

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de Biochimie et Biologie Cellulaire
et Moléculaire

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية الخلوية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologique

Spécialité : Biochimie

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Surveillance biologique de la fonction hépatique

Présenté par : BELAIDI Nada
KITATNI Saida

Le 25/06/2023

Jury d'évaluation :

Encadrante : BENSMIRA S. (MAA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Présidente : KASSA LAOUAR M. (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examinatrice : MAAMRI Z. (MCA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2022 – 2023



Remerciements



Avant tout, louange à ALLAH le Tout Puissant, le Miséricordieux de nous avoir accordé la santé, la chance, le courage et la force nécessaire à l'accomplissement de ce travail.

Paix, bénédiction et salut sur le Prophète MOUHAMED porteur du dernier message Universel et Eternel.

Nous tenons à remercier en premier lieu Mme Bensmira Soumia pour sa patience, sa gentillesse et ses précieux conseils qui nous ont été d'un grand secours tout au long de l'élaboration de ce modeste travail.

Nous adressons également notre profonde gratitude et nos remerciements les plus respectueux à Mme Kassah Laouar ainsi qu'à Mme Maameri pour l'honneur quelles nous ont fait d'avoir accepté de présider et d'examiner respectivement notre travail.

Enfin, nous tenons à remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la Réalisation de ce mémoire.



Dédicaces



Je dédie ce modeste travail :

*À ma très chère maman **Zouina**, mon pilier d'amour et de soutien,*

*À mon très cher père **Lakhdar**, ma source d'inspiration et de sagesse,*

*À mes très chères sœurs, Sara, Maroua, Rayene, Lyna et mon frère **Alla Eddine***

Mes complices de vie et de rires

*À mon fiancé **Karim** et ma deuxième famille **Hacene, Leila**, mes soutiens*

Indéfectibles

Et à toute ma famille et mes amies, les étoiles qui illuminent ma route,

Cette dédicace exprime ma profonde gratitude envers chacun de vous, qui avez joué un rôle unique et irremplaçable dans ma vie et dans la réalisation de ce mémoire. Vos encouragements et votre soutien inébranlable ont été ma force face aux défis apparemment insurmontables, et je souhaite que cette dédicace reflète ma reconnaissance et mon amour éternel envers vous tous

Merci d'être mes piliers, mes alliés et mes étoiles dans le ciel de ma vie.

Avec tout mon amour

NADA



Dédicaces



C'est avec une grande émotion et un immense plaisir que je dédie ce modeste travail à

Mes parents, qui m'ont donné la vie et qui sont les prunelles de mes yeux,

*À mes chers frères **Housam** et **Mouhamed**, ainsi qu'à leurs épouses **Ahlam** et **Nada**.*

*À mes nièces **Layan**, **Sadjida** et **Anas**.*

*À mes grands-parents **Mostafa**, **Fatima**, **Ahmed** et **Masaouda**.*

*À mes sœurs **Karima**, **Samah**, **Malak**, **Roumeissa**, **Amira** et son mari **Radwane**.*

*À ma cousine **Chayma**.*

*À mes très chères amies **Hiba**, **Sabrin**, **Bousaha**, **Afaf**, **Gandouzi**, **Nada** et **Marwa**.*

Saida

Table des matières

Remerciement	
Dédicace	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction générale	1
CHAPITRE 01 : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE	
Foie et les Examens fonctionnels	
1. Définition du foie	4
2. Anatomie du foie	4
2.1. Configuration extérieure du foie	4
2.2. Vascularisation hépatique	4
3. Structure du tissu hépatique	4
4. Types de cellules	5
4.1. Hépatocyte	5
4.2. Sinusoïdes	5
4.3. Cellules de Kupffer	6
4.4. Cellules stellaires (les cellules de Ito / les cellules étoilées)	6
4.5. Cellules Pit cells	6
5. Fonctions hépatiques	6
5.1. Synthèse et sécrétion de la bile	6
5.2. Métabolisme	6
5.2.1 Métabolisme des glucides	6
5.2.2. Métabolisme des protéines	7
5.2.3. Métabolisme des lipidique	7
5.2.4. Métabolisme des hormones	7
5.3. Stockage	7
5.3.1. Glycogène	7
5.3.2. Vitamines	7
5.4. Régulation du cholestérol	7

5.5. Excrétion de bilirubine	8
5.6. Conjugaison et élimination des métabolites et des toxines	8
5.7. Système du complément	8
6. Examens fonctionnels biologiques du foie	8
6.1. Transaminases	8
6.1.1. Transaminase glutamopyruvique (TGP) ou (ALAT)	8
6.1.2. Transaminase glutamo-oxaloacétique (TGO) ou (ASAT)	9
6.2. Phosphatases alcalines (pal)	9
6.3. Gamma – glutamy transferase (GGT)	10
6.4. Bilirubine	10
6.5. Albumine	11
7. Examens sérologiques	11
7.1. Test Elisa	11
7.2. Test de Western Blot (Immuno Blot)	12
8. Examens radiologique	12
Pathologies hépatiques	
1. Hépatite B	13
1.1. Définition	13
1.2. Mode de transmission	13
1.3. Prévention et traitement	13
2. Hépatite C	13
2.1. Définition	13
2.2. Types d'hépatite C	13
2.2.1. Hépatite C aiguë	13
2.2.2. Hépatite C chronique	13
2.3. Mode de transmission	14
2.4. Outils diagnostic	14
3. Cirrhose	14
3.1. Définition	14
3.2. Physiopathologie de la cirrhose	14
3.3. Etiologie	14
3.4. Stade d'évolution de la cirrhose	15
4. Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD)	15

4.1. Définition	15
4.2. Stéatose simple	15
4.3. Stéatohépatite non alcoolique (NASH)	15
4.4. Etiologie	15
4.5. Diagnostic	15
CHAPITRE 02 : MATERIEL ET METHODES	
1. Objectif	18
2. Période d'étude	18
3. Présentation du laboratoire d'étude	18
4. Population d'études	18
5. traitement des données	18
6. Dosage de la bilirubine totale et direct	19
7. Dosage de TGO, TGP, PAL et ALB	19
8. Techniques HBS	19
9. Technique HCV	20
CHAPITRE 03 : RESULTAT ET DISCUSSION	
1. Dosage des TGO et TGP	24
1.1. Selon le sexe	25
1.2. Selon l'âge	25
2. Dosage de la phosphatase alcaline (PAL)	27
2.1. Selon le sexe	28
2.2. Selon l'âge	28
3. Dosage de la bilirubine totale	29
3.1. Selon le sexe	30
3.2. Selon l'âge	30
4. Dosage de l'albumine	31
4.1. Selon le sexe	32
4.2. Selon l'âge	32
5. Test Elisa (HBsAg et HCV)	33
6. Conclusion	36
7. Références Bibliographiques	37
8. Annexes	

Résumé

La surveillance biologique de la fonction hépatique vise à détecter les pathologies hépatiques et à évaluer l'état de santé du foie. Pour atteindre cet objectif, une étude prospective est menée sur une période de 2 mois (12 février à 12 avril) au laboratoire de l'établissement hospitalier Didouche Mourade de la wilaya de Constantine. Les résultats obtenus ont révélé l'existence de deux types de syndromes biologiques hépatiques présentant des significations cliniques distinctes. Le syndrome de cytolysé hépatique se caractérise par une augmentation des transaminases (ASAT et ALAT) telle qu'elle a été observée ASAT (F : 34%, H : 29%, A : 13%, E : 26%) et pour ALAT ; (F : 6%, H : 24%, A : 11%, E : 26%). En ce qui concerne le syndrome de cholestase hépatique, il se manifeste par une augmentation des phosphatases alcalines (F : 51%, H ; 44%, A : 36%, E : 60%), ainsi que la bilirubine totale (F : 43%, H : 62%, A : 31%, E : 75%). Par ailleurs, des élévations isolées des paramètres biologiques hépatiques ont également observées, dont les implications pathologiques sont différents.

Mots clés : foie, ASAT, ALAT, Phosphatase Alcaline, Bilirubine totale, surveillance.

Abstract:

Our study focuses on biological monitoring of liver function to detect liver diseases and assess liver health. To achieve this objective, a prospective study was conducted over a period of 2 months at the laboratory of the Didouche Mourade hospital of the wilaya of Constantine. The results revealed the existence of two types of liver biological syndromes with distinct clinical meanings. The liver cytolysis syndrome is characterized by an increase in transaminases (ASAT and ALAT) as observed the ASAT (W: 34%, M: 29%, A: 13%, CH: 26%) and for ALAT: (W: 6%, M: 24%, A: 11%, CH: 26%). With regard to the liver cholestasis syndrome, it is manifested by an increase in alkaline phosphatases (W: 51%, M: 44%, A: 36%, CH: 60%). Total bilirubin (W: 43%, M: 62%, A: 31%, CH: 75%). In addition, isolated elevations of liver biological parameters have also been observed whose pathological implications differ.

Keywords: Liver, ASAT, ALAT, alkaline phosphatases, total bilirubin, monitoring.

ملخص:

تركز دراستنا على المراقبة البيولوجية لوظائف الكبد بهدف الكشف عن الأمراض التي تصيبها وتقييم صحتها. ولتحقيق هذا الهدف، أجريت دراسة استطلاعية على مدى شهرين في مخبر مستشفى ديدوش مراد بولاية قسنطينة. كشفت النتائج التي تم الحصول عليها عن وجود نوعين من المتلازمات البيولوجية للكبد ذات دلالات سريرية متميزة. تتميز متلازمة انحلال الخلايا الكبدية بزيادة في الترانساميناسات (ALAT و ASAT) كما لوحظ في ASAT ان (F: 34%, H: 29%, A: 13%, E: 26%) ALAT; (F: 6%, H: 24%, A: 11%, E: 26%) ,

فيما يتعلق بمتلازمة ركود صفراوي كبدي، يتجلى ذلك من خلال زيادة الفوسفاتاز القلوية

(F : 43%, H : 62%, A : 31%, E : 60%) و زيادة في اجمالي البيليروبين (F : 51%, H ; 44%, A : 36%, E : 60%) (75% بالإضافة إلى ذلك، لوحظت أيضا ارتفاعات معزولة في المعلمات البيولوجية الكبدية، والتي تختلف آثارها المرضية عن المتلازمتين المذكورتين أعلاه.

الكلمات المفتاحية: الكبد - الترانساميناز - الفوسفاتاز القلوي - اجمالي البيليروبين - مراقبة .

Liste des abréviations :

A : Adultes

ALAT : Alanine Amino Transférase

Anti CD3 : Anti cluster de différenciation

Anti-LKM1: Anti liver kidney microsomes

ASAT : Aspartate Amino Transférase

BCG : Vert de bromocrésol

CH: Children

DEA: Diéthanolamine.

DILAS: Diode laser sources

DMSO : Diméthyl sulfoxyde

E : Enfants

EDTA : Acide éthylène diamine tétra-acétique.

ELISA : Enzyme –linked Immuno Assays

F : Femmes

GGT : Gamma-glutamyltranspeptidase **ASAT** : Aspartate AminoTransférase

H : Hommes

HAI : Hépatite Auto immune

HBsAG : Antigène de surface du virus de l'hépatite B

HRP : Peroxidase de raifort

LDH : lactate déhydrogénase .

M : Men

MDH : Minéralisateur Durcisseur Hydrofugeant.

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide.

NAFLD : Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

NASH : Stéatohépatite non alcoolique

PAL : Phosphatase alcaline

TGO : Transaminase glutamo-oxaloacétique

TGP : Transaminase glutamo pyruvique

VHC : Virus de l'hépatite C

W : Woman

Liste des tableaux

Tableau 01 : Valeurs consensuelles avec activation par le Pyridoxal phosphate pour ALAT.

Tableau 02 : Valeurs consensuelles avec activation par le Pyridoxal phosphate pour ASAT.

Tableau 03 : Valeurs pour la Phosphatas Alcaline.

Tableau 04 : Valeurs normales des Gamma-GT.

Tableau 05 : Réactifs utilisés pour le dosage de la bilirubine totale.

Tableau 06 : Réactifs de dosage de l'Albumine, ASAT, ALAT et PAL.

Tableau 07 : Etapes utilisées dans la techniques HBs

Tableau 08 : Différents réactifs utilisés dans la techniques HBs

Tableau 09 : Différentes étapes utilisées dans la techniques HCV.

Tableau 10 : Différents réactifs utilisés dans la techniques HCV.

Tableau 11 : Fréquences des valeurs supérieures et normales d'ASAT et d'ALAT.

Tableau 12 : Fréquences des valeurs supérieures, normales et inférieures de la PAL.

Tableau 13 : Fréquences des valeurs supérieures, normales de la bilirubine totale.

Tableau 14 : Fréquences des valeurs inferieur, normales d'Albumine.

Tableau 15 : Nombre de patients soumis aux tests HBsAg et HCV, répartis selon le sexe

Liste des figures

Figure 01 : Coupe transversale d'un lobule hépatique.

Figure 02 : Répartition de population selon l'âge de l'ASAT et ALAT.

Figure 03 : Répartition de population selon le sexe l'ASAT et ALAT.

Figure 04 : Répartition des valeurs sérique de l'ALAT selon le sexe et l'âge.

Figure 05 : Répartition des valeurs sérique de l'ASAT selon le sexe et l'âge.

Figure 06 : Répartition de population selon l'âge la PAL.

Figure 07 : Répartition de population selon le sexe de la PAL.

Figure 08 : Répartition des valeurs sérique du PAL selon le sexe et l'âge.

Figure 09 : Répartition de population selon l'âge de la bilirubine totale.

Figure 10 : Répartition de population selon le sexe de la bilirubine totale.

Figure 11 : Répartition des valeurs sérique de la bilirubine totale selon le sexe et l'âge.

Figure 12 : Répartition de population selon l'âge de l'Albumine.

Figure 13 : Répartition de population selon le sexe de l'albumine.

Figure 14 : Répartition des valeurs sérique du Albumine selon le sexe et l'âge.

Figure 15 : Répartition de la population soumise au test du HBsAg selon le sexe.

Figure 16 : Répartition de la population soumise au test du HCV selon le sexe.

Introduction générale

Le Dr Anna Lok, présidente de l'Association américaine pour l'étude des maladies hépatiques et directrice de la clinique d'hépatologie de l'université du Michigan explique :

Si vos poumons vous lâchent, il existe des respirateurs artificiels, si ce sont vos reins, il y a des machines à dialyse, quant au cœur, qui est essentiellement une pompe, on peut le remplacer par un cœur artificiel, mais si c'est votre foie qui est défaillant, alors il n'existe aucune machine capable de remplir toutes ses fonctions. Le mieux que vous puissiez espérer, c'est une greffe **(51)**.

Grâce à une organisation histologique particulière, le foie permet l'assimilation de la plupart des nutriments et l'élimination des éléments toxiques ou pathogènes provenant du tractus digestif. Par ailleurs, la synthèse hépatique de la bile autorise l'absorption des lipides. Le foie joue aussi un rôle important dans de nombreuses fonctions physiologiques car c'est un lieu de synthèse et/ou de stockage majeur pour de nombreux éléments, notamment des protéines, des glucides, des vitamines et des ions **(1)**.

Les maladies du foie peuvent être asymptomatiques jusqu'à ce qu'elles atteignent un stade avancé, ce qui rend la surveillance biologique régulière de la fonction hépatique essentielle pour la détection précoce des troubles hépatiques et pour maintenir une bonne santé hépatique et globale. Les tests sanguins de la fonction hépatique, tels que les niveaux d'enzymes ASAT et ALAT, peuvent aider à détecter les signes de lésions hépatiques et à prévenir des complications graves telles que la cirrhose et la stéatose. En somme, l'histoire du foie dans la médecine et notre compréhension de son rôle crucial dans le corps humain soulignent l'importance de la surveillance régulière de sa fonction pour maintenir une bonne santé globale.

L'objectif principal de cette étude est de comprendre l'importance de la surveillance biologique de la fonction hépatique, ainsi que de maîtriser les méthodes de dosage du bilan hépatique (PAL, ASAT, ALAT, albumine, bilirubine) et les techniques d'ELISA (HBsAg, HCV). En outre, il vise à identifier les anomalies précoces et à surveiller l'évolution de diverses maladies hépatiques telles que la cirrhose, la stéatose, l'hépatite B et C. Cette approche permet aux professionnels de la santé d'établir un diagnostic précoce, de mettre en place des mesures de traitement appropriées ; et de prendre des mesures préventives pour limiter les dommages supplémentaires au foie.

Introduction générale

Le travail de mémoire est composé de trois chapitres principaux :

Le premier chapitre : qui constitue la synthèse bibliographique, comprend deux sections principales. La première aborde le foie et les tests essentiels permettant d'évaluer sa fonction hépatique, tels que les taux de TGO et de TGP, la PAL, l'albumine et la bilirubine. La seconde section se concentre sur les pathologies hépatiques courantes, telles que les hépatites C et B, la cirrhose et la stéatose.

Le deuxième chapitre : décrit le matériel et les méthodes utilisés pour mener l'étude.

Le troisième chapitre : présente les résultats de l'étude, leur analyse, la discussion et la conclusion.

CHAPITRE 01 : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Définition du foie

Le foie, qui est le plus grand organe du corps, occupe une position anatomique essentielle et joue un rôle crucial dans le maintien de l'équilibre général du corps, appelé homéostasie. Il fait partie du système de digestion. De plus, il assure de nombreuses autres fonctions indispensables au bon fonctionnement du corps (2).

2. Anatomie du foie

Le foie, de forme triangulaire avec un poids compris entre 1400 et 1600 g c'est la glande la plus volumineuse du corps humain. Il est composé de deux grands lobes, le droit et le gauche séparé par l'insertion du ligament falciforme vers l'avant et le ligament hépatogastrique et le sillon du ligament rond vers l'arrière.

Il est situé dans la partie haute de l'abdomen sous l'hémithorax droit et s'étend habituellement jusqu'à la ligne médiane (3) (4).

2.1. Configuration extérieure du foie

Le foie possède une consistance ferme, une surface lisse et d'un aspect homogène. Le foie présente trois faces : une supérieure appliquée contre le diaphragme, une postérieure appliquée contre la paroi postérieure de l'abdomen, une inférieure qui répond aux organes intra - abdominaux. La surface du foie est parcourue par des sillons plus ou moins profonds qui le divisent en plusieurs lobes (5).

2.2. Vascularisation hépatique

Le foie est richement vascularisé grâce à un double réseau veineux : le réseau portal et le réseau cave, qui reçoivent respectivement le sang de la veine porte et de l'artère hépatique. Les sinusoides hépatiques, qui sont des capillaires en contact étroit avec les hépatocytes, permettent les échanges et se jettent dans des veines centrolobulaires pour former les veines hépatiques qui rejoignent la veine cave inférieure (6).

3. Structure du tissu hépatique

Le tissu hépatique est composé d'un ensemble d'unités fonctionnelles hexagonales appelées lobules hépatiques. Centrés sur la veine centrolobulaire, ces lobules sont constitués de trois éléments principaux : les sinusoides, entourés d'hépatocytes, formant les travées hépatocytaires, et les canicules biliaires. En outre, à chacune de leur extrémité, une branche de

l'artère hépatique et de la veine porte ainsi qu'un canal biliaire sont présents, formant la triade portale (7) (figure 02).

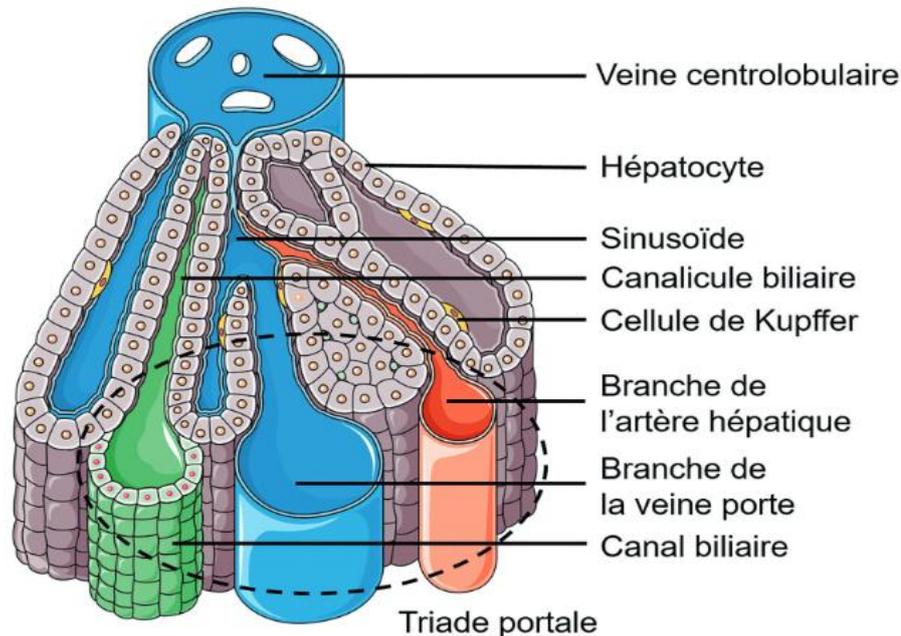


Figure 01 : Coupe transversale d'un lobule hépatique.

4. Types des cellules du foie

Le foie est composé principalement de cinq types de cellules qui sont

4.1. Hépatocyte

Elles représentent les cellules principales du foie. Elles ont une forme polyédrique et sont polarisées avec une grande variété d'organites dans leur cytoplasme. Elles ont des noyaux volumineux, sphériques et contiennent des paquets de chromatine et un nucléole visible. Les hépatocytes sont métaboliquement actifs avec un appareil de Golgi développé et une grande quantité de mitochondries, Leur surface est en contact avec les sinusoides pour les échanges (8).

4.2. Sinusoïdes

Ce sont de petits canaux qui permettent aux nutriments et aux déchets de circuler entre les hépatocytes et la circulation sanguine. Ils sont bordés de cellules endothéliales qui contiennent des fentes appelées fenestrations, qui permettent aux nutriments et aux déchets de passer entre le sang et les hépatocytes (8)

4.3. Cellules de Kupffer

Sont des macrophages qui présents dans les sinusoides .Elles jouent un rôle important dans la défense immunitaire de l'organisme en éliminant les bactéries et les débris cellulaires du sang. Elles contribuent à former la paroi des capillaires sinusoides et recouvrent fréquemment par leurs prolongements la face endoluminale des cellules endothéliales. Elles représentent 10 % des cellules de foie (9).

4.4. Cellules stellaires(les cellules de Ito / les cellules étoilées)

Ces cellules se trouvent dans l'espace de Disse, situé entre les travées de Remak et les capillaires radiés. Elles contiennent de nombreux ribosomes libres et sont riches en lipides. De plus, elles sont remplies de gouttelettes lipidiques et semblent jouer le rôle de site de stockage de la vitamine A. Ces cellules représentent environ 5 % de l'ensemble des cellules (10).

4.5. Cellules Pit cells

Les cellules Pit, également connues sous le nom de "Natural Killer" (NK).Elles sont des lymphocytes résidant à l'intérieur des capillaires sinusoidaux du foie. Elles interviennent lorsque le foie est attaqué par des virus, des bactéries ou des cancers. Leur fonction principale est probablement la défense contre les virus et les cellules tumorales (11).

5. Fonctions hépatiques

Le foie joue le rôle d'un vaste usine chimique synthétisant des grosses molécules complexe à partir de substance de faible poids moléculaire que lui amène le sang en particulier des substance absorbées par l'intestin et véhicule par le système porte (8).

5.1. Synthèse et sécrétion de la bile

Le foie élabore de la bile et la sécrétion alcaline contenant de l'eau, des ions, des phospholipide, les acides (glycocholique et taurocholique) et pigments surtout la bilirubine glycu-ro-conjugueé (8).

5.2. Métabolisme

5.2.1. Métabolisme des glucides

Le foie est impliqué dans le métabolisme des glucides, en régulant la glycémie et en stockant le glucose sous forme de glycogène (8).

5.2.2. Métabolisme protéique

Le foie joue un rôle essentiel dans le métabolisme protéique.Il assure :

- ✓ la désamination de l'acide aminé.
- ✓ L'inter convertit des acides aminés pour produire des acides aminés appelés non essentiels.
- ✓ la synthèse beaucoup des protéines la plupart de la protéine plasmatique dont l'albumine (8).

5.2.3. Métabolisme lipidiques

Le foie responsable de la synthèse du cholestérol des lipoprotéines, des phospholipides. De plus, il oxyde les acides gras pour produire l'énergie (8).

5.2.4. Métabolisme des hormones

Le foie métabolise de nombreuses hormones, notamment l'insuline, la thyroxine et les stéroïdes (8).

5.3. Stockage

Le foie stocke des nutriments tels que le glucose, les vitamines et les minéraux, ainsi que des substances telles que le fer et le cuivre.

5.3.1. Glycogène

Le glycogène représente la principale forme de stockage du glucose dans l'organisme. En effet, la glycogénogenèse est une voie métabolique permettant la transformation du glucose en glycogène. Elle se fait uniquement au niveau hépatique (12).

5.3.2. Vitamines

Le foie stocke une grande quantité de vitamines lipophiles de types A, D, E, K et hydrophiles, notamment, la vitamine B12. Les réserves hépatiques en vitamines B et D sont estimées à quelques mois alors que le stock de vitamine A est suffisant pour plusieurs années (13).

5.4. Régulation du cholestérol

Le foie régule les niveaux de cholestérol dans le sang en produisant et en métabolisant le cholestérol.

5.5. Excrétion de bilirubine

La dégradation de l'hème de l'hémoglobine produit la bilirubine, l'acide glycuronique, qui sera excrétés avec la bile dans les selles (8).

5.6. Conjugaison et élimination des métabolites et des toxines

Le réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes renferme beaucoup d'enzyme qui dégradent ou conjuguent les métabolites ou les toxines. De plus certaines hormones sont éliminées par le foie comme les œstrogènes chez la femme (8).

5.7. Protéines du Système du complément

Le foie participe à la régulation de l'immunité en synthétisant les protéines du système du complément, qui jouent un rôle essentiel dans la défense de l'organisme contre les infections, l'élimination des complexes antigène-anticorps et la régulation de la réponse immunitaire (14).

6. Examens fonctionnels et biologiques du foie

6.1. Transaminases

Les transaminases sont des enzymes qui interviennent dans le métabolisme des acides aminés pour catalyser l'échange de la fonction aminée. De nombreuses transaminases sont connues mais deux d'entre elles présentent un intérêt sémiologique : la transaminase glutamo-pyruvique et la transaminase glutamo-oxaloacétique (15).

6.1.1. Alanine aminotransférases (ALAT)

L'ALAT est également appelée glutamate pyruvate transaminase (GPT), c'est une enzyme produite par les hépatocytes et libérée en cas de lésion ou nécrose hépatocellulaire. Elle est considérée comme spécifique aux lésions du foie. Cependant, ses concentrations peuvent augmenter dans des situations extra-hépatiques comme des myopathies systémiques ou une rhabdomyolyse (16).

C'est une enzyme cytoplasmique non spécifiquement hépatique. Son activité est négligeable au niveau du foie, mais elle domine dans les muscles.

Tableau 01 : Valeurs consensuelles avec activation par le pyridoxal phosphate pour ALAT.

Sexe \ Valeur	ALAT (dosage à 37° C)
Homme	8 à 45UI/L
Femme	6 à 35UI/L
Enfant	10 à 35UI/L

6.1.2. Aspartate aminotransférases (ASAT) ou Transaminase glutamo-oxaloacétique (TGO)

L'ASAT, est également appelée glutamate oxaloacétique transaminase (TGO) ; c'est une enzyme non seulement exprimée dans les hépatocytes, mais aussi dans le cœur, les muscles squelettiques, le cerveau et le sang. Donc cette enzyme, en plus d'être moins sensible dans la détection de pathologies hépatiques, elle est moins spécifique que l'ALAT (16).

La TGO : présente dans le foie, mais aussi dans le cœur, le rein et les muscles (17).

Tableau 02 : Valeurs consensuelles avec activation par le pyridoxal phosphate pour ASAT.

Sexe \ Valeur	ASAT (dosage à 37° C)
Homme	10 - 40UI/L
Femme	10- 35UI/L
Enfant	10- 35UI/L

6.2. Phosphatases Alcalines(PAL)

La phosphatase alcaline (PAL) est une enzyme présente dans divers tissus. Elle joue plusieurs rôles importants. Tout d'abord, elle hydrolyse les phosphates organiques, libère les phosphates minéraux insolubles qui sont essentiels pour la solidification et la minéralisation des os. En outre, la PAL agit comme un transporteur en facilitant le transfert de radicaux phosphate, de lipides et de Ca^{2+} au niveau de l'intestin. Ainsi, la PAL est cruciale pour la santé des os et le métabolisme des substances importantes dans l'organisme (18).

La phosphatase alcaline (PAL) est présente dans le foie, l'intestin, l'os, le placenta et les reins (19)

Tableau 03 : Valeurs pour la Phosphatas Alcaline.

Sexe \ Valeur	<i>PAL</i>
Homme	40-129UI/L
Femme	35-104UI/L
Enfant (14j à 13ans)	90-518UI/L

6.3. Gamma-Glutamyl Transférase (GGT)

C'est une enzyme membranaire impliquée dans l'entrée des acides aminés dans les cellules. Le transport des acides aminés dans les ribosomes et le stockage des peptides définissent sans doute deux des fonctions métaboliques les plus importantes de la GGT. Elle se retrouve élevée dans certaines affections hépatobiliaires telles que : la cholestase intra et extra hépatique, le processus expansif intra-hépatique (tumeur bénigne ou maligne), l'hépatique aiguë secondaire dû à l'intoxication éthylique (par l'alcool).

Cette enzyme a un double intérêt soit en association avec le dosage des autres activités enzymatiques (transaminases et phosphatases alcalines), soit comme un examen de dépistage témoignant d'une atteinte hépatique.

Elles sont présentes dans le foie, l'intestin, l'os, le placenta et les reins. Comme les γ GT, c'est un marqueur de la cholestase.

Tableau 04 : Valeurs normales des Gamma-GT.

Sexe \ Valeur	Gamma-GT (dosage 37°C)
Homme	15-55UI/L
Femme	10-40UI/L
Enfant (1ans à11ans)	6-127 UI/L

6.4. Bilirubine

La bilirubine est un pigment jaune. Elle est synthétisée par le système réticulo-endothélial des cellules hépatiques, transportée dans le sérum, conjuguée dans le foie et excrétée dans la bile et le tractus intestinal, Elle est aussi transformée en pigments biliaires qui sont, dans un second temps, réabsorbés ou éliminés dans les selles.

La bilirubine conjuguée est normalement absente du sérum. La bilirubine totale est constituée de la bilirubine libre et conjuguée (19).

6.5. Albumine

L'albumine est une protéine plasmatique produite par le foie elle représente habituellement environ 60% des protéines plasmatiques.

Est essentielle pour le maintien de la pression onodique indispensable pour la bonne répartition des liquides entre les vaisseaux sanguins et les tissus (20.21.22.23).

Elle transporte de nombreuses substances comme les hormones, les acides aminés, les acides gras, les minéraux les vitamines, les oligo-éléments ; jusqu'à la cellule cible.

Le taux normal d'albumine chez l'adulte est environ de 35 à 50 g .Il peut y avoir jusqu'à 60 mg de protéines totales" indique la biologiste. Le taux d'albumine peut diminuer de façon moins courante, en cas de fuites digestives, légèrement lors de la prise de certains médicaments comme les œstrogènes. . La diminution du taux d'albumine est un des marqueurs d'hospitalisation d'une anorexie mentale.

Le principal intérêt du dosage d'albumine est de dépister et de surveiller une dénutrition chronique sévère, chez les personnes âgées, ou dans le cadre d'une anorexie mentale ou bien encore en cas d'alcoolisme chronique. "L'albumine est également un marqueur de l'inflammation. (24).

7. Examens sérologiques

7.1. Test Elisa

Cette méthode est principalement utilisée en biochimie pour détecter la présence d'un anticorps ou d'un antigène dans un échantillon. Elle peut aller de la détection simple au dosage de manière à déterminer des concentrations sériques, car la réaction colorée qui résulte

de l'hydrolyse du substrat peut être appréciée quantitativement par photométrie. Elle permet de détecter la présence de virus, elle possède également des applications dans l'industrie agro-alimentaire, pour détecter des allergènes alimentaires (25).

7.2. Western Blot (Immune Blot)

Le Western Blot est une méthode biochimique couramment utilisée pour détecter la présence d'anticorps ou d'antigènes dans un échantillon, offrant des possibilités de mesure des concentrations sériques et de confirmation des résultats de dépistage. Il est sensible, bien que moins que l'ELISA, et spécifique. Des variations techniques incluent le "line immunoassay (LIA)", le test RIBA et les tests immuno-chromatographiques pour l'analyse rapide des échantillons à la recherche d'antigènes ou d'anticorps spécifiques (26) (27).

8. Examen radiologique

C'est une exploration par imagerie médicale (Echographie, Echodoppler vasculaire, Scanner et résonance magnétique (IRM) pour rechercher ou confirmer les maladies ou les dysfonctionnements

Les pathologies hépatiques

1. Hépatite B

1.1. Définition

C'est une infection virale aiguë du foie qui peut devenir chronique et être à l'origine d'une cirrhose et d'un cancer primitif du foie. Elle est causée par un virus et elle porte son nom, le virus de l'hépatite B (VHB) (28).

1.2. Modes de transmission

Le VHB se transmet via l'exposition au sang et dans une moindre mesure aux fluides corporels, particulièrement le sperme et les sécrétions vaginales. Cependant l'allaitement ne semblant pas être un vecteur de transmission. Au niveau mondial, la plupart des infections sont acquises par transmission périnatale, par transmission horizontale entre enfants en bas âge, et à partir de l'adolescence par voie sexuelle et via les drogues injectables (29) (30).

1.3. Prévention et traitement

L'hépatite B comprennent diverses approches, telles que :

- L'Immunothérapie passive par les immunoglobulines spécifiques anti-HBs
- Les immunoglobulines spécifiques anti-HBs (IgHB) provenant de donneurs immunisés contre le VHB sont utilisées pour l'immunisation passive après exposition au virus
- La vaccination contre l'hépatite B

2. Hépatite C

2.1. Définition

L'hépatite C est une maladie transmissible causée par une infection par le virus de l'hépatite C. Les symptômes peuvent inclure un ictère, mais la plupart des cas restent asymptomatiques. Une personne peut guérir spontanément de l'infection ou elle peut développer une hépatite C chronique (31).

2.2. Types de l'hépatite C

2.2.1. Hépatite C aiguë

L'hépatite aiguë causée par le VHC est le plus souvent peu symptomatique. Dans 90% des cas, l'ictère est absent et l'hépatite aiguë passe donc souvent inaperçue malgré des taux d'ALAT élevés.

2.2.2. Hépatite C chronique

L'hépatite C chronique est le plus souvent asymptomatique. Elle est peut être responsable d'une asthénie.

2.3. Mode de transmission

Le virus de l'hépatite C est principalement transmis par le sang, via des seringues contaminées, des transfusions sanguines ou des greffes d'organe infecté. La consommation de drogue injectable et la naissance d'une mère infectée sont également des modes de transmission courants. La transmission par voie sexuelle est rare et le virus n'est pas transmis par le lait maternel (32).

2.4. Outils diagnostiques

Elle repose sur un test immuno-enzymatique ELISA de 3e génération très sensible. Les techniques actuelles ne permettent pas de différencier les patients porteurs d'une hépatite C chronique des patients guéris (33).

3. Cirrhose

3.1. Définition

La cirrhose se définit comme une atteinte chronique du foie. Elle est caractérisée par la formation de tissu fibreux (fibrose) ou par des lésions hépatiques. Cette réorganisation de l'architecture tissulaire hépatique obstrue la circulation sanguine et empêche le foie d'exercer ses fonctions métaboliques (34).

3.2. Physiopathologie de la cirrhose

Lorsqu'il y a une agression chronique du foie, les cellules stellaires produisent en excès des substances fibrosantes, créant un déséquilibre entre la fibrogénèse et la fibrolyse, ce qui conduit à une fibrose extensive (35).

3.3. Etiologie

La cirrhose du foie peut avoir différentes causes comme la consommation excessive d'alcool, les infections virales (hépatite B, hépatite C), les maladies auto-immunes (hépatite chronique active, la cirrhose biliaire primitive, les troubles métaboliques (hémochromatose, maladie de Wilson) et les obstructions des voies biliaires ou problèmes vasculaires. Chaque

cas nécessite une approche de traitement spécifique en fonction de l'étiologie sous-jacente (36).

3.4. Stades d'évolution de la cirrhose

La cirrhose peut se présenter sous deux formes différentes :

La cirrhose compensée, qui est cliniquement latente et peut être découverte fortuitement ou à l'autopsie. La cirrhose décompensée, qui est caractérisée par des complications telles que l'encéphalopathie, l'ictère, l'ascite et les hémorragies digestives. Dans certains cas, la cirrhose peut être suspectée en raison de symptômes tels que la fièvre, l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement, et l'anémie, qui sont dus à un hypersplénisme (37).

4. Stéatose hépatique non alcoolique

4.1. Définition

La stéatose métabolique, également connue sous le nom de NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease), est caractérisée par une accumulation excessive de graisse dans le foie. Elle est définie par la présence de gouttelettes lipidiques dans plus de 5% des hépatocytes à l'histologie ou à l'IRM (38).

La stéatose hépatique non alcoolique inclut :

Stéatose simple

Elle se caractérise biochimiquement par un excès de lipides et histologiquement par des gouttelettes de graisse dans les hépatocytes (39).

Stéatohépatite non alcoolique(NASH)

La NASH est une maladie chronique caractérisée par une accumulation de graisses dans le foie associée à une inflammation. Elle est associée à la stéatose, l'inflammation, la nécrose et la fibrose, et est une complication inflammatoire nécrotique de la stéatose (40.41).

4.2. Etiologie

La stéatose a de nombreuses causes : maladie de Wilson, nutrition parentérale totale, malnutrition importante (kwashiorkor), perte de poids rapide, chirurgie bariatrique, stéatose hépatique aiguë de la grossesse, maladies héréditaires du métabolisme, agents toxiques médicamenteux et alcool (42).

4.3. Diagnostic de la stéatose hépatique

Le diagnostic d'une NAFLD se fait sur trois critères essentiels : une absence de consommation exagérée d'alcool, absence d'infection virale B ou C, présence d'anomalie histologique évocatrice de la maladie (NASH ou stéatose isolée). Malgré cela, le diagnostic histologique reste difficile, notamment chez les malades asymptomatiques (43).

CHAPITRE 02 : MATERIEL ET METHODES

1. Objectif principal

L'étude est menée au niveau de l'établissement hospitalier de Didouche Mourad (wilaya de Constantine) afin d'analyser les résultats obtenus suite à la réalisation de tests sanguins qui visent à évaluer le profil de la fonction hépatique et détecter ainsi d'éventuelles maladies liées au foie sur une population donnée.

2. Période d'étude

La période du stage expérimental s'est étendue sur une période de deux mois du 12 février au 12 avril 2023.

3. Laboratoire

Le laboratoire de Biologie de l'hôpital Didouch Mourad est composé de plusieurs branches, notamment le laboratoire de biochimie, d'hématologie, de microbiologie et de parasitologie. Tous ces laboratoires sont équipés de matériels et de moyens humains pour assurer la réalisation d'analyses et de tests précis et fiables. Il est important de noter que ce laboratoire n'est pas privé, mais annexé à l'hôpital public Didouch Mourad. Les équipes travaillants dans ce laboratoire sont hautement qualifiées et se sont montrés très coopératives.

4. Populations d'étude

Cette étude est portée sur plusieurs populations en fonction des facteurs de risque immuables (l'âge et le sexe).

- La première population comprend 80 patients soumis à des dosages d'ASAT et d'ALAT.
- La deuxième population comprend 100 patients soumis à des dosages de bilirubine.
- La troisième population comprend 56 patients soumis à un dosage de la PAL.
- La quatrième population comprend 45 patients soumis à un dosage de l'albumine.
- La cinquième population comprend 200 patients soumis à un test HCV et HBsAg.

Il convient de noter que pour toutes ces analyses, le prélèvement sanguin s'effectue à jeun.

5. Traitement des données

Les résultats des patients sont étudiés en utilisant le logiciel Excel, en analysant les données en fonction du sexe et de l'âge. Nous avons procédé au calcul des fréquences correspondantes.

5. Dosage de la bilirubine totale

Principe : L'acide sulfanilique réagit avec le nitrite de sodium pour donner de l'acide sulfanilique diazoté. En présence de diméthyle 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.

Le dosage de la bilirubine se déroule en plusieurs étapes.

1. Un premier tube est réservé à l'échantillon (sérum du sang obtenu après centrifugation). A l'aide d'une micropipette, mettre 500 µL de réactif (R1) et 25 µL de réactif R3, puis mélanger. Rajouter ensuite 50µL d'échantillon.
2. Le deuxième tube est destiné au blanc. A l'aide d'une micropipette, mettre 500 µL de R1 et 25 µL d'eau distillée, puis mélanger. Rajouter 50 µL d'échantillon.
3. Laisser reposer les tubes pendant 3 à 5 minutes à une température de 37 °C (température ambiante).
4. Après le temps de repos, utiliser un spectrophotomètre (à une longueur d'onde de 550 nm) pour la lecture.

7. Dosage d'ASAT, ALAT, PAL et Albumine

L'automate "Vega Sys AMS" fonctionne sur la base de la photométrie par réflexion diffuse. Il prépare et analyse les échantillons automatiquement. Les résultats sont affichés sur l'écran de l'appareil après 2 à 3h. Des réactifs spécifiques sont utilisés pour chaque paramètre.

8. Technique Elisa (HBs Ag)

Avant de commencer les étapes tout d'abord marquer les puits utilisés :

A1 : puit pour le blanc

B1-C1-D1 : 3 puits pour le contrôle négatif

E1-F1 : 2 puits pour le contrôle positive

Remarque : Le blanc ne contient pas (la conjuguée HRP, l'Echantillon, le contrôle positive et négative ainsi que le diluant de l'échantillon).

Tableau 07 : Etapes utilisées dans la techniques HBs.

Etapes	Conditions
Mettre le diluant (HBsAg) dans les puits utilisé	20µl
Ajouter l'échantillon et le contrôle positive et négative	100 µl
Couvrir la plaque et Incuber	60 minutes à température 37°C
Ajouter le conjugué HRP dans chaque puits et mélanger	50 µl
Incuber	30 minutes à température 37°C
Laver par la solution de lavage	5 fois
Ajouter substrat (chromogène A et B)	50 µl A +50 µl B
Couvrir la plaque et Incuber	30 minutes à température 37°
Ajouter la solution d'Arrêt de la réaction	50 µl
Lire l'absorbance	450 nm OU 450/600-650 nm

9. Technique Elisa HCV :

La technique se déroule on 12 étapes. Marquer les puis utilisés et laisser le premier puits vide pour le blanc

Tableau 09 : Différentes étapes utilisées dans la techniques HCV.

Etapes	Conditions
Mettre : -témoin négatif en triplicata -calibrateur en duplicata -témoin positif dans les puits correspondants	200 µl de chaque réactif
Ajouter le diluant (DILSPE) dans tous les puits d'échantillon	200 µl
distribuer l'échantillon dans chaque puits correctement identifié et mélanger	10 µl
Distribuer le diluant d'analyse (DILAS)	50 µl
Incuber la microplaque	45 minutes à température 37°C.
Laver la microplaque	une laveuse automatique
Ajouter le conjugué enzymatique dans chaque puits sauf le blanc, et couvrir	100 µl
Incuber la microplaque.	45 minutes à température 37°C
Laver les micropuits	une laveuse automatique
Ajouter le mélange chromogène/substrat	100 µl
incuber la microplaque	15 minutes à température ambiante (18-24°C)
Pipeter d'acide sulfurique dans tous les puits pour arrêter la réaction	100 µl
Mesurer l'intensité de couleur de la solution dans chaque puits à 2 longueurs d'ondes	- 450 nm - 620-630 nm

Tableau 10 : Différents réactifs utilisés dans la techniques HCV.

Réactifs utilisés	Compositions
Contrôle positif	Protéines sériques de chèvre +des anticorps humains positifs au HCV +tampon Na – citrate +tween +Na-azide +ProClin comme conservateurs.
Contrôle négatif	Protéines de sérum de chèvre +tampon Na-citrate +tween +Na-azide +Procline comme conservateurs.
Conjugué HPR	d'anticorps anti IgM humains conjugués à la peroxydase de raifort dans du tampon TRIS/BSA
DIL SPE	Diluant pour le sérum concentré, solution saline de phosphate avec du tween
chromogène A	Solution de substrat A de TMB dans un tampon acétate de DMSO.
Chromogène B	Solution de substrat B de peroxydase d'hydrogène dans un tampon acétate
Solution de lavage	Tampon de lavage concentré + saline de phosphate avec du tween
Solution d arrête	Acide sulfurique
DILAS	Solution tampon Tris + ProClin

CHAPITRE 03 : RESULTAT ET DISCUSSION

Les anomalies hépatiques sont fréquentes et affectent une petite fréquence de la population générale. Elles sont généralement regroupées en différents syndromes, tels que la cytolyse (ou hypertransaminasémie) et la cholestase. Parfois, ces syndromes peuvent être associés entre eux (44).

En effet, la cytolyse est une augmentation des niveaux sériques des transaminases (ASAT et ALAT), compte à la cytolyse elle peut prédominer sur un paramètre en fonction de la cause. Par ailleurs, la cholestase est une augmentation des niveaux sériques de la GGT et des phosphatases alcalines (PAL). De ce fait, les résultats de l'analyse sont orientés vers les dosages de ces paramètres (45).

1. Dosage des TGO et TGP

La population soumise au dosage d'ASAT et ALAT représente de 84 échantillons, répartis selon le sexe et l'âge.

Dans le premier graphique on constate que la population est constituée d'adultes, avec un taux de 82 %, les enfants quant à eux représentent un taux de 18% (Figure 03).

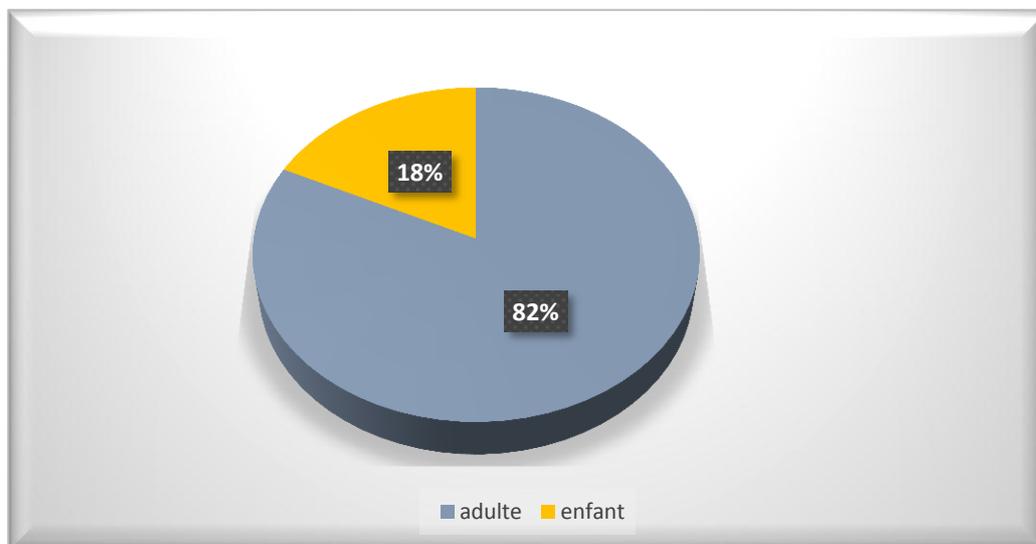


Figure 02 : Répartition de population selon l'âge.

Le deuxième graphique met en évidence une prédominance des femmes avec une proportion de 60 %, tandis que les hommes ne représentent que 40 % de population (Figure 04).

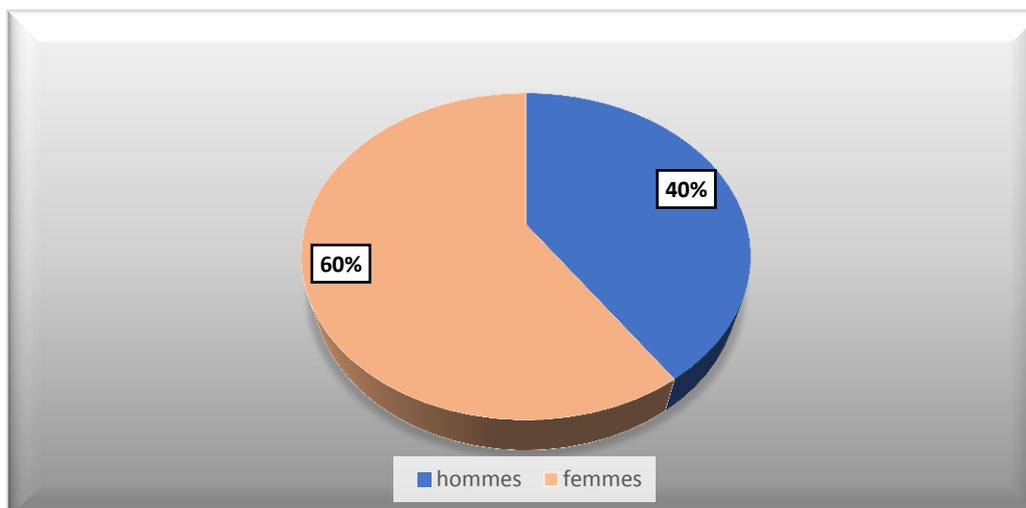


Figure 03 : Répartition de population selon le sexe.

1.1. Selon le sexe

Le tableau 11 se dévoile une nette prédominance des valeurs d'ASAT chez les hommes, atteignant plus de 70%, tandis que les femmes affichent un taux de 66% dans la plage normale. En ce qui concerne l'ALAT, c'est plutôt chez les femmes qu'une prédominance est observée, avec un taux de 94% par rapport aux hommes qui se situent à 73%. Les valeurs supérieures sont principalement observées chez les femmes, représentant 34% des cas, tandis que chez les hommes, ce chiffre est d'environ 29% pour le dosage d'ASAT. En ce qui concerne l'ALAT, ce sont les hommes qui représentent la majorité avec un taux de 24% ayant des valeurs supérieures à la normale. (Tableau 11).

Les résultats obtenus sont compatibles avec une étude réalisée en 1988 par Russell, où il a été constaté que l'activité sérique d'ASAT est plus basse chez les femmes que chez les hommes. Cette différence peut être attribuée en partie à l'état hormonal, tel que, la puberté ou la ménopause (46).

1.2. Selon l'âge

La majorité des valeurs chez les adultes et les enfants se situent dans la plage normale pour les deux dosages (ASAT et ALAT), avec un taux supérieur à 73%. En ce qui concerne les valeurs supérieures, les adultes constituent la minorité avec 11% par rapport aux enfants, qui représentent 26,6% (Tableau 11).

Une augmentation importante et équivalente des ASAT et des ALAT (dix fois la limite supérieure) peut signaler une hépatite aiguë ou une atteinte aiguë non inflammatoire

causée par un médicament comme le paracétamol, les fibrates ou les antiépileptiques, une intoxication par des champignons (amanites en particulier) ou encore une obstruction des voies biliaires. En cas d'augmentation discrète ou modérée (deux à dix fois la normale), toutes les causes de maladies du foie et des voies biliaires peuvent être suspectées (47).

Les ASAT sont souvent supérieures aux ALAT en cas d'hépatite alcoolique aigue et de cirrhose alcoolique, mais pas de stéatose simple (48).

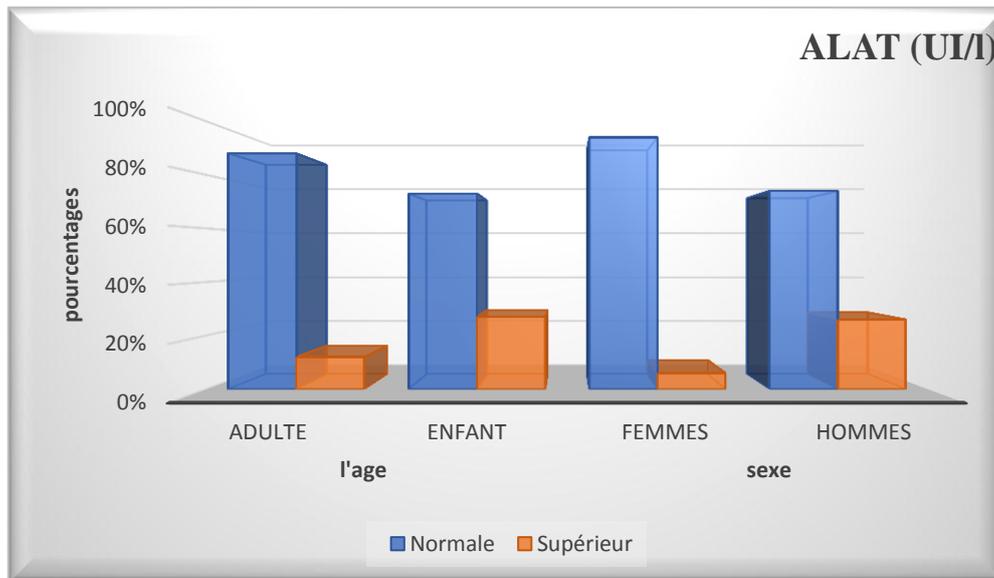


Figure 04 : Répartition des valeurs sérique d'ALAT selon le sexe et l'âge.

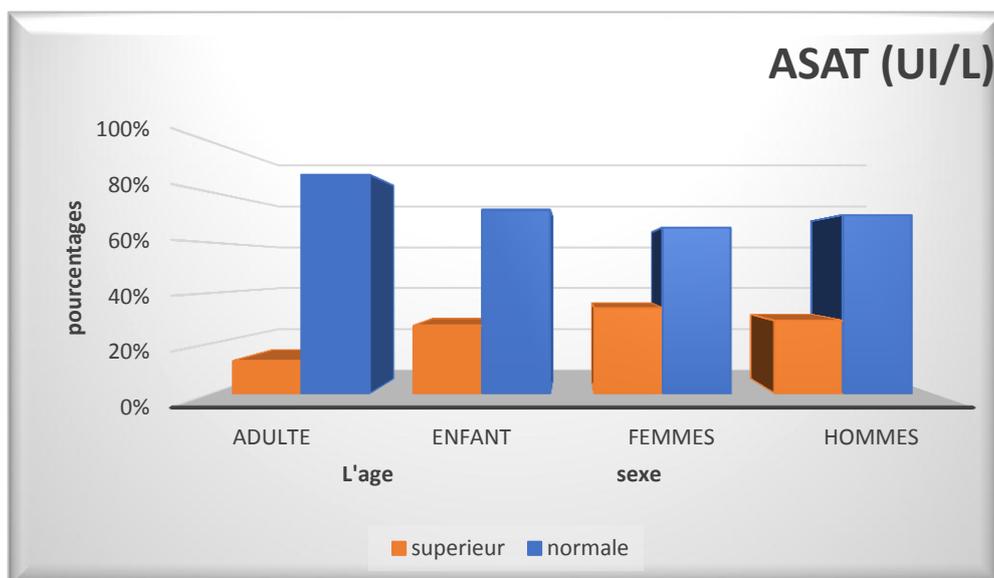


Figure 05 : Répartition des valeurs sérique d'ASAT selon le sexe et l'âge.

2. Phosphatase alcaline (PAL)

La population soumise au dosage du PAL est constituée de 84 patients répartis selon le sexe et l'âge.

Dans le premier graphique, il est observé que la majorité des individus sont des adultes, représentant un taux de 82%. Les enfants, quant à eux, constituent la minorité, avec un taux de 18% (Figure 07).

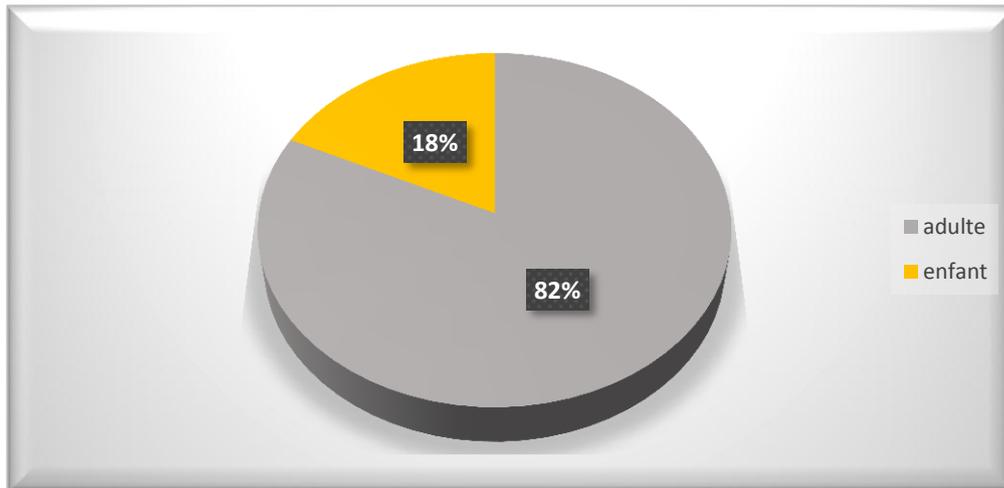


Figure 06 : Répartition de population selon l'âge (PAL).

Dans le graphique suivant, la population des patients est relativement équitablement répartie entre les femmes et les hommes. Les femmes représentent environ 52 % de la population, tandis que les hommes représentent 48 % (Figure 08).

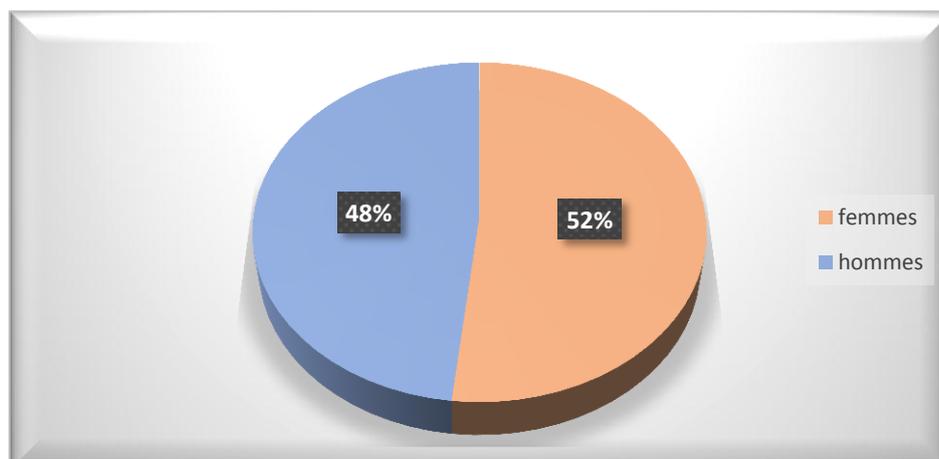


Figure 07 : Répartition de population selon le sexe (PAL).

2.1. Selon le sexe :

Il y a compatibilité entre les valeurs des femmes et des hommes, avec un taux de 48% qui se situe dans la plage normale de PAL. En ce qui concerne, les valeurs supérieures prédominance chez les femmes, avec un taux supérieur à 51%, par rapport, aux hommes qui sont à 44%. De plus, nous les valeurs inférieures ne sont présentes que chez les hommes, avec seulement 7% (Tableau 12).

2.2. Selon l'âge

Les valeurs des adultes présentent une majorité avec 58%, comparé à 40% chez les enfants, qui se situent dans la plage normale du dosage PAL. Il y a infériorité chez les adultes avec 36%, par rapport aux enfants qui présentent un taux élevé de 60% dans les valeurs supérieures. De plus, les valeurs inférieures sont peu fréquentes chez les adultes, avec seulement 4% de taux.

L'augmentation de l'activité phosphatase alcaline du sérum est l'élément clé du syndrome de cholestase. Chez les enfants, une augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline en raison de l'activité accrue des cellules osseuses. Cette augmentation est souvent constatée chez les nourrissons, les jeunes enfants et les adolescents. De plus, une élévation de la phosphatase alcaline peut être observée en cas de cholestase, qui est due à une production accrue par les hépatocytes, ainsi que dans certaines pathologies osseuses caractérisées par une régénération ostéoblastique.

D'autre part, une faible concentration de phosphatase alcaline est généralement associée à un dysfonctionnement grave du foie, tel qu'une insuffisance hépatocellulaire causée par une cirrhose ou une hépatite (49).

L'interprétation d'une augmentation de la phosphatase alcaline chez les enfants nécessite une évaluation clinique approfondie par un médecin. Les autres tests de laboratoire, l'examen physique et l'anamnèse du patient peuvent aider à déterminer la cause sous-jacente de cette augmentation.

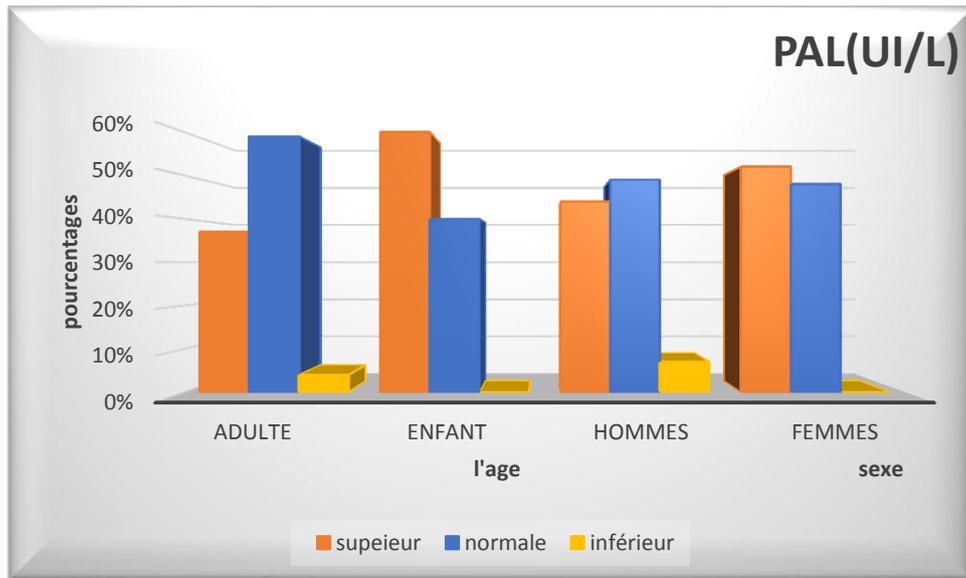


Figure 08 : Répartition des valeurs sérique selon le sexe et l'âge (PAL).

3. Dosage de la Bilirubine totale

La population soumise au dosage de la bilirubine totale, représente 100 échantillons, répartis selon le sexe et l'âge.

Dans le premier graphique on observe que la majorité est constituée d'adultes, avec un taux de 53%. Les enfants quant à eux représentent la minorité, avec un taux de 47 % (Figure10).

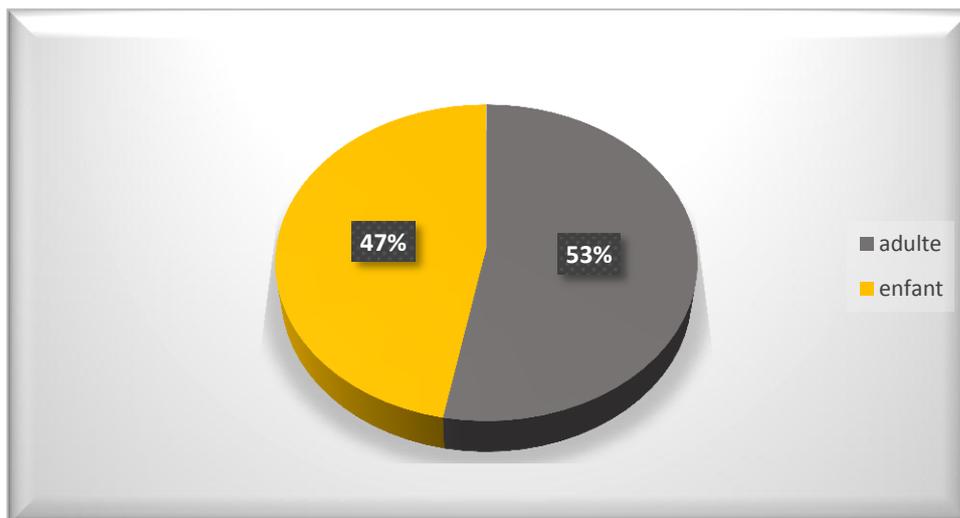


Figure 09 : Répartition de population selon l'âge de la bilirubine totale.

Dans le deuxième graphique, la population des patients est à peu près équitablement répartie entre les femmes et les hommes. Les femmes représentent environ 52 % de la population, tandis que les hommes représentent 48 % (Figure 10).

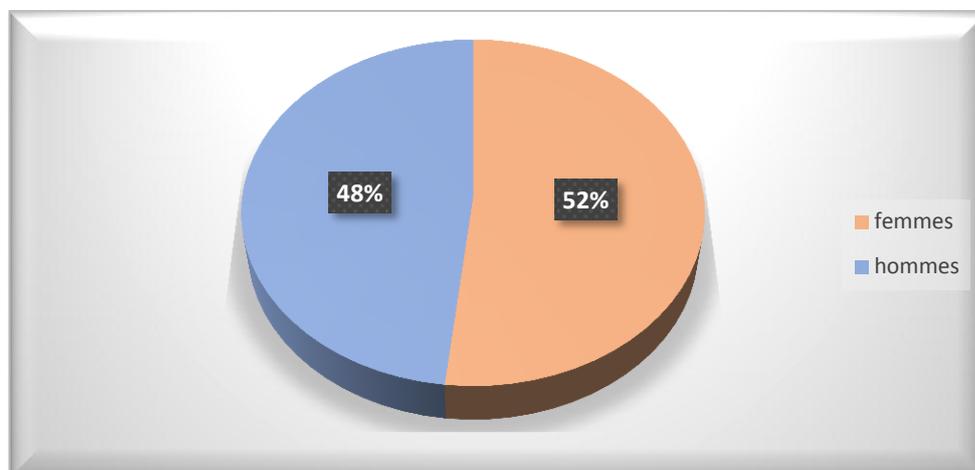


Figure 10 : Répartition de population selon le sexe (bilirubine totale).

3.1. Selon le sexe : les valeurs des femmes présentent une majorité avec 57%, comparé à 38% chez les hommes, qui se situent dans la plage normale de la bilirubine totale. En ce qui concerne les valeurs supérieures prédominance chez les hommes, avec un taux 62%, par rapport aux femmes qui sont à 43% (Tableau 13).

Les résultats sont compatibles avec une étude réalisée en 2022 par Nouidjem et Kesekes où il a été observé que les taux de bilirubine sont plus élevés chez les hommes par rapport aux femmes.

Augmentation de la concentration de bilirubine au-delà de 10 mg/L est un indicateur d'ictère. L'ictère se caractérise par une augmentation du taux sérique de bilirubine. Selon la cause, il peut être mixte, avec une prédominance de bilirubine non conjuguée ou conjuguée.

3.2. Selon l'âge : les valeurs des adultes présentent une majorité avec 69%, comparé à 26% chez les enfants, qui se situent dans la plage normale de la bilirubine totale. Une infériorité chez les valeurs des adultes avec 31%, par rapport aux enfants qui présentent un taux élevé de 75% dans les valeurs supérieures (Tableau 13).

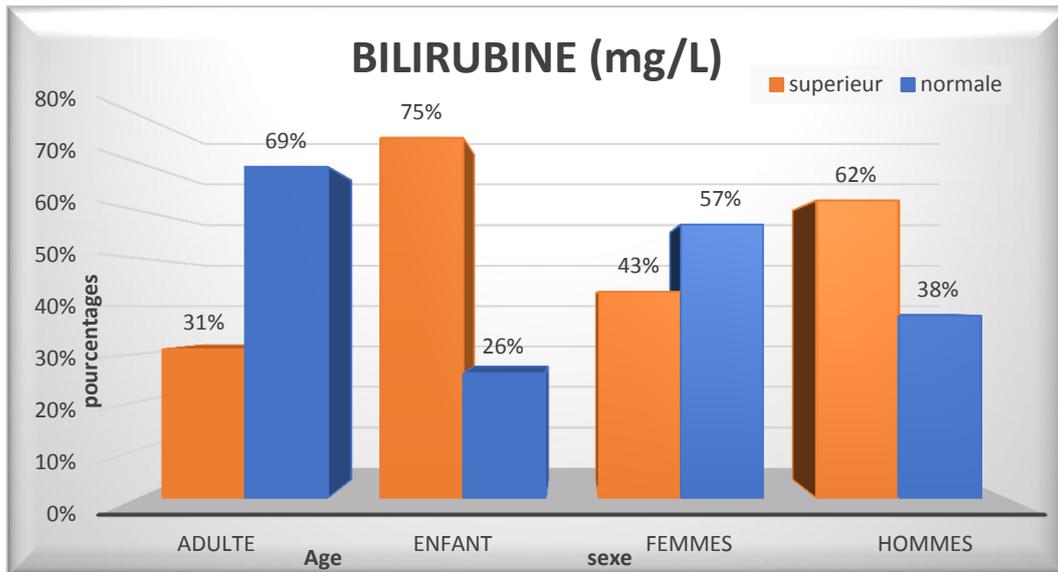


Figure 11 : Répartition des valeurs sérique selon le sexe et l'âge (bilirubine totale).

4. Dosage de l'Albumine

La population soumise au dosage du Albumine, composée de 45 échantillons, répartis selon le sexe et l'âge.

Dans le premier graphique que la majorité est constituée d'adultes, avec un taux de 53%. Les enfants quant à eux représentent la minorité, avec un taux de 47% (Figure 13).

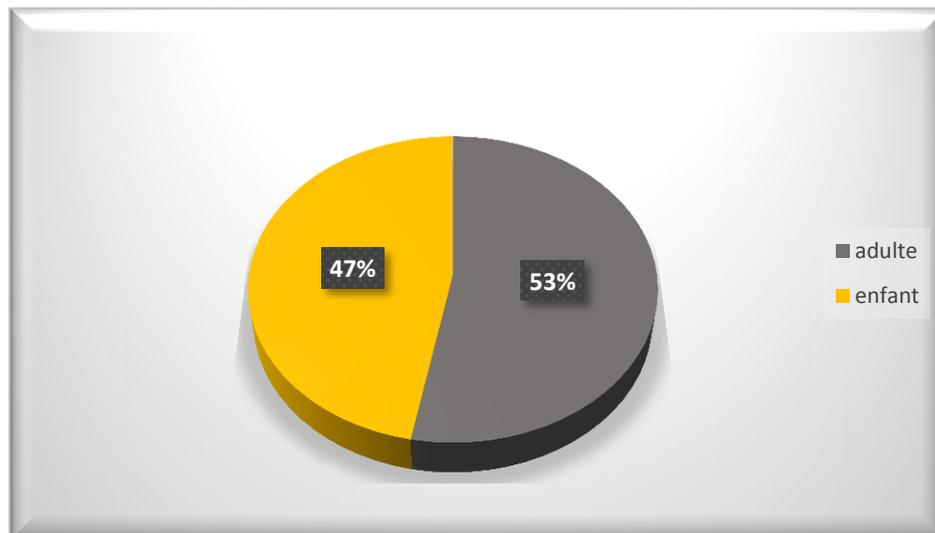


Figure 12 : Répartition de population selon l'âge (l'Albumine).

Dans le deuxième graphique, la population des patients est à peu près équitablement répartie entre les femmes et les hommes. Les femmes représentent environ 49% de la population, tandis que les hommes représentent 51% (Figure 14).

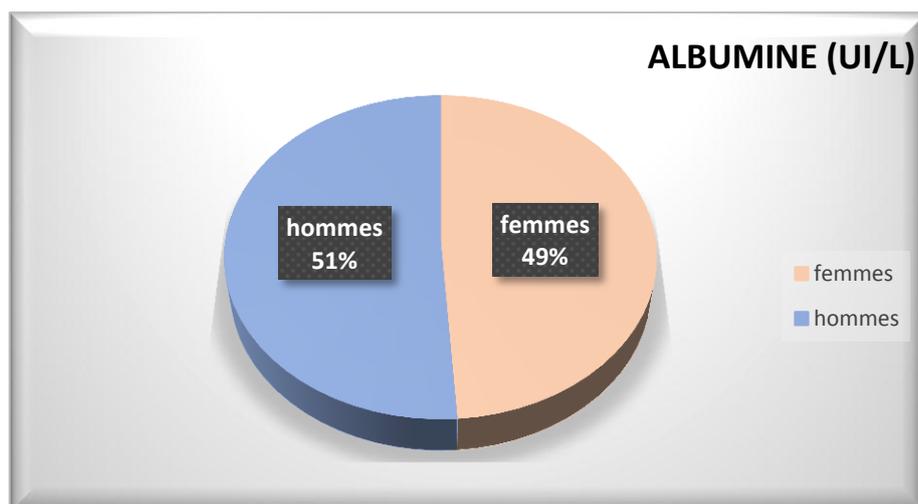


Figure 13 : Répartition de population selon le sexe (Albumine).

4.1. Selon le sexe : une prévalence de 75% des valeurs des femmes qui se situent dans la plage normale du dosage d'albumine, comparé à 68% chez les hommes. Cependant, lorsqu'il s'agit de valeurs inférieures à la normale, une prédominance masculine avec un taux de 32%, tandis que les femmes représentent 25% de ces cas (Tableau 14).

Les résultats sont compatibles avec une étude réalisée en **2015 par Kedroussi** qui met en évidence une prédominance masculine dans la population étudiée (**50**).

4.2. Selon l'âge : les valeurs des adultes présentent une majorité avec 82%, comparé à 75% chez les enfants, qui se situent dans la plage normale d'albumine. Une infériorité chez les adultes avec 18%, par rapport aux enfants qui présentent un taux de 25% dans les valeurs inférieures (Tableau 14).

La diminution du taux d'albumine est associée à plusieurs facteurs, tels que la présence d'une situation chirurgicale, un œdème, un syndrome inflammatoire, ainsi qu'une insuffisance rénale ou hépatique. Ces conditions peuvent contribuer à la diminution des niveaux d'albumine dans l'organisme.

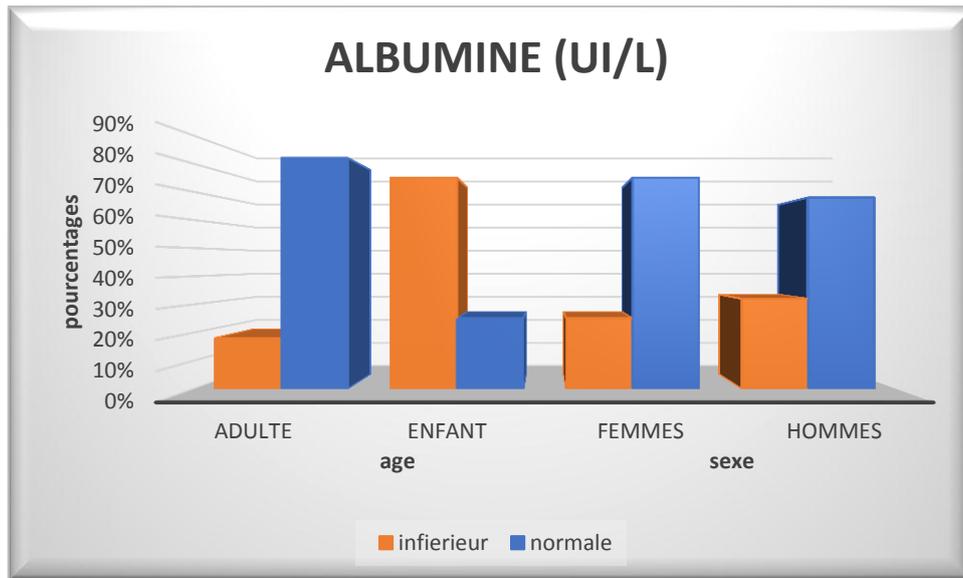


Figure 14 : Répartition des valeurs sérique selon le sexe et l'âge (Albumine).

5. Test Elisa (HBsAg et HCV)

Les graphiques suivants représentent la répartition de la population ayant été soumise aux tests de HBsAg et HCV, comprenant un total de 200 échantillons, en fonction du sexe.

Dans le premier graphique, on observe que la majorité des échantillons sont issus de femmes, représentant 71% de la population soumise au test de HBsAg. Les hommes, quant à eux, constituent la minorité avec un taux de 29% (Figure 16).

NB : Tous les résultats obtenus se sont avérés négatifs.

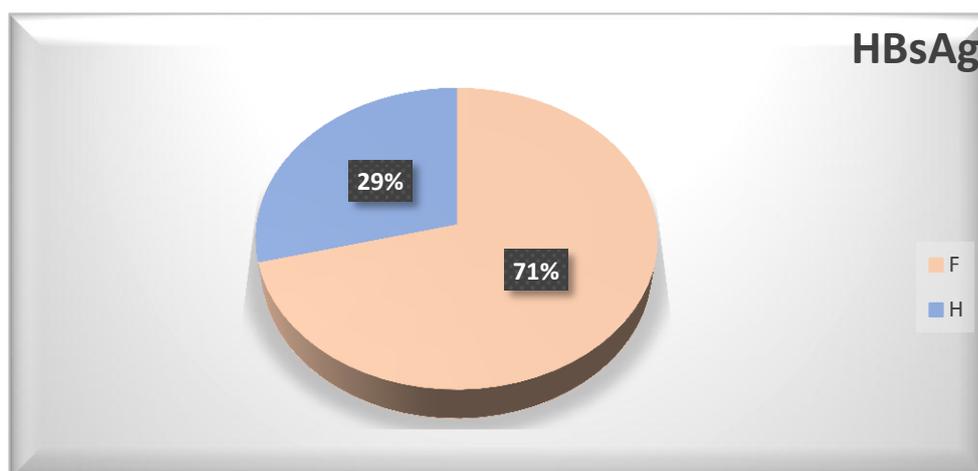


Figure 15 : Répartition de la population soumise au test du HBsAg selon le sexe.

Le deuxième graphique met en évidence une prédominance des femmes, qui représentent 61% de la population soumise au test de HCV. Les hommes, en revanche, ne constituent que 49% de la population soumise au test HCV (Figure 17).

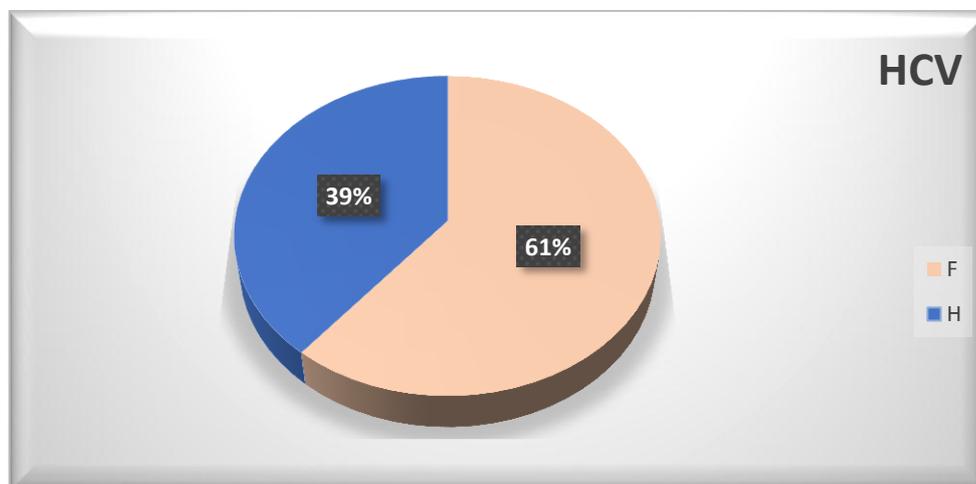


Figure 16 : Répartition de la population soumise au test du HCV selon le sexe.

-Les résultats obtenus sont négatifs et cela indique l'absence d'antigène dans l'échantillon.

Tableau 15 : Représentation du nombre de patients soumis aux tests HBsAg et HCV, répartis selon le sexe.

Tests Sexe	HBsAg	HCV	Les résultats
	100 Patients	100 Patients	
Femmes	71	61	Négatifs (-)
Hommes	29	39	

NB : les patients qui se rendent à l'hôpital pour passer des tests Elisa ne sont pas nécessairement malades. Ils peuvent être soumis à ces tests afin de confirmer l'absence d'infection virale avant de subir une opération. Cela fait partie des mesures de précaution et de sécurité prises par l'hôpital pour s'assurer que les patients ne présentent pas de risques supplémentaires lors d'une intervention chirurgicale.

CONCLUSION

La présente étude sur la surveillance biologique des fonctions hépatiques a révélé des résultats très intéressants. Les femmes constituent la population majoritaire qui effectue des analyses hépatiques par rapport aux hommes, en raison de plusieurs facteurs. Les femmes sont souvent plus attentives à leur santé et ont tendance à consulter régulièrement des professionnels de la santé, ce qui peut conduire à une surveillance accrue de leur fonction hépatique, certains facteurs hormonaux propres aux femmes peuvent influencer la fonction hépatique et nécessiter un suivi plus étroit.

En ce qui concerne les valeurs perturbées, la majorité des anomalies étaient observées chez les enfants plutôt que chez les adultes. Cette disparité peut être attribuée à divers facteurs, en effet, les enfants ont un métabolisme en développement et leur système hépatique est encore immature, ce qui les rend plus vulnérables aux perturbations, de plus les enfants peuvent être exposés à des agents toxiques ou à des infections qui peuvent altérer leur fonction hépatique. Par conséquent, la surveillance régulière des fonctions hépatiques chez les enfants est essentielle pour détecter précocement toute anomalie et prendre les mesures nécessaires pour assurer leur santé et leur bien-être.

On peut identifier deux syndromes hépatiques distincts la cytolyse et la cholestase. Il est probable qu'une cytolyse marquée soit observée chez les femmes par rapport aux hommes, ainsi que chez les enfants par rapport aux adultes de plus, la majorité des femmes et des enfants présentaient des signes de cholestase.

En analysant les résultats de dosage de la bilirubine totale, il y a un ictère plus marqué chez les hommes et les enfants, en raison des différences physiologiques et métaboliques, ainsi que, par des conditions médicales spécifiques plus courantes chez ces groupes, telles que des troubles génétiques affectant le métabolisme de la bilirubine. De plus, il y a une hypoalbuminémie chez les hommes et les enfants. Cela peut être dû à plusieurs raisons, y compris des maladies inflammatoires, une malnutrition ou une altération de la synthèse de l'albumine par le foie.

Pour prévenir les problèmes hépatiques, il est important d'adopter une alimentation saine, de se faire vacciner contre les infections hépatiques et de consulter régulièrement un professionnel de la santé pour des analyses hépatiques conformément aux recommandations médicales.

Référence bibliographique

- (1).Bessaguet F et Desmoulière A. (2021). Le foie. Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2021.02.13>
- (2).Roland, Yang. "Développement d'immunothérapies spécifiques pour le traitement de l'hépatite autoimmune de type 2 chez un modèle murin." Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de M.Sc. Université de Montréal, (Décembre 2010), 7-9p.
- (3).GUENARD, H. Physiologie humaine. s.l. Pradel, (2009). ISBN: 978-2-913996-76-2p.
- (4).J-P. Benhamou, S. Erlinger. "Maladies du foie et des voies biliaires." Flammarion, (2000). ISBN -13471-0 : 2-257p.
- (5).Jean, F. "Pathologie générale : enseignement thématique biopathologie tissulaire." 2e éd. Italie : Printer Trento, (2012), 235p.
- (6).GUENARD, H. Physiologie humaine. s.l. Pradel, (2009). ISBN: 978-2-913996-76-2p.
- (7).Almazroo, OA, Miah, MK, Venkataramanan, R. "Drug metabolism in the liver." Clin Liver Dis, (2017) ; 21(1) : 1-20p.
- (8).Stevens, Alan, Lowe, James. Histologie humaine. Édition française, (juillet 2006), 243p.
- (9).Malik, R., Selden, C., Hodgson, H. "The role of non-parenchymal cells in liver growth." Semin Cell Dev Biol, (2002) ; 13: 425-431p.
- (10).Bdossa, P. "Aspects morphologiques du foie normal et pathologique." Pathol Biol (Paris), (1997); 45(9): 879-885p.
- (11).Gebhardt, R. "Metabolic zonation of the liver: regulation and implications for liver function." Pharmacol Ther, (1992) ; 53(3) : 275-354p.
- (12).Silbernagl, S., Despopoulos, A. "Digestion." In : Silbernagl, S., Despopoulos, A. Atlas de poche de physiologie. Paris: Flammarion, (2008), 228-268p.
- (13).Bates, CJ, Hesecker, H. "Human bioavailability of vitamins." Nutr Res Rev, (1994); 7(1): 93-127p.
- (14).Noris, M., Remuzzi, G. "Overview of complement activation and regulation." Semin Nephrol, (2013); 33(6): 479-492p.

- (15).George, A. "Contribution à la connaissance des valeurs sériques des enzymes du zébu Gobra (PAL, TGP, TGO, GGT et LDH)." Thèse de doctorat : Médecine et Pharmacie. Université Dakar, (1986), 103p.
- (16).Dr A. Hug, Hôpitaux Universitaires Genèveq [en ligne]. (2017). Disponible sur : <https://eu.docworkspace.com/d/sigwm8eaxaay3jaeg?sa=03&st=0t>.
- (17).Bethesda. "U.S. Department of Health and Human Services. National Cancer Institute Criteria for Adverse Events Version 3" (2006), 4p.
- (18).Chevrot, M. "Phosphatase alcaline." Laboratoire de Biochimie, Groupe Hospitalier Pitie-Salpetriere, Paris, France, (2017). Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/65797/phosphatase-alcaline>. [Page consultée le (21/06/2020)].
- (19).Stéphane, B. "Bilan hépatique.Actualité Pharmaceutique, (2015), 54 : 59-61p.
- (20).Carter, DC, Ho, JX. "Structure of serum albumin." In Advances in Protein Chem., vol. 45, Schumaker, VN (ed.), Academic Press, New York,(1994), 153-203p.
- (21).Peters, T. "Serum albumin." In Advances in Protein Chemistry, vol. 37, Anfinsen, CB, Edsall, JT, Richards, F (ed), Academic Press, New York, (1985),161-245p.
- (22).Peters, T. "All about albumin: biochemistry, genetics and medical applications." Academic Press, San Diego, (1995), 14-32p.
- (23).Sugio, S., Kashima, A., Mochizuki, S., Noda, M., Kobayashi, K. "Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution." Protein Engineering, (1999) ; 12: 439-446p.
- (24).Le Journal des Femmes [en ligne]. France : Anne-Sophie Glover-Bondeau, mise à jour le (23/01/2023), 15:22. Disponible sur : <http://www.vidal.fr/medicaments/substances/albumine>.
- (25).Engvall, E., Perlman, P. "Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G." Immunochemistry, (1971) ; 8: 871-874p.
- (26).Maria, T. "Le Manuel MSD. Tests immunologiques des maladies infectieuses" [en ligne]. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/diagnostic-biologique-des-maladies-infectieuses/tests-immunologiques-des-maladies-infectieuses>.
- (27).Houghton, M. "Discovery of the hepatitis C virus." Liver International, 29(Suppl 1), (2009), 82-88p.

- (28).Caquet, R. "250 examens de laboratoire." Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; (2015). [Google Scholar].
- (29).Zheng, Y., Lu, Y., Ye, Q., Xia, Y., Zhou, Y., Yao, Q., "Should chronic hepatitis B mother's breastfeed? A meta-analysis." BMC Public Health, 11, 502. (2011, June 27).
- (30).Lok, A. S. F., McMahon, B. J. "Chronic hepatitis B: update 2009." Hepatology (Baltimore, Md.), (2009, Septembre) ; 50(3), 661-662p.
- (31).Lucie, L. "Estimation de prévalences et d'incidences à partir d'enquêtes épidémiologiques transversales répétées auprès de populations difficiles d'accès. Application au virus de l'hépatite C chez les usagers de drogues en France." Thèse de doctorat, Épidémiologie, Université Paris-Sud, Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie, Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako, (2016) ,235 p.
- (32).Coulibaly, A. A. "Prévalence du virus de l'hépatite C chez les hémodialysés chroniques dans le service de néphrologie et d'hémodialyse au CHU du Point G." (Diplôme d'État), (2019), 81p.
- (33).Les Médecins Généralistes Picards. "Hépatite C, l'évolution de la prise en charge vue." Thèse pour le diplôme d'État : Médecine Générale, Dupre Constantin. (2019), 60p.
- (34).Tsochatzis, E. A., Bosch, J., Burroughs, A. K. "Liver cirrhosis." The Lancet (2014). 383(9930), 1749-1761p. Disponible sur : <https://www.liver.ca/fr/patients-caregivers/liver-diseases/cirrhosis/>. Consulté le (28 juin 2018).
- (35).Balian, A. "Cirrhose et ses complications." Collection Conduite. Paris : Doin; (2005).
- (36).Benvegnu, L., Gois, M., Bocsato, S., "Histoire naturelle de cirrhose compensée virale : une étude prospective de l'incidence et la hiérarchie de complications majeures." Gastroentérologie Clinique et Biologique, (2004).28 (6-7), 744-749p.
- (37).Benhamou, JP, Erlinger, S. "Maladies du foie et des voies biliaires." Paris: Flammarion Medicine Science (2002), 5: 98p.
- (38).EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Journal of Hepatology, (2016).64(6), 1388-1402p.
- (39).Lee, RG. "Nonalcoholic steatohepatitis: tightening the morphological screws on a hepatic rambler." Hepatology (1995), 21: 1742–1743p.

- (40).Brunt, EM. "Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology." *Seminars in Liver Disease* (2001), 21: 3–16p.
- (41).Randall, GL, Emmet, and BK. "Non-alcoholic fatty liver: causes and complications." In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J (Eds.), *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford : Oxford University Press (1999), 1252–1256 p.
- (42).Jean, D. "La stéatose hépatique." *Formation Continue* (2015), 50(4) ; 51-56p.
- (43).Lahmek, P, Nahon, S. "Steatopathies hépatiques non alcooliques." *Hépatologie* (2005), 7-040-B-10, 1-11p.
- (44).Anaïs Vallet-Pichard & Stanislas Pol. "Exploration d'une cytolyse hépatique." *Médecine Thérapeutique*, (2002) ; 7(10), 740-747p.
- (45).Khaldi, M., & Dharancy, S. "Anomalies du bilan hépatique." *La Presse Médicale Formation*, (2021) ; 2(1), 77-81p.
- (46).Russell O. Briere. "Serum ALAT levels. Effect of sex, race, and obesity on unit rejection rate." *Transfusion*, (1988) ; 28,392-393p.
- (47).Stéphane, B. "Bilan hépatique." *Actualité Pharmaceutique*, (2015), 54 : 59-61p.
- (48).Pariante A. "Cytolyse hépatique (augmentation des aminotransférases) chez l'adulte." *Hepato Gastro*, (2013); 20, 630-639p.
- (49).Watanapa P. "Recovery patterns of liver function after complete and partial surgical biliary decompression." *The American Journal of Surgery*, (1996) ; 171(2) ,230-234p.
- (50).Edroussi, Mohammed Ibrahim. "L'intérêt de l'utilisation de l'Albumine périopératoire dans les anastomoses digestives : étude descriptive." *Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de docteur*. Université de Tlemcen, Soutenu publiquement le (10 juin 2015).
- (51). Courrier International. "Physiologie : le foie, cet organe à tout faire" [en ligne]. (13 juillet 2017). Disponible sur : <https://www.courrierinternational.com/article/physiologie-le-foie-cet-organe-tout-faire>

ANNEXES

Tableau N°05 : Réactifs utilisés pour le dosage de la bilirubine totale.

Réactifs	Composition
R1	Bilirubine totale (Acide sulfanilique 30 mmol/l + DMSO 70 mol/l + acide chlorhydrique 130 mmol/l).
R3	Bilirubine totale + Bilirubine directe (Nitrite de Sodium 0.74mmol/l).

Tableau N°06 : Réactifs de dosage de l'Albumine, TGO, TGP et PAL.

Réactifs	Composition
R1 (Albumine)	83mmol/L Acide succinique +167µMOL/L Vert de bromocrésol (BCG) +50mmol/L hydroxyde de sodium +1.0g/L polyoxyéthylène monolaury éther + conservateur(ProClin)
R1 ALT (TGP)	700mmo/L L-alanine + 2500UI/L LDH + 6mmole/L EDTA +135 mmole/L tampon tris + conservateur(ProClin)
AST (TGO)	5 mmol/L EDTA + 12mmol/l 2-Oxoglutarate + 200mmol/ L L-Aspartate +495UI/L MDH + 820UI/L LDH +0.18mmol/L NADH ⁺ +80mmol/LTampon Tris + conservateur (ProClin)
Phosphatase alcaline (PAL)	1mol/LTampon DEA (diéthanolamine) + 0.5 mmol /L chlorure de magnésium + conservateur(ProClin)

Tableau N°08 : Différents réactifs utilisés dans la techniques HBs.

Les réactifs	Les compositions
Le conjugué HRP	(Horseradish peroxidase) enzyme pour détecter la présence de certaines molécules cibles
La Solution d'arrêt	l'acide sulfurique.
Le contrôle Négative	tampon Tris HCL contenant de la SAB +ProClin comme conservateur.
Le contrôle positive	Tampon Tris HCL +SAB+mélange d AgHBs purifiés des sous types +ProClin.

Chromogène A	substrat de peroxyde d'urée
Chromogène B	substrat TMB (tetraméthylbenzidine)
Solution de lavage	tampon phosphate avec tween-20
Diluant (HBsAg)	Conjugué peroxydase de raifort +tampon avec bovine + sulfate de gentamicine+ procline et teinture verte
Échantillon	le sérum de patients

Tableau 11 : Fréquences des valeurs supérieures et normales d'ASAT et de l'ALAT.

Paramètres	Sexe				Age			
	Hommes		Femmes		Adultes		Enfants	
ASAT (UI/L)	Normale	Supérieur	Normale	Supérieur	Normale	Supérieur	Normale	Supérieur
	70.58%	29.41%	66%	34%	86.9%	13.04%	73.33%	26.64%
ALAT (UI/L)	73.52%	26.48%	94%	6%	88.4%	11.6%	73.33%	26.6%

NB : - La valeur de TGO normale est incluse entre [7-38] unités.
-La valeur de TGP normale est incluse entre [4-32] unités.

Tableau N°12 : Fréquences des valeurs supérieures, normales et inférieures de la PAL.

Paramètres	Sexe				Age					
	Hommes			Femmes		Adultes			Enfants	
PAL (UI /L)	Normale	Supérieur	Inférieur	Normale	Supérieur	Normale	Supérieur	Inférieur	Normale	Supérieur
	48.14%	44%	7.4%	48.27%	51.73%	58.69%	36.95%	4.34%	40%	60%

NB : -La valeur normale du pal est incluse entre [70-290] unités.
-La valeur normale chez les enfants incluse entre [70-450] unités.

Tableau N°13 : Fréquences de valeurs supérieures, normales de la bilirubine totale.

Paramètres	Sexe				Age			
	Hommes		Femmes		Adultes		Enfants	
Bilirubine (mg/L)	Normale	Supérieur	Normale	Supérieur	Normale	Supérieur	Normale	Supérieur
	38%	62%	57%	43%	69%	31%	26%	75%
NB : La valeur normale de la bilirubine totale doit être supérieure à 10.								

Année universitaire : 2022-2023	Présenté par : BELAIDI Nada KITATNI Saida
Surveillance biologique de la fonction hépatique	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie	
<p>Résumé</p> <p>La surveillance biologique de la fonction hépatique vise à détecter les pathologies hépatiques et à évaluer l'état de santé du foie. Pour atteindre cet objectif, une étude prospective a été menée sur une période de 2 mois au laboratoire de l'établissement hospitalier Didouche Mourade de la wilaya de Constantine. Les résultats obtenus ont révélé l'existence de deux types de syndromes biologiques hépatiques présentant des significations cliniques distinctes. Le syndrome de cytolyse hépatique se caractérise par une augmentation des transaminases (ASAT et ALAT) telle qu'elle a été observée l'ASAT (F : 34%, H : 29%, A : 13%, E : 26%) et pour ALAT ; (F : 6%, H : 24%, A : 11%, E : 26%). En ce qui concerne le syndrome de cholestase hépatique, il se manifeste par une augmentation des phosphatases alcalines (F : 51%, H ; 44%, A : 36%, E : 60%), ainsi que la bilirubine totale les valeurs ont (F : 43%, H : 62%, A : 31%, E : 75%). Par ailleurs, des élévations isolées des paramètres biologiques hépatiques ont également été observées, dont les implications pathologiques diffèrent.</p>	
Mots-clefs : foie - TGO - TGP - Phosphatase alcaline - bilirubine totale -surveillance	
<p>Laboratoires de recherche :</p> <p>Laboratoire de l'établissement hospitalier Didouche Mourade de la wilaya de Constantine.</p>	
<p>Encadrante : BENSMIRA S. (MAA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).</p> <p>Présidente : KASSA LAOUAR M. (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).</p> <p>Examinatrice : MAAMRI Z. (MCA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).</p>	