



N° d'ordre :

N° de série :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE D'EL-OUED
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de licence Académique

Filière : Biochimie

Spécialité : Biochimie

THEME

**CONTRIBUTIN A L'ETUDE DES VARIATIONS
PHYIOLOGQUES ET PATHOLOGIQUES DE LA
BILIRUBINE SANGUINE DANS LA REGION
D'EL OUED**

Promotrice :

Dr HADEF Leila

Présenté par :

CHEKIRI Kawthar

GRIREH Nadjla

KERTIOU Badra

Année universitaire: 2012/2013

REMERCIEMENTS

La réalisation de ce travail est aboutit grâce à la grande vaillance du dieu tout puissant qui nous a donné la volonté et la patience.

Nos sincères remerciements à nos promotrice Mme HADEF Leila ,pour nous avoir encadrer diriger ce travail, pour ses précieux conseils et pour ces contributions inlassable.

Sincères remerciements aux membres de jury qui vont corriger ce travail.

Nous exprimons nos remerciements à Mr BOUNIF et a tout les membres de laboratoire de l'hôpital BACHIR BEN NACER.

Par ailleurs, nous voulons remercier tous ceux qui nous aider dans la réalisation de ce travail.

LISTE DE FIGURES

Numéro	Titre	Page
Figure 01	Projection sur la paroi abdominale antérieur	2
Figure 02	Segment hépatique	3
Figure 03	Vue postérieure du foie.	4
Figure 04	Système de vaisseaux et conduits intra hépatiques	6
Figure 05	Formation de la bile par les hépatocytes.	7
Figure 06	Structure du lobule hépatique.	8
Figure 07	Catabolisme de l'hémoglobine	17
Figure 08	La structure de la bilirubine	17
Figure 09	Métabolisme hépatique de la bilirubine	20
Figure 10	Classification des ictères	26
Figure 11	Classification des ictères selon la nature de la bilirubine	27
Figure 12	Pathogénie des ictères par hémolyse extravasculaires exagérée	28
Figure 13	Pathogénie des ictères par hémolyse intravasculaires	30
Figure 14	Pathogénie des ictères par insuffisance hépatique	30
Figure 15	Pathogénie des ictères par cholestase	31
Figure 16	Virus de l'hépatite B	34
Figure 17	Carte géographique de la wilaya d'El-Oued	42
Figure 18	Spectrophotomètre	43
Figure 19	Centrifuguse	43
Figure 20	Bain marin	44
Figure 20	Les réactifs de dosage de la bilirubine	45
Figure 21	Histogramme représente les valeurs moyennes de BT chez les femelles ictériques et saines en fonction de l'âge	50
Figure 22	Histogramme représente les valeurs moyennes de BT	51

	Chez le males normaux et sains en fonction de l'âge	
Figure 23	Histogramme représente les valeurs moyennes de BD chez les femelles normales et saines en fonction de l'âge	52
Figure 24	Histogramme représente les valeurs moyennes de BD chez les males normaux et sains en fonction de l'âge	54
Figure 25	Histogramme représente les valeurs moyennes de BT et BD chez les femelles normaux et souffrent de HVA en fonction de l'âge	55
Figure 26	Histogramme représente les valeurs moyennes de BT et BD chez les males normaux et souffrent de HVA en fonction de l'âge	56
Figure 27	Histogramme représente les valeurs moyennes de BT et BD chez les femelles normaux et souffrent de HBS en fonction de l'âge.	58
Figure 28	Histogramme représente les valeurs moyennes de BT et BD chez les males normaux et souffrant à maladie HBS en fonction de l'âge	59
Figure 29	Histogramme représente les valeurs moyennes de BT et BD chez les femelles normales et souffrantes à maladie HCV en fonction de l'âge	60
Figure 30	Histogramme représente les valeurs moyennes de BT et BD chez les males normaux et souffrant à maladie HCV en fonction de l'âge	62
Figure 31	Laboratoire BACHIR BEN NACER	75
Figure 32	Manière de prélèvement	75

LISTE DES TABLEAUX

Numéro	Titre	Page
Tableau 01	Abondances des différents types cellulaires hépatiques	8
Tableau 02	Caractères généraux de la bilirubine	14
Tableau 03	Le réactif utilisé pour le dosage de la bilirubine	44
Tableau 04	L'équilibrage de la réaction de dosage de la BB par l'étalon	46
Tableau 05	Le Préparation des solutions dans les tubes	46
Tableau 06	Les valeurs normales de la bilirubine	48
Tableau 07	Les Variations du taux de BT chez les femelles normaux en fonction l'âge	49
Tableau 08	Les Variations du taux de BT chez les femelles Ictériques en fonction l'âge	49
Tableau 09	Les Variations du taux de BT chez les males normaux en fonction l'âge	50
Tableau 10	Les Variations du taux de BT chez les males Ictériques en fonction l'âge	51
Tableau 11	Les Variations du taux de BD chez les femelles normaux en fonction l'âge	52
Tableau 12	Les variations du taux de BD chez les femelles ictérique en fonction l'âge	52
Tableau 13	Les Variations du taux de BD chez les males normaux en fonction l'âge	53
Tableau 14	Les Variations du taux de BD chez les males Ictériques en fonction d'âge	53
Tableau 15	Les valeurs moyennes de la BD et BT chez les femelles normales on fonction l'âge (NN-15 ans)	54
Tableau 16	Les valeurs moyennes de la BD et BT chez les femelles souffrent de HVA en fonction l'âge (NN-15 ans)	55

Tableau 17	Les valeurs moyennes de la BD et BT chez les males normaux on fonction l'âge (NN-15 ans)	56
Tableau 18	Les valeurs moyennes de la BD et BT chez les males souffrante à HVA on fonction l'âge (NN-15 ans)	56
Tableau 19	Les valeurs moyennes de la BD et BT chez les femelles normales on fonction l'âge (15-65 ans)	57
Tableau 20	Les valeurs moyennes de la BD et BT chez les femelles souffrantes a HBS on fonction l'âge (15-65 ans)	57
Tableau 21	Les valeurs moyennes de la BD et BT chez les males normaux on fonction l'âge (15-65 ans)	58
Tableau 22	les valeurs moyennes de la BD et BT chez les males souffrante à HBS on fonction l'âge (15-65 ans)	59
Tableau 23	Les valeurs moyennes de la BD et BT chez les males normaux on fonction d'âge (15-65 ans)	60
Tableau 24	Les valeurs moyennes de la BD et BT chez les femelles souffrent à HCV en fonction l'âge (15-65 ans)	60
Tableau 25	Les valeurs moyennes de la BD et BT chez les males normaux on fonction l'âge (15-65 ans)	61
Tableau 26	Les valeurs moyennes de la BD et BT chez les males souffrent à HCV on fonction l'âge (NN-6 ans)	61
Tableau 27	Les valeurs des paramètres BD et BT chez les femelle et les males à l'état normal (NN-15 ans)	76
Tableau 28	Les valeurs des paramètres BD et BT chez la femelle et le male à l'état normal (15-35 ans)	77
Tableau 29	Les valeurs des paramètres BD et BT chez la femelle et le male à l'état normal (Supérieur à 50 ans)	78
Tableau 30	Les valeurs des paramètres BD et BT chez la femelle et le male ictérique (NN- 15 ans)	79
Tableau 31	Les valeurs des paramètres BD et BT chez des femelles et des males ictérique (15 ans -35 ans)	80

Tableau 32	Les valeurs des paramètres BD et BT chez des femelles et males ictériques (supérieur 35 ans)	81
Tableau 33	Les valeurs des paramètres BD et BT chez des femelles et males souffrent à HVA (neveux ne – 15 ans)	82
Tableau 34	Les valeurs des paramètres BD et BT chez des femelles et males souffrent à HBS (15 ans – 65 ans)	83
Tableau 35	Les valeurs des paramètres BD et BT chez des femelles et males souffrent à HCV (supérieur 35 ans)	84

LISTE D'ABREVIATIONS

L'abréviation	Signification
%	Pourcent
μmol/l	Micromole par litre
AGL	Acide gras libre
BC	Bilirubine conjuguée
BD	Bilirubine directe
BI	Bilirubine indirecte
BL	Bilirubine libre
BNC	Bilirubine non conjuguée
BR	Bilirubine
CBP	Cirrhose biliaire primitive
Cm	Centimètre
F	Femelle
G	gramme
G6PD	Glucose 6-phosphate déshydrogénase
GGT	Gamma –glutamyltranspeptidases
Hb	L'hémoglobine
HBC	Virus Hépatite B
HCL	Acide chlorhydrique
HCV	Virus Hépatite C
HVA	Virus Hépatite A
IgG	Immunoglobuline G
Kg	Kilogramme
M	Male
MDR	Multi-drugresistance
mg/l	Milligramme par litre
MRP	Multi-drugresistanceproteine
N N	Nouveau-Né
PH	Puissance hydrogène

REL	Réticulum endoplasmique lisse
RIA	Radio ImmunoAssay
T.C.P	Tube contourné proximal
TP	Taux de prothrombine
UDP	Uridine Di Phosphate
UDPGT	Urine DiphosphateGlucuronyl Transférase

SOMMAIRE

Introduction générale	
PREMIÈRE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	
Chapitre I : Anatomie et Physiologie du foie et des voies biliaires	
I.1. RAPPELS ANATOMIQUES DU FOIE.....	2
I. 1.1. Anatomie du foie	2
I.1.1.1 Conformation du foie	3
I.1.1.2 Caractères physiques.....	5
I.1.1.3 Vascularisation et innervation du foie	5
I.1.1.4 Voies d'excrétion de la bile.....	7
I.1.2. Histologie du foie.....	7
I.1.2.1. Le lobule hépatique.....	8
I.1.2.2. Différents types cellulaires.....	8
I.1.2.2.1. Cellules parenchymateuses ou hépatocytes.....	9
I.1.2.2.2. Cellules endothéliales.....	9
I.1.2.2.3. Cellules de Küppfer.....	9
I.1.2.2.4. Cellules étoilées (ou de Ito).....	10
I.1.2.2.5. Cellules «Natural killer» (ou pit cell).....	10
I.1.2.2.6. Les fibroblastes.....	10
I.2. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES DU FOIE.....	11
I.2.1 Principales fonctions du foie.....	11
I.2.1.1. La formation de la bile et son excrétion.....	11
I.2.1.2. Métabolismes hépatiques.....	11
I.2.1.2.1. Métabolisme des sucres.....	12
I.2.1.2.2. Métabolisme des lipides.....	12
I.2.1.2.3. Métabolisme des acides aminés et des protéines.....	12
I.2.1.2.4. Biotransformation.....	13
I.2.1.2.5. Stockage.....	13
Chapitre II: La bilirubine	

II.1.Définition de la bilirubine	14
II.1.2.Production de la bilirubine.....	15
II.1.2.1.Métabolisme de l'hémoglobine et de ses dérivés.....	15
II.2.1.1.L'hématie.....	16
II.1.3.Structure de la bilirubine	18
II.1.4.Formation de la bilirubine	18
II.1.5.Propriété physicochimique de la bilirubine	19
II.1.6.Métabolisme de la bilirubine	19
II.1.6.1.Transporte plasmatique	19
II.1.6.1.1.Dans le système réticulo endothélial	19
II.1.6.1.2.Dans le sang	19
II.1.6.2.Transport hépatique	20
II.1.6.2.1.Captation hépatique	20
II.6.2.2.Conjugaison	20
II.1.6.3.Temps plasmatique	20
II.1.6.4.Dégradation de la bilirubine	22
II.1.6.4.1.Dans l'intestin	22
II.1.6.4.2.Excrétion biliaires	22
II.1.7.Facteurs affectant le métabolisme de la bilirubine	22
II.1.8.Les variations de la bilirubine	23
II.1.8.1.Hyperbilirubine conjuguées	23
II.1.8.1.1.Cholestase intra hépatique	23
II.1.8.1.2.Cholestase extra hépatique	23
II.1.8.2.Hyperbilirubinémie non conjuguées	23
II.1.8.2.1.Déficit en glucuronoconjugaison.....	24
II.1.8.2.2.Hémolyse	24
Chapitre III : Les variations pathologiques de l'ictère et l'hépatite	
III .1. Les variations pathologiques de l'ictère et l'hépatite.....	25
III.1.1.L'ictère.....	25
III.1.1.1. Définition de l'ictère	25
III.1.1.2. Classification de l'ictère.....	25

III.1.1.2.1 Classification de Popper et Schaffner (1957).....	25
III.1.1.2.2. Classification des ictères selon la nature de la bilirubine.....	26
III.1.1.2.2.1. Ictère à bilirubine libre.....	26
III.1.1.2.2.2. Ictère à bilirubine conjuguée.....	26
III.1.1.3. Modalités pathogéniques de l'ictère.....	27
III.1.1.3.1. Ictère hémolytique ou pré hépatique.....	27
III.1.1.3.1.1. Ictère hémolytique par hémolyse extravasculaire.....	28
III.1.1.3.1.2. Ictère par hémolyse intra vasculaire.....	28
III.1.1.3.2. Ictère par insuffisance hépatique.....	30
III.1.1.3.3. Ictère par cholestase ou ictère à bilirubine conjuguée.....	30
III.1.1.3.4. Ictères mixtes.....	32
III.2. L'hépatites.....	33
III.2.1. Définition de l'hépatite	33
III.2.2. Les types des l'hépatites	33
III.2.2.1. Le virus de l'hépatite A.....	33
III.2.2.2. Le virus de l'hépatite B.....	34
III.2.2.3. Le virus de l'hépatite C.....	38
DEUXIEME PARTIE : PARTIE PRATIQUE	
Chapitre I : Matériel et Méthodes	
I.1. OBJECTIF DU TRAVAIL.....	41
I.2. Zone d'étude	41
I.2.1. Présentation de la wilaya d'étude	41
II.2.2. Carte géographique.....	41
I.2.2.1. Le lieu d'étude.....	42
I.3. Matériels.....	42
I.3.1. Les prélèvements.....	42
I.3.2. Le matériel et les réactifs utilisés pour le dosage de la BD et BT.....	43
I.3.2.1. Gros matériel.....	43
I.3.2.2. Petits matériels.....	44
I.3.2.3. Les réactifs utilisés pour le dosage de la bilirubine.....	44
I.4. Méthode de travail.....	45

I.4.1. Technique de prélèvement.....	45
I.4.2. Techniques de dosage BD et BT.....	45

I.4.2.1. Préparation des sérums.....	45
I.4.2.2. Principe de la méthode.....	45
I.4.2.3. Préparation des solutions	46
4.3.2. Lecture de l'absorbance (A)	46
4.3.2.1. Principe de la spectrophotométrie.....	46
4.3.2.2. Eléments de base de l'appareil	47
I.4.3.3. Calcul	47
I.4.3.4. Valeurs normales.....	47
I.4.3.5. Analyse Statistique.....	48
Chapitre II : Résultats et Discussion	
II.1. Variation du taux de la BT en fonction du sexe et l'âge	49
II.2. Variation du taux de la BD en fonction du sexe et l'âge.....	51
II.3. Variation des taux de la BD et BT pour le HVA en fonction du sexe et l'âge	54
II.4. Variation du taux de la BD et BT pour le HBS en fonction du sexe et l'âge	56
II.5. Variation du taux de la BD et BT de HCV en fonction du sexe et l'âge	59
II.6. Discussion.....	63
Conclusion générale	65
Resumé	66
Références bibliographiques.....	67
Annexes..	74
resumé et mots-clés	

INTRODUCTION GENERALE

Le foie est un organe aux diverses fonctions biochimique, peut être considéré comme étant un organe carrefour d'une part en raison du volume sanguin qui le traverse, et d'autre part sa situation privilégiée par les apports du tube digestif (par la veine porte) et la circulatoire générale faisant de lui un organe essentiel de stockage et de distribution et, entre la circulation générale et l'arbre biliaire de lui organe excréteur (Makroud A., 2005).

La bilirubine dérive essentiellement du catabolisme de l'hémoglobine. Celle-ci est libérée par les hématies en fin de survie, est captée par le système réticulo- endothélial et puis transformée en bilirubine. La bilirubine est ensuite transportée jusqu'au foie où elle subit une conjugaison avec l'acide glucuronique. Ainsi, la bilirubine conjuguée passe par les canaux biliaires, dans l'intestin où elle est réduite par la flore intestinale, notamment des colibacilles ; en, deux pigments de structure chimique voisine : stérobilinogène et urobilinogène. Une partie de ces pigments peut emprunter le cycle entéro- hépatique et donc, être ramenés au foie ; le reste est excrété dans les fèces et sont en partie responsables de la coloration de ces dernières. Une fraction d'urobilin est réabsorbée dans les urines (Gilles R.*et al* 2006).

Le dosage de la bilirubine est d'un intérêt certain en biochimie clinique car toute augmentation du taux de bilirubine dans le sang s'accompagne d'une accumulation et de bilirubine dans les tissus, ce qui se traduit par une pathologie hépatique. De ce fait, le dosage de la bilirubine totale et directe est indispensable chez tout sujet souffrant d'une affection du foie (Makroud A., 2005).

L'objectif principal de cette étude est dans un premier temps, de déterminer les intervalles de valeurs usuelles de la bilirubine totale (BT) et directe (BD) et connaître les variations de la (BT) et (BD) en fonction de l'âge, sexe, dans un deuxième temps d'évaluer les taux de ces deux paramètres chez les sujets malades (ictère, HVA, HBs, HCV).

La présentation de ce travail s'articule autour de deux parties.

La première partie est une synthèse bibliographique qui est divisée en trois chapitres:

Le premier est consacré à un rappel anatomophysiologique sur le foie et la vésicule biliaire. Le second parlera de la bilirubine et le troisième abordera les variations pathologiques de la bilirubine (l'ictère et l'hépatite).

La deuxième partie est consacrée à l'étude pratique qui présente le matériel, la méthode, résultats obtenus et leurs discussions.

PREMIERE PARTIE:SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE**Chapitre I: Anatomie et Physiologie du foie et des voies biliaires****I.1.Rappels Anatomiques Du Foie****I.1.1. Anatomie du foie**

Le foie est un organe abdominal unique et asymétrique situé dans l'hypochondre droit (Figure 01) (Bachriche I., 2010), d'un poids moyen de 1400 à 1600g et mesure une dizaine de centimètre dans sa plus grande hauteur (Deugnier Y., 2005), et à l'état vivant contient plus d'un litre de sang (Carol J. *et al.*, 1975).

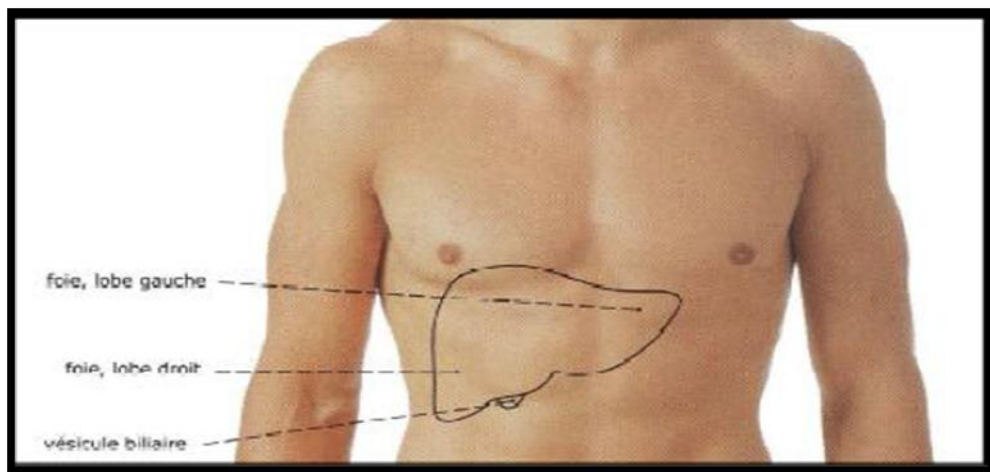


Figure 01 : Projection sur la paroi abdominale antérieure (Bachriche I., 2010)

Le foie se localise sous l'hypocondre droit, en avant du rein droit, légèrement incliné vers la gauche. Il se compose de deux lobes, à gauche et l'autre à droite, qui se subdivisent, dans leurs parties internes en cinq lobules. Sa couleur est violet rouge. Le foie fait partie du Foyer inférieur du fait de sa relation étroite avec le Rein (Sapriel M. *et Stoltz P.*, 2006).

Le foie droit formé par :

- ✓ Le secteur postérieur droit : segment 6 en bas et segment 7 en haut;
- ✓ Le secteur antérieur droit : segment 5 en bas et segment 8 en haut.

Le foie gauche formé par :

- ✓ Le secteur antérieur gauche : segment 4 en dedans et segment 3 en dehors séparés par la scissure ombilicale;
- ✓ Le secteur postérieur gauche, une exception à la règle « un secteur deux segment » Puisqu'il est composé seulement du segment 2 (Jean-Pierre B. *et al.*, 2002).

Le lobe caudé (segment 01) est un cas à part puisque son drainage veineux est indépendant des veines hépatique comme cela a été décrit plus haut, et il reçoit son flux porte aussi bien de la branche portale droite que branche portale gauche.

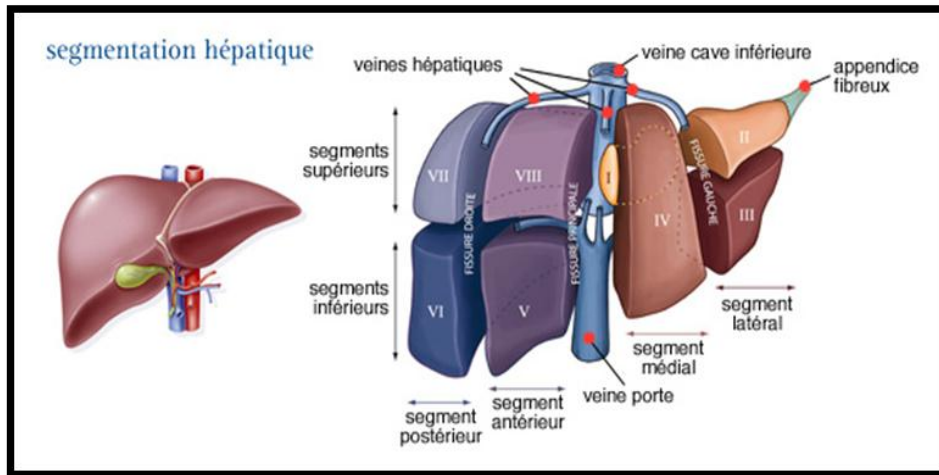


Figure02 : Segment hépatique (Jean-Pierre B. *et al*, 2002)

Il surplombe la partie droite des viscères abdominaux auxquels le relie d'une part des vaisseaux (veine porte et artère hépatique qui apportent le sang ; veines sus-hépatiques qui en assurent le drainage) et d'autre part les voies biliaires qui permettent l'évacuation de la bile vers l'intestin (Cotin S., 1998).

I.1.1.1. Conformation du foie

On reconnaît au foie une face diaphragmatique et une face viscérale, séparées par un bord dorsal et un bord ventral, lesquels se raccordent par deux bords latéraux. Du bord ventral partent en outre des fissures plus ou moins profondes, variables avec les espèces, qui divisent l'organe en lobes (Barone R., 1984).

➤ La face supérieure ou diaphragmatique

Il est moulé sur le diaphragme, large dans sa partie droite, progressivement effilé vers la gauche, il présente, à l'union de ses deux tiers droites et de son tiers gauche (figure 02), l'insertion du ligament suspenseur ou falciforme repli péritonéal sagittale qui relie le foie au diaphragme (Barone R., 1984).

Elle comporte trois segments : le segment antérieur, le segment supérieur et le segment postérieur.

- ✓ Le segment antérieur entre en contact avec la paroi abdominale antérieure,
- ✓ Le segment supérieur se moule en haut sur la concavité du diaphragme,
- ✓ Le segment postérieur est vertical et présente une concavité transversale très prononcée, qui s'adapte à la saillie de la colonne vertébrale. Il est limité en bas par le bord postérieur (Cotin S., 1998).

➤ La face inférieure ou viscérale

Elle est parcourue par trois sillons qui dessinent grossièrement la lettre H, ces trois sillons divisent la face inférieure du foie en quatre zones ; deux sillons antéropostérieurs et un sillon transversal. Les sillons antéropostérieurs ou longitudinaux se distinguent en sillons droit et gauche : Le sillon antéropostérieur gauche est étroit, mais il entaille profondément la face inférieure du foie. Son extrémité antérieure creuse sur le bord antérieur de la glande une échancrure à laquelle aboutit l'extrémité antérieure du ligament falciforme (Barone R., 1984).

Le sillon antéropostérieur droit qui est en réalité une large gouttière peu profonde, plus large en avant qu'en arrière. Cette gouttière est appelée fossette cystique parce qu'elle répond à la vésicule biliaire. Le sillon transversal est encore appelé hile du foie s'étend entre les deux sillons antéropostérieurs. Il est occupé par les organes qui vont au foie ou qui en partent (vaisseaux, nerfs, voies biliaires) (Cotin S., 1998).

➤ La face postérieure ou circonférence

Elle est pratiquement verticale et se moule sur la face antérieure (Figure 03) et la veine cave et sur la convexité de la colonne vertébrale (Bachriche I., 2010).

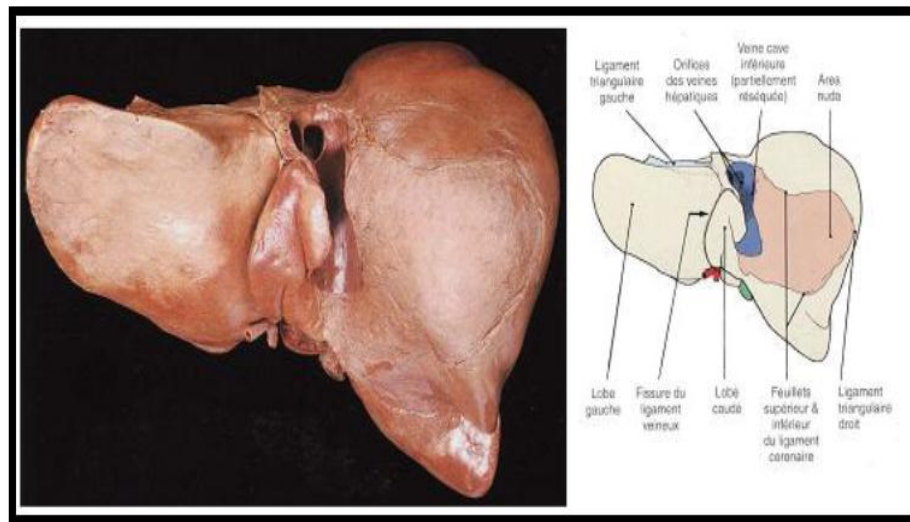


Figure 03: vue postérieure du foie(Bechriche I., 2010)

➤ Le lobule hépatique :

Selon Cotin S. 1998 les trois sillons de la face inférieure du foie découpent sur cette face quatre segments ou lobes : le lobe gauche, le lobe droit, le lobe carré et le lobe de Spiegel :

- ❖ Le lobe gauche est en dehors du sillon antéropostérieur gauche,
- ❖ Le lobe droit est moins étendu sur la face viscérale que sur la face diaphragmatique du foie,
- ❖ Le lobe carré est limité par le sillon de la veine ombilicale à gauche, la fossette cystique à droite, le bord antérieur du foie en avant et le hile en arrière,

- ❖ Le lobe caudé ou de Spiegel est placé en arrière du hile, entre le sillon du canal veineux et le sillon de la veine cave inférieure. Il est allongé de haut en bas et appartient presque entièrement au segment postérieur de la face viscérale du foie.

I.1.1.2. Caractères physiques

Le poids moyen du foie des bovins est de 5 kg environ, avec des variations de 4 à 10 kg. Le poids relatif est de l'ordre de 1/9 du poids vif. La longueur est voisine de 60 cm et la largeur de 30 cm. La couleur, variable avec l'âge et l'état de nutrition, est brun rougeâtre chez l'adulte, nettement plus claire chez le veau. La consistance est ferme, peu élastique. Le foie est massif, peu découpé, de forme générale rectangulaire (Barone R., 1984).

I.1.1.3. Vascularisation et innervation du foie

➤ Vascularisation du foie

Le foie possède double vascularisation ou disposition vasculaire, le foie reçoit un important débit sanguin à partir de l'artère hépatique. De plus, le sang veineux des organes digestifs lui est apporté par la veine porte. Les avantages de cette disposition anatomique sont évidents si on considère le rôle de foie dans le métabolisme et l'utilisation des nutriments, le sang veineux quitte le foie par trois veines hépatiques principales (Brooker CH., 2001).

Le débit sanguin hépatique est autorégulé par un système de sphincters vasculaires qui contrôle la quantité de sang pénétrant par l'artère hépatique. Cela permet des variations de débit dans le système porte, tout en gardant un débit sanguin hépatique total à peu près constant (Brooker CH., 2001).

➤ L'artère hépatique :

Provenant des branches du tronc cœliaque issu de l'aorte, il approvisionne le foie en sang oxygéné aux structures non parenchymateuses, notamment aux conduits intra hépatiques (Bachriche I., 2010).

➤ La veine porte

Fournit 75% à 80% du sang au foie qui est destiné au parenchyme hépatique (hépatocyte). Il contient 40% d'oxygène de plus que le sang qui retourne au cœur par le circuit systémique. Ce sang provient du tube digestif (riche en produit de dégradation de l'hémoglobine) (Bachriche I., 2010).

Après leur entrée dans le foie par le hile, ces deux vaisseaux se ramifient de manière répétée, leur branches terminales cheminent dans les espaces portes pour se déverser dans les sinusoides où le sang artériel se mélange avec le sang du système veineux portes les sinusoides irriguent ainsi la totalité du foie.

➤ La lymphe

La lymphe est collectée dans les lymphatiques présents dans les espaces portes. La lymphe du foie est formée dans l'espace de Disse.

Le fluide pénètre ensuite dans le tissu périportal de l'espace de Mall compris entre le tissu conjonctif portal et la lame bordante, puis dans les capillaires lymphatiques. La lymphe est ensuite drainée dans les vaisseaux lymphatiques de plus en plus gros vers les vaisseaux collecteurs qui quittent le foie au niveau du hile pour gagner le canal thoracique. La capsule du foie et le stroma contiennent de nombreux vaisseaux lymphatiques qui forment des réseaux lâches reliés aux vaisseaux lymphatiques profonds (figure 04) (Jean-Pierre B. *et al.*, 2002).

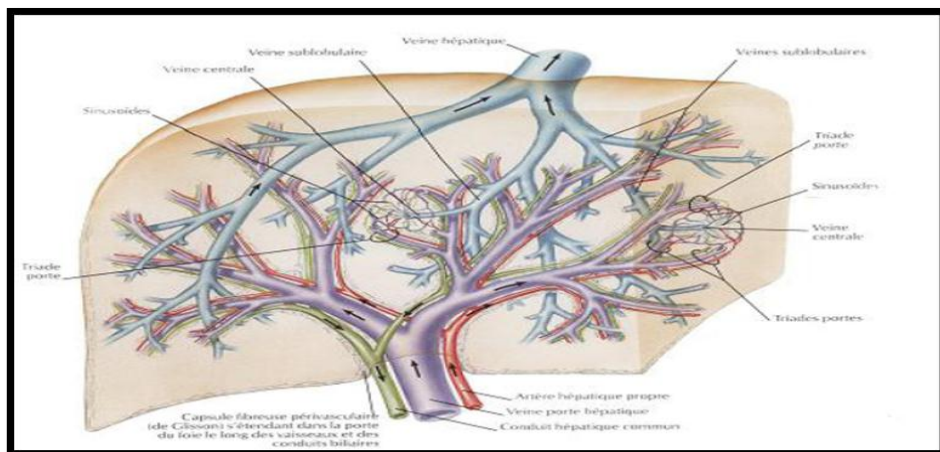


Figure 04 : système de vaisseaux et conduits intra hépatiques (Bechrache I., 2010)

➤ Innervation du foie

Le foie est innervé par les fibres parasympathiques, du pneumogastrique et les fibres sympathiques du ganglion cœliaque qui stimulent la glycogénolyse (Brooker CH., 2001).

Le nerf qui se distribue au foie est en petite quantité proportionnellement au volume de cet organe : quelques-uns dépendant du nerf vague ; mais les principaux sont fournis par le plexus solaire. Tous ces nerfs composent le plexus hépatique qui accompagne la distribution de l'artère du même nom (Xavier B., 2010).

I.1.1.4. Voies d'excrétion de la bile

La bile est sécrétée initialement par les hépatocytes dans les canalicules. La formation de cette bile canaliculaire résulte d'un transfert de fluides d'origine osmotique (Hannen G., 1996). Elle est drainée par des sillons (gouttières) creusés sur les surfaces pariétales des hépatocytes. Des gouttières appartenant à deux hépatocytes, placées en vis-à-vis, forment des canalicules borgnes d'un diamètre de 1 μ m (figure 05). Elles convergent pour former des ductiles biliaires ayant une paroi épithéliale propre. La bile va se trouver stockée par la vésicule biliaire (Defforge, 2007), qui servent à concentrer la bile, qui est produite sous une forme diluée par le foie, et à sécréter cette bile dans les canaux cystiques pour la déverser dans le duodénum, où sa fonction sera d'aider à la digestion (Anonyme, 2007).

La bile résulte à la fois de processus de sécrétion et d'excrétion. Les produits de sécrétion sont les phospholipides, immunoglobulines A, acides biliaires et les produits d'excrétion sont le cholestérol, les pigments biliaires, les métabolites des xénobiotiques. Les fonctions d'excrétion sont assurées par des transporteurs membranaires (MDR (Multi-drugresistance), MRP (multi-drurésistanceprotein)...) situés sur les membranes canaliculaires (Defforge, 2007).

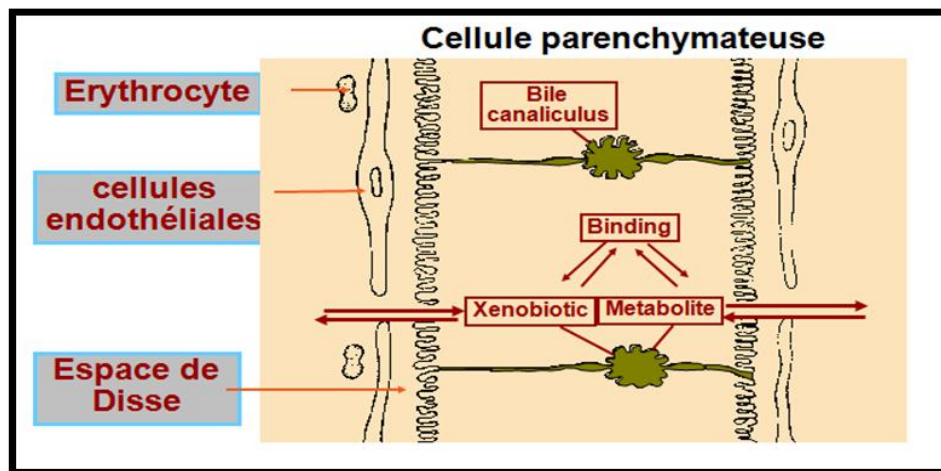


Figure 05 : formation de la bile par les hépatocytes (Toutain P-L., 2007)

I.1.2. Histologie du foie

Sur le plan histologique, le foie est constitué d'unités fonctionnelles appelées lobules (Lamers W.H. *et al.*, 1997). L'unité fonctionnelle d'un organe donné peut être définie comme étant la plus petite structure distincte se suffisant à elle-même et qui peut de façon indépendante réaliser toutes les fonctions connues de cet organe (Saxena R. *et al.*, 1999).

I.1.2.1. Le lobule hépatique

Le foie est constitué de cellules hépatiques épithéliales nommés hépatocytes (environ 60% des cellules) et de cellules du système réticuloendothélial : les cellules de Küppfer (environ 40% des cellules) (Defforge, 2007). Les cellules hépatiques sont groupées en lobules (Kolb E., 1975).

Le lobule hépatique est l'unité fonctionnelle du foie. Il se présente comme un livre dont les «pages» seraient formées par des lames d'hépatocytes orientées de façon radiale et dont le «dos» correspondrait à la veine hépatique centrolobulaire qui forme l'axe central du lobule.

A la périphérie des lobules se trouvent des formations étoilées nommées espaces portes.

Ils sont occupés par des vaisseaux issus de la veine porte et de l'artère hépatique ainsi que par les canaux biliaires (figure 06) (Defforge, 2007).

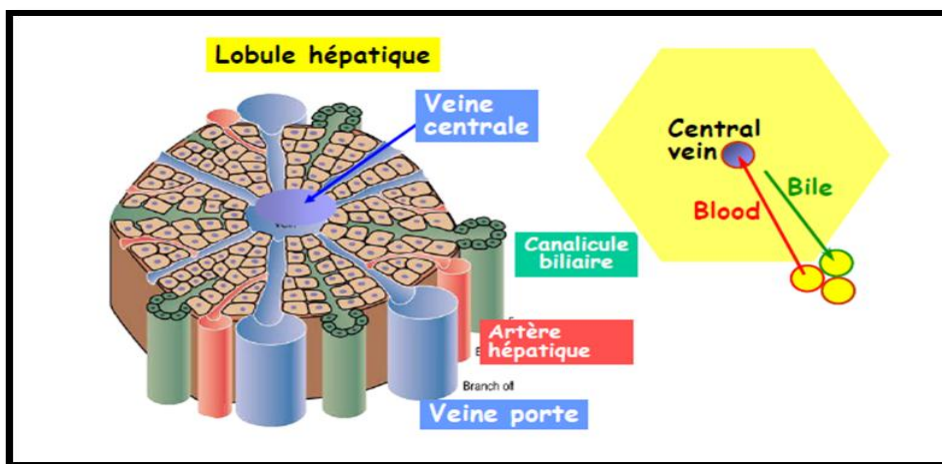


Figure 06 : Structure du lobule hépatique (Toutain P-L., 2007)

I.1.2.2. Différents types cellulaires

Les différents types cellulaires présent dans le foie (tableau 01) sont très organisés d'un point de vue architectural et coopèrent pour assurer les différentes fonctions (Guyton C., 1995), métaboliques et excrétrices de cet organe (Kmiec Z., 2001).

Tableau 01 : Abondances des différents types cellulaires hépatiques

Type cellulaire	Nombre(%)	Volume(%)
Hépatocytes	60-65	78
Cellules endothéliales	12-20	2.8
Cellules de kuppfer	8-12	2.1
Cellules de Ito	3-8	1.4
Pitcell	<2	-

(Bechrache I., 2010)

I.1.2.2.1. Cellules parenchymateuses ou hépatocytes

Ces cellules sont de loin le type cellulaire le plus abondant dans le foie (environ 60%) et sont le site majeur du métabolisme intermédiaire et du métabolisme des xénobiotiques ainsi que de stockage. De taille et de forme hétérogène (Pascale D. et Lysiane R., 2000). De 20 à 30 µm de forme polyédrique à six ou huit faces bien nettement limitées par une fine membrane assez rectiligne (Carol J. *et al.*, 1975), les hépatocytes présentent du point de vue ultra structural d'une part une face vasculaire faisant face aux sinusoides et assurant ainsi les échanges avec la circulation sanguine et d'autre part une face biliaire, apicale, qui contribue à la formation du canalicule biliaire structure dépourvue de paroi propre puisque formée de l'accolement des membranes de plusieurs hépatocytes contigus (Pascale D. et Lysiane R., 2000 ; Gerhardt M. *et al.*, 1988).

I.1.2.2.2. Cellules endothéliales

Ces cellules impliquées dans la modulation de la prolifération hépatocytaire bordent les sinusoides et présentent la particularité d'être fenestrées et dépourvues de membrane basale, ce qui favorise les échanges entre les hépatocytes sous-jacents à la barrière endothéliale et les hépatocytes. Elles sont caractérisées par:

- a) des prolongements très fins, étendus sur une très grande surface (environ 15 % de toutes les membranes plasmiques du foie) ;
- b) des fenestrations d'un diamètre permettant le passage des molécules de petit diamètre ;
- c) de nombreuses vésicules de pinocytose, témoin d'une intense activité d'endocytose (Malik R. *et al.*, 2002).

Les cellules endothéliales expriment le récepteur scavenger, le fragment Fc des IgG, et la molécule CD4. Lorsque les sinusoides sont capillarités, les cellules endothéliales leurs fenestrations, leur phénotype devient celui d'un endothélium de type vasculaire : expression du facteur VIII, de la lectine Ulexeurpaus et de la molécule CD34 (Jean-Pierre B. *et al.*, 2002).

La cellule endothéliale limite la sinusoides et empêche le sang de s'immiscer dans l'espace de Disse tout en autorisant, par son système de pores, les échanges entre le plasma et l'hépatocyte (Deugnier Y., 2005).

I.1.2.2.3. Cellules de Küppfer

Il s'agit d'un macrophage résident qui situé à l'intérieur de la sinusoides, a pour fonctions d'« épurer » le sang sinusoidal des impuretés non arrêtées par la barrière intestinale (endotoxines bactériennes, particules minérales ou virales...) (Deugnier I., 2005).

Amarreées sur une surface plus ou moins grande à la barrière endothéliale (Jean-Pierre B. *et al.*, 2002), localisées dans la lumière des sinusoides, ces cellules sont en contact, grâce à leurs

prolongements, des cellules endothéliales et des hépatocytes. Ce sont des cellules littorales de type macrophage hépatique qui va intervenir lors des réactions immunitaires (Losser M.R. et Payen D., 1996), et au cours des processus de sécrétion de cytokines (Malik R. *et al.*, 2002), des enzymes lysomiales et génèrent des espèces activées de l'O₂, de facteurs de croissance, et d'inhibiteurs de la réplication (Malik R. *et al.*, 2002).

I.1.2.2.4. Cellules étoilées (ou de Ito)

Ces cellules, appelées antérieurement cellules péri-sinusoïdales ou cellules de Ito, peuvent être identifiées par :

- a) leur corps cellulaire, souvent situé dans un récessus interhépatocytaire, contenant des lipides, en majorité de la vitamine A (mais 20% de ces cellules ne contiennent pas de lipides) ;
- b) leurs longs et fins prolongements cytoplasmiques, entourant les prolongements endothéliaux ;
- c) leurs petits spicules en contact avec les microvillosités hépatocytaires. Cette cellule, qui appartient à la famille des myofibroblastes, peut être identifiée en immunohistochimie par la présence de désamine dans le foie de rat, mais cette protéine n'est pas exprimée (ou seulement très faiblement) chez l'homme (Jean-Pierre B. *et al.*, 2002).

Il n'y a pas de membrane basale autour des cellules étoilées du foie. On compte environ 5 à 20 cellules étoilées du foie pour 100 hépatocytes. Ces cellules stockent la vitamine A, 80% de vit A ; différents constituants de la matrice extracellulaire sont synthétisés par ces cellules.

Cette dernière fonction augmente lorsque ces cellules sont activées et transformées en cellules positives pour l'actine musculaire lisse de type a. Elles jouent aussi un rôle majeur dans le développement de fibroses hépatiques et sont généralement impliquées dans la régulation de la croissance hépatique (remaniement de la matrice extracellulaire, synthèse de facteurs de croissance, et production de cytokines) (Jean-Pierre B. *et al.*, 2002).

I.1.2.2.5. Cellules «Natural killer» (ou pitcell)

Représentent environ un tiers des lymphocytes intra hépatiques, visibles dans la lumière des capillaires sinusoïdaux. Ils interviennent au cours de mécanisme de défense immunitaire (Malik R. *et al.*, 2002).

I.1.2.2.6. Les fibroblastes

Cellule fusiforme ou dendritique, est le modèle même de cellule "intrinsèque", présente dans le conjonctif lâche de tous les organes. Il possède des récepteurs spécifiques pour de nombreuses substances; hormones, cytokines et facteurs de croissance etc... ce qui explique sa très grande réactivité et ses multiples propriétés (Badlet P., 2007).

Les fibroblastes ne sont pas des cellules spécialisées du foie ; ils possèdent un rôle structural et architectural très important avec tous les composants de la matrice extra cellulaire, intervenant également dans le remodelage et la plasticité du foie en tant qu'organe (Malik R. *et al.*, 2002).

Le fibroblaste participe à l'organisation de la matrice extra cellulaire, par l'intermédiaire de glycoprotéines comme les fibronectines ou les laminines. Il peut se mobiliser sous l'action de substances chimiotactiques (TGF β , PDGF, lymphokines, peptides collagéniques, élastine...) et son pouvoir prolifératif élevé est à la base des phénomènes de réparation. Enfin, le fibroblaste est une cellule sécrétoire, qui élabore les macromolécules de structure, en particulier les collagènes. Le fibroblaste activé prend le nom de **myofibroblaste** (Badlet P., 2007).

I.2.Rappels Physiologiques Du Foie

I.2.1.Principales fonctions hépatiques

Le foie est l'organe le plus volumineux du métabolisme, il produit la bile, qui est stockée dans la vésicule biliaire et de là, au besoin (digestion) amenée au duodénum. Il est à l'origine d'un éventail d'activités métaboliques : transformation et détoxification des glucides, protides, lipides, régulation, synthèse et stockage des nutriments. Les fonctions biochimiques sont principalement assurées par des cellules épithéliales, les hépatocytes :

I.2.1.1.La formation de la bile et son excrétion

La bile, sécrétion exocrine du foie ; est produite par les hépatocytes de la manière continue. Les plus fines ramifications de l'arbre biliaire sont représentées par les canalicules biliaires. Ceux-ci sont des espaces limités par la membrane plasmique de deux hépatocytes contigus (Hannen G., 1996)

Son rôle principal est de favoriser l'absorption des graisses grâce aux sels biliaires. La bile est de couleur jaune (bile hépatique) ou vert olive (bile vésiculaire). Elle est formée d'eau et d'un mélange faiblement alcalin de cholestérol, de lécithine, de sels inorganiques, de sels et de pigments biliaires. Les sels biliaires sont des sels organiques composés d'acides biliaires élaborés par le foie à partir du cholestérol et conjugués à des acides aminés complexés avec du sodium (Eckert R. *et al.*, 1999).

La bile est sécrétée en continu par le foie, puis éventuellement stockée dans la vésicule biliaire qui la concentre ce qui explique une composition différente pour la bile hépatique et la bile vésiculaire (Defforge, 2007)

I.2.1.2.Métabolismes hépatiques

Le foie participe au métabolisme de presque toutes les catégories de molécules. Les fonctions du foie sont en premier lieu de lutter contre les variations des concentrations de ces substances dans le plasma de façon à assurer un approvisionnement constant des tissus périphériques (homéostasie) (Bell A.W., 1981).

I.2.1.2.1. Métabolisme des sucres

Le foie prélève dans le plasma le glucose et les autres monosaccharides. Le glucose est ensuite stocké sous forme d'un autre polysaccharide, le glycogène, ou transformé en acides gras. Lors d'une baisse de la concentration sanguine de glucose, le foie excrète du glucose grâce à la dégradation des réserves de glycogène. Si celles-ci sont épuisées, le glucose peut aussi être formé via la néoglucogenèse à partir de lactate, de glycérol ou du squelette carboné des acides aminés (Koolman J. et Rohm K., 2004)

I.2.1.2.2. Métabolisme des lipides

Le foie joue un rôle capital dans le métabolisme des lipides. Il est capable de synthétiser, de sécréter dans la bile et dans le plasma et de dégrader une grande quantité de graisses. Il n'est donc pas surprenant d'observer dans la plupart des hépatopathies des modifications quantitatives et qualitatives des lipides plasmatiques (Carol J. *et al.*, 1975)

Les acides gras sont synthétisés par le foie à partir d'unités acétates, puis peuvent être incorporés dans des triglycérides et des phospholipides qui seront déversés dans le sang sous forme de lipoprotéines. La capacité du foie à transformer les acides gras en corps cétoniques et à libérer ces derniers de nouveau, joue un rôle particulièrement important (Koolman J. et Rohm K., 2004).

Le foie est capable comme les autres organes de synthétiser du cholestérol et de le transporter jusqu'à d'autres tissus sous forme de lipoprotéines. Le cholestérol excédentaire est transformé en acides biliaires et excrété avec la bile (Koolman J. et Rohm K., 2004). Le foie métabolise principalement les acides gras longs liés à la fraction albumine (Bell A.W., 1981)

I.2.1.2.3. Métabolisme des acides aminés et des protéines

Le foie assure une importante synthèse des protéines plasmatique et les facteurs de la coagulation du sang, métabolise les neuf acides aminés essentiels et désamination et la production d'urée à partir de l'ammoniaque circulant.

Le foie contrôle le niveau d'acides aminés dans le plasma. Il dégrade ainsi les acides aminés en excès, dont l'azote est transformé en urée et excrété par le rein. Le squelette carboné des acides aminés aboutit au métabolisme intermédiaire et sert à la synthèse du

glucose ou à la fourniture d'énergie. Par ailleurs, la majeure partie des protéines plasmatiques sont synthétisées et dégradées dans le foie (Koolman J. et Rohm K., 2004).

Les acides aminés peuvent avoir une origine digestive ou provenir de la mobilisation des protéines corporelles.

La protéolyse musculaire se traduit par la libération de certains acides aminés ou aboutit à la production d'alanine et de glutamine. L'alanine peut être utilisée directement par le foie (Heitmann R.N. et Bergman E.N., 1980).

I.2.1.2.4. Biotransformation

Le foie est doté d'un système enzymatique très riche. Il détoxique les substances nocives qui arrivent de la circulation splanchnique et les empêche de passer dans la circulation générale. Cela rend le foie particulièrement vulnérable aux lésions d'origine médicamenteuse.

Le foie convertit certains composés lipophiles en agents plus hydrophiles pour en faciliter l'excrétion dans l'urine ou la bile. Il en métabolise d'autres en agents moins actifs (Hilsden R.J. et Shaffer E.A., 2006).

Les hormones stéroïdes, la bilirubine, ainsi que les médicaments, l'éthanol et d'autres xénobiotiques sont captés par le foie, inactivés au cours de réaction de transformation et transformés en métabolites plus polaires (Koolman J. et Rohm K., 2004).

I.2.1.2.5. Stockage

Le foie met en réserve pour l'organisme non seulement des substances énergétiques et des monomères, mais également des éléments minéraux. Des oligoéléments et des vitamines, ainsi que le fer au sein d'une structure protéique multimérique appelée la ferritine. (Bachriche I., 2010), le rétinol et les vitamines A, D et K, L'acide folique et la vitamine B12 (Koolman J. et Rohm K., 2004).

PREMIERE PARTIE : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre II : La bilirubine

II .1. LA BILIRUBINE

II.1.1. Définition de la bilirubine

C'est un pigment biliaire jaune rougeâtre issu de la dégradation de l'hémoglobine du sang (Hunter A., 2006). La bilirubine peu hydrosoluble, est liée à l'albumine du sang et véhiculée jusqu'au foie, où elle est, pour l'essentiel, conjuguée avec du glucuronate, le conjugué hépatique est sécrété dans le duodénum via les canalicules biliaires, une petite quantité reste dans le sang et est sécrété par le rein (bilirubine dite directe). Les composés passant dans l'intestin sont oxydés par voie bactérienne en urobiline et stercobiline qui donnent aux fèces leur couleur marron caractéristique. Lors de lésion hépatique, des quantités anormalement élevées de bilirubine passent dans le sang et teintent les urines (Gilles R. *et al.*, 2006).

D'un point de vue physicochimique, c'est une molécule quasi-insoluble en milieu aqueux, neutre ou acide. Elle est plus soluble en milieu alcalin, facilement oxydable, notamment par les radiations lumineuses, très colorée en jaune, et donc d'une forte réactivité vis à vis de diazoréactifs (tableau 02). Ces caractères expliquent la plupart des propriétés et contraintes liées à sa détermination (Tiribelli C. et Ostrow D., 1989).

Arrivée au niveau intestinal, la bilirubine est déconjuguée et réduite (Corongiu B. et Roth M., 1990), par des bactéries de la flore intestinale en deux molécules chromogènes de structure voisine, l'urobilinogène et le stercobilinogène. Secondairement, celles-ci sont transformées en urobiline et stercobiline, pigments brun verdâtre éliminés dans les fèces (Leblanc B., 1979). Une partie de la bilirubine non conjuguée peut être réabsorbée par la muqueuse intestinale (Odievre M., 1986).

Enfin, un petit pourcentage d'urobiline (5 à 15%) est absorbé par la muqueuse intestinale et gagne le sang circulant pour être filtré par le rein et transformé en urobiline dans l'urine (Leblanc B., 1979).

Tableau 2 : Caractères généraux de la bilirubine

Denomination	Localisation	Solubilité	Métabolisme	Forme circulante
BL BNC B indirecte	Pré hépatique	Hydrophobe, insoluble dans l'eau, soluble dans les lipides	Subit la glycuco conjugaison hépatique	Liée au sérum albumine, présence normale dans le plasma
BC B directe	Post hépatique	Soluble dans l'eau, insoluble dans les lipides	Excrétion normalement dans la bile, subit le cycle hépatique	Absente normalement dans le plasma

(Schlumpf A. et Maris E., 2007)

Légendes :

BL : bilirubine libre, dite aussi **BNC** : bilirubine non conjuguée, ou **B indirecte** : bilirubine indirecte.

BC : bilirubine conjuguée, dite aussi **B directe** : bilirubine directe.

II.1.2. Production de la bilirubine

Avant d'exposer les différents mécanismes pathologiques aboutissant à l'établissement du syndrome ictérique, il est nécessaire d'envisager le métabolisme normal de l'hémoglobine et de ses dérivés.

II.1.2.1. Métabolisme de l'hémoglobine et de ses dérivés

L'hémoglobine, est une hétéroprotéine du groupe du métallos porphyrines localisée dans les hématies où elle se trouve à l'état dissout et sous une concentration maximale. Les hématies, sont des cellules sanguines anucléées, qui grâce à l'hémoglobine qu'elles contiennent, assurent les échanges respiratoires entre le sang et les tissus (Leblanc B., 1979). Elles se présentent comme une sorte de stroma composé de protéines et de lipides auxquels l'hémoglobine est intimement liée (Derache R., 1971).

II.1.2.1.1. L'hématie

La production des hématies ou érythropoïèse se fait de manière continue tout au long de la vie dans la moelle osseuse hématopoïétique. C'est ainsi que les cellules souches de la moelle osseuse se multiplient et s'engagent ensuite vers une différenciation qui associe des processus de division et de maturation. C'est uniquement au cours de cette différenciation que s'effectue la synthèse de l'hémoglobine (Odievre M., 1986).

La stabilité morphologique et numérique des hématies, est la conséquence de l'équilibre entre l'érythropoïèse et la lyse des hématies ou hémolyse. Et ce n'est qu'au moment de l'hémolyse que l'hémoglobine, qui ne subit aucun remaniement métabolique durant la vie de l'érythrocyte est dégradée (Leblanc B., 1979).

L'hémolyse est caractérisée par l'éclatement des globules rouges et la diffusion de l'hémoglobine dans le milieu extérieur (Derache R., 1971). Physiologiquement l'hémolyse est extravasculaire. Elle se déroule en dehors des vaisseaux sanguins, dans les organes dits érythrolytiques qui sont par ordre d'importance décroissante, la moelle osseuse, la rate et le foie (Leblanc B., 1979).

Les hématies sont des cellules dont les constituants membranaires ne sont pas renouvelés du fait de l'absence de noyau. Les conséquences en sont une plus grande fragilité de l'hématie âgée ainsi qu'une plasticité cellulaire amoindrie. Les hématies âgées ne peuvent pas se déformer suffisamment pour s'insinuer dans la trame constituée par les cellules réticulaires et les cellules macrophagiques des organes érythrolytiques, dont les orifices sont d'un diamètre inférieur à celui d'une hématie (Odievre M., 1986).

De plus, les globules rouges subissent des conditions métaboliques difficiles : un pH abaissé par accumulation de lactate et une oxygénation réduite. Ces circonstances aboutissent à la mort des hématies et des cellules macrophagiques mononuclées (Leblanc B., 1979).

La dégradation de l'hémoglobine proprement dite, s'effectue dans le cytoplasme de ces macrophages (Leblanc B., 1979) ; principalement dans la rate jusqu'au stade bilirubine (Henry Weil J., 2005).

Biochimiquement, l'hémoglobine est formée d'une partie protéique (la globine), constituée de quatre chaînes polypeptidiques, liée chacune à un groupement prosthétique ou hème. Chaque hème est constitué par un noyau tétra pyrrolique comprenant un atome de fer à l'état hexa valent. La globine est dégradée en acides aminés, une partie de celle-ci formant avec le fer qui s'est détaché de l'hème une ferroprotéine (l'hémosidérine) qui se transforme secondairement en ferritine (Mouriquand CL., 1974).

La bilirubine provient de la dégradation du noyau tétra pyrrolique. Celui-ci est ouvert par une enzyme microsomiale en même temps que le fer s'en détache, il constitue alors un pigment verdâtre (la biliverdine), qui est ensuite réduit pour donner la bilirubine de couleur jaune rougeâtre (Leblanc B., 1979).

La bilirubine libre transportée par le plasma parvient jusqu'au foie, où elle est alors éliminée après transformation dans les voies biliaires : c'est le temps hépatique qui constitue le temps essentiel du métabolisme des pigments biliaires (Mouriquand CL., 1974).

La bilirubine liée de manière réversible au sérum albumine est captée par une protéine de transport membranaire et déversée dans le cytoplasme (Figure 07), elle est liée alors à une protéine cytoplasmique, la ligandine qui semble jouer un double rôle essentiel (Berk P.D et Javitt N.B., 1978 ; Forker E.L., 1977 ; Schmid R., 1978).

- ✚ Un rôle de protection de l'hépatocyte vis-à-vis de l'action toxique de la bilirubine, en l'excluant des sites cellulaires vulnérables,
- ✚ La facilitation de l'action de l'enzyme de conjugaison la glycuronyl transférase située dans le réticulum endoplasmique lisse de l'hépatocyte, la conjugaison a pour effet de rendre la bilirubine hydrosoluble. Chez les bovins la bilirubine conjuguée est mono conjuguée alors que chez l'homme elle est surtout di conjuguée (Fevery J. *et al.*, 1977).

Enfin, sécrétion dans les canalicules biliaires : la bilirubine conjuguée est alors devenue un pigment biliaire qui sera déversé dans l'intestin grêle comme tout les éléments de la bile (Farge F. et Valdiguié P., 2000), mais dans l'hépatocyte, une fraction de la bilirubine peut également provenir de la dégradation d'hémoprotéines telles que les cytochromes de la chaîne respiratoire. A l'état normal, ce métabolisme est responsable de la formation de 10 % de l'ensemble de la bilirubine et chez l'homme une perturbation de ce catabolisme entraînant une hyper bilirubinémie a été décrite plusieurs fois (Berk P.D. et Javitt N.B, 1978).

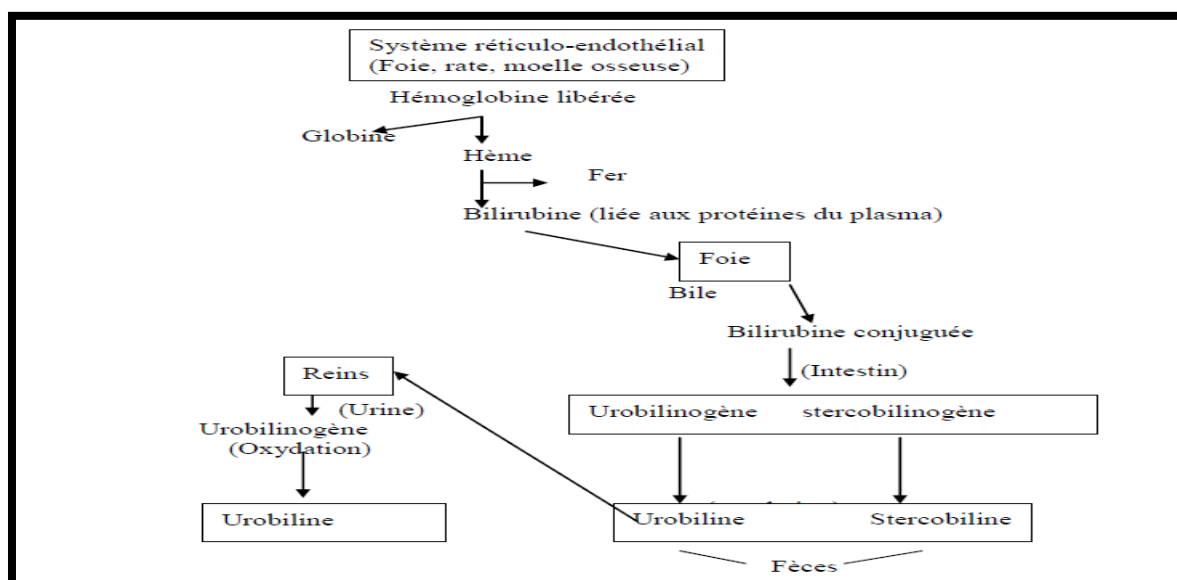


Figure 07 : catabolisme de l'hémoglobine (Cantarow A. et Trumper M., 1962)

II.1.3. Structure de la bilirubine

La structure de la bilirubine est illustrée dans la (figure 08).

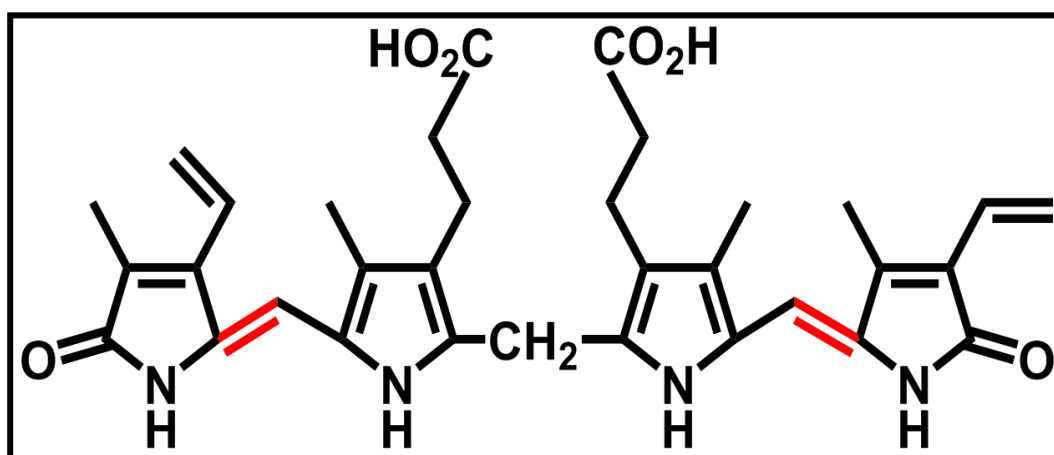


Figure 08 : la structure de la bilirubine (Schmid R., 1978)

II.1.4. Formation de la bilirubine

L'hémoglobine (Hb) est dégradée principalement dans la rate jusqu'au stade bilirubine, est ensuite transportée dans le foie où elle est conjuguée avec l'acide glucuronique avant d'être éliminée par la voie biliaire jusqu'à l'intestin (Weil JH., 1998).

Lorsque l'élimination de la bile est empêchée par un obstacle (un calcul par exemple), les constituants de la bile refluent dans le sang, en particulier le glucuronocojugué de la bilirubine, qui peut alors passer dans les urines.

Mais lorsque la bile se déverse normalement dans l'intestin, c'est là qu'aboutit la bilirubine qui subit alors, sous l'influence des bactéries intestinales et de leur enzyme, une nouvelle série de transformations (Weil JH., 1998).

II.1.5. Propriétés physico-chimique de la bilirubine

La bilirubine conjuguée est hydrosoluble, elle est dosée directement grâce à la diazo-réaction, d'où son nom de **bilirubine directe (BD)**, elle dépend de l'activité d'une enzyme (glucoronyl-transférase) et de l'excrétion biliaire. Elle est normalement absente dans le plasma, mais elle peut être éventuellement éliminée par les urines, car elle est filtrée par le glomérule (Maline S.A., 1980).

La bilirubine libre est liposoluble, la diazo réaction se produit de manière indirecte après adjonction d'alcool méthylique, d'où le nom **bilirubine indirecte** (Maline S.A., 1980).

II.1.6. Métabolisme de la bilirubine

Le métabolisme de la bilirubine se déroule :

- un transport plasmatique ;
- un transport hépatique ;
- un temps hépatique ;
- une dégradation de la bilirubine dans l'intestin (Farge F. et Valdiguié P., 2000).

II.1.6.1. Transport plasmatique

II.1.6.1.1. Dans le système réticulo-endothélial

L'hème provient de la dégradation des globules rouges (80 %), mais aussi des cytochromes (20 %). Elle est ensuite transformée en biliverdine grâce à l'hème oxygénase (microsomale), puis en bilirubine grâce à la biliverdine réductase (cytosolique) (Defawe G., 1999 ; Mennecier D., 2006), ensuite la bilirubine est déversée dans le secteur vasculaire (Defawe G., 1999).

II.1.6.1.2. Dans le sang

La bilirubine est déversée par les macrophages dans le sang circulant. La molécule de ce pigment jaune rougeâtre qui apparaît dans le sang de la veine splénique est la bilirubine libre, non conjuguée, insoluble dans l'eau et donc prise en charge par le transporteur non spécifique du plasma le sérum albumine (Farge F. et Valdiguié P., 2000).

II.1.6.2. Transport Hépatique

II.1.6.2.1. Captation hépatique

Le mécanisme de captation de la bilirubine par le foie est le rôle des protéines de liaison intracellulaire : les protéines y et z. Si la protéine Z est déjà présentée au cours de la vie fœtal,

la protéine Y n'apparaît qu'après la naissance et c'est elle qui a plus d'affinité pour la bilirubine (Gerauet P. *et al.*, 1979).

II.1.6.2.2. Conjugaison

La bilirubine est une substance non polaire et insoluble, subit dans le réticulum endoplasmique lisse d'être excrétée.

La conjugaison de l'une ou de ses deux chaînes latérales de l'acide propénoïque à des sucres, qui est assurée grâce à une ou plusieurs dénommées **transférases** (UDP Uridine diphosphate glucuronyl transférase qui grâce à elle, la bilirubine est conjuguée à l'acide glucoronique).

Cette réaction provoque la formation de la bilirubine conjuguée qui peut être excrétée dans la bile à l'état normal et dans les urines si elle accumulée dans le plasma (Molinaire A., 1964).

- **Glucuro-Conjugaison :** le foie contient au moins deux iso formes de glucuronyl transférase, toutes les deux agissent sur la bilirubine, ces enzymes sont localisées principalement dans le réticulum endoplasmique lisse (REL) et elles utilisent l'acide UDP-glucoronique comme donneur de groupement glycoronyle (Robert K. *et al.*, 1996).
- **Conjugaison extra-hépatique :** La localisation de la bilirubine UDP glucuronyl-transférase n'est exclusivement hépatique. Cette enzyme est aussi rencontrée dans la peau, le cortex rénal et la muqueuse intestinale.

Dans les conditions physiologiques normales la conjugaison extra hépatique de la bilirubine est considérée comme minime voire nulle. Son rôle lors d'un ictère accompagné d'une insuffisance d'une insuffisance hépatocellulaire semble probable (Gerauet P. *et al.*, 1979).

II.1.6.3. Temps hépatique

La bilirubine libre transportée par le plasma parvient jusqu'au foie, où elle est alors éliminée après transformation dans les voies biliaires : c'est le temps hépatique qui constitue le temps essentiel du métabolisme des pigments biliaires (Mouriquand CL., 1974).

La bilirubine liée de manière réversible au sérum albumine est captée par une protéine de transport membranaire et déversée dans le cytoplasme (Figure 09), elle est liée alors à une protéine cytoplasmique, la ligandine qui semble jouer un double rôle essentiel (Berk P.D. et Javitt N.B., 1978 ; Forker E.L., 1977 ; Schmid R., 1978).

- Un rôle de protection de l'hépatocyte vis-à-vis de l'action toxique de la bilirubine, en l'excluant des sites cellulaires vulnérables,

- La facilitation de l'action de l'enzyme de conjugaison la glycuronyl transférase située dans le réticulum endoplasmique lisse de l'hépatocyte.

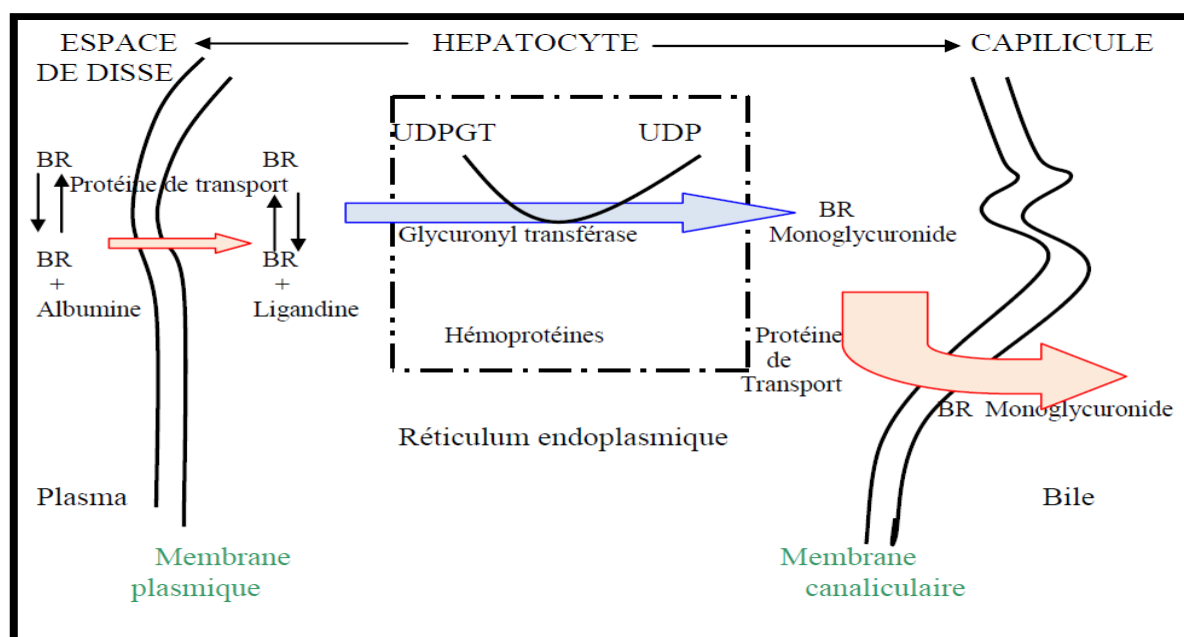


Figure 09: Métabolisme hépatique de la bilirubine (Schmid R., 1978)

Légendes :

BR : bilirubine.

UDPGT : Urine Di Phosphate Glucuronyl Tansférase

UDP : Urine Di Phosphate

Enfin, sécrétion dans les canalicules biliaires : la bilirubine conjuguée est alors devenue un pigment biliaire qui sera déversé dans l'intestin grêle comme tout les éléments de la bile (Farge F. et Valdiguié P., 2000), mais dans l'hépatocyte, une fraction de la bilirubine peut également provenir de la dégradation d'hémoprotéines telles que les cytochromes de la chaîne respiratoire. A l'état normal, ce métabolisme est responsable de la formation de 10 % de l'ensemble de la bilirubine chez l'homme une perturbation de ce catabolisme entraînant une hyper bilirubinémie a été décrite plusieurs fois (Berk P.D. et Javitt N.B., 1978).

II.1.6.4.Dégradation de la bilirubine

II.1.6.4.1.Dans l'intestin

Arrivée au niveau intestinal, la bilirubine est déconjugée et réduite (Corongiu B. et Roth M., 1990), par des bactéries de la flore intestinale en deux molécules chromogènes de structure voisine, l'urobilinogène et le stercobilinogène. Secondairement, celles-ci sont transformées en urobiline et stercobiline, pigments brun verdâtre éliminés dans les fèces

(Leblanc B., 1979). Une partie de la bilirubine non conjuguée peut être réabsorbée par la muqueuse intestinale (Odievre M., 1986).

II.1.6.4.2.Excrétion biliaire

La bilirubine conjuguée est un anion organique choléophile c'est-à-dire excrété à forte concentration dans la bile, la conjugaison rend la bilirubine polaire et hydrosoluble elle préfère être excréter dans la bile.

La sécrétion de la bilirubine conjuguée la bile s'effectue par un mécanisme de transport, actif qui est probablement l'étape limitante tout le métabolisme hépatique de bilirubine. Le transport hépatique de bilirubine conjuguée dans la bile est inductible par les médicaments qui sont capables d'induire la conjugaison de la bilirubine. Ainsi, les systèmes de conjugaison et d'excrétion de la bilirubine agissent comme unité fonctionnelle coordonnée. Dans les conditions physiologique presque toute la bilirubine sécrétée dans la bile est sous formes conjuguée (Robert K. *et al.*., 1996).

II.1.7.Les facteurs affectant le métabolisme de la bilirubine

D'après Maline S.A.,1980 la bilirubine non liée à l'albumine représente un risque neurologique, son taux dans la circulation dépend de nombreux facteurs.

- Hypo albuminémie : le taux d'albumine chez le nouveau-né est d'environ 35g/l, 50% des sites de fixation de l'albumine peuvent être occupés par d'autres molécules le prématuré présente par ailleurs une relative hypo-albuminémie qui réduit la possibilité de fixation.
- Déficit transitoire de la glucuro-conjugaison,
- Déficit transitoire en protéines Y et Z (5 à 20% de taux adultes à la naissance),
- Rôle de l'hémolyse : diminution de la durée de vie des érythrocytes du nouveau-né (50 jours) et le volume globulaire important à cet âge.
- Hypothermie augmentation du taux d'acides gras libres,
- Acide gras libre (AGL) : interviennent par compétition au niveau de liaison albumine-bilirubine,
- Hypoglycémie : le glucose est nécessaire pour l'activité glucoronyl-transférase une diminution d'apport en glucose s'accompagne d'une diminution des possibilités de conjugaison,
- Drogues : caféine et novobiocine entrent en compétition avec la bilirubine,
- Réabsorption digestive de la bilirubine (cycle entéro-hépatique) .

II.1.8. Les variation du taux de la bilirubine**II.1.8.1. Hyper bilirubinémies conjuguées**

L'hyper bilirubinémie conjuguée se signale par la présence de bilirubine dans les urines, qui sont foncées (la bilirubine conjuguée, à la différence de la non conjuguée, est hydrosoluble ; elle peut donc passer dans les urines) (Defawe G., 1999) En revanche les selles sont décolorées faute de bilirubine dans l'intestin (Berk P.D. et Javitt N.B., 1978).

L'hyper bilirubinémie conjuguée est due a une chole stase. On entend par chole stase tout obstacle à l'écoulement biliaire de l'hépatocyte a l'ampoule de Vater. Une chole stase se reconnait à l'élévation concomitante des gamma-glutamyl transpeptidases (GT) et de la bilirubine (Anonyme, 1984).

Elle peut être confirmée par le dosage de la 5'-nucleotidase. Une chole stase peut être extra hépatique ou intra hépatique. La distinction est faite a l'échographie selon que les voies biliaires sont dilatées (chole stase extra hépatique) ou non (chole stase intra hépatique) (Defawe G., 1999).

II.1.8.1.1.Cholestase intra hépatique

La chole stase intra hépatique est liée a l'inflammation hépatique, a une hépatite – médicamenteuse principalement, mais aussi virale ou alcoolique –, ou encore a une cirrhose biliaire primitive (CBP) qui est une cholangite chronique auto-immune de la femme. Dans les chole stases intra hépatiques, les transaminases sont élevées (Doumas B.T. *et al.*, 1985).

Le taux de prothrombine (TP) est plus ou moins abaisse selon la gravite de l'insuffisance hépatique. Les examens de laboratoires (sérologie des hépatites par exemple) déterminent la cause de la jaunisse (Fetcher A., 1983).

II.1.8.1.2.Chole stase extra hépatique

La cholestase est dite extra hépatique lorsque les voies biliaires sont obturées par une lithiasie ou comprimées par une tumeur (Berk P.D. et javitt N.B., 1978). Dans ces ictères, le foie est gros. Les phosphatases alcalines sont proportionnellement plus élevées que les transaminases. Le taux de prothrombine, abaisse, est corrige par la vitamine K. L'imagerie détermine la cause de la jaunisse (Klaus H., 1958).

II.1.8.2.Hyper bilirubinémies non conjuguée

Une hyper bilirubinémie est dite non conjuguée lorsqu'elle est constituée à 80 % ou plus de bilirubine libre « indirecte ». L'ictère est habituellement discret. L'excrétion biliaire intestinale de la bilirubine est augmentée, ce qui colore les selles, qui sont foncées (Gerhardt M. *et al.*, 1988).

L'hyper bilirubinémie non conjuguée est généralement due a une hémolyse, parfois a un défaut de glucuronoconjugaison (Fevery J. *et al.*, 1977).

II.1.8.2.1.Déficit en glucuronoconjugaison

Un déficit en glucuronoconjugaison fréquent et tout à fait bénin est la maladie de Gilbert (cholémie familiale). Cette affection a transmission autosomique dominante se traduit par un ictère familial chronique, modère, isole, facile à reconnaître (Myara A. et Trivin F., 1994). La bilirubinémie (qui doit être dosée après un jeûne prolongé) ne dépasse pas 50 mg/L (85 mmol/L) (Odievre M., 1986).

II.1.8.2.2.Hémolyse

En dehors de ce cas l'hyper bilirubinémie indirecte est due a une hémolyse (anémie hémolytique).L'ictère hémolytique est habituellement discret. La bilirubine dépasse rarement 100 μ mol/L. Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont normales (Perry B. *et al.*, 1986). L'anémie est régénérative. L'haptoglobine est abaissée, les lactates déshydrogénases (LDH) augmentées. Toutes les hémolyses augmentent la bilirubine :

- anémies hémolytiques corpusculaires (Minkowski-Chauffard, déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD),
- anémies hémolytiques toxiques, médicamenteuses, parasitaires, immunologiques (transfusions, grossesse),
- anémies hémolytiques auto-immunes (Lott J. et Doumas B., 1993).

Chez le nouveau-né atteint d'hémolyse par incompatibilité fœto-maternelle, la production de bilirubine déborde rapidement les possibilités d'épuration, faibles à cet âge. La bilirubine se répand dans les tissus riches en lipides et imprègne les noyaux gris centraux du cerveau. Cet ictère nucléaire peut être mortel ou laisser de graves séquelles neurologiques (Gerhardt M. *et al.* , 1988).

PREMIERE PARTIE : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE**Chapitre III : Les variations pathologiques de l'ictère et l'hépatite****III .1. Les variations pathologiques de l'ictère et l'hépatite****III.1.1. L'ictère****III.1.1.1. Définition de l'ictère**

L'ictère est la manifestation clinique d'une augmentation de la bilirubine circulante (Odievre M., 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 A., 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 (Blood D.C. et Henderson J.A., 1976).

Sa coloration est plus prononcée avec la bilirubine directe qu'avec la bilirubine d'origine indirecte. Ainsi la jaunisse est-elle plus intense dans les cas d'obstruction des voies excrétrices et dans les atteintes de la cellule hépatique, que dans l'ictère hémolytique (Kaneko J.J. et Cornelius C.E., 1970).

La teneur du sang en bilirubine modifie l'intensité de la jaunisse, les formes obstructives étant souvent la cause de taux sanguins de bilirubine dix fois supérieure à ceux que l'on rencontre dans l'ictère hémolytique (Blood D.C. et Henderson J.A., 1976).

La coloration de l'ictère est due à la coloration des tissus, spécialement des tissus élastiques, et non à une accumulation de pigments dans les liquides tissulaires, en sorte qu'on la remarque facilement sur la scléreuse oculaire, mais des ictères très visibles lors de l'autopsie peuvent être méconnus sur le plan clinique (Blood D.C. et Henderson J.A., 1976).

III.1.1.2. Classification de l'ictère

De nombreuses classifications ont été proposées parmi lesquelles nous pouvons citer :

III.1.1.2.1 Classification de Popper et Schaffner (1957)

Cette classification subdivise les ictères en deux groupes (figure 09): les ictères sans diminution du transit de la bile et qui ont pour origine une surproduction de pigment (bilirubine), et les ictères avec diminution du transit de la bile, regroupant les ictères qui ont pour origine une dégénérescence des cellules hépatique (hépatites), et les ictères qui sont dû à la stase biliaire, qu'elle soit extra hépatique (lithiase, etc.), ou intra hépatique, cette dernière regroupe les stases mécaniques (aplasie congénitale des conduits biliaires, hépatite fibreuse), et les stases fonctionnelles (stase biliaire sans obstacle mécanique) (Popper H. et Schaffner F., 1957).

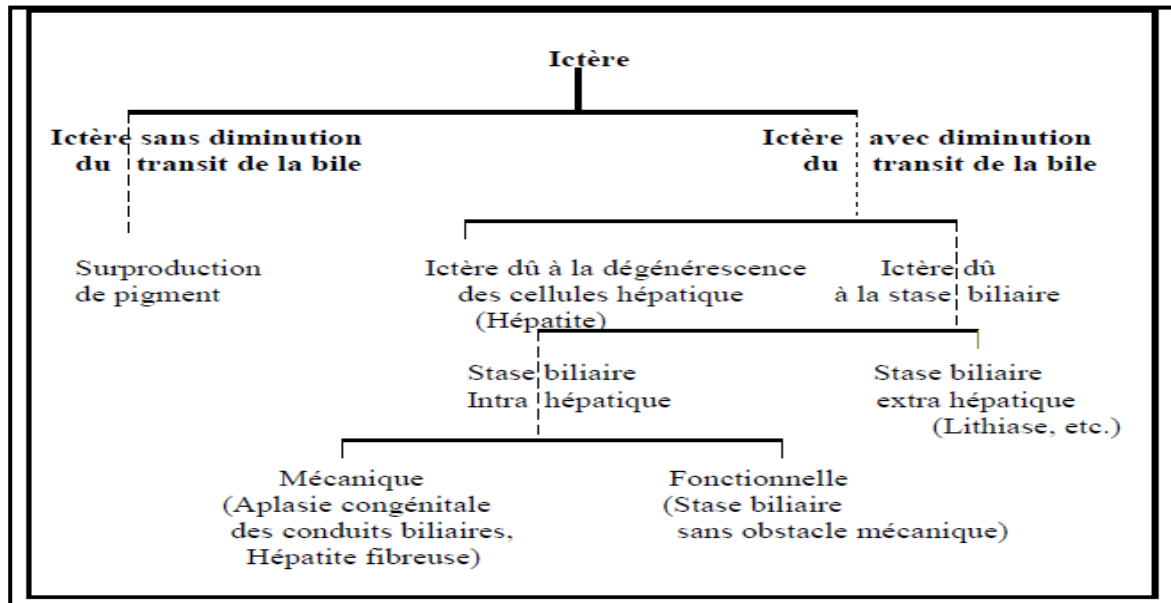


Figure 09 : Classification des ictères (Popper H et Schaffner F., 1957)

III.1.1.2.2. Classification des ictères selon la nature de la bilirubine

III.1.1.2.2.1. Ictère à bilirubine libre

Ces ictères peuvent avoir plusieurs origines, dont l'hémolyse extravasculaire, un contexte d'érythropoïèse inefficace, une dégradation de l'hémoglobine suite à un hématome, une hémorragie dans une cavité, ou par un défaut héréditaire de la conjugaison hépatique de la bilirubine (Lee E. *et al.*, 1999).

III.1.1.2.2.2. Ictère à bilirubine conjuguée

✚ Ictères obstructifs (cholestase extra hépatique)

Dont l'origine peut être une lithiase biliaire, un cancer de la tête du pancréas, ou des pancréatites chroniques (Levillain P., 2007).

✚ Ictères non obstructifs (chole stase intra hépatique)

Dont l'origine peut être une compression des petites voies biliaires intra hépatiques (tumeurs, granulomes), des lésions des canaux biliaires (cirrhose biliaire primitive), ou des lésions hépatocytaires ou hépatocytocanaliculaires (figure 10) (Levillain P., 2007).

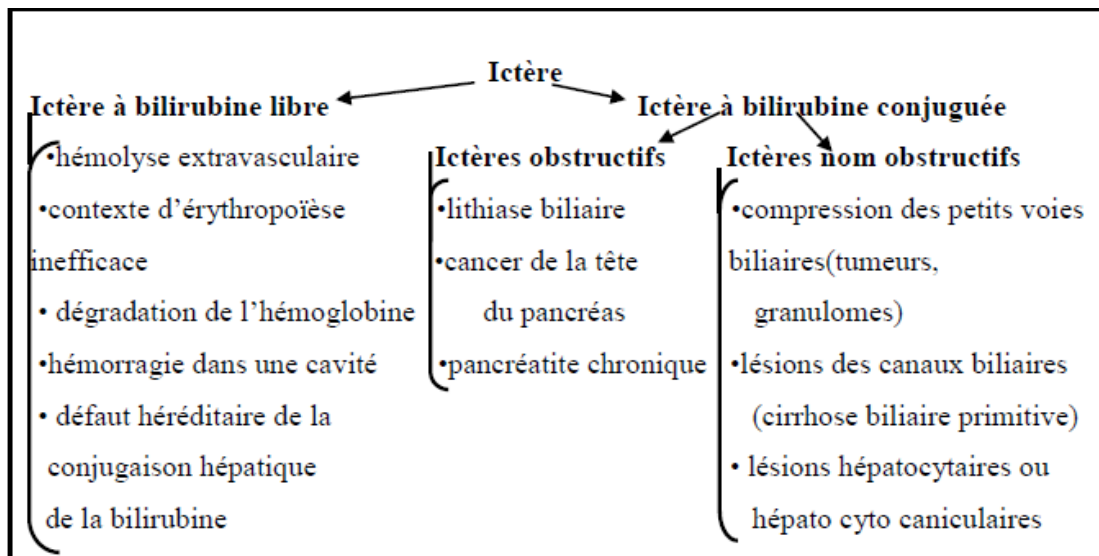


Figure 10 : Classification des ictères selon la nature de la bilirubine (Levillain P., 2007)

III.1.1.3. Modalités pathogéniques de l'ictère

Les modalités pathogéniques qui aboutissent à une préention de bilirubine et donc à un ictère, sont classiquement au nombre de trois, théoriquement distincts (Kaneko J.J. et Cornelius C.E., 1970), mais ces mécanismes, sont le plus souvent associés pour constituer des ictères mixtes (Leblanc B., 1979).

L'ictère peut résulter en effet :

- Soit d'un excès de production de la bilirubine libre par hémolyse exagérée : ce sont les ictères hémolytiques ou pré hépatiques ;
- Soit d'un défaut de conjugaison de la bilirubine par l'hépatocyte, il s'agit alors de l'ictère par insuffisance hépatique ;
- Soit d'un obstacle à l'écoulement de la bile dans les voies biliaires ; aboutissant à un ictère post hépatique ou chole statique (Leblanc B., 1979).

III.1.1.3.1. Ictère hémolytique ou pré hépatique

L'ictère est la conséquence d'un afflux de bilirubine libre supérieur aux possibilités de conjugaison et d'excrétion de la cellule hépatique. Il faut donc que l'hémolyse excessive soit prolongée afin de dépasser les capacités hépatiques. L'ictère s'associe à une splénomégalie et une anémie dans le cadre classique des anémies hémolytique (Valdiguié P., 1995 ; Leblanc B., 1979).

Cette hémolyse exagérée peut avoir lieu soit dans les organes érythrolytiques (hémolyse extravasculaire), soit directement dans les vaisseaux sanguins (hémolyse intra vasculaire) (Leblanc B., 1979).

III.1.1.3.1.1. Ictère hémolytique par hémolyse extravasculaire

Celle-ci se déroule dans les organes érythrolytiques, avec en premier lieu la rate, puis le foie et la moelle osseuse. Cette hémolyse accrue entraîne une accumulation de la bilirubine libre dans le sang puis dans les tissus. La fonction hépatique étant normale au moins au début de l'évolution, il s'ensuit également une élimination accrue de la bilirubine conjuguée dans la bile et par voie de conséquence une élévation du taux d'urobiline et de stercobiline dans les fèces, du taux d'urobiline dans les urines (figure 11) (Leblanc B., 1979).

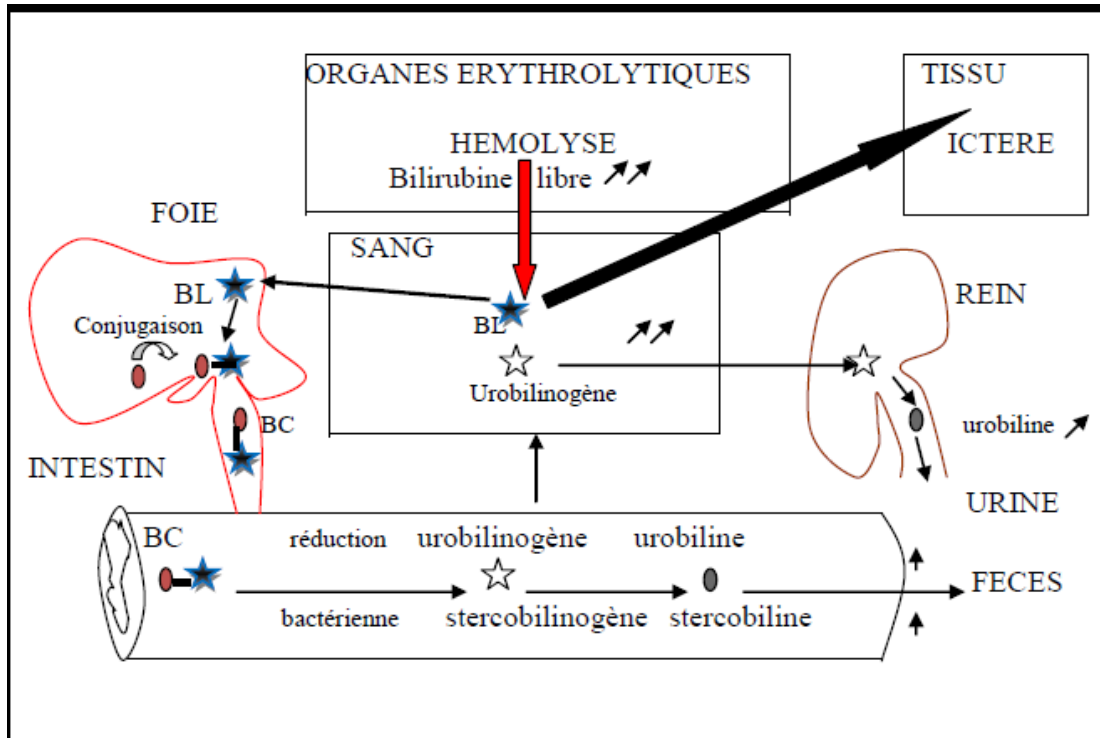


Figure 11: Pathogénie des ictères par hémolyse extravasculaires exagérée
(Leblanc B., 1979)

BL : bilirubine libre

BC : bilirubine conjuguée

III.1.1.3.1.2. Ictère par hémolyse intra vasculaire

Les hématies sont détruites dans le torrent circulatoire et libèrent l'hémoglobine directement dans le sang. L'hémoglobine libérée dans le plasma peut être fixée par les cellules macrophagiques puis catabolisées en bilirubine, mais elle se fixe également rapidement à une mucoprotéine plasmatique synthétisée par le foie : l'haptoglobine (Rousseaux J., 2007).

Le complexe hémoglobine - haptoglobine ainsi formé est capté rapidement puis dégradé en bilirubine par les macrophages, principalement par les cellules de Küppfer. Si la quantité

d'hémoglobine produite dépasse les capacités de fixation de l'haptoglobine, alors l'hémoglobine s'accumule dans le sang (hémoglobinémie)(Rousseaux J., 2007).

L'hémoglobine plasmatique est filtrée par le glomérule rénal dans l'urine primitive, puis réabsorbée totalement par les cellules épithéliales du tube contourné proximal (T.C.P), ceci jusqu'à une concentration plasmatique en bilirubine inférieure à 1.5g/l (Rousseaux J., 2007).

Les cellules épithéliales métabolisent l'hémoglobine en bilirubine, le fer libéré étant éliminé dans l'urine sous forme d'hémosidérine : il y a alors hémosidérinurie (Rousseaux J., 2007).

L'hémoglobine n'est donc présente dans les urines et on n'observe une hémoglobinurie que dans le cas d'une hémolyse intra vasculaire massive entraînant une concentration plasmatique en bilirubine supérieure à la valeur du seuil de réabsorption tubulaire (1.5g/l) (Rousseaux J., 2007).

Enfin, dans le plasma une fraction d'hémoglobine peut être convertie en méthémoglobine qui est dégradée secondairement en séparant le ferrihème, ou hématine, de la globine.

L'hématine est d'abord couplée à une glycoprotéine plasmatique, le complexe étant capté par l'hépatocyte qui le dégrade en bilirubine. Après la saturation de l'hémopexine, l'hématine se fixe sur l'albumine plasmatique pour former la méthamalbumine ou ferrihémalbumine qui fournit, dans l'hépatocyte la bilirubine déversée dans la bile (Rousseaux J., 2007).

Donc lors d'ictère hémolytique par hémolyse intra vasculaire l'hémoglobine déversée dans le sang par hémolyse est dégradée en bilirubine soit dans les organes érythrolytiques, qui sont la rate et la moelle osseuse, soit dans le foie. La grande quantité de bilirubine plasmatique qui en résulte dépasse les capacités de conjugaison de l'hépatocyte et est responsable de l'ictère. Cet ictère s'accompagne d'une élévation de la concentration en urobiline et stercobiline dans les fèces et d'urobiline dans les urines (figure 12) (Leblanc B., 1979).

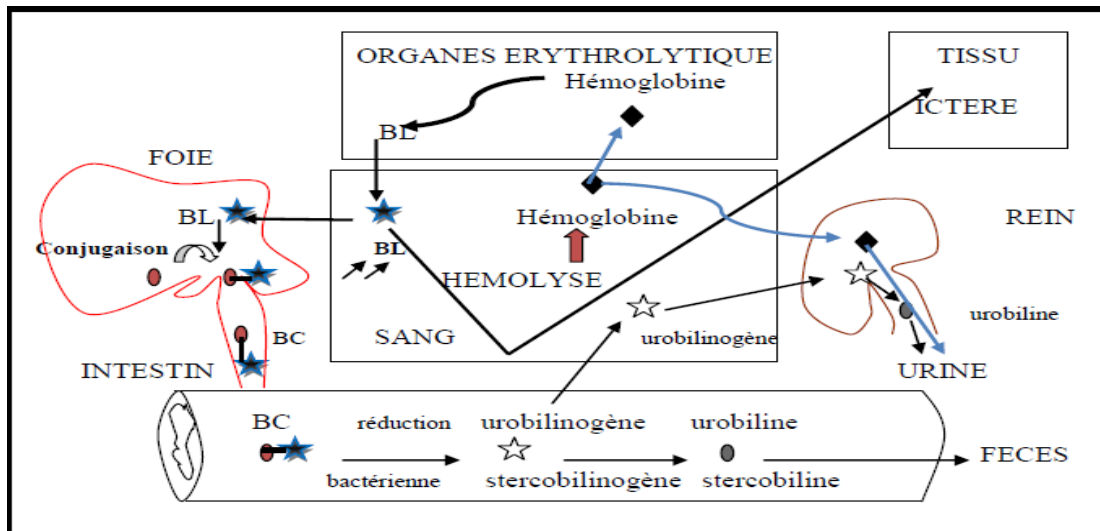


Figure 12: Pathogénie des ictères par hémolyse intravasculaires

(Leblanc B., 1979)

III.1.1.3.2. Ictère par insuffisance hépatique

Ils sont dus à une incapacité partielle ou totale par le foie de transporter la bilirubine d'un pôle à l'autre et de la conjuguer à l'acide glycuronique.

Soit au niveau de l'hépatocyte incapable de produire la lyse de la bilirubine albumine.

Soit au niveau de la liaison chimique entre la bilirubine et les albumines circulantes, avec impossibilité de les séparer en vue de la glycurono conjugaison.

Soit par défaut en glycuronyl transférase et en UDP glucose déshydrogénase (figure 13)

(Anonyme, 1984).

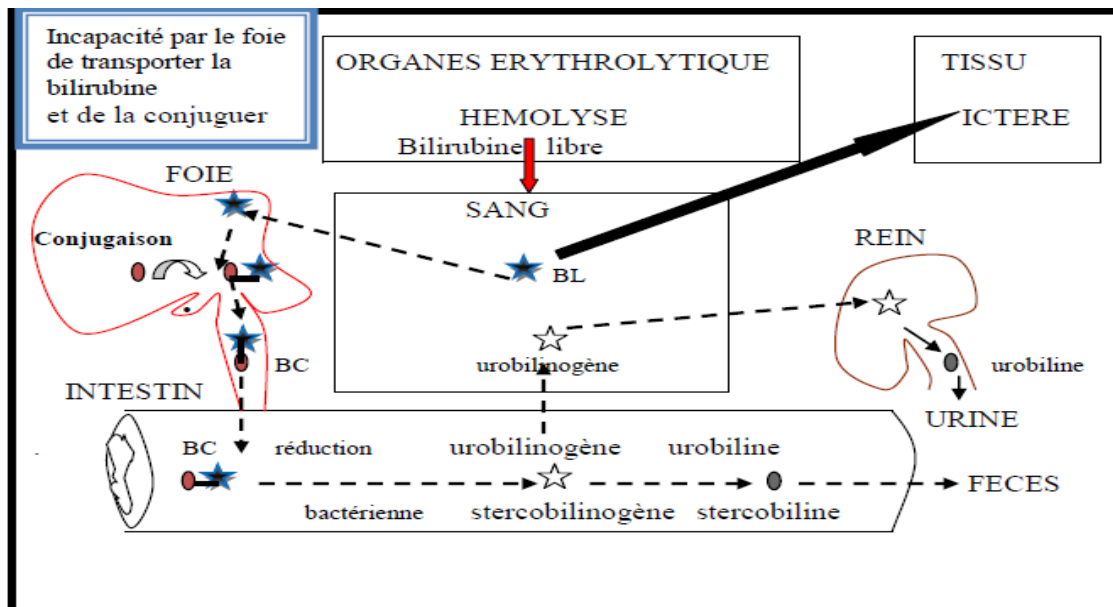


Figure13: Pathogénie des ictères par insuffisance hépatique

(Leblanc B., 1979)

III.1.1.3.3. Ictère par cholestase ou ictère à bilirubine conjuguée

C'est la conséquence du reflux de la bile avec de la bilirubine conjuguée dans le sang (cholestase) (Rousseaux J., 2007). Il résulte d'un obstacle à l'écoulement normal de la bile. La cholestase extra hépatique entraîne une rétention de celle-ci dans toutes les voies biliaires, notamment dans les canalicules biliaires. L'augmentation de la pression force les complexes de conjonction entourant ces canalicules (Vos R et Desmet V.S., 1978), et la bilirubine conjuguée passe de la bile dans le sang circulant puis va se fixer dans les tissus pour constituer l'ictère. La bilirubine conjuguée présente dans le sang est hydrosoluble, elle est filtrée par le glomérule puis éliminée dans les urines.

Par contre la bilirubine ne s'écoule plus dans l'intestin donc on ne retrouve plus d'urobiline et de stercobiline dans les fèces, ni d'urobiline dans les urines (Leblanc B., 1979). La cholestase intra hépatique est due soit à une altération des systèmes de transport et de sécrétion de la bile par les hépatocytes (cholestase hépatocellulaire ou canaliculaire), soit à une obstruction des voies biliaires intra hépatiques (Pilly E., 2006).

Les ictères à bilirubine conjuguée (ictères post hépatiques) qui sont presque toujours associés à une cholestase que l'imagerie permet de localiser aux voies biliaires soit intra, soit extra hépatiques. Des causes rares de cholestase par altération du pôle canaliculaire de l'hépatocyte ont été individualisées (figure 14) (Odievre M., 1986).

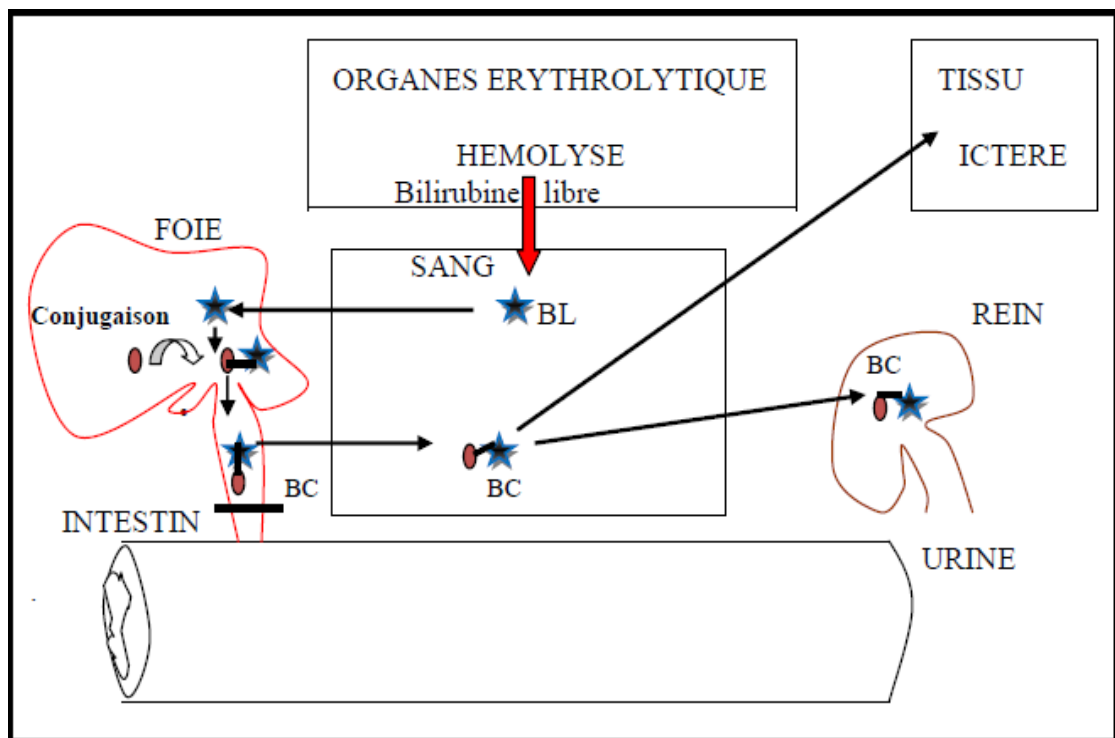


Figure14: Pathogénie des ictères par cholestase
(Leblanc B., 1979)

III.1.1.3.4. Ictères mixtes

Les ictères mixtes peuvent avoir deux origines différentes

❖ Coexistence de deux types d'ictères

L'action de facteurs toxiques à la fois pour l'hématie et pour l'hépatocyte permet l'évolution concomitante d'un ictère hémolytique et d'un ictère par insuffisance hépatique (Leblanc B., 1979).

❖ Majoration d'un ictère simple par le développement ultérieur d'une autre voie pathogénique

Les ictères hémolytiques et les ictères chole statiques qui se prolongent, se compliquent fréquemment d'un ictère par insuffisance hépatique.

Dans le cas des ictères hémolytiques, l'insuffisance hépatique est due à l'action d'hémolyse extravasculaire), majorée par l'anoxie consécutive à l'anémie.

Lors d'un ictère chole statique, la stase biliaire dans l'ensemble des voies excrétrices est responsable de l'insuffisance hépatique. Le taux de bilirubine libre augmente alors dans le plasma.

L'ictère hépatique se complique souvent d'un ictère par cholestase intra hépatique. Cette chole stase serait due à une modification de la composition et de la constitution de la bile excrétée par l'hépatocyte (syndrome de la bile épaisse). La bile rendue moins fluide, s'accumule dans les canalicules biliaires et finit par refluer vers le sang en forçant les complexes de jonction. Il s'en suit l'apparition de bilirubine conjuguée dans le plasma et dans l'urine (Leblanc B., 1979).

III.2.L'hépatites**III.2.1.Définition de l'hépatite**

L'hépatite est un type d'inflammation (réaction qui entraîne gonflement et douleurs) du foie. Beaucoup de facteurs peuvent être à l'origine d'une hépatite : des virus (types de germes), des drogues, des produits chimiques et l'alcool (Brundage S. et Fitzpatrick A., 2006). À l'heure actuelle, cinq virus sont connus pour affecter le foie en particulier. Aux États-Unis, les hépatites virales les plus répandues sont l'hépatite A, l'hépatite B et l'hépatite C (Patrick M. et Tarick A., 2008). Ces virus sont très différents les uns des autres, mais ils sont tous infectieux et peuvent causer des symptômes similaires (Patrick M. et Tarick A., 2008).

Leur méthode de transmission, la durée de l'infection et le traitement sont différents. Un dispensateur de soins peut dépister une infection par le virus de l'hépatite A, B et C dans le sang d'une personne (Patrick M. et Tarick A., 2008).

III.2.2. Les type de l'hépatite

III.2.2.1. l'hépatite A

L'hépatite A, également appelée « hépatite infectieuse », est une maladie hépatique d'origine infectieuse causée par le virus de l'hépatite A. Ce virus est très contagieux et peut se transmettre facilement d'une personne à une autre. N'importe quelle personne peut attraper une hépatite A, mais cette maladie est plus répandue chez l'enfant (Cuthbert J.A., 2001).

Cette maladie est rarement mortelle et n'entraîne pas de pathologie hépatique chronique (à long terme). Une fois qu'une personne a été atteinte de l'hépatite A, elle ne peut plus être infectée. Il existe un vaccin pour prévenir l'hépatite A (Patrick M. et Tarick A., 2008).

➤ Mode de transmission

Le virus de l'hépatite A se transmet par les selles (voie fécale-orale). Cela signifie que la maladie se transmet en mettant à la bouche une chose qui a été contaminée par les selles d'une personne infectée. Elle se propage souvent lorsqu'une personne infectée ne prend pas garde de se laver les mains après être allée aux toilettes (Patrick M. et Tarick A., 2008). C'est pour cette raison que les personnes vivant avec une personne infectée ou ayant des rapports sexuels avec celle-ci ont un risque d'infection accru Le virus peut aussi se transmettre dans les établissements qui accueillent de jeunes enfants en couches-culottes ainsi que dans les entreprises liées à l'alimentation, comme les restaurants (Cuthbert J.A., 2001). L'hépatite A peut se propager en mangeant un aliment contaminé (comme des fruits de mer crus ou pas assez cuits) ou en buvant de l'eau contaminée. Une flambée d'hépatite A a également fait son apparition parmi les consommateurs de drogues illicites. Contrairement aux autres virus de l'hépatite, le virus de l'hépatite A se propage rarement par le sang (Naël L. *et al.*, 2008).

➤ Les symptômes

Les symptômes peuvent prendre entre 15 et 50 jours pour apparaître, à compter de la date d'exposition au virus. La durée moyenne entre l'exposition et l'apparition des symptômes est de 25 à 30 jours Les symptômes de l'hépatite A comprennent fièvre, fatigue, perte d'appétit, maux d'estomac, diarrhée et ictère (jaunisse)Une coloration jaune des yeux et de la

peau ainsi qu'une coloration foncée des urines sont les signes d'un ictère (jaunisse)(Naël L. *et al.*, 2008).

➤ **Diagnostic**

Un test sanguin permet de diagnostiquer une hépatite A. Ce test sanguin permet de faire la différence entre une infection actuelle et une ancienne infection. Il existe également des tests sanguins permettant de déterminer la présence de lésions hépatiques et d'en mesurer la gravité, mais ces tests n'indiquent pas l'origine de la lésion (Quaranta J.F. *et al.*, 1991).

➤ **Traitement**

Il n'existe aucun traitement spécifique pour une personne infectée par l'hépatite A. Le repos et l'absorption de beaucoup de liquides sont recommandés. Il est recommandé de ne pas consommer d'alcool ni de drogues car ils entraînent davantage de lésions au foie(Quaranta J.F. *et al.*, 1991).

III.2.2.2. Le virus de l'hépatite B

Le virus de l'hépatite B (VHB) appartient à la famille des He-padnaviridae et, contrairement aux autres virus provoquant des hépatites, son génome est de nature ADN. Ses différentes particules et antigènes ont été identifiés depuis 1965 (Meffre C. *et al.*, 2006).

Le génome du virus est entouré d'une capside, constituée d'antigène HBc, qui est elle-même couverte d'une enveloppe faite d'antigène HBs (Figure 15) Le virus dans son ensemble aussi appelé particule de Dane, a un diamètre de 42 nm. De plus, des protéines de la capside peuvent être excrétées dans le sérum sous une forme tronquée définissant ainsi l'antigène HBe4 (Patrick M. et Thomas L., 2009).

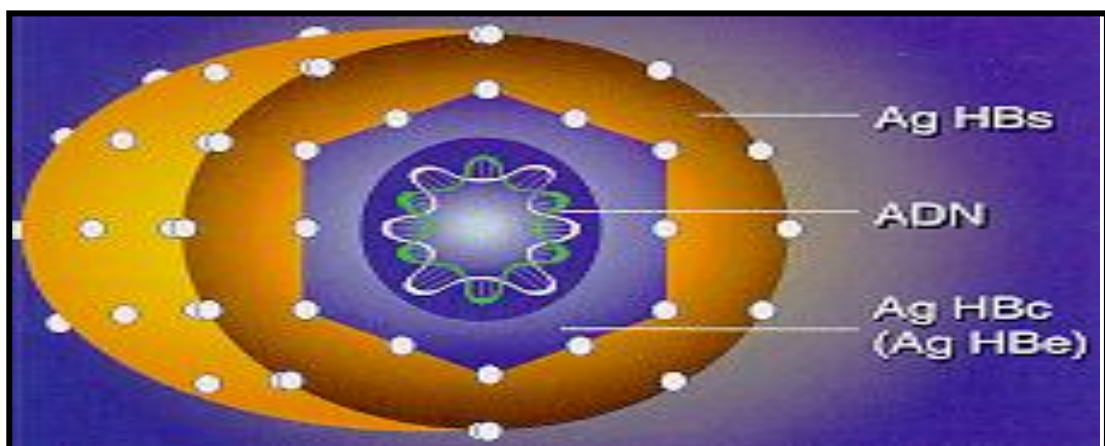


Figure15 : Virus de l'hépatite B (Schmid R., 1978)

La durée de l'incubation de l'infection par le virus est en moyenne de 3 mois (2 semaines à 6 mois) L'antigène HBs apparaît dans le sang, un mois après le comptage :il s'agit du principal marqueur sérique d'une infection. Le patient est alors atteint d'une hépatite B aiguë. Si cette hépatite B aiguë évolue vers la guérison spontanée, l'antigène HBs disparaît et parallèlement, l'anticorps anti-HBs apparaît : il signe la guérison. Cet anticorps anti-HBs se maintient alors pendant des années voire toute la vie dans l'organisme de l'individu. Par contre, la persistance de l'antigène HBs pendant plus de 6 mois dans le sérum définit un portage chronique. Les anticorps correspondants sont donc absents (Francois D. *et al.*, 2004).

➤ **Mode de transmission**

Il existe ainsi trois modes de transmission avérés

❖ **Sang**

Cela explique que le virus de l'hépatite B était l'une des infections les plus courantes parmi les professionnels de santé avant la mise en place de la vaccination obligatoire pour ces personnes. Le risque de transmission par transfusion est devenu rarissime du fait du dépistage systématique du génome viral chez les donneurs de sang. Par contre, elle persiste chez les toxicomanes intraveineux. Des cas de contamination par du matériel souillé, tels que endoscopie, dentisterie, appareil pour hémodialyse, tatouage, piercing, etc., sont encore décrits notamment lors de non-respect de règles d'hygiène strictes (Redd J. *et al.*, 2007).

❖ **Périnatal**

Pour une femme porteuse de l'antigène HBs, le risque de transmettre au nouveau-né le virus lors de la délivrance est de 10% à 40% en l'absence d'antigène HBe. Ce risque est de 70% à 90% si l'antigène HBe est présent. L'enfant ne peut pas être contaminé avant la naissance car le virus ne passe pas à travers le placenta (Christian T. *et al.*, 2006).

❖ **Sexuel**

La transmission survient lors du contact avec des muqueuses fragiles, du sperme, des sécrétions vaginales, ou des menstruations d'une personne atteinte par l'hépatite B (Meffre C. *et al.*, 2006).

➤ **Évolution de la maladie**

L'infection par le virus est caractérisée par un polymorphisme clinique. Lors de la phase aiguë, l'infection peut être symptomatique c'est-à-dire que le patient présente un ictère, généralement accompagné d'une élévation des transaminases hépatiques et parfois aussi d'une fatigue intense, d'une perte d'appétit, de douleurs abdominales et plus rarement d'arthralgie et myalgie. Mais un grand nombre de porteurs du virus sont asymptomatiques ce qui favorise la transmission du virus. Selon Les sources, le pourcentage de porteurs asymptomatiques varie (Lok A. et Mahon B., 2007). Le site internet de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) estime à 60% les formes asymptomatiques alors que la revue Prescrire avance que 75% à 90% des hépatites aiguës sont asymptomatiques (Bouchard M. et Schneider R., 2004). À ce stade, la principale complication est l'hépatite fulminante, rare (1 cas pour 1000 hépatites aiguës) mais grave car elle aboutit au Décès en l'absence de transplantation hépatique Si le virus persiste plus de 6 mois, le patient devient alors porteur chronique du virus de l'hépatite B Selon l'âge du patient, le risque de devenir porteur chronique diffère. Plus l'infection survient tôt, et plus le risque de portage chronique est important. Par exemple, ce risque est de 90% en cas d'infection à la naissance, 30% si le patient est âgé de 4 ans et inférieur à 10% en cas de survenue chez les adultes de 20 à 40 ans (Hollinger F. et Lau D., 2006).

Les patients ayant une hépatite B chronique ont un risque de 8% à 20% de développer une cirrhose dans les 5 ans. De plus, environ 2% par an des patients ayant une cirrhose ont un risque de développer un cancer primitif du foie. Il est estimé que 15% à 25% des porteurs chroniques vont décéder de telles complications (Magnius L. et Norder H., 1995).

L'hépatite B chronique peut donc générer de graves conséquences chez les porteurs. Des traitements existent, permettant de réduire les risques de complications et la réplication virale et de limiter le risque de transmission du virus. Cependant, à l'heure actuelle, la guérison complète n'est que rarement obtenue. La prévention des individus contre ce virus est donc importante. Parmi les moyens de prévention tels que le préservatif, l'utilisation de seringues stériles, la décontamination du matériel de soin, la vaccination, ce dernier reste le plus efficace (Francois D. *et al.*, 2004).

➤ Diagnostic de l'hépatite B

Diagnostic clinique

L'examen clinique, chez un porteur chronique de l'hépatite B, est normal, si ce n'est l'existence d'une asthénie modérée dans certains cas. Dans le cas d'une hépatite chronique active, certains symptômes peuvent apparaître. Ce sont une petite fièvre, une augmentation du volume du foie et/ou de la rate (hépatomégalie et/ou splénomégalie), des poussées ictériques (symptômes d'allure pseudo-grippale : céphalées, douleurs articulaires et musculaires, mais aussi nausées, diarrhée, urines foncées) et des manifestations extra-hépatiques, dues aux dépôts de complexes immuns (ex : péri artérite noueuse) (Patrick M. et Thomas L., 2009).

En cas de cirrhose, des signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale sont constatés.

Diagnostic virologique

Le diagnostic spécifique d'hépatite virale à VHB repose sur la détection de certains marqueurs sériques :

- anticorps : IgG anti-HBs, IgG anti-HBe, IgM et IgG anti-HBc;
- antigènes : HBs et HBe ;
- ADN du VHB.

La détection des antigènes se fait via des tests RIA (Radio ImmunoAssay). La recherche d'ADN du VHB sérique se fait par des techniques d'hybridations moléculaires (PCR).

Les dosages utilisés pour la détection de l'infection par le virus de l'hépatite B comprennent des tests plasmatiques ou tests sanguins qui détectent soit l'antigène viral (une protéine produite par le virus) ou des Anticorps produits par l'hôte. L'interprétation de ces tests est complexe(Quaranta J.F. *et al.*, 1991).

➤ Traitement de l'hépatite B

L'infection par le virus de l'hépatite B ne nécessite habituellement pas de traitement parce que la plupart des adultes guérissent spontanément de l'infection. Un traitement antiviral précoce n'est requis que pour moins de 1 % des patients, dont l'infection a un cours très agressif "hépatite fulminante" ou qui sont immunodéprimés(Patrick M. et Thomas L., 2009).

Le traitement a pour but d'influer sur l'histoire naturelle de l'hépatite B chronique en raccourcissant sa durée. Il permet dans certains cas d'éviter l'évolution vers la cirrhose et

donc éviter la survenue du carcinome hépatocellulaire. Le traitement interrompt la réplication du VHB et donc, avance le moment de la séroconversion HBs (Lok A. et Mahon B., 2007).

Les personnes chroniquement infectées avec persistance d'un taux sérique élevé d'ALAT, un marqueur des lésions hépatiques, et un niveau élevé d'ADN viral du VHB sont des indications du traitement (Magnius L. et Norder H., 1995).

Bien qu'aucun des médicaments disponibles ne soit capable d'éliminer l'infection, certaines molécules peuvent arrêter la réplication du virus, et prévenir les atteintes du foie comme la cirrhose et le cancer du foie (Hollinger F. et Lau D., 2006). Les traitements utilisés sont des médicaments antiviraux tels que la lamivudine, l'adéfovir et l'entecavir et les modulateurs du système immunitaire tels que l'interféron alpha. Toutefois, certaines personnes sont beaucoup plus susceptibles de répondre que d'autres et c'est peut-être en raison du génotype du virus infectant ou de l'hérédité du patient. Le traitement agit en réduisant la charge virale, (la quantité de particules virales mesurée dans le sang), ce qui réduit la réplication virale dans le foie (Francois D. *et al.*, 2004).

Les nourrissons nés de mères connues comme porteuses de l'hépatite B peuvent être traitée avec des anticorps contre le virus de l'hépatite B (immunoglobulines hépatite B ou IgHB). Lorsque le traitement est administré avec le vaccin dans les douze heures qui suivent la naissance, le risque de contracter l'hépatite B est réduit de 95 %. Ce traitement permet à une mère d'allaiter son enfant sans danger (Magnius L. et Norder H., 1995).

III.2.2.3. l'hépatite C

L'hépatite C est une maladie infectieuse transmissible par le sang et due au virus de l'hépatite C (VHC ou HCV en anglais), qui s'attaque au foie¹. L'infection se caractérise par une inflammation du foie (l'hépatite) qui est souvent asymptomatique, mais qui peut évoluer vers une hépatite chronique et plus tard une cirrhose (fibrose cicatricielle du foie) et un cancer du foie (Meffre C. *et al.*, 2006).

Le virus de l'hépatite C (VHC) se transmet par contact de sang à sang. Il n'existe aucun vaccin disponible contre l'hépatite C. Les symptômes de l'infection peuvent être contrôlés médicalement et, chez une certaine proportion des patients, le virus peut être rendu indétectable par l'administration de médicaments antiviraux au long cours. Bien que la prise en charge médicale précoce soit utile, les personnes atteintes d'une infection par le VHC ne présentent souvent que des symptômes bénins et, par conséquent, ne sont pas demandeuses d'un traitement¹. On estime que 150 à 200 millions de personnes dans le monde sont infectées par le virus de l'hépatite C essentiellement par la transfusion de sang qui n'a pas été soumis à

un dépistage et la réutilisation d'aiguilles et de seringues non stériles². Le virus de l'hépatite C est l'un des six virus connus de l'hépatite virale: A, B, C, D, E, G (Hahn J., 2007).

➤ Mode de transmission

La transmission du virus de l'hépatite C (VHC) est parentérale, c'est-à-dire qu'il se transmet par une autre voie que celle du tube digestif. Dans les pays développés, 90 % des personnes porteuses d'infection chronique par le virus de l'hépatite C ont été infectées par la transfusion de sang ou de produits sanguins non testés ou par usage de drogues par injection ou de drogues par inhalation. Dans les pays en développement, les premières sources d'infection par le VHC sont le matériel d'injection non stérilisé et la transfusion de sang ou de produits sanguins mal testés (Anns M. *et al.*, 2007).

Bien que l'utilisation de drogues injectables et l'administration de sang ou de produits sanguins infectés soient les voies de transmission les plus répandues de l'infection par le VHC, toute pratique, activité, ou situation qui implique un contact de sang à sang peut potentiellement être une source d'infection par le VHC. Le virus peut se transmettre par voie sexuelle, mais cette éventualité est rare et, en général, ne se produit qu'en cas d'association avec une MST (comme le VIH) ce qui augmente la probabilité de contact avec le sang (Paul D. et Doming R., 2003).

Plusieurs activités et plusieurs pratiques ont été identifiées comme des sources potentielles d'exposition au virus de l'hépatite C. Toute personne qui peut avoir été exposée au virus de l'hépatite C dans une ou plusieurs de ces circonstances devrait subir des examens pour dépister une éventuelle hépatite C (Paul D. et Doming R., 2003).

➤ Diagnostic biologique

Le diagnostic de l'hépatite C est rarement fait au cours de la phase aiguë de la maladie parce que la majorité des personnes infectées ne présente aucun symptôme apparent au cours de cette phase de la maladie. Ceux qui présentent une phase aiguë symptomatique sont rarement suffisamment malades pour être amenés à consulter un médecin. Les signes sont, par ailleurs très souvent non spécifiques (Quaranta J.F. *et al.*, 1991).

L'hépatite C peut être suspectée sur la base des antécédents médicaux (notamment en cas d'antécédents d'échange de matériel de drogues par voie IV ou par inhalation de substances telle que la cocaïne), de certains symptômes, ou des anomalies des enzymes hépatiques ou de la fonction hépatique au cours des tests sanguins de routine. De temps en

temps, l'hépatite C est diagnostiquée à l'occasion d'un dépistage ciblé pour le don de sang, la grossesse (les donneurs de sang font l'objet d'un dépistage pour de nombreuses maladies transmissibles par le sang y compris l'hépatite C) ou d'une enquête après un contact supposé avec le virus (Quaranta J.F. *et al.*, 1991).

➤ Traitement anti-virale

Le traitement de référence est une combinaison d'interféron alpha pégylée (peginterféron alfa) (de noms commercial PEGASYS et PEG-Intron, ou encore Viraferon-PEG) et d'un médicament antiviral la ribavirine pendant une durée 12 semaines, ou selon le génotype du virus qui peut atteindre 12 à 24 semaines. Cette durée peut être prolongée jusqu'à un an et demi dans les formes avec fibrose évoluée. Cette combinaison est utilisable désormais dès l'âge de trois ans. La forme pégylée permet l'administration par injection hebdomadaire, ce que ne permet pas la forme simple, avec une efficacité supérieure (Johnson R. *et al.*, 1993).

Le traitement est indiqué chez les patients porteurs d'une infection persistante par le virus de l'hépatite C avec des anomalies persistantes des tests hépatiques. Des taux de rémission prolongée (arrêt de la réplication virale) de 75 % ou plus peuvent s'observer chez les personnes atteintes d'hépatite C de génotypes 2 et 3 après 24 semaines de traitement, et d'environ 50 % en cas d'infection par le VHC de génotype 1 après 48 semaines de traitement et de 65 % pour le génotype 4 après 48 semaines de traitement. La présence d'une cirrhose avérée diminue la probabilité de succès du traitement. Environ 80 % des patients atteints d'hépatite C aux États-Unis ont le génotype 1 (Christian T. *et al.*, 2006). Le génotype 4 est plus répandu au Moyen-Orient et en Afrique. Si le traitement par interféron - ribavirine n'entraîne pas une réduction de la réplication virale ou une disparition complète de l'ARN (connue sous le terme de de réponse virale précoce) après 12 semaines pour le génotype 1, les chances de succès du traitement sont inférieures à 1 %. La réponse virale précoce n'est généralement pas vérifiée pour les patients qui ne sont pas de génotype 1, pour qui les chances d'y parvenir sont de plus de 90 %. Le mécanisme d'action n'est pas tout à fait élucidé, parce que même les patients qui semblent avoir eu une réponse virale prolongée peuvent encore avoir une réplication active du virus dans le foie et les cellules mononuclées du sang périphérique (Meffre C. *et al.*, 2006).

DEUXIEME PARTIE: PARTIE PRATIQUE

Chapitre I : Matériel et Méthodes

I.1. OBJECTIF DU TRAVAIL

- ❖ Déterminer les intervalles des valeurs de la bilirubine totale (BT) et directe (BD) chez les personnes saines et les malades,
- ❖ Connaître les variations de la (BT), (BD), en fonction de l'âge, du sexe,
- ❖ Classer les cas des maladies hépatiques dans la région (El oued),
- ❖ Déterminer les variations de ces paramètres biochimiques citez ci-dessus pour chaque maladies.

I.2. Zone d'étude

I.2.1. Présentation de la wilaya d'étude

La Wilaya d' El-Oued est issue du découpage administratif de 1984 et se situe dans le Sud-est Algérien aux confins septentrionaux du grand erg oriental entre 33° et 35° de latitude Nord et entre 5° et 8° de longitude est. Elle est limitée par :

- Au Nord, par les Wilayas de, Biskra, Khenchela et Tébessa,
- A l'Est par la frontière tunisienne,
- Au sud par La Wilaya de Ouargla,
- A l'Ouest par les Wilayas d'Ouargla et Biskra (Bekakra, 2006)

El Oued appartient au Sahara oriental, c'est un large plateau désertique abritant quelques formations du moi-pliocène, érodées.

La partie sud-est est constituée par les sables du grand erg oriental s'étendant au nord et au sud sur 300 km environ.

Les dunes de sables aux arêtes de "sif" (sabre), forme typique de relief de ces sables.

II.2.2. Carte géographique

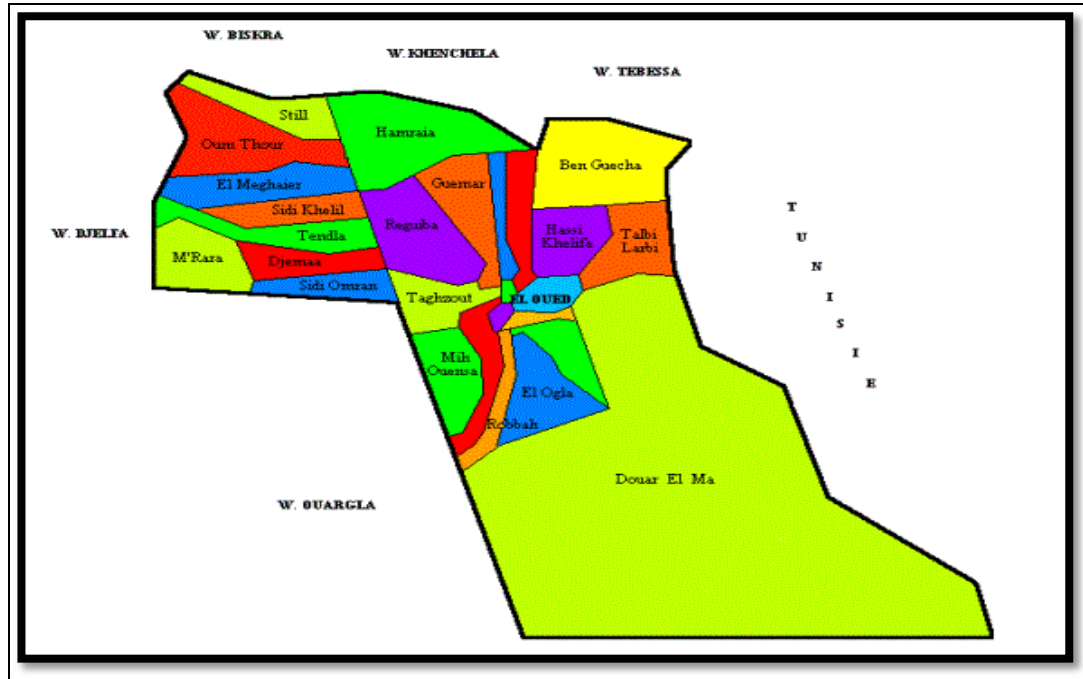


Figure 16 : Carte géographique de la wilaya d'El-Oued (2012) (DSV Oued Souf., 2008)

I.2.2.1. Le lieu d'étude

On a choisi pour réaliser cette étude : le laboratoire de l'hôpital de BACHIR BEN NACER (Hôpital ancien) se constitue essentiellement de:

- 1-salle de labo se constitue de trois ailes: ailes réservé pour les analyses biochimiques, 2ème ailes réservé pour les analyses bactériologiques et le 3ème ailes réservé pour les analyses hématologiques,
- 2-La salle de prélèvements,
- 3-Salle de dépôt, Où se fait le stockage des produits chimiques et le matériel utilisé,
- 4-Bureau de chef service,
- 5-une chambre utilisée par les personelles de labo (vestiaires),

I.3. Matériels

I.3.1. Les prélèvements

Le matériel humain est constitué par des personnes saines et malades (souffrent des maladies hépatiques) de différentes âges et sexes vivant dans les différentes communes de la wilaya d'El Oued.

I.3.2. Le matériel et les réactifs utilisés pour le dosage de la BD et BT

I.3.2.1. Gros matériel

- ✓ Spectrophotomètre: La lecture de l'absorbance est faite par spectrophotométrie UV- visible d'absorption moléculaire. (biochemical ANALYZER NODEL AE-600 ERMA INC)



Figure17: Spectrophotomètre (Photo original)

- ✓ Centrifugeuse (ROTOFIX 32A ZENTRIF)



Figure18: Centrifugeuse (ROTOFIX 32A ZENTRIFUGE)

- ✓ Bin marin



Figure19: bain marin (Photo original)

I.3.2.2.petits matériel

- ✓ Pipettes

✚ Pipette de 100 ml

✚ Pipette de 50 ml

✚ Pipette de 500 μ l

✚ Pipette de 1000 μ l

- ✓ tubes sec

- ✓ Seringue

- ✓ Porte-tubes

I.3.2.3.les réactifs utilisé pour le dosage de la bilirubine

Tableau 03: le réactif utilisé pour le dosage de la bilirubine.

Réactif1 (R1 (D))	Acide sulfanilique 30m mol/L Acide chlorhydrique (HCl) 150 m mol/L
Réactif2 (R2 (T))	Acide sulfanilique 30m mol/L Acide chlorhydrique (HCl) 50 m mol/L Diméthyle sulfoxyde 7 mol/L
Réactif3 (R3)	Nitrite de sodium 29m mol/L



Figure20:les réactifs de dosage de la bilirubine (Photo original)

I.4.Methode de travail

Les analyses sont effectuées au niveau du laboratoire de biochimie de l'hôpital BACHIR BEN NACER (EL oued), et consistent à doser de la Bilirubine Direct et Bilirubine Total.

I.4.1.Technique de prélèvement

Le sang est recueilli le matin, au niveau de la veine dans des tubes stériles, après contention du bras de la personne par un garrot. Il est ensuite centrifugé le plus tôt possible après sa récolte. Pour éviter le risque d'hémolyse, puis le sérum est séparé dans des tubes stériles.

I.4.2.Techniques de dosage BD et BT

I.4.2.1. Préparation des sérums

Avant de doser la bilirubine les sérums sont préparés par des réactifs du Kit bilirubine Spinreact (BSDTT36) qui suit les normes établies par ISO (International Organization for Standardisation, Ed.2004, Espagne).

I.4.2.2. Principe de la méthode

La bilirubine sérique réagit avec l'acide sulfaniliquediazoté pour former un complexe coloré l'azobilirubine mesurable par spectrophotométrie. Pour les deux fractions présentes dans le sérum (la bilirubine glucuronide ou bilirubine conjuguée, et la bilirubine fixée à l'albumine ou bilirubine libre) seulement la bilirubine conjuguée entre directement en réaction d'où le nom de bilirubine directe. Pour que

la bilirubine libre réagisse il faut qu'elle se dissocie de l'albumine en se solubilisant avec le Di Méthyle SulfOxide (DMSO) d'où le nom de bilirubine indirecte. Le résultat de la détermination de la bilirubine directe et indirecte correspond à la bilirubine total.

L'étalon utilisé pour équilibrer la réaction est un sérum humain issu de l'hôpital d'El oued dont les concentrations de bilirubine sont les suivants

Tableau04: l'équilibrage de la réaction de dosage de la BB par l'étalon

BT (mg/100ml)	BD (mg/100ml)	BI (mg/100ml)
3,3	0,7	2,6

I.4.2.3.Préparation des solutions

La Préparation des solutions dans les tubes est illustrée dans le tableau suivant:

Tableau 05: La préparation des solutions dans les tubes

	Tube1	Tube2	Tube3	Tube4
	Blanc	BT	Blanc	BD
R1 (D) (ml)	—	—	1,5	1,5
R2 (T) (ml)	1,5	1,5	—	—
R3 (μL)	—	50	—	50
Echantillon /Etalon (μL)	100	100	100	100

Après la préparation, les tubes sont laissés à incuber pendant 5 minutes à 15 – 25 C°. Après cela, est abordée la phase de lecture.

4.3.2. Lecture de l'absorbance (A)

La lecture de l'absorbance est faite par spectrophotométrie (biochemical ANALYZER NODEL AE-600 ERMA INC) à longueur d'onde 555 nm (530 – 580).

4.3.2.1. Principe de la spectrophotométrie

Un faisceau lumineux émis par une source lumineuse, traverse la cuve remplie par la solution préparée (sérum + réactif). Une partie de cette lumière incidente est absorbée par les molécules colorées (bilirubine), et est mesurée.

4.3.2.2. Eléments de base de l'appareil :

- ❖ Une source d'énergie (électricité),
- ❖ Source lumineuse (lampe à UV),
- ❖ Monochromateur destiné à éliminer les longueurs d'ondes non désirés,
- ❖ La cuve ou récipient à échantillon, dans lequel la solution colorée est placée pour la photométrie,
- ❖ Cellule photoélectrique pour transformer l'énergie lumineuse transmise en énergie électrique pouvant être mesurée,
- ❖ Dispositif de lecture pour transformer la valeur de l'énergie en chiffres (ordinateur).

I.4.3.3. Calcul

Pour le calcul des valeurs de BT et de BD, nous utilisons les formules suivantes:
 $((A) \text{ échantillon} - (A) \text{ blanc de l'échantillon}) \times \text{Facteur} = \text{mg/dl de bilirubine dans le sérum.}$

$$\text{Facteur} = \frac{\text{Concentration de l'étalon}}{(A) \text{ de l'étalon} - (A) \text{ blanc de l'étalon}}$$

$$\text{Facteur (BT)} = \frac{3,3}{0,292 - 0,127} = 20$$

$$\text{Facteur (BD)} = \frac{0,7}{0,216 - 0,116} = 14$$

Pour le calcul des valeurs de BI nous utilisons la formule suivante :

$$\text{BI} = \text{BT} - \text{BD.}$$

Les résultats obtenus en bilirubine (BT, BD ou BI) ont été répartis en classes (de 1/10 ème de mg/100 ml).

I.4.3.4. Valeurs normales

Les taux normaux de la bilirubine sont représentés dans le tableau 06.

Tableaux 06: Les valeurs usuelles de la bilirubine (BD, BT et BI)

Bilirubine totale		
Age	($\mu\text{mol} / \text{l}$)	(mg / l)
Naissance	14 - 45 $\mu\text{mol} / \text{l}$	8 - 25 mg / l
1ère semaine	45 - 210 $\mu\text{mol} / \text{l}$ td>	25 - 120 mg / l
2ème semaine	17 - 190 $\mu\text{mol} / \text{l}$	10 -110 mg / l
3ème semaine	10 - 50 $\mu\text{mol} / \text{l}$	6 - 30 mg / l /td>
4ème semaine	5 - 25 $\mu\text{mol} / \text{l}$	3 - 15 mg / l
>1 mois et adulte	5 - 17 $\mu\text{mol} / \text{l}$	3 -10 mg / l

Bilirubine libre = indirecte		
Age	($\mu\text{mol} / \text{l}$)	(mg / l)
Adulte	3-12 $\mu\text{mol} / \text{l}$	2 - 7 mg / l

Bilirubine conjuguée = directe		
Age	($\mu\text{mol} / \text{l}$)	(mg / l)
Adulte	2 - 5 $\mu\text{mol} / \text{l}$	1 - 3 mg / l

II.4.3.5. Analyses Statistiques

Les résultats obtenus ont été soumis à une analyse statistique par le test de comparaison des moyennes, réalisé par le logiciel EXCEL et Minitab, ainsi que l'établissement des histogrammes.

DEUXIEME PARTIE: PARTIE PRATIQUE

Chapitre II : Résultats et Discussion

On a choisi 180 personnes (60 normaux ; 60 ictériques ; 20 souffrantes à HVA ; 20 souffrantes à HBS. 20 souffrantes à HCV) apparemment saines et malades de différents âge et sexe habitent dans la wilaya d'El oued sur les quelles on a effectué des analyses de la BD et BT puis on a fait les analyses statistiques (le moyen et écart type et valeur de P) sur les résultats obtenus.

II.1. Variation du taux de la BT en fonction du sexe et de l'âge :

❖ Femelles

Les variations de la BT chez des femmes saines et ictérique en fonction de l'âge sont représentés dans les tableaux 07,08 et la figure 21

Tableau 07: les Variations du taux de BT chez les femelles normaux en fonction de l'âge

Taux de la BT (mg/l)	NN-15 ans	15-35 ans	Supérieur à 35 ans
Nombre	10	10	10
Moyenne ± écart type	6.4 ± 1.713	5.88 ± 0.689	5.88 ± 1.239

P = 0.409 (les filles et les adultes), p = 1 (l'adulte et l'âgé).

Selon le tableau ; pas de différence significative chez les trois catégories d'âge.

Tableau 08 : les Variations du taux de BT chez les femelles Ictériques en fonction de l'âge

Taux de la BT (mg/l)	NN-15 ans	15-35 ans	Supérieur à 35 ans
Nombre	10	10	10
Moyenne ± écart type	86.1 ± 48.5	149.3 ± 69.3	147 ± 139.7

P = 0.032(les filles et les adultes), p = 0.902(l'adulte et l'âgé).

Il existe une variation significative entre les filles et les femmes malade $p < 0.05$, et la différence est non significative $p > 0.05$ entre l'adulte et l'âge ictérique.

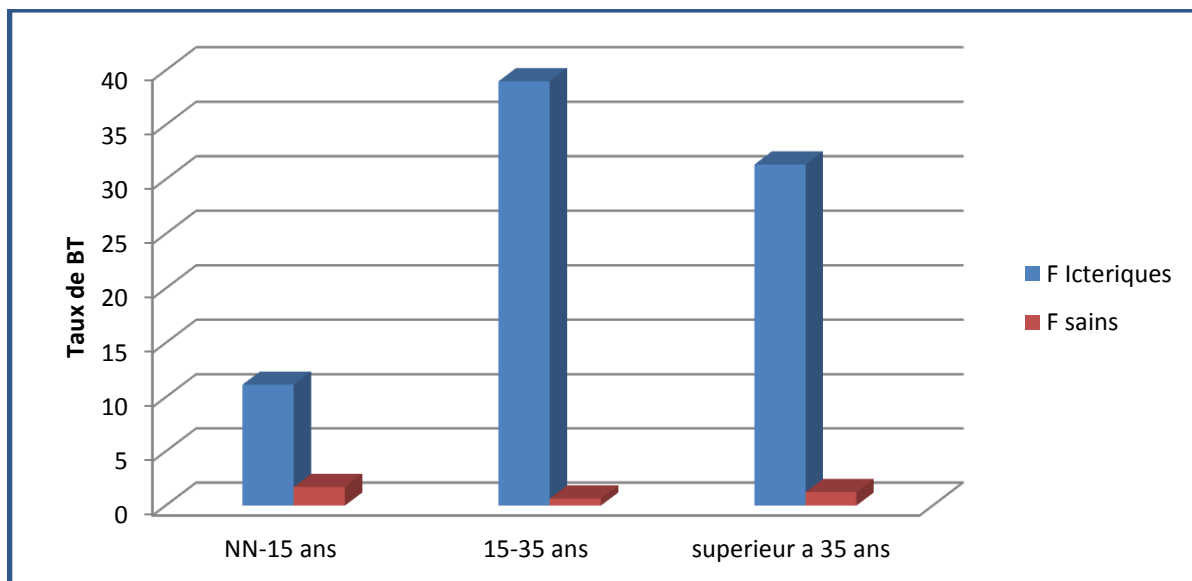


Figure 21: histogramme représente les valeurs moyennes de BT chez les femelles ictériques et saines en fonction de l'âge

L'histogramme indique que le taux de BT est plus élevé chez les femelles ictériques que les femelles saines.

❖ Males

Les variations de la BT chez des males sains et ictérique en fonction de l'âge sont illustrées dans les tableaux 09,10 et la figure 22

Tableau 09 : les Variations du taux de BT chez les males normaux en fonction de l'âge

Taux de la BT (mg/l)	NN-15 ans	15-35 ans	Supérieur à 35 ans
Nombre	10	10	10
Moyenne ± écart type	6.88 ± 1.632	6.28± 1.918	5.95 ± 1.89

$P = 0.725$ (les enfants et les adultes), $p = 0.529$ (l'adulte et l'âge).

D'après le tableau ; pas de différence significative chez les trois catégories d'âge

Tableau 10: les Variations du taux de BT chez les males Ictériques en fonction de l'âge

Taux de la BT (mg/l)	NN-15 ans	15-35 ans	Supérieur à 35 ans
Nombre	10	10	10
Moyenne $\pm$ écart type	126.5 $\pm$ 33.1	173.6 $\pm$ 159.5	119.1 $\pm$ 68.6

P = 0.382 (les enfants et les adultes), p = 0.353 (l'adulte et l'âgé).

On remarque l'absence d'un écart remarquable en fonctions de l'âge.

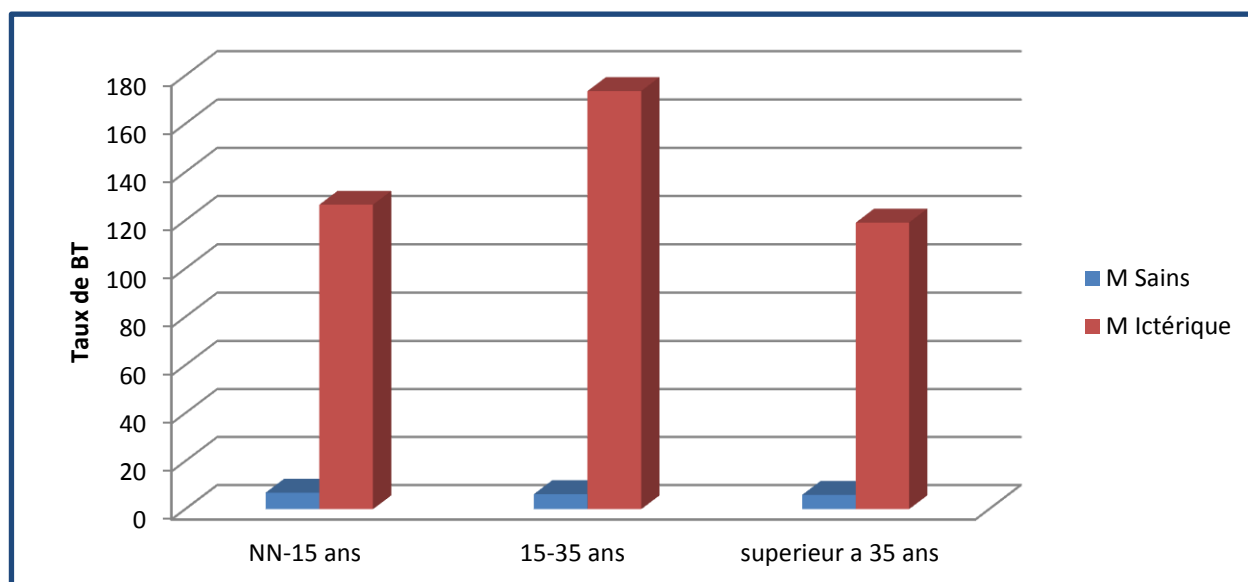


Figure 22 : histogramme représente les valeurs moyennes de BT chez le males normaux et sains en fonction de l'âge

L'histogramme indique que le taux de BT est plus élevé chez les males ictériques que les males sains

II.2. Variation du taux de la BD en fonction du sexe et de l'âge :

❖ Femelles

Les variations de la BD chez des femmes saines et ictérique on fonction de l'âge sont représente dans les tableaux 11,12 et la figure 23

Tableau11 : les Variations du taux de BD chez les femelles normaux en fonction de l'âge

Taux de la BD (mg/l)	NN-15 ans	15-35ans	Supérieur à 35 ans
Nombre	10	10	10
Moyenne $\pm$ écart type	1.71 $\pm$ 0.441	0.65 $\pm$ 0.647	1.25 $\pm$ 0.741

P = 0.382 (les filles et les adultes), p = 0.353(l'adulte et l'âgé).

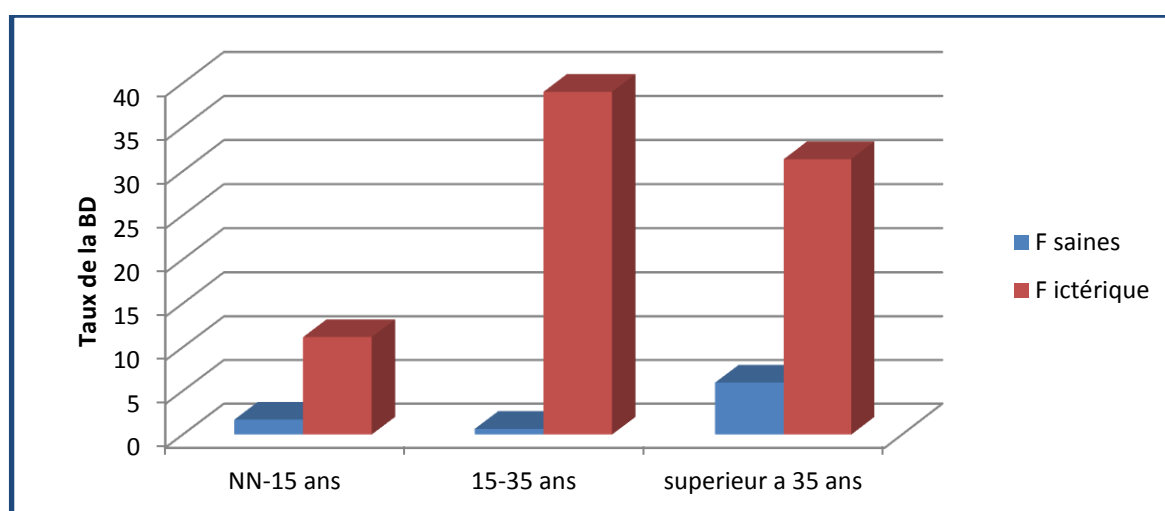
Il existe une variation significative entre les filles et les femmes normaux $p < 0.05$, et la différence est non significative $p > 0.05$ entre les autres catégories d'âge.

Tableau12 : les variations du taux de BD chez les femelles ictérique en fonction de l'âge

Taux de la BD (mg/l)	NN-15 ans	15-35ans	Supérieur à 35 ans
Nombre	10	10	10
Moyenne $\pm$ écart type	11.16 $\pm$ 4.81	39 $\pm$ 31.02	31.37 $\pm$ 30.85

P = 0.061 (les filles et les adultes), p = 0.693 (l'adulte et l'âgé).

Pas de différence significative selon l'âge.

**Figure 23**: histogramme représente les valeurs moyennes de BD chez les femelles normales et saines en fonction de l'âge

L'histogramme montre que le taux de BD est plus élevés chez les femelles ictériques que les femelles saines

❖ Males

Les variations de la BD chez des males saines et ictérique en fonction de l'âge sont représentés dans les tableaux 13,14 et la figure 24

Tableau 13: présente les Variations du taux de BD chez les males normaux en fonction de l'âge

Taux de la BD (mg/l)	NN-15 ans	15-35 ans	Supérieur à 35 ans
Nombre	10	10	10
Moyenne $\pm$ écart type	1.87 ± 0.422	1.21 ± 0.771	1.1 ± 0.641

$P = 0.064$ (les enfants et les adultes), $p = 0.610$ (l'adulte et l'âgé).

Selon le tableau ; pas de différence significative chez les trois catégories d'âge

Tableau 14 : présente les Variations du taux de BD chez les males Ictériques en fonction d'âge

Taux de la BD (mg/l)	NN-15 ans	15-35ans	Supérieur 35
Nombre	10	10	10
Moyenne $\pm$ écart type	29.65 ± 21.91	52.5 ± 63.6	25.69 ± 27.83

$P = 0.694$ (les enfants et les adultes), $P = 0.186$ (l'adulte et l'âgé).

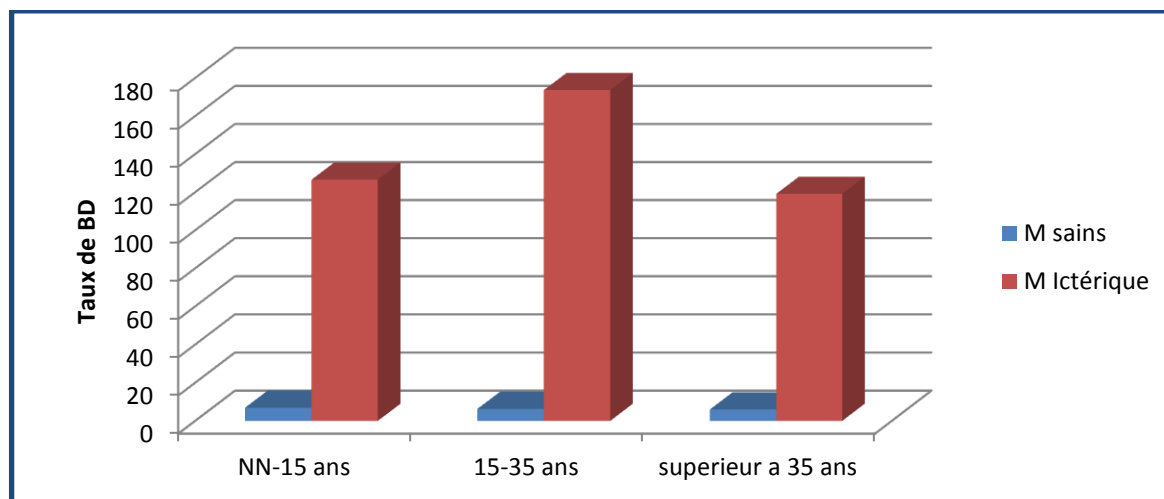


Figure 24: histogramme représente les valeurs moyennes de BD chez les males normaux et sains en fonction de l'âge

L'histogramme indique que le taux de BD est plus élevés chez les males ictériques que males sains

II.3. Variation des taux de la BD et BT pour le HVA en fonction du sexe et de l'âge :

❖ Femmes

Les variations de la BT et BD chez des femmes normaux et malades a HVA en fonction de l'âge sont représentés dans les tableaux 15,16 et le figure 25

Tableau 15 : les valeurs moyennes de la BD et BT chez les femelles normales on fonction l'âge (NN-15 ans)

Nouveau né —————> 15 ans	
	Femelle
Nombre	10
BD	1.71mg/l $\pm$ 0.44
BT	6.4 mg/l $\pm$ 1.713

Tableau 16 : les valeurs moyennes de la BD et BT chez les femelles souffrent de HVA en fonction l'âge (NN-15 ans)

Nouveau né —————> 15 ans	
	Femelle
Nombre	10
BD	52.23mg/l $\pm$ 21.20
BT	225.5 mg/l $\pm$ 128.9

Il existe une variation très hautement significative $P < 0.001$.

$P = 0$

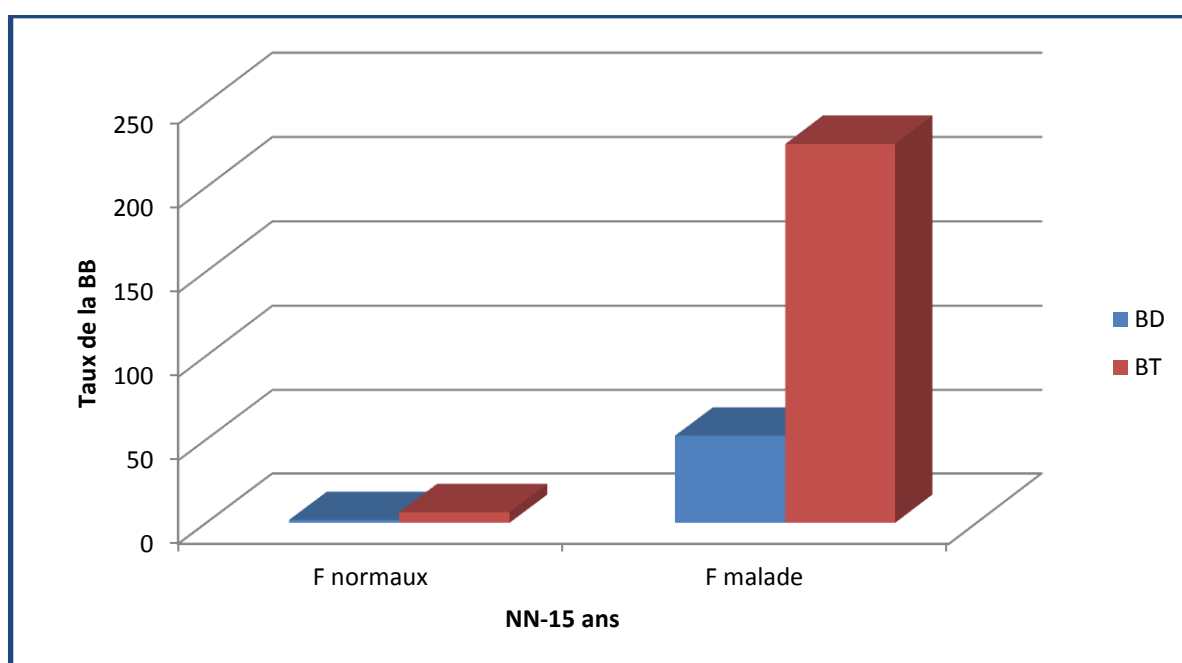


Figure 25 : histogramme représente les valeurs moyennes de BT et BD chez les femelles normaux et souffrent de HVA en fonction de l'âge

L'histogramme indique que les taux de BT et BD chez femme malade est plus élevés que BD et BT chez femme normaux.

❖ Males

Les variations de la BT et BD chez des males normaux et malades a HVA on fonction de l'âge sont représente dans les tableaux 17,18 et les figures 24

Tableau 17 : les valeurs moyennes de la BD et BT chez les males normaux on fonction l'âge (NN-15 ans)

Nouveau né —————> 15 ans	
	Males
Nombre	10
BD	1.87 mg/l $\pm$ 0.422
BT	6.88mg/l $\pm$ 1.632

Tableau 18 : les valeurs moyennes de la BD et BT chez les males souffrante à HVA on fonction l'âge (NN-15 ans)

Nouveau né —————> 15 ans	
	Males
Nombre	10
BD	73.64 mg/l $\pm$ 24.14
BT	229.1mg/l $\pm$ 128.6

Il existe une variation très hautement significative $P < 0.001$, $P = 0$

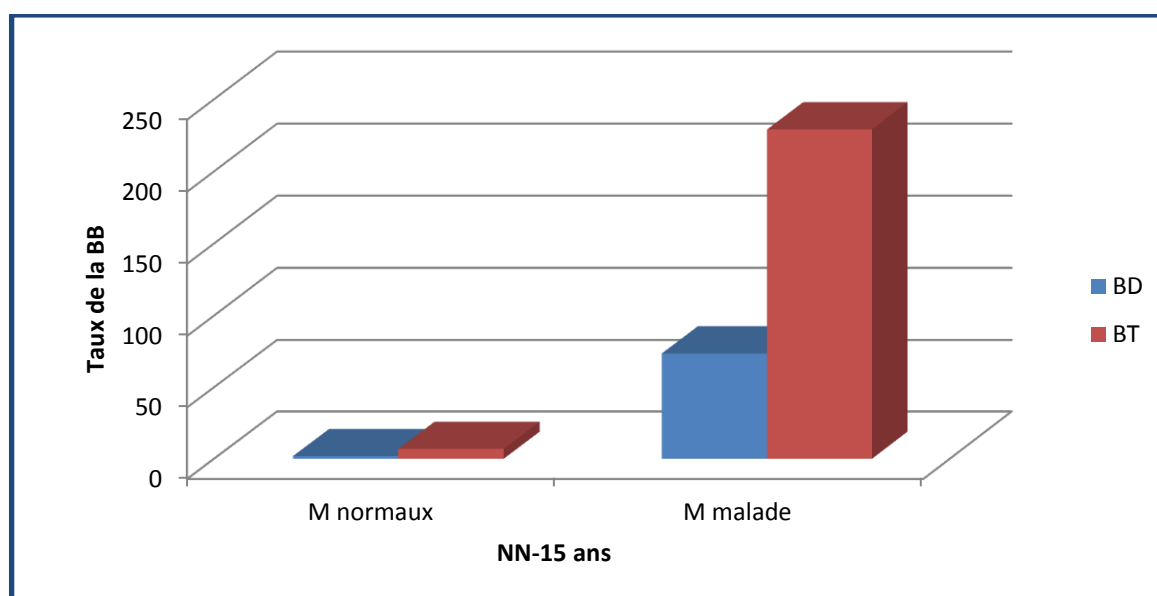


Figure 26 : histogramme représente les valeurs moyennes de BT et BD chez les males normaux et souffrent de HVA en fonction de l'âge

L'histogramme indique que les taux de BT et BD chez males malades sont plus élevés que BD et BT chez males normaux.

II.4. Variation du taux de la BD et BT pour le HBS en fonction du sexe et l'âge :

❖ Femelles

Les variations de la BT et BD chez des femelles malade a HBS on fonction de l'âge sont représenté dans les tableaux 19,20 et le figure 26

Tableau 19 : les valeurs moyennes de la BD et BT chez les femelles normales on fonction l'âge (15-65 ans)

15 —————> 65 ans	
	Femelle
Nombre	10
BD	1.27mg/l±0.860
BT	5.84 mg/l±0.919

Tableau 20 : les valeurs moyennes de la BD et BT chez les femelles souffrantes a HBS on fonction l'âge (15-65 ans)

15 —————> 65 ans	
	Femelle
Nombre	10
BD	2.627mg/l±2.37
BT	8.94 mg/l±3.93

Selon le tableau ; pas de différence significative chez catégorie d'âge (15-65 ans)

BD : P= 0.083 ; BT : P = 0.05. (Femme normaux et malades)

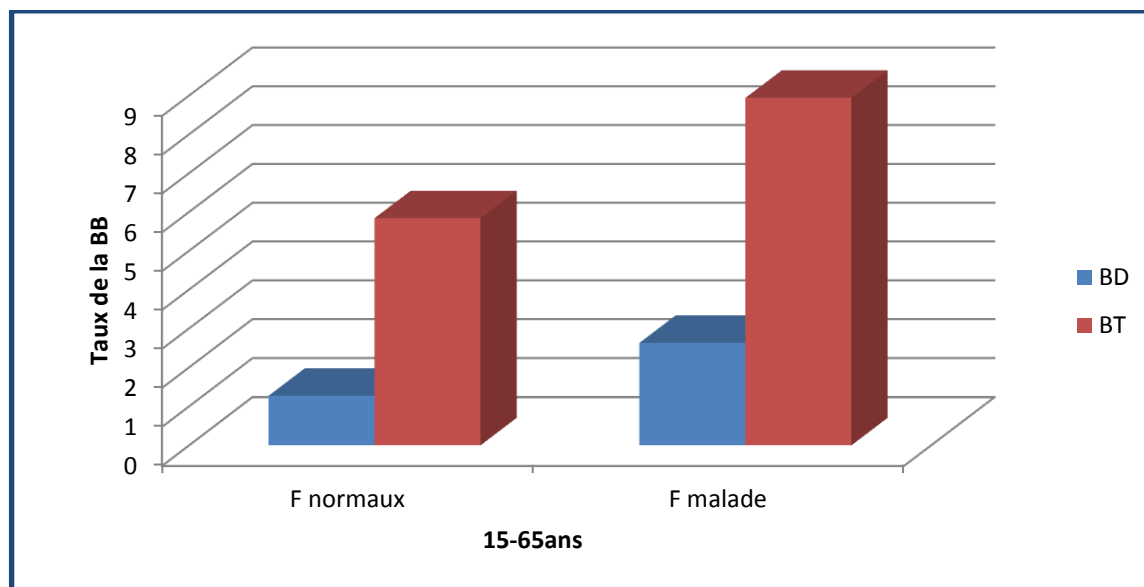


Figure 27 : histogramme représente les valeurs moyennes de BT et BD chez les femmes normaux et souffrent de HBS en fonction de l'âge.

L'histogramme montre que les taux de BT et BD chez femmes malades sont plus élevés que BD et BT chez femmes normaux.

❖ Males

Les variations de la BT et BD chez des males malade a HBS on fonction de l'âge sont représenté dans le tableau 21,22 et le figure 27

Tableau 21 : les valeurs moyennes de la BD et BT chez les males normaux on fonction l'âge (15-65 ans)

15 —————> 65 ans	
	Males
Nombre	10
BD	1.45 mg/l± 0.712
BT	5.84 mg/l ± 1.51

Tableau 22 : les valeurs moyennes de la BD et BT chez les males souffrante à HBS on fonction l'âge (15-65 ans)

15 —————> 65 ans	
	Males
Nombre	10
BD	2.625 mg/l $\pm$ 1.902
BT	10.11 mg/l $\pm$ 7.21

BD : P= 0.092 ; BT : P = 0.120. (Males normaux et malades)

Pas de différence significative selon l'âge (15-65 ans).

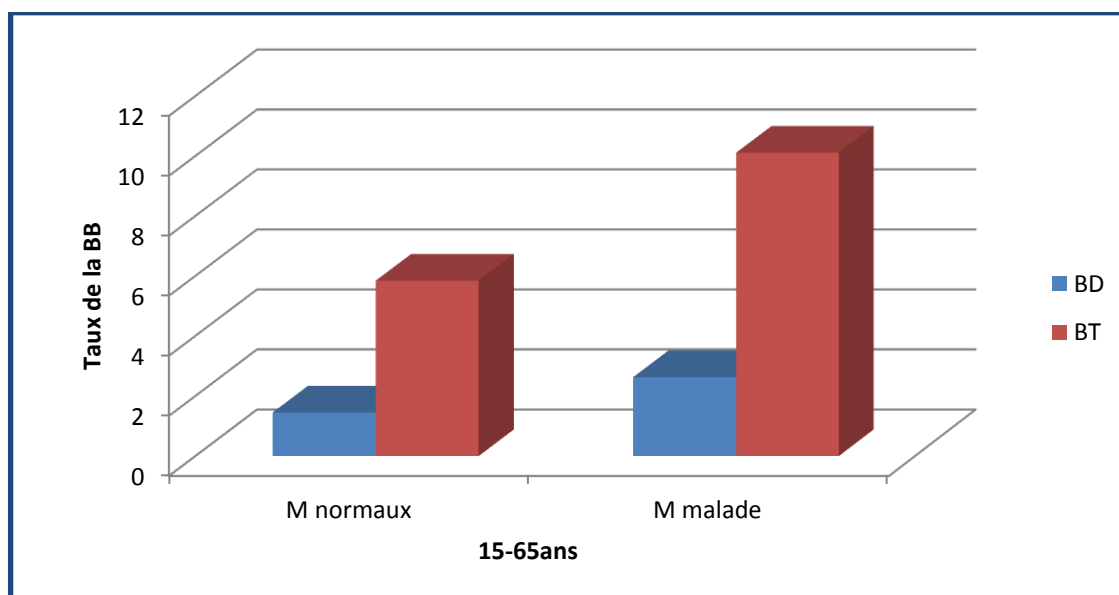


Figure 28: histogramme représente les valeurs moyennes de BT et BD chez les males normaux et souffrant à maladie HBS en fonction de l'âge

L'histogramme indique que les taux de BT et BD chez males malades sont plus élevés que BD et BT chez males normaux.

II.5. Variation du taux de la BD et BT de HCV en fonction du sexe et l'âge :

❖ Femelles

Les variations de la BT et BD chez des femelles malades à HCV on fonction de l'âge sont représenté dans les tableaux 23,24 et le figure 28

Tableau 23 : les valeurs moyennes de la BD et BT chez les males normaux on fonction d'âge (15-65 ans)

15 —————> 65 ans	
	Femelle
Nombre	10
BD	1.27 mg/l $\pm$ 0.86
BT	1.67 mg/l $\pm$ 1.059

Tableau 24 : les valeurs moyennes de la BD et BT chez les femelles souffrent à HCV en fonction l'âge (15-65 ans)

15 —————> 65 ans	
	Femelle
Nombre	10
BD	1,670 mg/l $\pm$ 1,059
BT	6.39 mg/l $\pm$ 4.07

On constate qu'il n ya pas une différence selon l'âge (15-65 ans)

BD P= 0.333 ; BT P = 0.688.

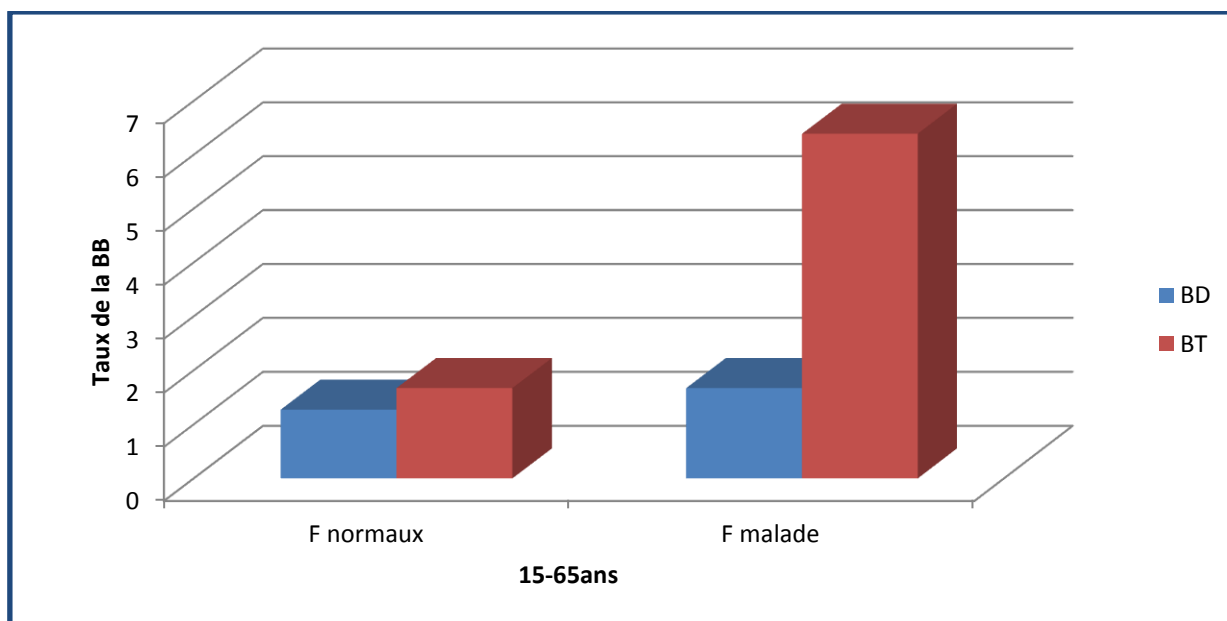


Figure 29: histogramme représente les valeurs moyennes de BT et BD chez les femelles normales et souffrantes à maladie HCV en fonction de l'âge

L'histogramme indique que les taux de BT et BD chez femmes malades sont plus élevés que BD et BT chez femmes normaux

❖ Males

Les variations de la BT et BD chez des males normaux et malade a HCV on fonction de l'âge sont représentée dans le tableau 25,26 et le figure 29

Tableau 25 : les valeurs moyennes de la BD et BT chez les males normaux on fonction l'âge (15-65 ans)

15 —————> 65 ans	
	Male
Nombre	10
BD	1.45 mg/l $\pm$ 0.712
BT	5.84 mg/l $\pm$ 1.51

Tableau 26 : les valeurs moyennes de la BD et BT chez les males souffrent à HCV on fonction l'âge (NN-6 ans)

15 —————> 65 ans	
	Male
Nombre	10
BD	2.061 mg/l $\pm$ 1.271
BT	7.11 mg/l $\pm$ 3.41

Le BD P= 0.159 et BT P = 0.166.

Selon le tableau ; pas de différence significative chez catégorie d'âge (15-65 ans)

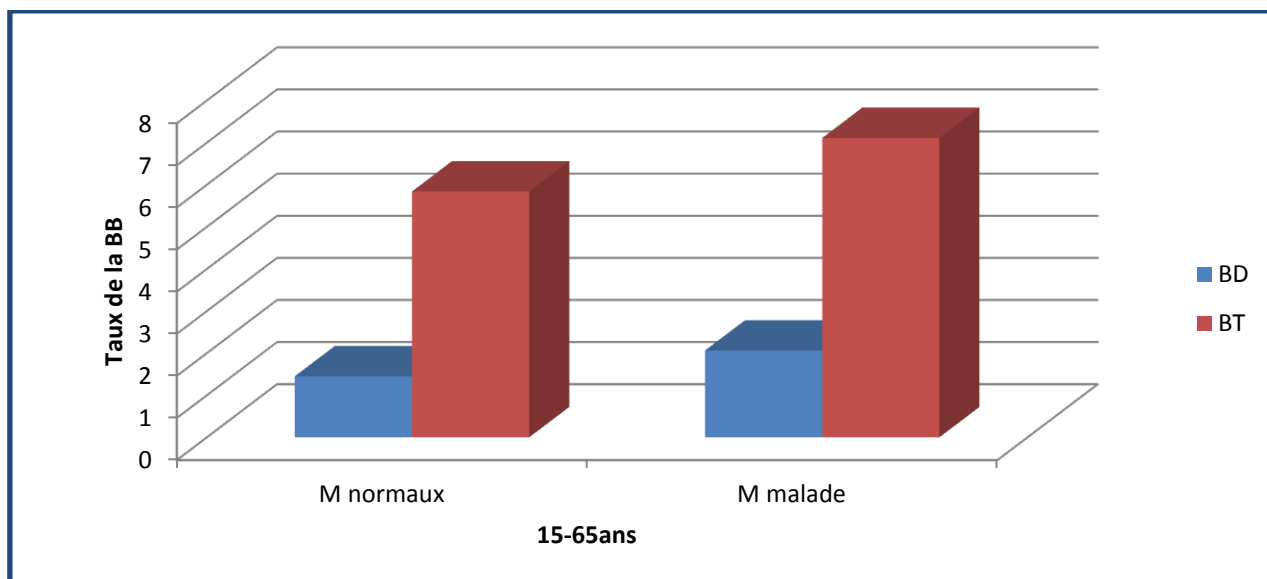


Figure 30: histogramme représente les valeurs moyennes de BT et BD chez les males normaux et souffrant à maladie HCV en fonction de l'âge

L'histogramme indique que les taux de BT et BD chez males malades sont plus élevés que BD et BT chez males normaux.

II.6.Discussion

La bilirubine est le produit de la dégradation de l'hémoglobine dans la rate. Libérée dans le plasma sous une forme insoluble dans l'eau, elle est véhiculée vers le foie liée à l'albumine. Dans le foie elle est conjuguée par le glucuronate, ce qui la rend soluble puis elle est excrétée par les voies biliaires dans l'intestin (Koehl C., 2007).

La bilirubine conjuguée, soluble dans l'eau et présente dans les voies biliaires est dite « directe », la bilirubine non conjuguée, libérée par la destruction des hématies et présente dans le sang, est dite « indirecte » et la BT est l'ensemble de BC +BL (Schlumpf A et Maris E, 2008).

Dans cet étude, on a effectuée le dosage de la bilirubine chez des sujets apparemment sains de différents âge et sexe et des sujets malades souffrent des affections hépatiques (ictère , HVA , HBS ,HCV).

Il ressort de ce travail que les valeurs usuelles de la bilirubine chez les enfants, les adultes et les âgés est respectivement de l'ordre de : 122 mg/l qu'il ces teneur montre qu'il n'y a pas une variation significative selon l'âge de la personne aussi lorsque on compare les valeurs des femmes et des hommes on ne trouve pas un écart remarquable dans ces résultats cela signifie que le sexe c'est pas un facteur de différence significative dans les valeurs de la bilirubine (BT et BD) ces résultats sont similaires à celle mentionnée par d'autres auteurs(René C., 2011) mais d'autres travaux disent que le taux de la bilirubine peut être augmenté chez le nouveau-né raison d'une immaturité du foie qui est accompagnée d'hyperbilirubinémie transitoire mais il revient à la normale en 5 jours environ. On parle d'ictère néo-natal (Saoudi F., 2011).

Aussi d'autres auteurs mentionnent que la bilirubinémie est légèrement plus élevée chez les hommes que les femmes (Bossyt X. et Boeyneams J.M ., 2001).

D'autre part, nos résultats indiquent qu'il y a une augmentation remarquable entre les taux de la BT et la BD chez les sujets ictériques que les normaux qui est liée à la physiopathologie et au mécanisme de l'ictère qui est caractérisé par une hémolyse pathologique avec une libération anormale d'Hb qui conduit à une surproduction de bilirubine libre qui dépasse la capacité du foie et la maladie est cliniquement décelable pour une bilirubine totale proche de 30 $\mu\text{mol/L}$ (Schlumpf A. et Maris E., 2008). Nos résultats sont similaires à celle mentionnée par (René C., 2011) et avec la littérature. Chez enfants ictériques on a trouvé les valeurs de 126.5 mg/l, ces résultats sont comparables avec la valeur obtenue par

OZKAN 130mg/l par contre d'autres auteurs indiquent des valeurs plus élevées que notre teneur parmi lesquels on a : Michal 275 mg/l HACER 197 mg/l.

En outre, on a trouvé que les taux de la bilirubine est élevées chez les individus subissent une infection par le virus une augmentation de la bilirubine conjuguée correspond à une atteinte hépatique avec blocage à l'écoulement de la bile , parfois très marquée (entre 20 et 40 fois les valeurs normales), des transaminases avec prédominance des ALAT sur les ASAT. La conséquence d'affections par l'hépatite A et de lésions hépatiques entraînant une baisse du drainage et de l'excrétion biliaire, c'est à dire une cholestase intra-hépatique (la fonction de glycuco-conjugaison étant conservée (Quaranta J.F. *et al.*, 1991).

On constate des valeurs normales de BT et BD pour HBs et HCV, tous les prélèvements analysée sont des personnes qui subit à HCV ou HBs aigue. L'élévation du taux de la bilirubine demande la chronicité de ces maladies (Redd J. *et al.*, 2007).

Conclusion générale

C'est un pigment biliaire jaune rougeâtre issu de la dégradation de l'hémoglobine du sang (Hunter A., 2006).

Lors d'un problème hépatique, le dosage de la bilirubine total et direct reste toujours l'examen plus demandé pour exploration fonctionnelle de foie.

L'objectif de ce travail est de déterminer les intervalles des valeurs de la bilirubine totale et direct chez les personnes saines et les malades par des atteints hépatiques (HVA, HBS et HCV) et connaître les variations de la bilirubine total et direct dans le cas pathologiques à affection de foie (maladies hépatiques) en fonction l'âge et de sexe.

Nos résultats montrent que :

- La concentration de la bilirubine totale est toujours élevée que la bilirubine direct, soit pour les sujets sains ou malades (ictère et l'hépatite) ;

- L'âge et le sexe n'ont pas des facteurs de différence pour les taux de bilirubine total et direct ;

- L'élévation remarquable dans les teneurs de la bilirubine pour les sujets ictériques par rapport aux normaux.

En fin, on a conclu que le prouvant guidé à le faire de diagnostic pour l'ictère, HVA et n'ont pas une signification pour l'HBs et HCV, le recours à un bilan hépatique (TGO, TGP, TP, Phosphatase Alcaline) est indispensable pour déceler ces maladies.

Résumé

La présente étude a pour objectif de déterminer et d'évaluer les variations de taux de la bilirubine (BT et BD) chez des sujets sains et malades (Ictère, HVA, HBS, HCV) en fonction de l'âge et du sexe et de comparer les valeurs de ces paramètres biochimiques entre les différentes affections hépatiques citées ci-dessus.

Les résultats de dosage obtenus montrent qu'il n'y a pas une variation significative en fonction de l'âge avec des valeurs de 6.4mg/l (BD) et 86.1mg/l (BT), chez les enfants, 5.88mg/l (BD) et 143.3mg/l (BT) chez les adultes et de 5.88mg/l (BD) et 147mg/l (BT) chez les âgés. Aussi l'absence d'une variation significative en fonction du sexe avec des valeurs de l'ordre chez les filles 11.16mg/l (BD) et 86.1mg/l (BT), chez les garçons 29.63mg/l (BD) et 126.5mg/l (BT).

En outre, on trouve des taux élevés de la bilirubine (BT, BD) avec une valeur de l'ordre de 1.71mg/l (BD) et 6.88mg/l (BT) chez les personnes ictériques et les individus qui souffrent de l'hépatite A (73.64 (BD) et 229.1 (BT)), par contre les teneurs de la bilirubine chez les individus atteints d'Hbs et d'HCV sont normales et pour diagnostiquer ces maladies le recours à un bilan hépatique est indispensable.

Mots clés: Foie, Bilirubine Total, Direct, Indirect, Ictère, Hépatites A, B, C, Sujet sain, Sujet malade.

References bibliographiques

Ahuka L ., Wood PH ., (2007). Anatomie/Physiologie. Partie Système digestif. Vol 2. Septièmes éditions. www.nyankunde.org.2007.

Anns M ., Foster G ., Rockstroh J ., Zeuzem S ., Zoulim F ., Houghton M. (2007). The way forward in HCV treatment finding the right path. Nat.Rev.Drug Discov., vol. 6, n° 12,10 p.

Anonyme (1984). Physiologie des ictères.OPU (Organisation des publications universitaire). Constantine, Algérie. 70 p.

Anonyme (2007). Principales maladie. Le foie, un organe multifonctions. Edition Vital et Edusoft TLC, www.hepatites.net.2007.

Bachriche I. (2010). Etude anatomopathologie des cirrhoses. Thèse magister : Biologie et Physiopathologie Cellulaire. Constantine. 113p.

Badlet P. (2007). La réparation tissulaire et ses troubles. faculté de médecine Montpellier-Nîmes. p 6.

Barone R. (1984). Anatomie comparée des mammifères domestiques. Splanchnologie I : Appareil digestif, appareil respiratoire. Tome 3, 2ème édition, Paris. 517 p.

Bell A.W. (1981). Lipid metabolism in liver and selected tissues and in the whole body of ruminant animals. In: Christie W.W. Lipid metabolism in ruminant animals. Pergamon Presse, p 363-410

Berk P.D . et Javitt N.B. (1978). Hyperbilirubinemia and Cholestasis. Am. J. Med ; **64**,311-324.

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

Bossyt X . et Boeyneams J.M. (2001). Repares en diagnostic de laboratoire. Louvain, Garant. 463p.

Bouchard M . et Schneider R. (2004). The enigmatic X gene of hepatitis B virus . Ed Viro, vol78. 127p.

BOUKACEM K ., BERRICHE F . et HACHEMI S. (2003). L'hyper bilirubinémie , Mém de biologie DEUA à l'univ de BOUMERDES. p 75 .

Brooker CH. (2001). Le corps humain- etude structure et fonction (Le role infirmier dans la pratique clinique). 2 eme edition, De Boeck Universite, Bruxelles. 534p.

-Brundage S ., Fitzpatrick A. (2006). Hepatitis A . Ed Am Fam Physician, vol 73. 216 p.

Cantarow A. et Trumper M. (1962). In clinical biochemistry,6TH ed., W.B. Saunders Co; Philadelphia.

Carol J., Ribet A., Paraf A., (1975). Precis des maladie du foie,du pancréas et des voies biliaires. 5 eme edition. Masson, paris. 639p.

Chellotte C. (1981). Anatomie et physiologie humaine. Ed Belfond .338p.

Christian T., Philippe M., Fabian Z., (2006). Hepatites virales B et C. Editeur John libbeyExrotext, 246p.

Corongiu B ., Roth M. (1990). Le devenir des pigments biliaires dans l'intestin. Ann. Biol. Clin. **48**, 9-15.

Cotin S. (1998). Modèle anatomique déformable en temps - réel. Application à la simulation de chirurgie avec retour d'effort .Thèse doct, INRA Sofia Antipolis. 230 p.

Cuthbert J.A. (2001). Hepatitis A: old and new. Clin. Microbiol.Rev, vol 14. n°1.58p.

De Vos R ., Desmey V.S . (1978). Morphologic changes of the functional complex of the hepatocytes in the rat liver after bile duct ligation. Br. J. exp. Path ; **59**, 220- 227.

Defawe, G. (1999). Annexe pédiatrique. Bilirubine. Institut Mère Enfant, Hôpital sud, BP 56129, 35056. www.med.univ-rennes1.fr

Defforge V. (2007). La physiologie digestive chez les animaux domestiques. Le foie et le système biliaire .Ecole nationale vétérinaire Toulouse. 179 p. Physiologie.envt.fr.2007.

Degos, F. (2005). Vaccin anti-hépatite B après la réunion de consensus . Gastroenterol Clin Biol **29**: p 388-392.

Derache R. (1971). Physiologie de la cellule animale. Edition Masson , Paris. 153 p.

Deugnier Y. (2005). Anatomie physiologie du foie. Univ- Rennes1. Doy copie médecine M2. Semiologie du foie et des voie biliaires.p1-4.

Doumas B.T., Poon P.K.C ., Perry B.W ., Jendrzczak B ., Mccomb R.B ., Schaffer R ., Hause L.L. (1985). Candidate reference method for determination of total bilirubin in serum: development and validation. Clin. Chem., **31**, 1779-1789.

Eckert R., Randall D., Burggren W., French K. (1999). Physiologie animale. Mécanismes et adaptations. Traduction de la 4ème édition américaine par François Match avec la collaboration de Alain Propper et Louis Henquell , De Boeck université, paris, Bruxelles. 823p.

Erythroid Apoptosis in Idiopathic Neonatal Jaundice : PEDIATRICS .Volume 121,Number 5.

Farge F. et Valdiguié P. (2000). Biochimie clinique. 11 : constituants azotés non protéiques. 2ème édition, Edition EM INTER. 283 p.

Fetcher A. (1983). Evolution de la bilirubinémie et de l'activité plasmatique de la y-glutamyl transférase chez les agneaux infestés expérimentalement par *Fasciola hepatica*. Vet. clin. north America 5,525. Cité par Prache, S et Galtier, P., 233,1990.

Fevery J., Van De Vijver M ., Michiels R ., Heir Wegh K.P.M. (1977). Comparison in different species of biliary bilirubin-IX alpha uridine diphosphate glycosyltransferases. Biochem. J; **164**, 737-746.

Forker E.L. (1977). Mechanisms of hepatic bile formation. Ann. Rev. Physiol; **39**, 323-347.

Francois D ., Christian T., Sophie A ., Claude CH. (2004). Virus hepatites virales B et Delta. Editeur Elsevier. France. 242p.

Geraudet P ., Bouige D ., Coudon B . (1979). Biologie tissulaire humaine .2ème édition. 111 p.

Gerhardt M ., Myara A ., Lam C ., Vassault A ., Trivin F. (1988). Proposition d'une technique de validation pour le dosage de la bilirubine totale et conjuguée sérique et plasmatique. Inf Sci Biol, vol 14, p 319-327.

Gilles ., Raymond ., Anctil ., Michel ., Plumier ., Jean-Christophe ., Baguet, Fernand ., Charmantier ., Guy Jr ., Péqueux ., André ., Sébert ., Philippe. (2006). Physiologie animale. Edition De Boeck Université. 292 p.

Guyton Arthur C. (2006). The liver as an organ. Text book of medical physiology. 11 th edition, America. 1043 p.

- Hacer E., Mevlüt B., Erol A. (2010).** A causal relationship between UDP glucuronosyltransferase 1A1 promoter polymorphism and idiopathic hyperbilirubinemia in Turkish newborns. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 52: 28-34.
- Hahn J. (2007).** Sex, Drugs, and Hepatitis C Virus. *J Infect Dis*, vol 195. 1556p.
- Hannen G. (1996).** Biochimie humain : introduction biochimie à la medecine interne. De Boeck Universite, paris, Bruxelles. 780p.
- Hasan Ö ., Hale Ö ., Mansur T., Halil A., Abdullah K., Nuray.(2008).**
- Heitmann R.N ., Bergman E.N ., (1980).** Integration of amino acid metabolism in sheep: effects of fasting and acidosis. *Am. J. Physiol* : p 239, 248-254.
- Henry W.J . (2005).** Biochimie générale. Cours et exercices corrigés. Dixième édition, Paris. 676 p.
- Hilsden R.J ., Shaffer E.A. (2006).** Principes fondamentaux de gastro-entérologie. Le foie 14, section 2 , 522 p.
- Hollinger F ., Lau D. (2006).** Hepatitis B: the pathway to recovery through treatment .*Gastroenterol. Clin. North Am*, vol 35, n° 4, 931p.
- Hunter ., Archite. (2006).** La santé animale.Principales maladies. Editions Quæ ,Paris. 290 p.
- Jean-Pierre B ., Johannes B ., Neil M ., Jaun R. (2002).** Hépatologie clinique. Tome 1, 2eme édition , paris, 603p.
- Johnson R ., Gretch D ., Yamabe H ., Hart J ., Bacchi C ., Hartwell P ., Couser W ., Corey L ., Wener M ., Alpers C. (1993).** Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. vol 328. n° 7. 465p.
- Kaneko J.J ., Cornelius C.E. (1970).** Clinical biochemistry of domestic animals, Academic press, Ed London.
- Klaus H ., (1958).** Untersuchungen über den bilirubinstoffwechsel bei Pferden, Schafen, Kälbern und Kaninchen. *Arch. Exp. Vet. Med.* 12: 725 p.
- Kmiec Z. (2001).** Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol.* 161 p.
- Kolb E. (1975).** Physiologie des animaux domestiques. Traduction de la 4 eme edition allemande par Dr Charles Labie et Jean Michelat. Edition Vigot , France. 974p.

- Koolman J ., Klaus-Heinrich R. (2004).** Atlas de poche. Biochimie. Médecine. Sciences Flammarion, 462 p.
- Lamers W.H ., Geerts W.J ., Jonker A ., Verbeek F.J ., Wagenacu G.T ., Moorman A.F. (1997).** Quantitative graphical description of Porto central gradients in hepatic gene expression by image analysis hepatology. Vol 26, no 2 , p 398-406.
- Leblanc B. (1979).** Physio pathogénie des ictères cas particuliers des bovins. Le point vétérinaire. Vol. 9. n°45, novembre.
- Lee E ., Lippincott W ., Wilkins B. (1999).** Anemia: a diagnostic strategy. 10th ed, Winthrop's clinical hematology.
- Levillain P. (2007).** Trouble du métabolisme des bigments.09- Pigments 6a-doc, p6.
- Lok A ., Mc Mahon B. (2007).** Chronic hepatitis B , Hepatology, vol 45. n° 2. 507p.
- Losser M.R ., Payen D. (1996).** Mechanisms of liver damage. Semin. Liver Dis, vol 16. p 357- 367.
- Lott J ., and Doumas B ., (1993).** Direct" and Total Bilirubin Tests: Contemporary Problems. Clin. Chem, 39, 641-647.
- Magnius L ., Norder H ., (1995).** Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. Intervirology, vol 3, 38p.
- Malik R ., Selden C ., Hodgson H .,(2002).** The role of non-parenchymal cells in liver growth. Seminars in Cell et Developmental Biology, vol 13. p 425-431.
- Maline SA. (1980).** Dictionnaire des constantes biologiques et physiques. 5ème édition, 489p. Medphar.univ-poitiers.fr.2007.
- Meffre C ., Strat Y ., Delarocque-Astagneau E ., Antona D ., Desenclos JC. (2006).** Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. InVS, Saint Maurice, vol 19. 198p.
- Mekroud A. (2005).** La biochimie medical en medecine veternaire. Edition de l'université Mentouri, Constantine. 95p.
- Menecier D. (2006).** Hépatobase. Métabolisme et excrétion de la bilirubine. 12000-2006 Hepatoweb.com.2007.
- Michael S., Douglas C., Vibhuti S.(2006).** Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. CMAJ.175(6).

- Molainier A. (1964).** Pathologie médicale. 5ème édition ,151 p.
- Montané L ., Brouardelle E ., Broussou C ., 1978.** Anatomie régionale des animaux domestiques II.les ruminants. 2ème éditions revue et complété par Broussou ,Paris. 341 p.
- Mouriquand CL. (1974).** La cellule en interface et la cellule en division. Premier Cycle Des études médicales 81 : Histologie, Armand Colin, Paris.
- Naël L ., Benjamin B ., Julien C ., Olivier D. (2008).** Appareil digestif: Gastro-entérologie, Hépatologie, Chirurgie viscérale , Masson, vol 1. 262p.
- Odievre M. (1986).** Physiologie de la bilirubine. Enc. Med. Chir. Paris France. Foie-Pancreas, 7014, A10, no : 9.4, 5p.
- Pascale D ., Lysiane R. (2000).** Transplantation d'hépatocytes isolés: de la disponibilité en cellules humaines à l'application dans un modèle rat in vitro. These de doctorat: Science medicales Universite Strasbourg , France. 350 p.
- Patrick M ., Tarick A. (2008). Hepatites virales. France . 371p.
- Patrick M ., Thomas L. (2009).** hepatite B: prévenir, détecté, traiter. Editeur John libbeyExrotext, paris. 41p.
- Paul D ., Doming R. (2003).** Virus de l'hépatite C. France. 188p.
- Pilly E. (2006).** Objectifs pédagogiques, généralités. Sommaire de la 20ième Édition, 2006.
- Popper H ., Schaffner F. (1957).** Liver: Structure and Function, New York: McGraw-Hill.
- Quaranta J.F ., Vivinus-nebot M ., Ticchioni M ., Bernard A. (1991).** Abécédaire des hépatites virales. Feuillet de biologie, vol 3.178p.
- Red J ., Baumbach J ., Kohn W. (2007).** Patient to patient transmission of hepatitis B virus associated with oral surgery. J Infect Dis, vol.195, n° 9.1311p.
- René C .(2011).**Guide infirmier des examens de laboratoire .Edition Masson, France.351 p.
- Robert K ., Murry O ., Granner P ., Ayes A ., Rodwel W. (1996).** Harper Biochimie. 24ème edition,353 p.
- Rousseaux J. (2007).** Biochimie métabolique. Le métabolisme de l'hème. 1ER Cycle des études médicales. PCEM2. Version 1 : 27p.

- Sapriel M ., Stoltz P. (2006).** Une introduction à la médecine traditionnelle chinoise(le corps theorique). Springer .Verlag France , paris. 261p
- Saxena R ., Theise N.D ., Crawford J.M. (1999).** Microanatomy of the human liver- Exploring the hidden interfaces. Hepatology. Vol 30. No 6. p 1346.
- Schlumpf A et Maris E.(2007).** MB1. Sémiologie biologique. Piva group 22. Acm corpo.fr.2007.
- Schmid R., 1978.** Bilirubin metabolism . Stade of the art. Gastroenterology, **74**,1307-1312.
- Tiribelli C ., Ostrow D. (1989).** New concepts in bilirubin chemistry, transport and metabolism. Hepatology, vol **11**, 303-313p.
- Toutain P-L. (2007).** Le foie & le système biliaire. École nationale vétérinaire Toulouse. Toulouse physiologie.envt.fr.2007.
- Valarée D. (2007).** La physiologie digestive chez les animaux domestiques. Le foie et le système biliaire .Ecole nationale vétérinaire Toulouse(ENVT), 179 p. Physiologie.envt.fr.2007.
- Valdigué P. (1995).** Biologie médicale. Biochimie clinique. 1ER édition. Edition lavoisier, Paris. 329 p.
- WEIL JH. (1998).** Biochimie générale; 8ème édition .566p. www.tacussel.fr.2007.
- Xavier B. (2010).** Traité d'anatomie d'descriptive. Tome 1, 2 eme edition, paris. 508p.

Annexe 01

PRESENTATION

Réf. 20101, (160 Test)
 R1 : 2 x 80 ml
 R2 : 2 x 80 ml
 R3 : 1 x 15 ml
 R4 : 1 x 3 ml (Lyoph)

Réf 20105, (250 Tests)
 R1 : 2 x 125 ml
 R2 : 2 x 125 ml
 R3 : 1 x 20 ml
 R4 : 2 x 3 ml (Lyoph)

PRINCIPE

L'acide sulfanilique réagit avec le nitrite de sodium pour donner de l'acide sulfanilique diazoté. En présence de diméthyl sulfoxyde (DMSO), la bilirubine totale se couple avec l'acide sulfanilique diazoté pour donner l'azobilirubine. Le dosage de la bilirubine directe se fait en l'absence de DMSO.

REACTIFS

Réactif 1	Acide sulfanilique	30 mmol/l
	Acide Chlorhydrique	150 mmol/l
	Diméthylsulfoxyde	7 mmol/l
Réactif 2	Acide sulfanilique	30 mmol/l
	Acide chlorhydrique	150 mmol/l
Réactif 3	Nitrite de sodium	20 mmol/l
Réactif 4	Etalon Voir préparation de l'étalon	

ECHANTILLON

Sérum ou plasma recueilli sur EDTA héparine, citrate ou fluorure et conservé à l'abri de la lumière. Hémolyse gênante pour la Bilirubine.

MODE OPERATOIRE

Préparation de l'étalon (R4)

Reconstituer le lyophilisat R4 avec exactement 3 ml d'eau distillée. Attendre 15 minutes. Compléter la dissolution du lyophilisat par retournement successifs du flacon. Les concentrations exactes sont indiqués sur chaque flacon. La stabilité à l'obscurité après reconstitution est de:

- 2 jours à 20° - 25°C
- 4 jours à 2 - 8°C
- 6 semaines à - 20°C

Il est indispensable d'établir un facteur de calibration dans les conditions du laboratoire dès la reconstitution de l'étalon R4.

$$F = \frac{(\text{Conc. Bilirubine Totale ou Directe}) \text{ étalon}}{\text{Abs (étalon)} - \text{Abs (Blanc étalon)}}$$

LECTURE

Longueur d'onde : 555 nm (546 Hg)
 Température: 37°C
 Cuve: 1 cm d'épaisseur
 Zéro de l'appareil: Blanc étalon ou blanc échantillon

BILIRUBINE TOTALE

Solution de travail (BT)

(Mélanger 20 Vol R1 avec 1 vol R3)

Stabilité à l'obscurité

6H à 20 -25°C /2 Jours à 2-8°C

BILIRUBINE TOTALE
ET DIRECTE

	Etalon		Echantillon	
	Blanc	Dosage	Blanc	Dosage
Etalon R4	50 µl	50 µl		
Echantillon			50 µl	50 µl
Réactif R1	1 ml		1 ml	
Solution de travail (B.T)		1 ml		1 ml
Mélanger et incubé exactement 5 minutes à 37°C lire l'absorbance (A) de l'étalon et l'échantillon contre leurs blancs.				

N.B : Diluer les échantillons de nouveau-nés ou très icériques au 1/5 dans une solution de NaCl à 9g/l

BILIRUBINE DIRECTE
Solution de travail (B.D)

Mélanger 20 vol R2 avec 1 vol R3,

Stabilité à l'obscurité

6 H à 20 - 25° / 2 Jours à 2 - 8°C

	Etalon		Echantillon	
	Blanc	Dosage	Blanc	Dosage
Etalon R4	50 µl	50 µl		
Echantillon			50 µl	50 µl
Réactif R2	1 ml		1 ml	
Solution de travail (B.D)		1 ml		1 ml
Mélanger et incubé exactement 5 minutes à 37°C lire l'absorbance (A) de l'étalon et l'échantillon contre leurs blancs.				

CALCUL (B.T et B.D.)

$$[\text{Bil. Tot. ou Dir.}] = \frac{\text{Abs (A) échantillon}}{\text{Abs (A) étalon}} \times [\text{Conc. étalon}]$$

$$[\text{Bil. Tot. ou Dir.}] = \text{Abs (A) échantillon} \times F$$

NOTE

$$\mu\text{mol / l} \quad \begin{array}{c} 0.585 \text{ mg/l} \\ \rightleftharpoons \\ 1.710 \end{array}$$

LINEARITE

BT : 20 mg/dl-200 mg/l (340 µmol/l)

BD : 10 mg/dl-100 mg/l (170 µmol/l)

VALEURS USUELLES

Bilirubine totale
 0.2-1.0 mg/dl; 2-10 mg/l (3.4 - 17 µmol/l)
 Bilirubine Directe
 0.0 - 0.2 mg /dl ; 0.0 - 2 mg/l (0.0 - 3.4 µmol/l)

BIBLIOGRAPHIE

Hijmans Van den Bergh A.A., Muller P., Biochem, 77, 90 (1916).
 Walters M.L., Gerarde R.W., Microchem 15, 231 (1970).

Annexe 02 :



Figure 31: laboratoire BACHIR BEN NACER

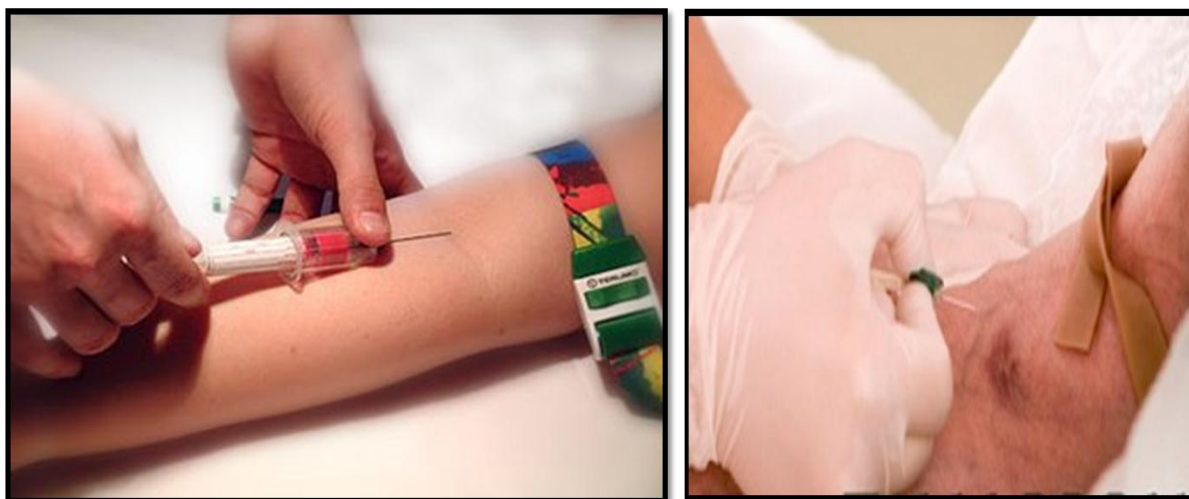


Figure 32: manière de prélèvement

Annexe 03

Tableau 27 : les valeurs des paramètres BD et BT chez les femelle et les males à l'état normal (NN-15 ans)

Nouveau né - 15 ans			
Numéro de prélèvement	SEXE	BD	BT
1	F	2.4 mg/l	6 mg/l
2	F	1 mg/l	8 mg/l
3	F	2 mg/l	7 mg/l
4	F	1.8 mg/l	9 mg/l
5	F	1.3 mg/l	6 mg/l
6	F	2 mg/l	6 mg/l
7	F	2 mg/l	5 mg/l
8	F	1.5 mg/l	6 mg/l
9	F	1.2 mg/l	3 mg/l
10	F	1.9mg/l	8 mg/l
11	M	1.8 mg/l	7 mg/l
12	M	2.2 mg/l	5 mg/l
13	M	1.7mg/l	6 mg/l
14	M	1.5mg/l	6.5 mg/l
15	M	2mg/l	7mg/l
16	M	2.4 mg/l	10 mg/l
17	M	1.1mg/l	6.9 mg/l
18	M	2.2mg/l	8.9 mg/l
19	M	2.3mg/l	7 mg/l
20	M	1.5mg/l	4.5 mg/l

Tableau 28 : les valeurs des paramètres BD et BT chez la femelle et le male à l'état normal (15-35 ans)

15ans————> 35 ans			
Numéro De prélèvement	SEXE	BD	BT
1	F	0.4 mg/l	5.3mg/l
2	F	1.2 mg/l	6.1mg/l
3	F	0.4 mg/l	5.2 mg/l
4	F	2.3 mg/l	6.5 mg/l
5	F	0.2 mg/l	5.3mg/l
6	F	0.2mg/l	7.3 mg/l
7	F	0.6mg/l	6.1 mg/l
8	F	0.3 mg/l	5.6 mg/l
9	F	0.5 mg/l	6.2 mg/l
10	F	0.4mg/l	5.2mg/l
11	M	0.3 mg/l	4.3 mg/l
12	M	0.4 mg/l	5.4 mg/l
13	M	1.4mg/l	9mg/l
14	M	1.7mg/l	10 mg/l
15	M	0.4mg/l	7.1 mg/l
16	M	0.3mg/l	5.3 mg/l
17	M	1.8mg/l	6.2 mg/l
18	M	2mg/l	4.2 mg/l
19	M	2.2 mg/l	5.2 mg/l
20	M	1.6mg/l	6.1 mg/l

Tableau 29 : les valeurs des paramètres BD et BT chez la femelle et le male à l'état normal
(Supérieur à 50 ans)

Supérieur à 35 ans			
Numéro de prélèvement	SEXE	BD	BT
1	F	1.3mg/l	4.2mg/l
2	F	0.4mg/l	6.3mg/l
3	F	0.3 mg/l	8 mg/l
4	F	2.1 mg/l	5 mg/l
5	F	1.4mg/l	7mg/l
6	F	1.3mg/l	4.5 mg/l
7	F	2.2mg/l	5.3 mg/l
8	F	2mg/l	6.2 mg/l
9	F	1.3mg/l	7.1 mg/l
10	F	0.2mg/l	5.2mg/l
11	M	0.4 mg/l	4.1mg/l
12	M	1.5 mg/l	6.1mg/l
13	M	1mg/l	3mg/l
14	M	1.2mg/l	6 mg/l
15	M	0.3mg/l	8 mg/l
16	M	0.4mg/l	5.2 mg/l
17	M	1.3mg/l	6 mg/l
18	M	1mg/l	7.9 mg/l
19	M	1.5mg/l	4.3 mg/l
20	M	2.4mg/l	8.9 mg/l

Tableau 30 : les valeurs des paramètres BD et BT chez la femelle et le male ictérique (NN-15 ans)

Nouveau né - 15 ans			
Numéro de prélèvement	SEXE	BD	BT
1	F	6 mg/l	16 mg/l
2	F	9.1 mg/l	30 mg/l
3	F	14 mg/l	130.4 mg/l
4	F	10 mg/l	113.6 mg/l
5	F	5.4 mg/l	29 mg/l
6	F	19 mg/l	120 mg/l
7	F	17.7 mg/l	160 mg/l
8	F	13.3 mg/l	102 mg/l
9	F	6.1 mg/l	70.6 mg/l
10	F	11 mg/l	89 mg/l
11	M	17.7 mg/l	139.4 mg/l
12	M	7.8 mg/l	106 mg/l
13	M	12 mg/l	87 mg/l
14	M	71 mg/l	100 mg/l
15	M	62 mg/l	106 mg/l
16	M	42 mg/l	130 mg/l
17	M	24 mg/l	130.6 mg/l
18	M	12 mg/l	103.2 mg/l
19	M	18 mg/l	177 mg/l
20	M	30 mg/l	185.4 mg/l

Tableau 31: les valeurs des paramètres BD et BT chez des femelles et des males ictérique (15 ans -35 ans)

15 ans – 35 ans			
Numéro de prélèvement	SEXE	BD	BT
1	F	71 mg/l	110.3 mg/l
2	F	67.8 mg/l	235.2 mg/l
3	F	52.1 mg/l	267.1 mg/l
4	F	33.7 mg/l	130.6 mg/l
5	F	12 mg/l	177.4 mg/l
6	F	24 mg/l	160.3 mg/l
7	F	17.7 mg/l	102 mg/l
8	F	10 mg/l	140 mg/l
9	F	5.7 mg/l	30 mg/l
10	F	96 mg/l	176 mg/l
11	M	6 mg/l	18 mg/l
12	M	51 mg/l	102.6 mg/l
13	M	14 mg/l	113.2 mg/l
14	M	98 mg/l	443.2 mg/l
15	M	4.5 mg/l	17 mg/l
16	M	38 mg/l	99.8 mg/l
17	M	210 mg/l	455.2 mg/l
18	M	12 mg/l	130.6 mg/l
19	M	71 mg/l	100.6 mg/l
20	M	20 mg/l	256 mg/l

Tableau 32 : les valeurs des paramètres BD et BT chez des femelles et males ictériques (supérieur 35 ans)

Supérieur à 35 ans			
Numéro de prélèvement	SEXE	BD	BT
1	F	17 mg/l	103.6 mg/l
2	F	30 mg/l	177 mg/l
3	F	8.2 mg/l	91 mg/l
4	F	20 mg/l	66.7 mg/l
5	F	34.7 mg/l	185.4 mg/l
6	F	102.1 mg/l	522 mg/l
7	F	76 mg/l	100 mg/l
8	F	24 mg/l	106 mg/l
9	F	6.2 mg/l	88 mg/l
10	F	4.5 mg/l	30 mg/l
11	M	9.7 mg/l	36 mg/l
12	M	9.1 mg/l	106 mg/l
13	M	8.7 mg/l	89 mg/l
14	M	14 mg/l	46 mg/l
15	M	83 mg/l	263 mg/l
16	M	29 mg/l	139.6 mg/l
17	M	70.8 mg/l	179 mg/l
18	M	12 mg/l	78.1 mg/l
19	M	7 mg/l	92 mg/l
20	M	13.6 mg/l	162 mg/l

Tableau 33 : les valeurs des paramètres BD et BT chez des femelles et males souffrent à HVA (neveux ne – 15 ans)

Neveux ne – 15 ans			
Numéro de prélèvement	SEXE	BD	BT
1	F	21mg/l	112 mg/l
2	F	45 mg/l	213 mg/l
3	F	34 mg/l	130.4 mg/l
4	F	61 mg/l	113.6 mg/l
5	F	51.4 mg/l	290 mg/l
6	F	47mg/l	220 mg/l
7	F	66 mg/l	241.2 mg/l
8	F	74 mg/l	452.01 mg/l
9	F	31.9 mg/l	70.6 mg/l
10	F	91 mg/l	412.7 mg/l
11	M	17.7 mg/l	139.4 mg/l
12	M	78.7mg/l	324 mg/l
13	M	56.4 mg/l	247.2 mg/l
14	M	71 mg/l	100 mg/l
15	M	62.8 mg/l	268 mg/l
16	M	88 mg/l	341.01mg/l
17	M	99 mg/l	453mg/l
18	M	79.8 mg/l	301.7 mg/l
19	M	100mg/l	531.2mg/l
20	M	83mg/l	285.4 mg/l

Tableau 34 : les valeurs des paramètres BD et BT chez des femelles et males souffrent à HBS (15 ans – 65 ans)

15 ans – 65 ans			
Numéro de prélèvement	SEXE	BD	BT
1	F	1 mg/l	8 mg/l
2	F	0.97 mg/l	6.28 mg/l
3	F	4.5 mg/l	12.6 mg/l
4	F	8.6 mg/l	14.9 mg/l
5	F	2.6 mg/l	15 mg/l
6	F	2.5 mg/l	6.4 mg/l
7	F	2 mg/l	5 mg/l
8	F	2.1 mg/l	5.2 mg/l
9	F	1 mg/l	6 mg/l
10	F	1 mg/l	10 mg/l
11	M	2 mg/l	6 mg/l
12	M	1.5 mg/l	9 mg/l
13	M	0.85 mg/l	3.4 mg/l
14	M	5.1 mg/l	21.1 mg/l
15	M	1 mg/l	7.2 mg/l
16	M	2.7 mg/l	14 mg/l
17	M	1.1 mg/l	4 mg/l
18	M	2.8 mg/l	6 mg/l
19	M	6.7 mg/l	24 mg/l
20	M	2.5 mg/l	6.4 mg/l

Tableau 35 : les valeurs des paramètres BD et BT chez des femelles et males souffrent à HCV (supérieur 35 ans)

15 ans – 65 ans			
Numéro de prélèvement	SEXE	BD	BT
1	F	2 mg/l	8 mg/l
2	F	2 mg/l	4 mg/l
3	F	0.1 mg/l	2.3 mg/l
4	F	3 mg/l	14 mg/l
5	F	2.4 mg/l	10.3 mg/l
6	F	0.1 mg/l	0.2 mg/l
7	F	1.1 mg/l	4.1 mg/l
8	F	3 mg/l	9 mg/l
9	F	2 mg/l	6 mg/l
10	F	1 mg/l	6 mg/l
11	M	2.94 mg/l	7.25 mg/l
12	M	1.8 mg/l	4.9 mg/l
13	M	3 mg/l	6 mg/l
14	M	0.27 mg/l	3.2 mg/l
15	M	3.2 mg/l	9.5 mg/l
16	M	0.2 mg/l	3.4 mg/l
17	M	1.4 mg/l	8.2 mg/l
18	M	1.3 mg/l	7.2 mg/l
19	M	2.5 mg/l	6.4 mg/l
20	M	4 mg/l	15 mg/l

Résumé

La présente étude a pour objectif de déterminer et d'évaluer les variations de taux de la bilirubine (BT et BD) chez des sujet sains et malades (Ictère, HVA, HBS, HCV) en fonction de l'âge et du sexe et de comparer les valeurs de ces paramètres biochimiques entre les différentes affections hépatiques citées ci-dessus.

Le résultat de dosage obtenue montrent qu'il n'y a pas une variation significative en fonction de l'âge avec des valeurs de 6.4mg/l (BD) et 86.1mg/l (BT), chez les enfants, 5.88mg/l (BD) et 143.3mg/l (BT) chez les adultes et de 5.88mg/l (BD) et 147mg/l (BT) chez les âgés. Aussi l'absence d'une variation significative en fonction du sexe avec des valeurs de l'ordre chez les filles 11.16mg/l (BD) et 86.1mg/l (BT), chez les enfants 29.63mg/l (BD) et 126.5mg/l (BT).

On trouve des taux élevés de la bilirubine (BT, BD) avec une valeur de l'ordre de 1.71mg/l (BD) et 6.88mg/l (BT) chez les personnes ictériques et les individus qui souffrent de l'hépatite A (73.64 (BD) et 229.1 (BT)), par contre les teneurs de la bilirubine chez les individus atteints d'Hbs et d'HCV sont normales et pour diagnostiquer ces maladies le recours à un bilan hépatique est indispensable.

Mots clés: Foie, Bilirubine Total, Direct, Indirect, Ictère, Hépatites A, B, C, Sujet sain, Sujet malade.

المخلص:

الدراسة الحالية تهدف إلى تحديد و تقييم التغيرات في كمية مكون الصفراء (العام، المباشر) للحالات السليمة و المصابة (اليرقان، التهاب الفيروس الكبدي أ، ب، ج) وفقا للسن و الجنس. و مقارنة هذه المقاييس الكيميوحيوية بين مختلف أمراض الكبد المذكورة أعلاه.

نتائج الفحوصات تظهر انه لا يوجد اختلاف كبير مع تقدم العمر، حيث تكون كمية مكون الصفراء 6.4 ملغ/ل عند المباشر أما كمية المكون الصفراء عند العام 86.1 ملغ/ل عند الأطفال، أما المراهقين تكون الكمية عند المباشر 5.88 ملغ/ل و 143.3 ملغ/ل عند العام، بالنسبة لذوي كبار السن تكون كمية مكون الصفراء المباشر 5.88 ملغ/ل و 147 ملغ/ل عند مكون الصفراء العام.

أيضا ليس هناك اختلاف كبير بحسب الجنس مع قيمة 11.16 ملغ/ل لمكون الصفراء المباشر و 86.1 ملغ/ل بالنسبة للعام عند الإناث مقارنة بالذكور 29.63 ملغ/ل من مكون الصفراء المباشر و 126.5 ملغ/ل للعام.

وجدنا ارتفاع في مستوى مكون الصفراء (المباشر و العام) بقيمة حوالي 1.71 ملغ/ل للمباشر و 6.88 ملغ/ل للعام في أشخاص مصابين باليرقان و أفراد الذين يعانون من الالتهاب الكبدي الفيروسي أ، نجد قيمة المكون الصفراء 73.64 ملغ/ل عند المباشر و 229.1 ملغ/ل عند العام. أما بالنسبة للأشخاص المصابين بالالتهاب الفيروسي الكبدي من صنف ب و ج تكون نسبة طبيعية و تشخيص هذه الأمراض باستخدام تحاليل و اختبارات لوظائف الكبد ضروري.

الكلمات المفتاحية: كبد، مكون الصفراء عام، مباشر، غير مباشر، يرقان، دراسة في حالة سليمة، دراسة في حالة مرضية.