, 2016.Etude des métabolismes du fer et de l'hème au cours de l'érythropoïèse normale et pathologique (anémie de Blackfan-Diamond). Biologie cellulaire. Université Sorbonne Paris Cité.Français. NNT :USPCB055.

Sartor C , 2015- Hnf4 α and choline metabolismrole in β -cateninactivatedlivercarcinogenesis, thèse de doctorat en aspects moléculaires et cellulaires.

Schairag, 1981.Elements de biochimie clinique et physiologique .Edition Flammarion .p :71

Schlemer B, Dabenmat H., 1997.Infection de A à Z.editionamette .Paris .pp :325-328.

Schlumpf and maris. 2007. Clinical Implications of Perinatal Depression. ObstetGynecolClin North Am.711: 23p.

Seif H, 2016. Physiological changes due to hépatotoxicité and the protective role of some medicinal plants, Beni-Suef University Journal of Basic and Applied.

Senior J. R, 2012. Alanine aminotransférases: a clinical and regulatory tool for detecting liver injury–past, present, and future. ClinicalPharmacology&Therapeutics, 92(3), 332-339.

Siest G, Henny J, Schiele F., 2003. Références en biologie clinique . Paris, Elsevier 1990,690p. Thèse de Médecine Etiologies des Hypertransaminasémies

Référence

Simon F, Kraemer P., 2007 .Maladies infectieuses Med Trop2007; 67 : 197-203

Stanislas P, 2006.Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B.La Presse Médicale.Volume 35, Issue 2, Part 2, February 2006, Pages 308-316 .Mali.

T

Tong MJ, 1995. Clinical manifestations of hepatitis A: recent experience in a community teaching hospital. J Infect Dis. 1995;171 Suppl 1:S15-8.

V

Vincent- Viry M, 1990. Aspartate aminotransférase. In : Siest G., Henny J.schiele S. Références en biologie clinique .Paris, Elsevier Eds, 1990 :123-38.

Vochellea V, Trepoa C., 2007. Traitement des hépatites virales chroniques Treatment of chronic viral hepatitis .Volume 16, Issues 7–8, November–December, Pages 618-625.

W

Wagner A, Denis F, Ranger-Rogez S., 2004. Génotypes du virus de l'hépatite B. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, 19 (6), Pages 330–342.

Watts NR, Conway N, Cheng SJ., 2002. The morphogenic linker peptide of HBV capsid protein forms a mobile array on the interior surface. Embo J 21: 876-84.

X

Xu C, Li C.Y.T, Kong A.N.T., 2005. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics, Archives of pharmacal research, 28(3), 249.

Y

Yang X, Schnackenberg L.K, Shi Q, Salminen W.F., 2014. Hepatic toxicity.

Young DS, 2001. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.

YU ML, Chuang WL, Dai CY, Chen SC, Lin ZY, Hsieh MY ., 2000 .Clinical evaluation of the automated COBAS amplicor HCV monitor test version 2.0 for quantifying serum hepatitis C virus RNA and comparison to the quantiplex HCV version 2.0 test. J ClinMicrobiol; 38 : 2933-2939.

Référence

Z

Zuckerman, E., Zuckerman, T., Douer, D., Qian, D., & Levine, A. M. (1998). Liver dysfunction in patients infected with hepatitis C virus undergoing chemotherapy for hematologic malignancies. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 83(6), 1224-1230.

Sites web

SOS HEPATITES. (2019, 19 juin). ACCUEIL. <https://soshepatites.org/>
www.remissy-ressy.org.

< <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/6037> >.[page consultée le 21/06/2020].

<https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/41%20ictere.pdf>

<https://devsante.org/articles/histoire-naturelle-des-hepatites-virales>

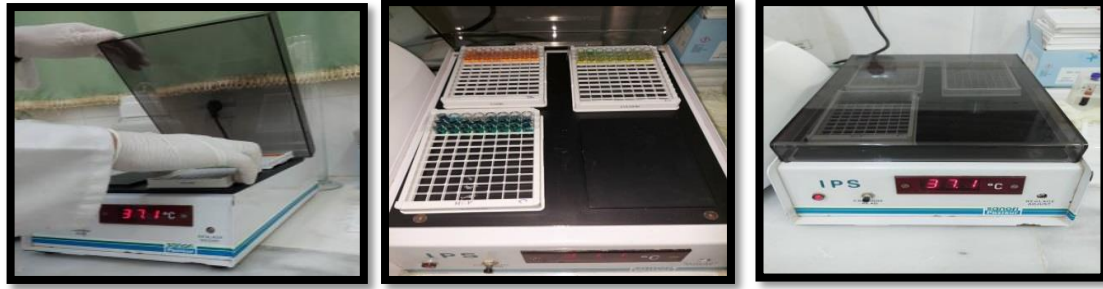
magasine<https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/troubles-m%C3%A9taboliques-%C3%A9lectrolytiques-et-toxiques-chez-le-nouveau-n%C3%A9/hyperbilirubin%C3%A9mie-n%C3%A9onatale>)

<https://microbiologynotes.com/elisa-principle-types-and-applications/>.

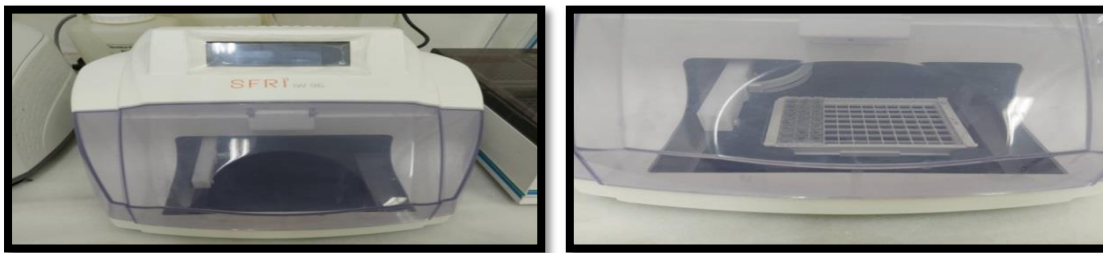
ANNEXES

Annexe

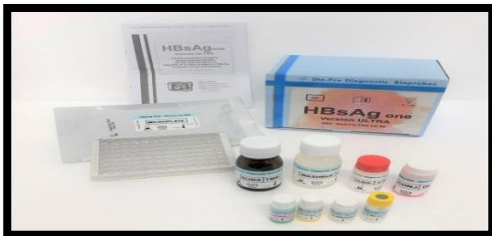
1. Matériel utilisé pour la technique ELISA



Incubateur/agitateur



Laveur



La trousse d'ELISA (HBs-Ag, HCV-Ab) ULTRA



Centrifugeuse



Spectrophotomètre