

République Algérienne Démocratique et Populaire



Université Abdelhamid
Ibn Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie

جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة والحياة



DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

KHETTAB Habiba Nour El Houda
&

ZITOUN Kaltoum

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : Biochimie Appliquée

THÈME

**Étude de l'impact de cholestase hépatique sur
les biomarqueurs enzymatique hépatique :
analyse de l'élévation des niveaux de GGt/ PAL et
la bilirubine**

Soutenu le 18/06/2025

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président	BENABELMOUMENE Djilali	Professeur	U. Mostaganem
Encadrant	DAHMOUNI Said	MCB	U. Mostaganem
Co-Encadrante	BENGHARBI Zineb	MCA	U. Mostaganem
Examineur	BEKADA Djamel El Dine	MCA	U. Mostaganem

Année universitaire 2024/2025

Remerciement

Tout d'abord, nous remercions dieu de nous avoir permis d'arriver là où nous sommes aujourd'hui.

On tient à remercier tout particulièrement notre encadrant **M. DAHMOUNI Said** pour nous avoir suivis et conseillés pleins de sens et pour le courage qu'il nous a donné dans toutes ses années.

Nous remercions notre co-encadrant **Mme. BENGHARBI Z** pour son accompagnement précieux tout au long de ce travail.

Nos remercions également aux membres du jury pour avoir accepté de juger notre travail.

Nos remerciment également à **M.BENABDELMOUMENE D** pour sa patience et son soutien pendant l'élaboration de ce travail.

Un grand merci à notre professeur, Monsieur **M. ARABI**, professeur à l'université de Mostaganem pour tous les efforts fournis et les temps qu'il consacré pour notre réussite.

Nous tenons à remercier **Docteur YAGOUBI** pour à nous recevoir dans sa clinique et leur aide dans nos mémoires.

On souhaite adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide de près ou de loin et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

Dédicace

A mes parents

Pour votre amour...Pour tous vos sacrifices...et leurs soutiens indéfectibles tout
au long de mon parcours

Que Dieu vous protège et vous prête bonne santé et longue vie.

Une grande dédicace à moi-même Pour tous mes efforts»

A mon Binôme

Merci pour vos efforts pour compléter ce mémoire.

A mes sœurs et mes frères

Nassima,Meriem,Imane et Manel pour leurs encouragements et leurs soutien
inconditionnel

A mes proches amis

Hafsa, Nour elhouda, Amira, Nada, Imane, Chafika, Nouria

Une dédicace spéciale pour ma deuxième famille l'équipe de laboratoire
d'analyse médicale Chaibderaa.S, de A à Z

A toutes les personnes pour m'avoir motivé , encourager , et m' aidée même
dans les moments de doute

ZITOUN Kaltoum

Dédicace

Je dédie cette mémoire à ceux qui sont toujours présente dans mon cœur :

A mon très chère papa **KHETTAB MOHAMMED**

A mon très chère maman **FERHI. H.**

Merci pour votre présence et votre soutien et tous les sacrifices pendant tous mon parcours, que dieu leur prête bonheur et longue vie et merci vous ne m'avez jamais laissé avoir besoin de quoi dans tout ma vie.

A ma seule sœur : **AYA** pour leur encouragement et leur soutien moral.

A mes frères : **MEHDI, ABDELGHANI, YOUSSEF**

A mes tantes : **FATIMA, ROKAYA, DJEMAA, AICHA, FATIHA et MESSOUDA.**

A mes oncles: **YAHIA, HAMADI, SALEM, MALIK, ABOUBAKAR, MILOUD, AHMED et OMAR.**

A ma belle-famille **KHETTAB** et **FERHI** qui m'ont toujours encouragé, que dieu les à protégées.

Aux femmes de mes oncles : **SALMA, HANAN, HOUDA et MERIEM** et ces enfantes **RAHIM, MAHMOUD, MANSOURIA, TASNIM, ABDELRAHMAN, MOHAMMED, WADFA, MOAAD et MANEL.**

A mon binôme pour ces efforts pour terminer ce travail.

A mes meilleures amies : **AMIRA, MOHAMMED, KALTOUM, CHAFIKA et SIHAM.**

À l'équipe du laboratoire Ardjou chiffa, pour leur accueil chaleureux, leur patience et leur attention constantes, ainsi que pour les efforts qu'ils ont déployés pour assurer mon mieux-être.

Pour tous ceux qui ont contribué à ce travail ,de directement indirectement.

Toutes les personnes qui m'ont aimé et respecté.

À tous les lecteurs de cette mémoire .

HABIBA NOUR EL HOUDA

Résumé

Cette étude a porté sur les variations des paramètres biochimiques hépatiques, notamment les enzymes GGT, PAL, ASAT et ALAT, ainsi que la bilirubine, chez des individus sains et atteints de cholestase, en tenant compte du facteur sexe. Les résultats montrent une élévation significative de la GGT chez les patients par rapport aux sujets sains, avec des moyennes atteignant 356,4 U/L contre 115,3 U/L chez les femmes et 403,8 U/L contre 112,0 U/L chez les hommes. Cette augmentation reflète un stress biliaire marqué, aggravé par une altération hépatique préexistante. Globalement, les valeurs de GGT sont plus élevées chez les hommes, ce qui pourrait être lié à des différences hormonales, comme l'effet protecteur des œstrogènes chez les femmes, ou encore à la prévalence accrue de certaines pathologies cholestatiques féminines, telles que la cholangite biliaire primitive.

La phosphatase alcaline (PAL) présente également des taux plus élevés chez les patients malades : 684,8 U/L contre 375,2 U/L chez les femmes, et 651,0 U/L contre 284,4 U/L chez les hommes. Cette différence pourrait être en partie expliquée par l'influence hormonale, notamment dans des situations telles que la cholestase gravidique.

Les transaminases (ASAT et ALAT) montrent une nette élévation chez les patients malades, traduisant une cytolyse hépatique active. L'ASAT passe de 85,3 à 417,8 U/L chez les femmes, et de 300,9 à 725,9 U/L chez les hommes. Chez les femmes, la valeur de l'ALAT passe de 62,5 à 345,5 U/L, et de 215,8 à 454,5 U/L chez les hommes. Ces différences pourraient être liées à des facteurs biologiques tels que la masse musculaire, les taux d'androgènes, ou encore à certains comportements de santé différenciés selon le sexe.

Concernant la bilirubine, une légère augmentation est observée chez les femmes malades (44,4 mg/L contre 39,8 mg/L), alors qu'une diminution est notée chez les hommes malades (27,4 mg/L contre 34,5 mg/L). Cette divergence pourrait refléter une susceptibilité accrue des femmes aux maladies cholestatiques auto-immunes perturbant l'excrétion biliaire.

En conclusion, cette étude met en évidence des altérations enzymatiques hépatiques significatives chez les individus atteints de cholestase, avec des différences notables selon le sexe. Ces résultats soulignent l'importance d'une approche individualisée et intégrative lors de l'interprétation des bilans hépatiques, en tenant compte des facteurs hormonaux et biologiques dans le cadre du diagnostic et de la prise en charge des pathologies hépatiques.

Mots clés : Cholestase, Enzymes hépatiques, Obstruction biliaire, Excrétion biliaire

Abstract

This study looked at changes in liver biochemical parameters, including GGT, PAL, ASAT, and ALAT enzymes, as well as bilirubin, in healthy individuals and those with cholestasis, taking gender into account. The results show a significant elevation of GGT in patients compared to healthy subjects, with averages reaching 356.4 U/L versus 115.3 U/L in women and 403.8 U/L versus 112.0 U/L in men. This increase reflects marked biliary stress, aggravated by pre-existing liver damage. Overall, GGT values are higher in men, which could be related to hormonal differences, such as the protective effect of oestrogen in women, or to the increased prevalence of certain female cholestatic conditions, such as primary biliary cholangitis.

Alkaline phosphatase (ALP) levels are also higher in male patients: 684.8 U/L compared to 375.2 U/L in women, and 651.0 U/L compared to 284.4 U/L in men. This difference could be partly explained by hormonal influences, particularly in situations such as intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Transaminases (AST and ALT) show a marked increase in sick patients, reflecting active hepatic cytolysis. AST rises from 85.3 to 417.8 U/L in women and from 300.9 to 725.9 U/L in men. In women, ALAT levels rose from 62.5 to 345.5 U/L, and from 215.8 to 454.5 U/L in men. These differences could be linked to biological factors such as muscle mass, androgen levels, or certain health behaviours that differ between the sexes.

With regard to bilirubin, a slight increase is observed in female patients (44.4 mg/L compared to 39.8 mg/L), while a decrease is noted in male patients (27.4 mg/L compared to 34.5 mg/L). This difference could reflect an increased susceptibility of women to autoimmune cholestatic diseases that disrupt bile excretion.

In conclusion, this study highlights significant hepatic enzyme alterations in individuals with cholestasis, with notable differences between the sexes. These results underscore the importance of an individualised and integrative approach when interpreting liver function tests, taking into account hormonal and biological factors in the diagnosis and management of liver diseases.

Keywords: Cholestasis, Hepatic enzymes, Biliary obstruction, Bile excretion

الملخص

بحثت هذه الدراسة التغيرات في المعلمات الكيميائية الحيوية للكبد، بما في ذلك إنزيمات PAL و GGT و ASAT و ALAT ، بالإضافة إلى البيليروبين، في الأفراد الأصحاء والأفراد المصابين بالركود الصفراوي، مع الأخذ في الاعتبار الجنس. أظهرت النتائج ارتفاعاً ملحوظاً في GGT لدى المرضى مقارنة بالأشخاص الأصحاء، حيث بلغ المتوسط U/L 356.4 مقابل U/L 115.3 لدى النساء وU/L 403.8 مقابل U/L 112.0 لدى الرجال. يعكس هذا الارتفاع إجهاداً ملحوظاً في القنوات الصفراوية، تفاقمه تلف الكبد الموجود مسبقاً. بشكل عام، تكون قيم GGT أعلى لدى الرجال، وهو ما قد يكون مرتبطاً بالاختلافات الهرمونية، مثل التأثير الوقائي للإستروجين لدى النساء، أو بزيادة انتشار بعض حالات الركود الصفراوي لدى النساء، مثل التهاب الأقنية الصفراوية الأولي.

مستويات الفوسفاتيز القلوي (ALP) أعلى أيضاً في المرضى الذكور: 684.8 وحدة/لتر مقارنة بـ 375.2 وحدة/لتر في النساء، و 651.0 وحدة/لتر مقارنة بـ 284.4 وحدة/لتر في الرجال. يمكن تفسير هذا الاختلاف جزئياً بالتأثيرات الهرمونية، خاصة في حالات مثل الركود الصفراوي داخل الكبد أثناء الحمل .

تظهر الترانساميناسات (AST) و (ALT) زيادة ملحوظة في المرضى، مما يعكس تحلل الخلايا الكبدية النشط. ترتفع AST من 85.3 إلى U/L 417.8 في النساء ومن 300.9 إلى U/L 725.9 في الرجال. في النساء، ارتفعت مستويات ALAT من 62.5 إلى U/L 345.5 ، ومن 215.8 إلى U/L 454.5 في الرجال. قد تكون هذه الاختلافات مرتبطة بعوامل بيولوجية مثل كتلة العضلات ومستويات الأندروجين أو بعض السلوكيات الصحية التي تختلف بين الجنسين.

فيما يتعلق بالبيليروبين، لوحظ ارتفاع طفيف في المرضى الإناث (44.4 مجم/لتر مقارنة بـ 39.8 مجم/لتر)، بينما لوحظ انخفاض في المرضى الذكور (27.4 مجم/لتر مقارنة بـ 34.5 مجم/لتر). قد يعكس هذا الاختلاف زيادة قابلية النساء للإصابة بأمراض الركود الصفراوي المناعي الذاتي التي تعطل إفراز الصفراء.

في الختام، تسلط هذه الدراسة الضوء على التغيرات الكبيرة في إنزيمات الكبد لدى الأفراد المصابين بالركود الصفراوي، مع وجود اختلافات ملحوظة بين الجنسين. تؤكد هذه النتائج على أهمية اتباع نهج فردي وتكاملي عند تفسير اختبارات وظائف الكبد، مع مراعاة العوامل الهرمونية والبيولوجية في تشخيص أمراض الكبد وعلاجها.

الكلمات المفتاحية: الركود الصفراوي، أنزيمات الكبد، الانسداد الصفراوي، وظائف الكبد، إفراز الصفراء.

Liste des figures

Figure 1 : l'anatomie hépatique.....	6
Figure 2 : métabolisme de bilirubine.....	8
Figure 3 : Anatomie de la vésicule biliaire (A) Vue frontale (panneau supérieur) et vue inférieure (panneau inférieur) du foie humain. (B) Représentation de la vésicule biliaire et des voies biliaires extra-hépatiques.	9
Figure 4 : Algorithme de la prise en charge d'une cholestase.....	20
Figure 5 : Les moyenne des taux de GGT en fonction de sexe et l'état de santé.....	29
Figure 6 : Les moyenne des taux de PAL en fonction de sexe et l'état de santé.	30
Figure 7 : Les moyenne des taux de ASAT et ALAT en fonction de sexe et l'état de santé... ..	31
Figure 8 : Les moyenne des taux de BILIRUBINE en fonction de sexe et l'état de santé.	32

Liste des abréviations

AB : Acides biliaires

ALAT : Alanine aminotransférase

ASAT : Aspartate aminotransférase

BIL : Bilirubine

BSEP : Pompe d'exportation de sel de la bile

CBP : Cholangite biliaire primitive

CCK : La cholécystokinine

CIG : Cholestase intrahépatique gravidique

CMV : Cytomégalovirus

FH : Femme Malade

FIC : Cholestase intra-hépatique familiale

FS : Femme Saine

FXR : Récepteur farnésoïde X

GGT : Gamma-glutamyl transférase

GPI : Glycosylphosphatidylinositol

HAART : Traitement antirétroviral hautement actif

HM : Homme Malade

HS : Homme Sain

HSV : Virus herpès simplex

IL-6 : Interleukine-6

MDR : Multi drug resistance

NASH : Stéatose hépatique non alcoolique

NTCP : Sodium Taurocholate co-transporting polypeptide

PAL : Phosphatase alcalines

PFIC : Cholestase intra hépatique familiale progressive

ROS : Espèce réactives de l'oxygène

SGOT : Sérum Glutamate Oxaloacétate Transaminase

SGPT : Sérum Glutamate Pyruvate Transaminase

TGO : Transaminase glutamo-oxaloacétique

TGP : Glutamate-pyruvate transaminase

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale alpha

UGT : Uridine diphosphate glucuronyl-transférase

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction Générale..... 1

Chapitre 01 : Généralité 4

1. L'anatomie et physiologie hépatique :..... 5

1.1. L'anatomie générale du foie :..... 5

1.1.1. Physiologie du foie 6

1.1.2. Les fonctions du foie : 6

1.1.2.1. La production biliaire :..... 6

1.1.2.2. Métabolisme de la bilirubine :..... 7

1.2. L'anatomie et physiologie biliaire : 8

1.2.1. L'anatomie de la vésicule biliaire : 8

1.2.2 Fonction biliaire : 9

Chapitre 02 : La Cholestase 11

2.1. Définition générale de la Cholestase :..... 12

2.2. Les types de la maladie de cholestase : 12

2.2.1. La cholestase intra-hépatique : 13

2.2.1.1. Cholestase intra hépatique gravidique :..... 13

2.2.1.2. Maladie métabolique : 13

A. Déficit en alpha-1 - antitrypsine : 13

2.2.1.3. Cholestase familiale intra-hépatique progressive : 14

2.2.1.3 Anomalie de synthèse des acides biliaire : 14

2.1.3.4 Maladie métabolique d'intoxication :.....	14
A. D'origine toxique :.....	15
B. D'origine tumorale :.....	15
C. Sous l'effet d'hémolyse :.....	15
D. Cholestase néonatale transitoire ou bénigne :.....	15
2.2.2. La cholestase extra-hépatique.....	15
2.2.2.1 Atrésie des voies biliaires :.....	16
2.2.3 Cholangite sclérosante néonatale :.....	16
2.3. Les biomarqueurs enzymatiques de la cholestase :.....	16
2.3.1. Gamma-glutamyl transférase (GGT) :.....	16
2.3.2. Phosphatase alcalines (PAL) :.....	17
2.3.3. Bilirubine :.....	17
2.3.4. Alanine aminotransférase (ALAT) :.....	18
2.3.5. Aspartate aminotransférase (ASAT) :.....	18
Chapitre 03 : La Physiopathologie du cholestase.....	19
3. la physiopathologie du cholestase.....	20
3.1. Exploration d'un cholestase :.....	20
3.2. Altération des hépatocytes induite par les acides biliaires.....	20
3.3. Libération des biomarqueurs hépatiques dans les maladies cholestatiques :.....	21
3.3.1. Libération de Gamma-GT :.....	21
3.3.2. Libération de PAL :.....	21
3.4. L'immunodéficience humaine et la cholestase :.....	22
Chapitre 04 : Matériels et Méthodes.....	23
1.Problématique :.....	24
2.Objectif :.....	24
3. Matériel :.....	24
3.1. Lieu et période d'étude :.....	24

3.2. Population étudié :	24
3.3. Recueil des données :	25
3.4. Prélèvement du sang :	25
4. Profil biochimique:	25
4.1. Dosage du GGT :	25
4.2. Dosage du PAL :	25
4.3. Dosage du ASAT (TGO) :	25
4.4. Dosage du ALAT (TGP) :	26
4.5. Dosage du Bilirubine :	26
4.5.1. BIL Totale :	26
4.5.2 BIL Directe :	26
5. Traitement statistique	27
Chapitre 05 : Résultats et discussion	28
5.1. Les valeurs moyennes de GGT :	29
5.2. Les niveaux moyennes de PAL :	30
5.3. Les variations de ASAT (TGO) et ALAT (TGP) :	31
5.4. Les moyennes de BILIRUBINE :	31
5.6. Discussion générale :	33
Conclusion générale	35
Annexe	

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le foie et la vésicule biliaire constituent un ensemble fonctionnel qui joue un rôle crucial dans la préservation de l'équilibre physiologique, notamment au niveau de la coagulation sanguine. Le foie, organe clé du métabolisme, remplit des fonctions essentielles telles que la synthèse des protéines sanguines, la gestion du métabolisme des glucides et des lipides, et l'élimination des substances toxiques. De manière complémentaire, la vésicule biliaire joue un rôle clé dans la digestion des graisses grâce à son action émulsifiante qui facilite leur absorption au niveau de l'intestin, grâce à sa capacité à stocker et concentrer la bile.

Cependant, ce système fonctionnel est constamment menacé par diverses pathologies, qu'elles soient d'origine infectieuse, métabolique, obstructive, tumorale ou auto-immune. Ces troubles peuvent perturber l'équilibre corporel et provoquer des complications potentiellement graves. Il est primordial de comprendre ces maladies, leurs mécanismes physiopathologiques et leurs implications cliniques pour améliorer leur prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Les pathologies hépatiques, telles que les hépatites virales (A, B et C), la stéatose hépatique non alcoolique (NASH), la cirrhose ou les carcinomes hépatocellulaires, constituent un défi de taille pour la santé publique en raison de leur augmentation de prévalence et de leur influence sur l'incidence des maladies et des décès. De même, les troubles biliaires tels que la cholélithiase (calculs biliaires), la cholangite ou les tumeurs des voies biliaires peuvent provoquer des obstructions, des infections graves (angiocholite) ou des syndromes cholestatiques.

Les syndromes cholestatiques (ou cholestase) regroupent un ensemble d'affections caractérisées par une altération de la sécrétion biliaire, entraînant une concentration de substances choléphiles (bilirubine, acides biliaires, cholestérol) dans le sang et les hépatocytes. Ces déséquilibres du flux biliaire, qu'ils soient internes au foie (intra-hépatiques) ou externes (extra-hépatiques), représentent un problème hépatologique courant aux multiples causes et conséquences cliniques diverses. Les symptômes cliniques sont principalement caractérisés par l'ictère, un prurit sévère, la stéatorrhée et les déficits en vitamines liposolubles (A, D, E et K). Le diagnostic se fait à l'aide d'analyses biologiques (augmentation des phosphatases alcalines, des gamma-GT, de la bilirubine et des transaminases).

Dans cette optique, il se propose d'étudier l'impact de la cholestase sur les paramètres biochimiques hépatiques, en analysant des individus sains et malades, en tenant compte des variations selon le sexe. L'objectif est de déterminer dans quelle mesure les enzymes

hépatiques réagissent à l'obstruction biliaire et comment leur interprétation peut être affinée en fonction des caractéristiques individuelles.

Cette recherche poursuit ainsi un double objectif : d'une part, améliorer la compréhension des mécanismes biochimiques à l'œuvre dans la cholestase ; d'autre part, proposer une approche plus nuancée et personnalisée de l'interprétation des bilans hépatiques, pour une prise en charge clinique des patients plus efficace.

Ce manuscrit se compose de deux sections principales : une partie théorique et une partie pratique. La section théorique expose les bases essentielles de notre approche sur des généralités de la physiologie hépatobiliaire, puis s'appuie sur une littérature approfondie concernant la maladie de cholestase et les rôles principaux des enzymes biochimiques hépatiques, ainsi que sur les mécanismes physiopathologiques de cette maladie.

La partie pratique s'appuie sur une étude menée auprès d'un échantillon de patients atteints de cholestase, qui peut parfois être associée à une autre maladie chronique. Son objectif est d'analyser les variations de marqueurs biochimiques tels que la GGT, la PAL, les transaminases (ALAT, ASAT) et la bilirubine, en prenant en compte des paramètres tels que le sexe et l'état de santé général. Les résultats obtenus permettront de mieux comprendre les profils enzymatiques associés à la cholestase et de proposer une interprétation intégrée pour un diagnostic plus fiable.

CHAPITRE 01

GÉNÉRALITÉ

Le système digestif est un ensemble d'organes qui remplit plusieurs fonctions : il assure la décomposition des aliments, l'assimilation des substances nutritives et l'élimination des résidus. Le foie et la vésicule biliaire sont des organes annexes. Ils jouent un rôle essentiel dans ce processus. Du point de vue anatomique, la vésicule biliaire est la plus proche du foie, ou plutôt connectée à lui, en raison de leurs fonctions complémentaires.

1. L'anatomie et physiologie hépatique :

1.1. L'anatomie générale du foie :

Le foie est un organe anatomique crucial. Il remplit de multiples fonctions, participant notamment au métabolisme, à la défense immunitaire, à la digestion, à l'élimination des toxines et au stockage des vitamines. Il représente approximativement 2 % de la masse corporelle d'un adulte et bénéficie d'une double vascularisation, assurée par la veine porte et l'artère hépatique. Cette double vascularisation confère au foie un caractère unique. Le lobule représente l'unité fonctionnelle du foie. Chaque lobule a une forme hexagonale et une triade portale (artère hépatique, veine porte et canal biliaire) se situe à chaque coin de l'hexagone. Le lobule est composé d'hépatocytes à la base, dont les membranes apicale et basolatérale présentent des différences physiologiques. Les hépatocytes sont répartis en trois zones en fonction de leur rôle et de leur perfusion (**Kalra et al., 2025**).

Le passage de la bile est également facilité par les canalicules biliaires, constitués des membranes apicales des hépatocytes adjacents. Disposés en trois dimensions, les hépatocytes créent un réseau de canalicules semblable à une treille, favorisant ainsi l'augmentation de la surface de circulation. Il est essentiel de comprendre que la circulation de la bile et du sang se fait dans des directions opposées. Cela est cohérent : le foie génère la bile, qui est ensuite présente dans les canaux qui s'échappent du foie, tandis que l'apport sanguin double le traverse pour l'irriguer. Le sang passe à travers la branche de la veine hépatique, positionnée au cœur du lobule, via les lumières sinusoidales de ce dernier (**Saxena et al., 1999**).

L'espace situé entre la membrane basolatérale des hépatocytes et la lumière sinusoidale est appelé l'espace de Disse. Des microvillosités se déploient à partir de cette membrane et établissent une communication avec les capillaires, offrant ainsi à l'hépatocyte un accès à son approvisionnement sanguin (voir la figure 1). La matrice extracellulaire, qui se compose de divers collagènes, protéoglycanes et autres protéines, est présente dans l'espace de Disse et assure la structure des hépatocytes ainsi que celle du lobule dans sa globalité (figure 1). Cette structure revêt une importance particulière, car les hépatocytes ne disposent pas de membrane basale véritable (**Si-Tayeb et al., 2010**).

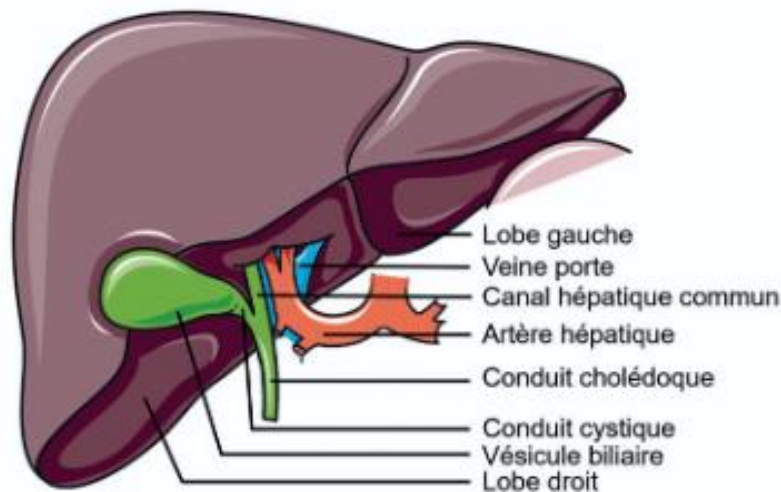


Figure 1 : l'anatomie hépatique (Bessagnet & Desmoulière, 2021).

1.1.1. Physiologie du foie

Le foie joue un rôle dans quasiment tous les systèmes organiques de l'organisme humain. Il interagit avec les systèmes endocrinien et gastro-intestinal, favorisant ainsi la digestion et le métabolisme. Il emmagasine les vitamines liposolubles et maintient l'équilibre du cholestérol. Il stocke le fer et le cuivre. Il joue également un rôle crucial en hématologie, notamment dans la production des facteurs de coagulation et des protéines. Le foie contribue à la transformation de l'hème en bilirubine non conjuguée, puis à sa conjugaison. Il joue également un rôle dans le métabolisme des hormones sexuelles et génère des protéines de transport indispensables à la reproduction et à la croissance. Pour finir, les cellules de Kupffer et de Pit jouent un rôle significatif dans le système immunitaire de l'individu (Kalra et al., 2025).

1.1.2. Les fonctions du foie :

1.1.2.1. La production biliaire :

La bile est un fluide essentiel qui aide à évacuer les substances non éliminées par les reins et favorise l'assimilation et la décomposition des graisses grâce à la libération de sels et d'acides biliaires. Produite principalement par les hépatocytes, elle se compose essentiellement d'eau, d'électrolytes, de sels et d'acides biliaires, de cholestérol, de pigments biliaires, de bilirubine et de phospholipides, entre autres composants. Les hépatocytes sécrètent la bile dans les canalicules biliaires. Cette bile circule des canaux les plus petits vers les plus grands pour aboutir finalement dans le duodénum ou être entreposée dans la vésicule biliaire où elle est concentrée et stockée en fonction de la pression exercée par les canaux (Kalra et al., 2025).

1.1.2.2. Métabolisme de la bilirubine :

Le foie joue un rôle crucial dans le processus de décomposition de l'hème. L'hémolyse se produit à plusieurs endroits dans l'organisme, notamment dans le foie, la rate et la moelle osseuse. L'hème se transforme en biliverdine, qui est ensuite convertie en bilirubine non conjuguée (figure 02). La bilirubine non conjuguée associée à l'albumine est ensuite reçue par le foie dans la circulation sanguine. Elle est ensuite soumise à une conjugaison par le biais du système d'uridine diphosphate glucuronyl-transférase (UGT), un processus de phase II, afin de devenir hydrophile. La bilirubine récemment conjuguée est ensuite libérée dans la bile par les canalicules biliaires ou se résorbe en quantités infimes dans le sang, où elle est par la suite filtrée pour être éliminée par les reins. La majorité de la bilirubine conjuguée est acheminée vers la bile et évacuée avec celle-ci dans les selles, car elle ne peut pas être absorbée par la muqueuse intestinale. Une fraction de la bilirubine est transformée en urobilinogène ou bilirubine non conjuguée par les bactéries intestinales, puis elle est réabsorbée et suit une circulation entéro-hépatique (O'Brien et al., 2015; Stec et al., 2016).

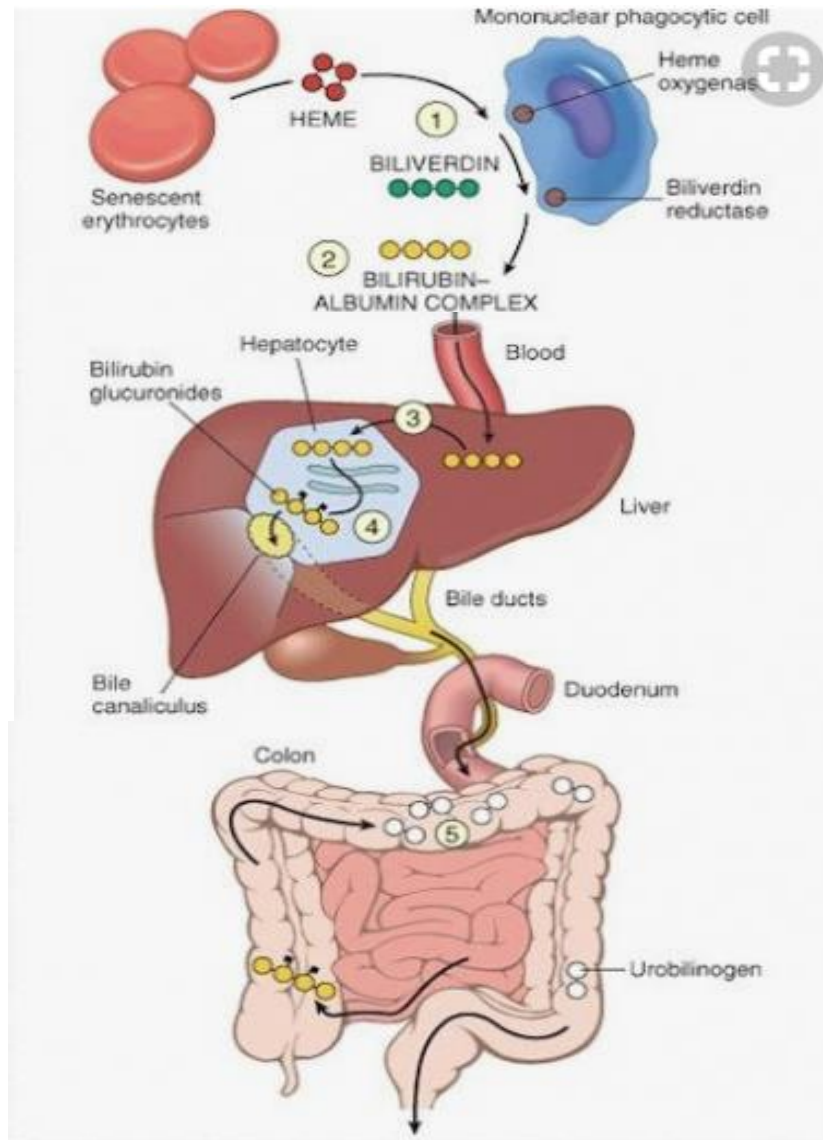


Figure 2 : métabolisme de bilirubine (Intégrée, 2025).

1.2. L'anatomie et physiologie biliaire :

1.2.1. L'anatomie de la vésicule biliaire :

La vésicule biliaire est un organe en forme de poire (figure 3), situé dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen. Elle mesure environ 7 à 10 cm de long et 4 cm de large. Bien qu'elle soit petite, elle est souvent à l'origine de douleurs abdominales dues aux calculs biliaires, ce qui entraîne fréquemment son retrait par voie chirurgicale. Sur le plan anatomique, la vésicule biliaire est située sur la face inférieure des segments hépatiques. Il existe plusieurs variantes anatomiques du système biliaire, ce qui rend une connaissance approfondie de ces variations essentielle pour toute chirurgie vésiculaire et biliaire. Elle présente une face hépatique supérieure et une face péritonéale inférieure. Le fundus de la vésicule biliaire est étendu et son diamètre diminue lorsqu'il s'étend dans le corps principal. L'infundibulum, qui se forme lorsque

le corps de la vésicule biliaire se contracte, est connecté au col et au canal cystique. Les valvules en spirale de Heister se situent à l'extrémité distale de la vésicule biliaire ainsi que dans le canal cystique. Ces valves pourraient faciliter la vidange de la vésicule par stimulation nerveuse et hormonale (Hundt *et al.*, 2023).

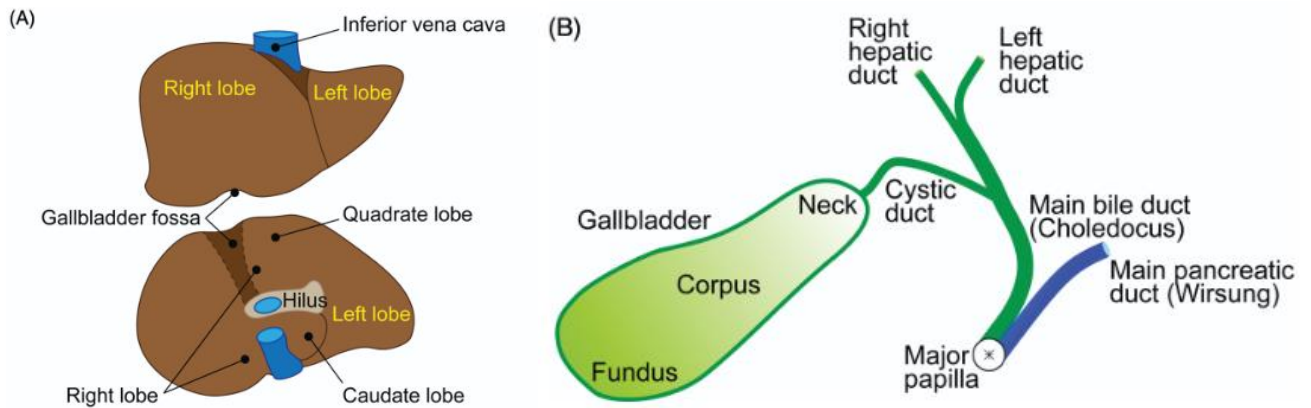


Figure 3 : Anatomie de la vésicule biliaire (A) Vue frontale (panneau supérieur) et vue inférieure (panneau inférieur) du foie humain. (B) Représentation de la vésicule biliaire et des voies biliaires extra-hépatiques (Housset *et al.*, 2016).

1.2.2 Fonction biliaire :

La bile est le principal moyen d'élimination des substances exogènes lipophiles potentiellement dangereuses et d'autres composés endogènes, comme la bilirubine et les sels biliaires, qui ne peuvent être filtrés ou excrétés par les reins. Elle aide à transformer les grandes particules de graisse en un grand nombre de petites particules, dont la surface peut ensuite être dégradée par les lipases libérées dans le suc pancréatique (Boyer., 2013).

Elle constitue également une voie principale d'élimination du cholestérol. Les sels biliaires, principaux composants organiques de la bile, émulsionnent les graisses alimentaires et facilitent leur absorption par l'intestin. La bile, dont la mission principale est de favoriser l'assimilation des graisses, joue un rôle majeur dans l'absorption des vitamines liposolubles, comme les vitamines A, D, E et K. Comme mentionné auparavant, les sels biliaires contenus dans la bile ont des propriétés bactéricides, éliminant ainsi la majorité des micro-organismes pathogènes présents dans les aliments consommés (Boyer., 2013).

Grâce à son caractère alcalin, la bile joue également un rôle crucial dans la neutralisation de l'excès d'acidité gastrique libéré dans le duodénum. Grâce à son caractère alcalin, la bile joue également un rôle crucial dans la neutralisation de l'excès d'acidité gastrique libéré dans le duodénum (Boyer., 2013).

1.2.3 Mécanisme de la sécrétion biliaire :

Le processus de sécrétion biliaire est contrôlé par deux hormones : la cholécystokinine (CCK) et la sécrétine. Produite par les cellules I de l'intestin grêle en réaction aux lipides et aux protéines, la CCK provoque la contraction de la vésicule biliaire. Cette contraction favorise le transfert de la bile du canal cystique au canal cholédoque. En parallèle, le sphincter d'Oddi se détend, permettant à la bile de s'écouler dans la lumière du duodénum. Quant à la sécrétine, elle est produite par les cellules S du duodénum en réponse à l'acidité gastrique présente dans la lumière duodénale. Elle stimule une sécrétion accrue d'eau et de bicarbonate par les cellules biliaires et pancréatiques, augmentant ainsi le volume de bile qui entre dans le duodénum (M et al., 2025).

Le flux biliaire hépatique est redirigé vers la vésicule biliaire grâce à la résistance du sphincter d'Oddi. En phase digestive, la vésicule biliaire se contracte et le sphincter d'Oddi se relâche, permettant à la bile d'être acheminée vers le duodénum pour digérer et absorber les graisses (Dave et al., 2025).

CHAPITRE 02

LA CHOLESTASE

2.1. Définition générale de la Cholestase :

La cholestase est un état pathologique caractérisé par une interruption ou une réduction du flux biliaire, entraînant l'accumulation de composants biliaires tels que la bilirubine, les acides biliaires et le cholestérol dans le sang et les tissus. Cette condition résulte d'un déséquilibre entre la production et l'excrétion de la bile, qui est essentielle pour la digestion des lipides et l'élimination des déchets métaboliques. La compréhension des mécanismes biologiques sous-jacents à la cholestase, ainsi que de ses manifestations cliniques, est cruciale pour poser un diagnostic et traiter efficacement cette affection (**Erlinger, 2012**).

La cholestase, qui se définit comme une diminution de la production de bile, constitue une perturbation significative du fonctionnement hépatique. Bien que la cholérèse ne soit pas directement mesurable en pratique clinique, sa détection précoce est fondamentale. La reconnaissance des signes cliniques et biologiques révélateurs de cette condition est cruciale pour poser un diagnostic approprié et mettre en place une prise en charge efficace (**Erlinger, 2012**).

Au niveau clinique, les manifestations de la cholestase peuvent se traduire par divers symptômes. L'ictère fait partie des plus fréquents. Ce signe est souvent l'un des premiers à alerter le clinicien sur la nécessité d'approfondir l'investigation hépatique. D'autres manifestations, telles que le prurit, la fatigue et les troubles digestifs, peuvent également survenir, même si elles sont moins spécifiques (Bronstein et al., 2005).

Des tests sanguins simples permettent d'établir le diagnostic de la cholestase. L'élévation des enzymes hépatiques, notamment des phosphatases alcalines (PAL) et des gamma-glutamyl transférases (GGT), est fréquemment observée et indique un dysfonctionnement hépatique pouvant être lié à cette pathologie. La mesure des taux de bilirubine indirecte conjuguée permet de confirmer l'hyperbilirubinémie associée à cette pathologie. L'élévation de ces biomarqueurs constitue un critère de sensibilité élevée, ce qui facilite le diagnostic (**Valla., 2013**).

2.2. Les types de la maladie de cholestase :

Il existe deux grands types de cette maladie, comme suite :

- A. La cholestase intra-hépatique
- B. La cholestase extra-hépatique

2.2.1. La cholestase intra-hépatique :

2.2.1.1. Cholestase intra hépatique gravidique :

La cholestase intra-hépatique gravidique se manifeste principalement par un prurit chez la femme enceinte. En l'absence d'antécédents de maladies hépatiques, l'apparition d'une cholestase pendant la grossesse est le plus fréquemment liée à cette forme particulière. Toutefois, cette affection peut également révéler une hépatopathie préexistante, parfois méconnue. La survenue d'une cholestase durant la grossesse justifie donc une exploration étiologique approfondie. Ces dernières années, les progrès dans la compréhension et la prise en charge de cette pathologie ont permis d'améliorer le traitement, même si les pratiques obstétricales restent sujettes à controverse. Cette mise au point a pour objectif de présenter les éléments essentiels pour la gestion des patientes souffrant de cholestase intrahépatique gravidique (**Reyes, 1997**).

La pathogénie de la cholestase gravidique implique une interaction complexe entre des facteurs hormonaux (notamment les œstrogènes et la progestérone) et des facteurs environnementaux. Cette maladie multifactorielle est caractérisée par une altération de la sécrétion biliaire, liée à un dysfonctionnement hépatocytaire. Une diminution de l'excrétion des acides biliaires dans la bile entraîne leur accumulation dans le sang maternel, ce qui explique les symptômes et les risques chez le fœtus (**Geenes & Williamson, 2009**).

La cholestase intrahépatique gravidique (CIG) survient généralement au cours du troisième trimestre de la grossesse, souvent après la 28^e semaine d'aménorrhée. Toutefois, des cas plus précoces (dès le deuxième trimestre, vers 13–20 SA) ont également été rapportés, bien qu'ils soient plus rares. La période typique de survenue s'explique par l'augmentation progressive des hormones sexuelles (notamment les œstrogènes et la progestérone), qui jouent un rôle déclencheur chez les femmes prédisposées (**Geenes & Williamson, 2009**).

2.1.1.2. Maladie métabolique :

A. Déficit en alpha-1 - antitrypsine :

L'alpha-1-antitrypsine, synthétisée et sécrétée par le foie, est l'anti-protéase principale du plasma et joue un rôle actif dans les poumons, où elle assure leur protection. Le déficit affecte entre 1 naissance sur 1 600 et 1 naissance sur 2 000, dont 10 à 15 % développent une cholestase. Le phénotype déficient résulte d'une mutation qui altère la structure tertiaire de la protéine, facilitant sa polymérisation et son accumulation dans le réticulum endoplasmique. Les atteintes hépatiques sont liées à la capacité des cellules à éliminer les polymères anormaux, ce qui explique les différents phénotypes, y compris au sein d'une même lignée familiale. Dans la

plupart des cas, l'ictère se dissipe au bout de quelques mois. Par la suite, l'évolution peut conduire à une normalisation totale, au maintien d'anomalies biologiques, à une détérioration clinique et biologique progressive (**Lacaille, 2014**).

2.1.1.3. Cholestase familiale intra-hépatique progressive :

Ces maladies rares, également connues sous le nom de cholestases fibrogènes familiales ou de PFIC (anciennement maladie de Byler), sont des affections autosomiques récessives dues à une anomalie dans la formation de la bile. Les types 1 et 2 peuvent généralement s'exprimer très tôt, tandis que le type 3 tend à le faire plus tard. Les protéines anormales sont respectivement la cholestase intra-hépatique familiale (FIC) (type 1), transporteur d'aminophospholipides dans la membrane canaliculaire de l'hépatocyte, mais aussi, contrairement aux deux autres, présente dans d'autres tissus (intestin, pancréas...), la bile salt export pump (BSEP) (type 2), transporteur des acides biliaires à travers la membrane canaliculaire, et la multi drug resistance (MDR) (type 3), transporteur de phospholipides dans cette même membrane. Les acides biliaires, très toxiques, sont le moteur osmotique de la bile, dans laquelle ils sont miellisés par les phospholipides (**Varma et al., 2015**).

2.1.1.3 Anomalie de synthèse des acides biliaire :

Il s'agit de maladies rares, mais traitables grâce à l'administration d'acides biliaires exogènes. Il est donc essentiel d'établir leur diagnostic. Ce cas combine une cholestase sévère avec un niveau « normal » d'acides biliaires mesuré par les techniques traditionnelles qui ne révèlent que les acides biliaires physiologiques ; ces derniers sont augmentés dans toutes les autres situations de cholestase, étant donné qu'ils constituent l'élément principal de la bile accumulée. L'analyse chromatographique du sang et de l'urine révèle la présence d'acides anormaux. Le niveau de GGT est normal, étant donné que les atteintes touchent d'abord uniquement les hépatocytes. Celles-ci sont causées par l'accumulation d'acides biliaires anormaux extrêmement toxiques et l'incapacité à sécréter la bile (**Lacaille., 2016**).

2.1.3.4 Maladie métabolique d'intoxication :

Les maladies d'« intoxication », comme la tyrosinémie et la galactosémie, se manifestent rarement par une cholestase isolée, car elles conduisent généralement à une insuffisance hépatique (taux de prothrombine bas). Les symptômes varient en fonction de la quantité de toxique consommée, qu'il s'agisse de protéines ou de galactose, et il existe donc un intervalle libre par rapport à la naissance. Le diagnostic de la tyrosinémie se fait par chromatographie des acides aminés, mesure du taux d'acide delta-aminolévulinique dans le sang et détection de la succinylacétone dans l'urine. Quant à la galactosémie, elle est diagnostiquée par la présence

d'une cataracte et par la mesure de l'enzyme (galactose-1-phosphate uridylyl-transférase) (Lacaille., 2016).

A. D'origine toxique :

Il est envisageable que quelques toxines se retrouvent dans le lait maternel et affectent la sécrétion biliaire. Dans certains cas d'agression hépatique, de prématurité, d'hypoxie, d'interruption du cycle entéro-hépatique ou d'infection, la nutrition parentérale peut contribuer à l'apparition d'une cholestase. Dans la plupart des situations, lorsqu'elle est utilisée par des experts, elle ne provoque pas de toxicité hépatique (Lacaille., 2016).

B. D'origine tumorale :

Le cancer de la vésicule biliaire est une tumeur maligne touchant les voies biliaires extra- et intrahépatiques, provoquant une obstruction soit mécanique, qui peut proliférer dans le canal cystique, le cholédoque ou les canaux hépatiques. soit par infiltration (Biserni et al., 2016).

C. Sous l'effet d'hémolyse :

Une cholestase peut apparaître suite à une exsanguino-transfusion ou lors d'une hémolyse massive néonatale, probablement due à une saturation de la bile par la bilirubine (Lacaille., 2016).

D. Cholestase néonatale transitoire ou bénigne :

Cela doit être un diagnostic d'exclusion. Chez le nouveau-né, les processus de production de la bile sont encore en développement et toute perturbation néonatale pourrait entraver leur progression. Il se peut que ce soit la prématurité, la détresse fœtale aiguë ou chronique, l'opération chirurgicale ou l'infection néonatale... . Les selles gardent leur couleur car la cholestase n'est pas totale, le niveau de GGT est haut (et c'est le dernier indicateur biologique à se stabiliser), le foie peut être légèrement agrandi mais reste de texture normale. (Lacaille., 2016).

2.2.2. La cholestase extra-hépatique

La cholestase extra-hépatique résulte d'un blocage mécanique empêchant le passage de la bile depuis le foie, au niveau du canal hépatique, du cholédoque ou de l'ampoule de Vater. Ce type de cholestase constitue un syndrome clinique caractérisé par l'obstruction des voies biliaires situées en dehors du foie, entraînant une élévation du taux de bilirubine dans le sang (Poupon, 2003). Lorsque l'obstruction est associée à la présence de corps étrangers ou de bactéries, une angiocholite peut se développer (Collins et al., 2004).

En contexte d'obstruction biliaire, le patient peut présenter une hyperbilirubinémie, accompagnée d'ictère. Les perturbations biochimiques résultent principalement de l'élévation de la bilirubine conjuguée. Toutefois, dans les obstructions incomplètes ou segmentées, l'hyperbilirubinémie peut être absente. Une obstruction partielle prolongée, associée à une atteinte hépatocytaire, entraîne une hyperbilirubinémie mixte (conjuguée et non conjuguée). En cas de cholestase, la rétention d'acides biliaires altère les membranes cellulaires, provoquant une augmentation de l'activité des enzymes plasmatiques telles que la γ -glutamyl transférase (GGT) et la phosphatase alcaline (PAL). Cela constitue un marqueur plus fiable que la bilirubine pour détecter une obstruction biliaire, en particulier dans les cas d'obstruction incomplète ou localisée, où les taux de bilirubine peuvent rester normaux. Après une intervention de reconstruction biliaire cliniquement réussie, la normalisation du PAL est souvent lente et peut même persister à des valeurs élevées de manière permanente (**Jaeschke et al., 2002**).

2.2.2.1 Atrésie des voies biliaires :

L'atrésie des voies biliaires est à l'origine d'environ la moitié des cas de cholestase néonatale. Il s'agit d'une maladie congénitale, mais pas héréditaire, touchant l'ensemble de l'arbre biliaire. Sa cause demeure mystérieuse et elle débute généralement autour du moment de la naissance. Cette affection se propage de l'extérieur vers l'intérieur du foie, provoquant une obstruction totale de la lumière du canal biliaire (**Chardot et al., 2013**).

2.2.3 Cholangite sclérosante néonatale :

On parle d'un ensemble de maladies rares, vraisemblablement d'origine autosomique récessive, dont l'évolution est variable et souvent rapidement défavorable. Le diagnostic est établi par une cholangiographie peropératoire effectuée par suite d'une suspicion d'atrésie des voies biliaires, qui révèle une perméabilité du système biliaire allant du foie à l'intestin. Cependant, les voies biliaires anormales présentent des sténoses ainsi que des dilatations caractérisées par un aspect en chapelet (**Lacaille., 2016**).

2.3. Les biomarqueurs enzymatiques de la cholestase :

2.3.1. Gamma-glutamyl transférase (GGT) :

La glycoprotéine gamma-glutamyl transférase (GGT) est située sur les membranes des cellules ayant des activités sécrétoires ou absorbantes élevées. Sa fonction première est de catalyser le transfert d'un groupe gamma-glutamyl des peptides vers d'autres acides aminés. Il est également abondant dans de nombreuses autres sources du corps (rein, pancréas, intestin, prostate, testicules, rate, cœur, et brain) mais est plus spécifique aux maladies biliaires que la

phosphatase alcaline car elle n'est pas présente dans les os. La GGT sérique présente une mobilité électrophorétique et une réaction d'affinité lectine identiques à l'enzyme hépatique mais différentes de la GGT du rein, de l'urine, de la, et les taux de pancréas. GGT seraient multipliés par 12 en moyenne dans les maladies hépatiques obstructives par rapport à la PAL, qui n'a augmenté que de 3 fois, la GGT est donc légèrement plus sensible que la PAL à cet égard (**Koenig & Seneff, 2015**).

L'attribution principale de l'augmentation de l'activité de la GGT sérique est de distinguer si elle est due à une pathologie du foie ou des voies biliaires et non à une affection osseuse. Il faut être vigilant et ne pas tirer de conclusions hâtives de cholestase lorsque l'on observe une hausse isolée de la GGT ; une telle supposition ne peut être maintenue si aucune raison évidente d'endommagement biliaire n'est présente. Le deuxième avantage de l'évaluation de la GGT lors d'une cholestase découle d'un résultat normal ou légèrement élevé. Effectivement, cela indique l'absence de prolifération des canaux (**Pawlikowska et al., 2010**).

2.3.2. Phosphatase alcalines (PAL) :

L'accroissement de l'activité de la phosphatase alcaline dans le sérum est un élément central du syndrome cholestatique. Des enzymes appelées phosphatases alcalines se trouvent à la membrane plasmique. Le site actif est dirigé vers la lumière. Elles sont fixées à la membrane grâce à un groupement GPI. Ils se spécialisent dans le clivage d'un groupement phosphate et leurs substrats englobent une vaste gamme de substances telles que les protéines et les nucléotides. Cette activité enzymatique peut augmenter dans le sérum dans trois situations majeures : la cholestase, la fin de la grossesse (elle étant d'origine placentaire) et l'accroissement de la formation osseuse. Paradoxalement, cela peut être associé aux lésions ostéolytiques. Durant la cholestase, l'expression des phosphatases alcalines s'accroît au niveau de la membrane du pôle sinusoidal des hépatocytes ainsi que dans le cytoplasme des cholangiocytes. Lors d'une cholestase, l'accroissement des phosphatases alcalines ne se fait pas de manière brutale et le rétablissement à une activité normale est progressif après l'élimination de la cause (**Watanapa, 1996**).

2.3.3. Bilirubine :

La bilirubine non conjuguée, associée à l'albumine, ne peut être filtrée par le glomérule rénal. La bilirubine conjuguée est supprimée grâce à la filtration glomérulaire, ainsi qu'à la réabsorption et à la sécrétion au niveau tubulaire. Sa clairance plasmatique est approximativement la moitié de celle de la créatinine. Dans la réalité, l'hyperbilirubinémie conjuguée est synonyme de cholestase. Une cholestase peut être présente sans ictère, puisque

le métabolisme de la bilirubine est (relativement) indépendant de celui des acides biliaires qui, lui, est directement en cause dans la cholestase. En fait, la présence ou l'absence d'ictère pour un degré similaire de cholestase n'est pas toujours facile à expliquer (**Feverly, 2008**).

2.3.4. Alanine aminotransférase (ALAT) :

L'ALAT, également connue sous le nom de TGP ou SGPT, est principalement localisée dans le foie et est plus indicative d'une affection hépatique que l'ASAT. Pour les hommes, un taux d'ALAT normal se situe entre 8 et 35 unités internationales par litre de sang (UI/L), tandis que pour les femmes, il est compris entre 6 et 25 UI/L (**Blumberg et al., 2003**).

2.3.5. Aspartate aminotransférase (ASAT) :

On la retrouve en abondance dans divers tissus, y compris les muscles, le cœur, les reins, le cerveau et le pancréas. Auparavant, les ASAT étaient identifiées par l'acronyme TGO (ou SGOT), qui fait référence à la sérum-glutamyl-oxaloacétate-transférase. Le taux normal d'ASAT chez les hommes est de 8 à 30 UI/L, tandis que pour les femmes, il s'étend de 6 à 25 UI/L. Une élévation du taux de transaminase ALAT indique une détérioration des cellules hépatiques, entraînant la libération d'ALAT dans la circulation sanguine. Cette modification des cellules peut être liée à une cause hépatique, provoquée par une hépatite (virale, médicamenteuse, toxique...) ; à une nécrose hépatique lors d'une cirrhose ou d'un cancer ; à une cholestase ; à un syndrome de Budd-Chiari ; ou encore à une stéatose hépatique. (**Barthelemy, 2014**).

CHAPITRE 03

LA PHYSIOPATHOLOGIE DU

CHOLESTASE

3. la physiopathologie du cholestase

Les maladies hépato-biliaires sont associées à des anomalies de sécrétion des hépatocytes ou des cholangiocytes. Dans la membrane canaliculaire, les cholangiocytes, et dans la membrane sinusoidale, les hépatocytes, il y a plusieurs transporteuses principales assurant la fonction hépatobiliaire (**Jacquemin & Hadchouel., 1999**).

Il existe, au cours des maladies cholestatiques, une modification d'expression des transporteurs biliaires qui peut être considérée comme un mécanisme de protection. S'agissant des transporteurs basolatéraux, on observe, dans toutes les formes de cholestase, une diminution de l'expression de NTCP, aboutissant à une diminution de la capture des acides biliaires (**Kojima et al., 2003; Liu et al., 2003**).

3.1. Exploration d'un cholestase :

Une fois le diagnostic de cholestase posé, les examens permettant de le confirmer comprennent une échographie ainsi que des tests de la fonction hépatique (gamma-GT, PAL, bilirubine et TGO/TGP), qui aident à déterminer si l'affection est d'origine intrahépatique ou extrahépatique (**Maffei & Hadengue, 2006**).

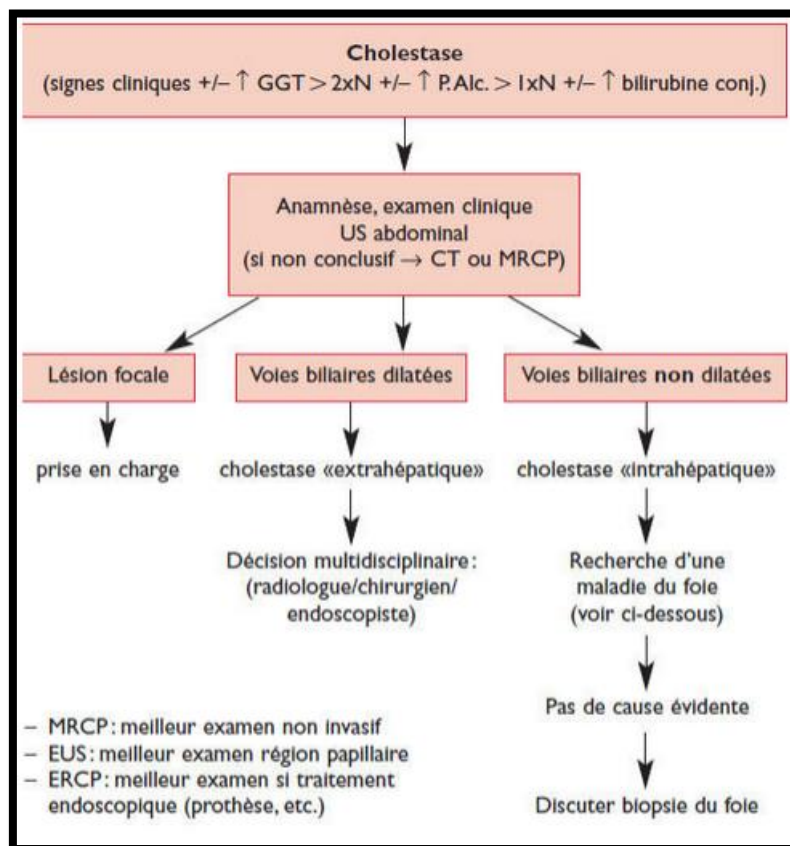


Figure 4 : Algorithme de la prise en charge d'une cholestase (**Maffei & Hadengue, 2006**).

3.2. Altération des hépatocytes induite par les acides biliaries

Plusieurs mécanismes pourraient expliquer la cytotoxicité la plus hydrophobe associée aux acides biliaries (AB) dans les maladies hépatiques cholestatiques. Les AB peuvent endommager les membranes cellulaires en perturbant les composants lipidiques, favoriser la production d'espèces réactives de l'oxygène, puis modifier de manière oxydative les lipides, les protéines et les acides nucléiques, ce qui conduit finalement à l'apoptose des hépatocytes. De plus, ils peuvent activer les cellules de Kupffer, qui produisent alors des espèces réactives de l'oxygène (ROS), ce qui peut entraîner des dommages supplémentaires aux hépatocytes (**Attili et al., 1986**). Les cellules hépatiques altérées peuvent libérer des molécules, notamment les enzymes gamma-GT et PAL (**Maher & Friedman., 1993**).

3.3. Libération des biomarqueurs hépatiques dans les maladies cholestatiques :

3.3.1. Libération de Gamma-GT :

L'enzyme GGT est localisée dans la membrane des cellules hépatique et biliaire, ainsi que dans de nombreux autres tissus. Elle joue le rôle de transporteur de résidus gamma-glutamyl à d'autres peptides ou acides aminés. Le substrat le plus abondant est le glutathion. L'augmentation de l'activité de l'enzyme GGT dans le sérum, parfois de manière très significative, est un marqueur de maladies hépatiques. Au cours de la cholestase, l'augmentation du taux sérique de GGT est fortement associée à la prolifération des voies ou canaux biliaries, qui est observée en cas d'obstruction ou de destruction des voies biliaries (**Bulle et al., 1990**).

En cas d'obstruction la pression biliaire induit une inflammation de la membrane via TNF- α et IL-6 (**Canny et al., 2023**), ainsi que le détachement de fragments membranaires stimulent la synthèse de GGT et exacerbe son élévation (**Kaplan & Righetti, 1970**).

3.3.2. Libération de PAL :

C'est un enzyme que l'on trouve dans la membrane canaliculaire des cellules. Il s'agit d'une hydrolase qui clive les liaisons phosphate, libérant des groupes hydroxyles et du phosphate. Dans l'état normal, les acides biliaries stimulent la production de PAL par les récepteurs nucléaires FXR (**Kaplan & Righetti, 1970**).

La pression biliaire active des enzymes protéolytiques, qui endommagent alors les bords de la membrane cellulaire, provoquant le clivage de l'ancrage membranaire des PAL (**Billington et al., 1980**).

3.4. L'immunodéficience humaine et la cholestase :

Le VIH, ou virus de l'immunodéficience humaine, est un rétrovirus qui touche le système immunitaire, plus précisément les lymphocytes T. Il peut provoquer des maladies hépatiques telles que la cholestase, par divers mécanismes directs et indirects. Le VIH attaque et infecte directement les hépatocytes et les cholangiocytes, entraînant une inflammation et un dysfonctionnement des voies biliaires. Le VIH provoque une immunodépression qui peut conduire à des infections opportunistes à virus (CMV, HSV, etc.). Le traitement antirétroviral hautement actif (HAART) peut provoquer une hépatotoxicité, qui se manifeste par des lésions intrahépatiques et des nécroses hépatocellulaires (Te, 2004).

CHAPITRE 04

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1.Problématique :

La cholestase est une pathologie souvent silencieuse aux stades précoces, ce qui contribue à un retard fréquent dans son diagnostic et sa prise en charge. Ce retard, souvent lié à une sous-estimation clinique et à un manque de sensibilisation, peut favoriser l'apparition de complications hépatiques sévères, voire irréversibles. Dans ce contexte, l'évaluation de la performance des marqueurs enzymatiques hépatiques (tels que la gamma-GT, la phosphatase alcaline et la bilirubine) s'avère essentielle pour améliorer la détection précoce de la cholestase et prévenir ses évolutions pathologiques.

Dès lors, Quelle est la précision et l'efficacité des marqueurs hépatiques dans la détection de la cholestase et ces complications ?

2.Objectif :

L'objectif de cette étude expérimentale est d'observer l'évolution de certains paramètres biologiques et hépatiques, tels que les gamma-GT, la PAL, la bilirubine, l'ALAT et l'ASAT, chez les patients atteints de cholestase en fonction de leurs causes principales et des paramètres influençant cette maladie. L'objectif est de recenser les facteurs de risque afin de prévenir la maladie et d'éviter les complications.

3. Matériel :

3.1. Lieu et période d'étude :

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive réalisée entre le mois de Mars et le mois de Mai 2025 au niveau de deux laboratoires : Laboratoire d'analyse médicale «Dr. CHAIBDRAA.S» et Laboratoire d'analyse médicale « ARDJOU CHIFAA » .

3.2. Population étudié :

Notre étude a été porté sur 60 individue attient un cholestase hépatique, nous avons 41 femmes et 19 hommes, de l'âge varie entre 9 jours à 89 ans. Cette pathologie est parfois associée a d'autre pathologie chronique (Diabète, hypertendue cancer et VIH). On a réparti ces patients en deux catégories selon l'état de santé : patient saine, patient malade. Ces personnes ont été classé selon le sexe : Homme sains (HS), Homme malade (HM), Femme saine (FS), Femme malade (FM).

3.3. Recueil des données :

Ce processus se fait en posant à tous les patients quelques questions liées à leur état de santé et aux analyses qui doivent être effectués. Parmi les questions que nous posons figurent l'âge de la personne, la raison pour laquelle elle subit ces analyses et si elle souffre d'une maladie chronique. (Annexe 1).

3.4. Prélèvement du sang :

Les échantillons biologiques prélevés étaient constitués de sang veineux. Le sang était prélevé dans un tube hépariné (GGT, PAL, ALAT et ASAT), et sec (Bilirubine) pour doser les paramètres hépatiques puis à l'aide d'une centrifugeuse, centrifugé pendant 10 minutes à 4000 tours par minute.

4. Profil biochimique:

4.1. Dosage du GGT :

Principe :

La GGT a été effectuée à l'aide de l'appareil COBAS C 111 ou il été mesuré par test colorimétrique enzymatique.

La γ -glutamyl-transférase transfère le groupement γ -glutamyl du L- γ -glutamyl carboxy-3nitro anilide sur la glycyglycine (Szasz et al., 1974) (Annexe 2).

4.2. Dosage du PAL :

Principe :

Dosage colorimétrique selon une méthode normalisée à l'aide d'appareil COBAS C 111.

En présence d'ions magnésium et zinc, le phosphate de p-nitrophényle est scindé par les phosphatases en phosphate et en p-nitrophénol.

$$\text{p-nitrophénol phosphate} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{ALP}} \text{phosphate} + \text{p-nitrophénol}$$
 Le p-nitrophénol libéré est directement proportionnel à l'activité catalytique de l'ALP. Elle est déterminée en mesurant l'augmentation de l'absorbance (Schumann et al., 2011) (Annexe 3).

4.3. Dosage du ASAT (TGO) :

Principe :

Le test est conforme aux recommandations de l'IFCC. Les performances analytiques et la stabilité ont été optimisées. L'AST de l'échantillon catalyse le transfert du groupement amine entre le L'aspartate et le 2-oxoglutarate pour former de l'oxaloacétate et du L-glutamate.

L'oxaloacétate réagit ensuite avec le NADH, en présence de malate-déshydrogénase (MDH), pour former de NAD⁺.

Le pyridoxal phosphate agit comme une coenzyme dans la transamination. Il garantit une activation enzymatique complète (**Bergmeyer et al., 1986**) (**Annexe 4**).

4.4. Dosage du ALAT (TGP) :

Principe :

Le test est conforme aux recommandations de l'IFCC. Les performances analytiques et la stabilité ont été optimisées.

L'ALT catalyse la réaction entre la L-alanine et le 2-oxoglutarate. Le pyruvate formé est réduit par le NADH, dans une réaction catalysée par la lactate-déshydrogénase (LDH), pour former du L-lactate et du NAD⁺.

Le pyridoxal-phosphate agit comme une coenzyme dans transamination. Il garantit une activation enzymatique complète (**Bergmeyer et al., 1986**) (**Annexe 5**).

4.5. Dosage du Bilirubine :

4.5.1. BIL Totale :

Principe :

Le dosage est basé sur une méthode colorimétrique au diazote.

La bilirubine totale, en présence d'un agent solubilisant approprié, est couplée au 3,5-dichlorophényl diazonium dans un milieu fortement acide.



L'intensité de la couleur du colorant azoïque rouge formé est directement proportionnelle à la bilirubine totale et peut être déterminée par photométrie (**Wahlefeld et al., 1972**) (**Annex 6**).

4.5.2 BIL Directe :

Le dosage été effectué à l'aide d'une méthode diazote

La bilirubine directe et la δ -bilirubine réagissent directement avec le sel de 3,5 dichlorophényl diazonium dans un tampon acide pour former l'azobilirubine de couleur rouge



L'intensité de la couleur du colorant azoïque rouge formé est directement proportionnelle à la concentration de bilirubine directe (conjuguée) et peut être déterminée par photométrie (**Malloy & Evelyn, 1937**) (**Annexe 7**).

5. Traitement statistique

Les données ont été traitées statistiquement par une analyse de variance bifactorielle en bloc complétée par une comparaison des moyennes deux à deux selon le test de NEWMAN-KEULS.

CHAPITRE 05

RÉSULTATS ET

DISCUSSION

5.1. Les valeurs moyennes de GGT :

La figure 5 affiche que le taux de GGT chez la population malade est significativement supérieur que chez la population saine avec des valeurs moyennes 115.333 vs 356.417 $\mu\text{L/L}$ et 403.783 vs 112 $\mu\text{L/L}$ chez les femmes et les hommes respectivement.

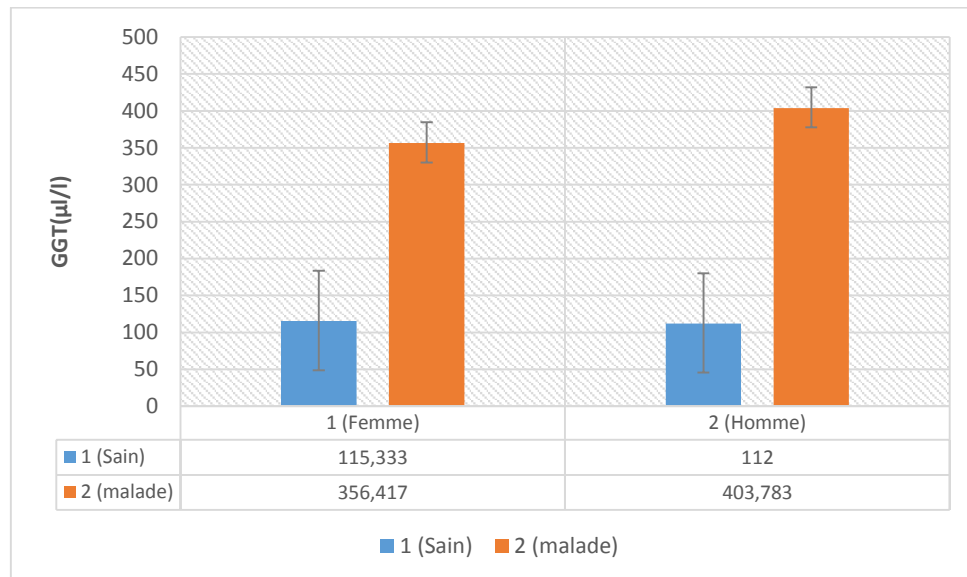


Figure 5 : Les moyenne des taux de GGT en fonction de sexe et l'état de santé.

Cette élévation marque un reflet d'une induction enzymatique ou d'un dommage cellulaire biliaire en outre la population malade (patiente atteinte des maladie chronique) présentent souvent une fragilité hépatique préexistante, qu'il s'agisse de stéatose, de fibrose débutante, ou de toxicité médicamenteuse. La coexistence d'une cholestase dans ce terrain pathologique conduit ainsi à une augmentation amplifiée de la GGT (**Naidu et al., 2023**).

D'autre parte, les valeurs moyennes de GGT sont largement plus élevées chez les hommes malades que les femmes malades, cette déférence peut influencé par plusieurs facteurs. Parmi ces facteur, l'Influence hormonale concernant œstrogènes qui un effet protecteur mais aussi potentiellement perturbateur sur les cellules hépatique (**Ismail et al., 2023**).

Aussi la prévalence et l'expression clinique différenciée qui démontre qu'il y a des maladies cholestatiques comme la cholangite biliaire primitive (CBP) montrent une prédominance féminine marquée, jusqu'à 90% des cas (**Benkhelifa et al., 2021**).

5.2. Les niveaux moyennes de PAL :

On remarque que le taux de PAL chez les FM et HM est significativement supérieur que chez les FS et HS avec des valeurs moyennes 375.167 vs 684.768 $\mu\text{l/l}$ et 284.383 vs 651.047 $\mu\text{l/l}$ chez les femmes et les hommes respectivement (figure 6).

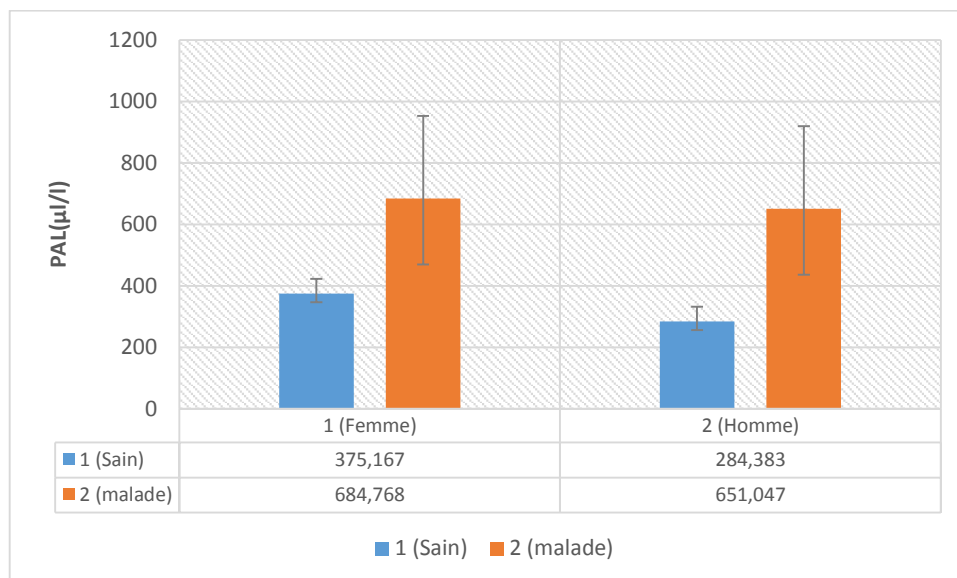


Figure 6 : Les moyenne des taux de PAL en fonction de sexe et l'état de santé.

L'élévation observée est attribuée dans les hépatopathies cholestatiques aux lésions osseuses métastatiques ou encore à la maladie inflammatoire chronique. La PAL est ainsi considérée comme un marqueur de souffrance tissulaire non spécifique, mais particulièrement utile en présence de signe clinique (**Kim et al., 2020**).

Une élévation chronique de PAL peut également être observée dans des syndromes métaboliques, comme le diabète de type 2, notamment en raison de l'inflammation systémique et de la stéatohépatite non alcoolique (NASH), ce qui augmente le spectre des causes potentielles (**López-Suárez et al., 2019**).

L'analyse montre également que les femmes ont des taux de PAL plus élevés que les hommes à la fois dans l'état sain et l'état malade. Cette élévation est causée par des facteurs comme la stimulation des voies biliaires par l'hormone d'œstrogène, qui peut aussi provoquer une rétention biliaire. Ce phénomène est particulièrement observé dans la cholestase gravidique. De même, l'expression de certains récepteurs hépatiques hormonodépendants diffère entre les sexes (**Reyes, 2022**).

5.3. Les variations de ASAT (TGO) et ALAT (TGP) :

la figure 7 montre que les taux de l'ASAT et l'ALAT met en évidence une élévation chez FM et HM par rapport aux FS et HS, avec des différences marquées selon le sexe avec des valeurs moyennes 85.3 vs 417.8 $\mu\text{l/l}$ et 300.94 vs 725.85 $\mu\text{l/l}$ (ASAT) 62.5 vs 345.45 $\mu\text{l/l}$ et 215.833 vs 454.5 $\mu\text{l/l}$ (ALAT) chez les femmes et les hommes respectivement.

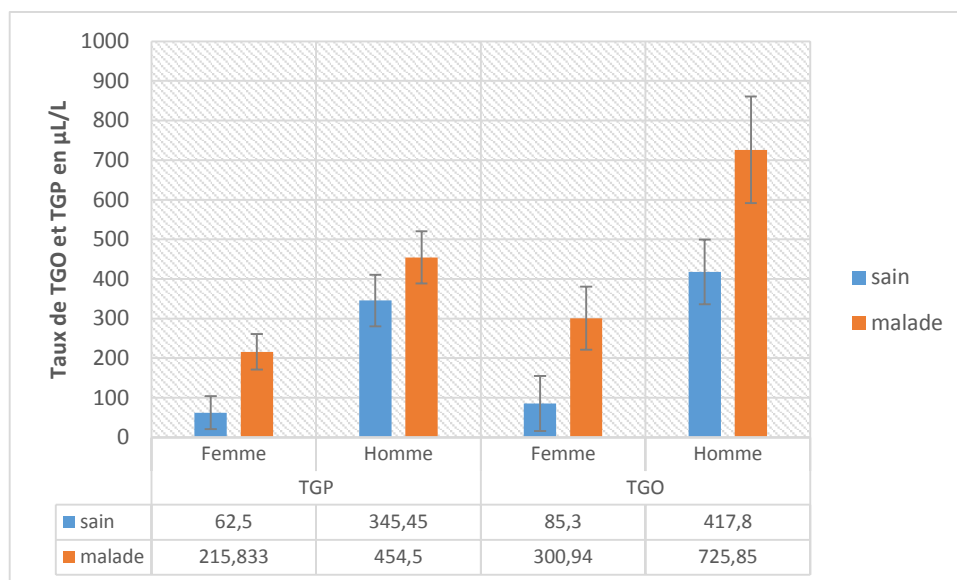


Figure 7 : Les moyennes des taux de ASAT et ALAT en fonction de sexe et l'état de santé.

L'élévation de ces marqueurs (ALAT/ASAT) cela traduit une souffrance hépatique active, potentiellement d'origine métabolique, toxique ou virale. Aussi elle a traduit une cytolysse hépatique, c'est-à-dire une destruction des cellules du foie libérant ces enzymes dans le sang (Chalasan et al., 2018).

Les hommes présentent en moyenne des taux plus élevés de ALAT et ASAT que les femmes qui peut être lié à la masse musculaire, aux taux d'androgènes et à des expositions comportementales différentes (alcool, médicaments...etc.) (Mera et al., 2022).

5.4. Les moyennes de BILIRUBINE :

On observe une élévation moyenne de la bilirubine chez les FM comparées aux FS 44.425 vs 39.785mg/L. chez les hommes, à l'inverse, les HM présentent une diminution de la bilirubine moyenne comparé, aux HS 27.35 vs 34.485mg/L (figure 7).

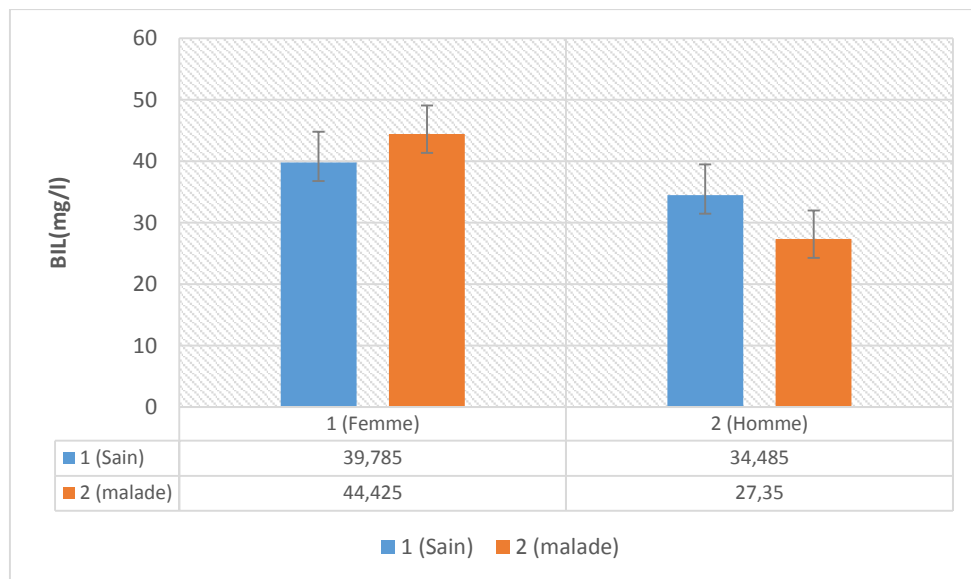


Figure 8 : Les moyenne des taux de BILIRUBINE en fonction de sexe et l'état de santé.

La bilirubine est un pigment biliaire résultant de la dégradation de l'hème, principalement issue des globules rouges. Elle est un marqueur sensible des dysfonctions hépatique et biliaires, utilisé couramment pour évaluer la cytolyse, cholestase, ou encore l'hémolyse (**Wagner, Schulz, et al., 2022**). L'élévation remarquée chez les femmes malades peut être attribuée à une prédisposition accrue aux maladies cholestatiques auto-immunes, qui perturbent l'excrétion de la bilirubine conjuguée (**Tian et al., 2021**).

5.5. Discussion générale :

Cette étude visait à évaluer la maladie du cholestase et en analysant les paramètres biochimique hépatiques, on a observé des variations significatives des niveaux de GGT, PAL, ASAT, ALAT, et la bilirubine chez des personnes atteinte de cholestase en fonction de sexe et l'état de santé.

Les résultats montrent que les niveaux de GGT et de PAL varié en fonction de sexe et l'état de santé. Les personnes malades ont montré une augmentation progressive tandis que les personnes saines présentent des tendances plus variées. Ces fluctuations de l'association de GGT+PAL présentait une sensibilité et une spécificité élevé pour identifier les cholestases obstructives, avec une meilleure performance que les enzymes prise isolément (**Liu et al., 2023**). Cette double élévation est la conséquence d'une induction enzymatique des voies biliaires, due à la stagnation des acides biliaires et à l'inflammation locale. La PAL est libérée par les cellules canaliculaires tandis que la GGT est surexprimée en réponse à l'agression des cellules biliaires. Ce mécanisme est bien documenté dans les cholestases d'origine obstructive, mais aussi dans les cholangites chronique auto-immunes (**Fickert & Wagner, 2017**).

D'autre part, l'élévation de ces marqueurs peut causer par des facteur hormonaux (les œstrogènes chez les femmes, les androgènes chez les hommes) (**Wang et al., 2021; Khosla et al., 2021**).

Les enzymes hépatique ALAT, ASAT avec cette élévation témoigne d'une atteinte hépatocellulaire active qui reflète une destruction des hépatocytes. L'ALAT est localisé principalement dans le foie, son élévation attribuée spécifiquement une atteint hépatique (**Chalasan et al., 2018**).

L'ASAT est aussi présente dans d'autre tissus (muscles, cœur), donc moins spécifique du foie, des taux très élevé peuvent révéler une atteint hépatique sévère (**Gonzalez et al., 2023**).

Des études montrent que l'inflammation induite par la chimiothérapie peut affect le foie, qui augmente les taux des ALAT et ASAT (**Brown et al., 2021**)

Les hommes présentent des taux de transaminases souvent plus élevé, en lien avec une masse musculaire plus importante. Alors que les femmes les œstrogènes pourraient avoir un effet protectrice (**Mera et al., 2022**).

La concentration sérique de la bilirubine est un indicateur clé du fonctionnement hépatobiliaire. En particulier, une élévation de la bilirubine conjuguée reflète une altération de l'excrétion biliaire, typique dans les hépatites cholestatiques, la cirrhose ou l'obstruction biliaire (**Ramírez-Mejía et al., 2024**).

Une modulation hormonale des enzymes de conjugaison (notamment via les œstrogènes), pouvant ralentir le métabolisme hépatique de la bilirubine, en particulier en cas de pathologie associée (**Csepregi et al., 2023**).

Plusieurs études ont montré que la bilirubine joue un rôle cytoprotecteur contre le stress oxydatif (**Luo et al., 2023**).

La bilirubine pourrait agir comme un piègeur des radicaux libres, expliquant une hausse compensatrice chez l'homme atteint de pathologie hépatique avancée (**Wagner, Fickert, et al., 2022**).

Les femmes, quant à elles, présentent une régulation hormonale plus marquée, ce qui pourrait accentuer l'élévation en cas de déséquilibre endocrinien ou de maladie chronique (**Zhang et al., 2022**).

CONCLUSION GÉNÉRALE

La cholestase, en tant que perturbation du flux biliaire, constitue un ensemble de pathologies aux répercussions hépatiques variées et parfois sévères. La présente étude a été consacrée à l'évaluation des altérations biochimiques hépatiques induites par la cholestase, en mettant particulièrement l'accent sur les variations des enzymes hépatiques (GGT, PAL, ALAT, ASAT) et de la bilirubine, selon le sexe et l'état de santé des individus. À travers une analyse comparative rigoureuse, cette recherche a permis de mieux comprendre la dynamique des marqueurs biologiques dans le contexte de la cholestase, qu'elle soit d'origine obstructive ou intra-hépatique.

Les résultats obtenus confirment que la cholestase s'accompagne d'une élévation marquée des enzymes canaliculaires, notamment de la GGT (Gamma-Glutamyl Transférase) et de la PAL (Phosphatase Alcaline), qui témoignent d'une atteinte des voies biliaires. L'association de ces deux enzymes présente une performance diagnostique supérieure à leur utilisation individuelle, offrant une sensibilité et une spécificité accrues pour identifier les cholestases d'origine obstructive. Cette double élévation résulte de mécanismes physiopathologiques bien établis, notamment la stagnation des acides biliaires, l'inflammation locale et l'induction enzymatique au niveau des cellules biliaires.

Par ailleurs, l'élévation des transaminases (ALAT et ASAT) reflète une atteinte hépatocellulaire active. L'ALAT, enzyme spécifique du foie, constitue un marqueur direct de la souffrance hépatique, tandis que l'ASAT, moins spécifique car également présente dans d'autres tissus, devient significative lorsqu'elle atteint des niveaux élevés, souvent associés à une hépatopathie sévère. L'interprétation conjointe de ces deux enzymes reste indispensable pour évaluer l'étendue des dommages hépatiques. L'étude a également mis en évidence des différences notables en fonction du sexe. Les hommes présentent généralement des taux plus élevés de transaminases, possiblement en lien avec une masse musculaire substantielle et des effets androgéniques. Chez les femmes, les œstrogènes semblent moduler la réponse enzymatique hépatique, pouvant exercer un effet protecteur ou au contraire aggraver certains déséquilibres en cas de pathologie chronique ou d'anomalie hormonale.

La bilirubine, en particulier sa forme conjuguée, constitue un indicateur central du dysfonctionnement hépatobiliaire. Son accumulation sérique reflète une altération de l'excrétion biliaire, typique des cholestases, mais elle peut aussi être influencée par des facteurs hormonaux et métaboliques. De plus, son rôle potentiel en tant qu'antioxydant cytoprotecteur

face au stress oxydatif, notamment dans les pathologies hépatiques avancées, mérite une attention particulière.

Ainsi, les paramètres biochimiques hépatiques représentent des outils fondamentaux dans le diagnostic, le suivi et la compréhension des maladies cholestatiques. Néanmoins, leur interprétation nécessite une approche intégrée, tenant compte du contexte clinique, du sexe, de l'état physiologique du patient et des facteurs hormonaux associés.

En conclusion cette étude souligne l'importance d'une évaluation multidimensionnelle des enzymes hépatiques dans les pathologies cholestatiques. Cela implique non seulement de considérer l'origine de la maladie, mais aussi d'identifier les particularités de chaque patient.

RÉFÉRENCE

BIBLIOGRAPHIQUE

- Attili, A. F., Angelico, M., Cantafora, A., Alvaro, D., & Capocaccia, L. (1986). Bile acid-induced liver toxicity : Relation to the hydrophobic-hydrophilic balance of bile acids. *Medical Hypotheses*, 19(1), 57- 69. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(86\)90137-4](https://doi.org/10.1016/0306-9877(86)90137-4)
- Barthelemy, S. (2014). Le bilan hépatique. *Actualités Pharmaceutiques*, 544.
- Benkhelifa, A., Bensalem, A., Bouzidi, M., & Belkacem, A. (2021). Cholestase extra-hépatique : Impact sur les marqueurs enzymatiques hépatiques. *Revue Algérienne des Sciences Médicales*, 7(2), 45- 52.
- Bergmeyer, H. U., Hørder, M., & Rej, R. (1986). Approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 3. IFCC method for alanine aminotransferase. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*, 24, 481- 495.
- Bessaguet, F., & Desmoulière, A. (2021). Le foie. *Actualités Pharmaceutiques*, 60(605), 57- 61. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2021.02.013>
- Billington, D., Evans, C. E., Godfrey, P. P., & Coleman, R. (1980). Effects of bile salts on the plasma membranes of isolated rat hepatocytes. *The Biochemical Journal*, 188(2), 321- 327. <https://doi.org/10.1042/bj1880321>
- Biserni, G. B., Engstrøm, M. J., & Bofin, A. M. (2016). HER2 gene copy number and breast cancer-specific survival. *Histopathology*, 69(5), 871- 879. <https://doi.org/10.1111/his.13010>
- Blumberg, H. M., Burman, W. J., Echaisson, R., Daley, C. L., & al, et. (2003). American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America : Treatment of tuberculosis. *American Journal of*

Respiratory and Critical Care Medicine, 167(4), 603- 662.

<https://doi.org/10.1164/rccm.167.4.603>

- Boyer, J. L. (2013). Bile formation and secretion. *Comprehensive Physiology*, 3(3), 1035- 1078. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120027>
- Bronstein, J.-A., Caumes, J.-L., Richecoeur, M., & Lipovac, A.-S. (2005). Conduite à tenir devant une cholestase. *EMC – Hépatologie*, 7-007-B-15, 6.
- Brown, E. J., Smith, D. K., & Nguyen, A. T. (2021). Chemotherapy-induced inflammation and its impact on liver enzymes. *Journal of Clinical Oncology*, 39(15), 1650- 1658. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03001>
- Bulle, F., Mavier, P., Zafrani, E. S., Preaux, A. M., Lescs, M. C., Siegrist, S., Dhumeaux, D., & Guellaën, G. (1990). Mechanism of gamma-glutamyl transpeptidase release in serum during intrahepatic and extrahepatic cholestasis in the rat: A histochemical, biochemical and molecular approach. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 11(4), 545- 550. <https://doi.org/10.1002/hep.1840110404>
- Canny, S. P., Orozco, S. L., Thulin, N. K., & Hamerman, J. A. (2023). Immune Mechanisms in Inflammatory Anemia. *Annual Review of Immunology*, 41, 405- 429. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101320-125839>
- Chalasani, N., Maddur, H., Russo, M. W., Wong, R. J., & Reddy, K. R. (2018). ACG Clinical Guideline : The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology*, 148(6), 1340-1363.e7. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
- Chardot, C., Buet, C., Serinet, M.-O., Golmard, J.-L., Lachaux, A., Roquelaure, B., Gottrand, F., Broué, P., Dabadie, A., Gauthier, F., & Jacquemin, E. (2013). Improving outcomes of biliary atresia : French national series 1986-2009. *Journal of Hepatology*, 58(6), 1209- 1217. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.01.040>

- Collins, C., Maguire, D., Ireland, A., Fitzgerald, E., & O'Sullivan, G. C. (2004). Une étude prospective des calculs du canal cholédoque chez les patients subissant une cholécystectomie laparoscopique : L'histoire naturelle de la cholédocholithiase revisitée. *Annals of Surgery*, 239(1), 28- 33. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000103076.35933.0f>
- Csepregi, J., Nagy, L., & Kovacs, M. (2023). Hormonal modulation of conjugation enzymes and its impact on bilirubin metabolism. *Liver International*, 43(7), 1600- 1608. <https://doi.org/10.1111/liv.15400>
- Dave, H. D., Shumway, K. R., & Al Obaidi, N. M. (2025). Physiology, Biliary. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537107/>
- Fevery, J. (2008). Bilirubin in clinical practice : A review. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 28(5), 592- 605. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01716.x>
- Fickert, P., & Wagner, M. (2017). Mechanisms of cholestasis and its relevance in autoimmune cholangitis. *Journal of Hepatology*, 66(2), 412- 423. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.010>
- Geenes, V., & Williamson, C. (2009). Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World Journal of Gastroenterology*, 15(17), 2049- 2066. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2049>
- Gonzalez, M. L., Ramirez, J. A., & Patel, N. (2023). Interpretation of elevated AST levels in hepatic and extra-hepatic conditions. *Liver and Metabolism*, 18(2), 89- 95. <https://doi.org/10.1016/j.livmet.2023.02.005>
- Housset, C., Chrétien, Y., Debray, D., & Chignard, N. (2016). Functions of the Gallbladder. *Comprehensive Physiology*, 6(3), 1549- 1577. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150050>

- Intégrée, M. (2025, avril 25). *Portail des médecines alternatives – Bilan enzymatique*. Médecine Intégrée. <https://www.medecine-integree.com>
- Ismail, A., Kennedy, L., & Francis, H. (2023). Sex-Dependent Differences in Cholestasis. *The American Journal of Pathology*, 193(10), 1355- 1362. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2023.06.010>
- Jacquemin, E., & Hadchouel, M. (1999). Genetic basis of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Journal of Hepatology*, 31(2), 377- 381. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(99\)80240-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80240-2)
- Jaeschke, H., Gores, G. J., Cederbaum, A. I., Hinson, J. A., Pessayre, D., & Lemasters, J. J. (2002). Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 65(2), 166- 176. <https://doi.org/10.1093/toxsci/65.2.166>
- Kalra, A., Yetiskul, E., Wehrle, C. J., & Tuma, F. (2025). Physiologie, foie. In *StatPearls [Internet]* (Updated May 1, 2023). StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537297/>
- Kaplan, M. M., & Righetti, A. (1970). Induction of rat liver alkaline phosphatase : The mechanism of the serum elevation in bile duct obstruction. *The Journal of Clinical Investigation*, 49(3), 508- 516. <https://doi.org/10.1172/JCI106260>
- Khosla, S., Monroe, D. G., & Farr, J. N. (2021). Androgens and liver function : Mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(9), 569- 581. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00504-7>
- Kim, J. H., Lee, H. S., & Park, S. Y. (2020). Alkaline phosphatase as a marker of tissue damage in liver and bone diseases. *Clinical Biochemistry*, 78, 15- 22. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.04.003>

- Koenig, G., & Seneff, S. (2015). Gamma-Glutamyltransferase : A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk. *Disease Markers*, 2015, 818570. <https://doi.org/10.1155/2015/818570>
- Kojima, H., Nies, A. T., König, J., Haggmann, W., Spring, H., Uemura, M., Fukui, H., & Keppler, D. (2003). Changes in the expression and localization of hepatocellular transporters and radixin in primary biliary cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 39(5), 693- 702. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(03\)00410-0](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(03)00410-0)
- Lacaille, F. (2014). Foie et déficit en alpha-1-antitrypsine. *EMC - Pédiatrie*, 1- 6.
- Lacaille, F. (2016). [Neonatal cholestasis]. *Archives De Pédiatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pédiatrie*, 23(3), 309- 316. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2015.11.026>
- Liu, Y., Binz, J., Numerick, M. J., Dennis, S., Luo, G., Desai, B., MacKenzie, K. I., Mansfield, T. A., Kliewer, S. A., Goodwin, B., & Jones, S. A. (2003). Hepatoprotection by the farnesoid X receptor agonist GW4064 in rat models of intra- and extrahepatic cholestasis. *The Journal of Clinical Investigation*, 112(11), 1678- 1687. <https://doi.org/10.1172/JCI18945>
- Liu, Y., Zhang, H., & Chen, W. (2023). Diagnostic value of combined gamma-glutamyl transferase and alkaline phosphatase in obstructive cholestasis. *Hepatology Research*, 53(1), 67- 75. <https://doi.org/10.1111/hepr.13999>
- López-Suárez, A., Guerrero-González, J., Martínez-Brocca, M. A., & Valle Jiménez, M. I. (2019). Association between serum alkaline phosphatase and cardiovascular risk : A cohort study in primary care patients with type 2 diabetes. *BMC Cardiovascular Disorders*, 19(1), 204. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1170-1>
- Luo, Y., Zhang, M., & Huang, T. (2023). Cytoprotective role of bilirubin against oxidative stress : Molecular mechanisms and clinical implications. *Free Radical*

Biology and Medicine, 201, 112- 120.

<https://doi.org/10.1016/j.freeradiomed.2023.02.007>

- M, H., Cy, W., & M, Y. (2025, janvier). *Anatomy, Abdomen and Pelvis : Biliary Ducts*. PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083810/>
- Maffei, M., & Hadengue, A. (2006). Cholestase de l'adulte 1. Démarche diagnostique. *Rev Med Suisse*, 077, 1960- 1964.
- Maher, J. J., & Friedman, S. L. (1993). Parenchymal and nonparenchymal cell interactions in the liver. *Seminars in Liver Disease*, 13(1), 13- 20. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007334>
- Malloy, H. T., & Evelyn, K. A. (1937). The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. *Journal of Biological Chemistry*, 119, 481- 490.
- Mera, J., Lopez, C., & Tanaka, M. (2022a). Gender differences in liver enzyme levels : The role of muscle mass, hormones, and behavioral factors. *Journal of Hepatic Research*, 12(3), 205- 212. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.01.015>
- Mera, J., Lopez, C., & Tanaka, M. (2022b). Gender differences in liver enzyme levels : The role of muscle mass, hormones, and behavioral factors. *Journal of Hepatic Research*, 12(3), 205- 212. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.01.015>
- Naidu, B. T. K., Santosh Raju, K., BhaskaraRao, J. V., & Sunil Kumar, N. (2023). Gamma-Glutamyl Transferase as a Diagnostic Marker of Metabolic Syndrome. *Cureus*, 15(6), e41060. <https://doi.org/10.7759/cureus.41060>
- O'Brien, L., Hosick, P. A., John, K., Stec, D. E., & Hinds, T. D. (2015). Biliverdin reductase isozymes in metabolism. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 26(4), 212- 220. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.02.001>
- Pawlikowska, L., Dufour, J.-F., Gjaja, L., Emerick, K., Greig, J. M., Thompson, R. J., Spinner, N. B., & Bull, L. N. (2010). Genetics and diagnosis of inherited cholestatic

- syndromes. *World Journal of Gastroenterology*, 16(16), 1959- 1970.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i16.1959>
- Poupon, R. (2003). Mécanismes moléculaires de la formation de la bile et des maladies cholestatiques. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 187(7), 1261- 1276.
[https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)33908-1](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)33908-1)
 - Ramírez-Mejía, A., Torres, L., & Sánchez, C. (2024). Serum bilirubin as a key marker of hepatobiliary function in cholestatic liver diseases. *Hepatology Advances*, 5(1), 23- 31. <https://doi.org/10.1002/hepadv.20240005>
 - Reyes, H. (1997). Review : Intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 12(3), 211- 216.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1997.tb00410.x>
 - Reyes, H. (2022). Hormonal regulation of cholestasis and hepatic transporter expression. *Liver International*, 42(3), 547- 556. <https://doi.org/10.1111/liv.15182>
 - Saxena, R., Theise, N. D., & Crawford, J. M. (1999). Microanatomy of the human liver- exploring the hidden interfaces. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 30(6), 1339- 1346.
<https://doi.org/10.1002/hep.510300607>
 - Schumann, G., Klauke, R., Canalias, F., & al, et. (2011). IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37° C. - Part 9. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alkaline phosphatase. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 49(9), 1439- 1446.
<https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.480>
 - Serge Erlinger. (2012). Physiopathologie de la cholestase. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 19(1), 14- 20. <https://doi.org/10.1684/hpg.2012.0678>

- Si-Tayeb, K., Lemaigre, F. P., & Duncan, S. A. (2010). Organogenesis and development of the liver. *Developmental Cell*, 18(2), 175- 189. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2010.01.011>
- Stec, D. E., John, K., Trabbic, C. J., Luniwal, A., Hankins, M. W., Baum, J., & Hinds, T. D. (2016). Bilirubin Binding to PPAR α Inhibits Lipid Accumulation. *PLoS ONE*, 11(4), e0153427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153427>
- Szasz, G., Weimann, G., Stähler, F., & al, et. (1974). New Substrates for measuring gamma-glutamyl-transpeptidase activity. *Zeitschrift für Klinische Chemie und Klinische Biochemie*, 12, 228- 233.
- Te, H. S. (2004). Cholestasis in HIV-infected patients. *Clinics in Liver Disease*, 8(1), 213- 228, viii- ix. [https://doi.org/10.1016/S1089-3261\(03\)00129-6](https://doi.org/10.1016/S1089-3261(03)00129-6)
- Tian, Y., Zhang, X., Li, Y., & Wang, J. (2021). Sex differences in autoimmune liver diseases: Epidemiology, pathogenesis and clinical outcomes. *Hepatology International*, 15(2), 295- 308. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10094-6>
- Valla, D.-C. (2013). Cholestasis. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 20(8), 618- 627. <https://doi.org/10.1684/hpg.2013.0915>
- Varma, S., Revencu, N., Stephenne, X., Scheers, I., Smets, F., Belezza-Meireles, A., Reding, R., Roskams, T., & Sokal, E. M. (2015). Retargeting of bile salt export pump and favorable outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 62(1), 198- 206. <https://doi.org/10.1002/hep.27834>
- Wagner, M., Fickert, P., & Zollner, G. (2022). Bilirubin as a physiological antioxidant : Implications in advanced liver disease. *Antioxidants*, 11(1), 45- 54. <https://doi.org/10.3390/antiox11010045>

- Wagner, M., Schulz, T., & Becker, A. (2022). Bilirubin as a diagnostic marker in liver and hematologic disorders. *Liver International*, 42(5), 987- 995. <https://doi.org/10.1111/liv.15200>
- Wahlefeld, A. W., Herz, G., & Bernt, E. (1972). Modification of the Malloy-Evelyn method for a simple, reliable determination of total bilirubin in serum. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 29(Supplement 126), Abstract 11.12.
- Wang, L., Zhou, W., & Chen, J. (2021). Hormonal regulation of liver enzyme activity : Sex-specific influences. *Endocrinology and Metabolism*, 36(4), 515- 524. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02750-8>
- Watanapa, P. (1996). Recovery patterns of liver function after complete and partial surgical biliary decompression. *American Journal of Surgery*, 171(2), 230- 234. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(97\)89554-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(97)89554-2)
- Zhang, L., Chen, R., & Zhao, H. (2022). Hormonal regulation and liver biomarkers : Sex-specific responses in chronic disease. *Journal of Hepatic Endocrinology*, 9(2), 101- 109. <https://doi.org/10.1016/j.jhe.2022.04.003>

ANNEXE

ANNEXE

Annexe 1

Questionnaire

1. Acculiez les patients(e)
2. Nom et Prénom de patients (e)
3. Age (e) : les valeurs des paramètres analytique changement
selon l'âge
4. Situation sociale (marié(e) / célibataire(e)) : les femme enceints
son situation spéciale pour les valeurs analytique
5. Pour quoi le médecin demander ce bilan analytique ?
6. Est-ce qu'atteints avec un autre maladie chronique ?

ANNEXE

Annexe 2

Materials provided

See "Reagents – working solutions" section for reagents.

Materials required (but not provided)

- See "Order information" section
- General laboratory equipment

Assay

For optimum performance of the assay follow the directions given in this document for the analyzer concerned. Refer to the appropriate operator's manual for analyzer-specific assay instructions.

The performance of applications not validated by Roche is not warranted and must be defined by the user.

Application for serum and plasma

cobas c 311 test definition

Assay type	Rate A		
Reaction time / Assay points	10 / 13-42		
Wavelength (sub/main)	700/415 nm		
Reaction direction	Increase		
Units	U/L (µkat/L)		
Reagent pipetting	Diluent (H ₂ O)		
R1	25 µL	75 µL	
R2	20 µL	–	
Sample volumes	Sample	Sample dilution	
		Sample	Diluent (NaCl)
Normal	3 µL	–	–
Decreased	3 µL	15 µL	150 µL
Increased	3 µL	–	–

cobas c 501 test definition

Assay type	Rate A		
Reaction time / Assay points	10 / 19-56		
Wavelength (sub/main)	700/415 nm		
Reaction direction	Increase		
Units	U/L (µkat/L)		
Reagent pipetting	Diluent (H ₂ O)		
R1	25 µL	75 µL	
R2	20 µL	–	
Sample volumes	Sample	Sample dilution	
		Sample	Diluent (NaCl)
Normal	3 µL	–	–
Decreased	3 µL	15 µL	150 µL

Annexe 3

Materials provided

See "Reagents – working solutions" section for reagents.

Materials required (but not provided)

- See "Order information" section
- General laboratory equipment

Assay

For optimum performance of the assay follow the directions given in this document for the analyzer concerned. Refer to the appropriate operator's manual for analyzer-specific assay instructions.

The performance of applications not validated by Roche is not warranted and must be defined by the user.

Applications for serum and plasma

cobas c 311 test definition

Assay type	Rate A		
Reaction time / Assay points	10 / 13-31		
Wavelength (sub/main)	480/450 nm		
Reaction direction	Increase		
Units	U/L (µkat/L)		
Reagent pipetting	Diluent (H ₂ O)		
R1	75 µL	25 µL	
R2	17 µL	21 µL	
Sample volumes	Sample	Sample dilution	
		Sample	Diluent (NaCl)
Normal	2.8 µL	–	–
Decreased	2.8 µL	20 µL	80 µL
Increased	2.8 µL	–	–

cobas c 501 test definition

Assay type	Rate A		
Reaction time / Assay points	10 / 19-48		
Wavelength (sub/main)	480/450 nm		
Reaction direction	Increase		
Units	U/L (µkat/L)		
Reagent pipetting	Diluent (H ₂ O)		
R1	75 µL	25 µL	
R2	17 µL	21 µL	
Sample volumes	Sample	Sample dilution	
		Sample	Diluent (NaCl)
Normal	2.8 µL	–	–
Decreased	2.8 µL	20 µL	80 µL
Increased	2.8 µL	–	–

cobas c 502 test definition

Assay type	Rate A		
Reaction time / Assay points	10 / 19-48		
Wavelength (sub/main)	480/450 nm		
Reaction direction	Increase		
Units	U/L (µkat/L)		
Reagent pipetting	Diluent (H ₂ O)		
R1	75 µL	25 µL	
R2	17 µL	21 µL	
Sample volumes	Sample	Sample dilution	
		Sample	Diluent (NaCl)
Normal	2.8 µL	–	–
Decreased	2.8 µL	20 µL	80 µL
Increased	5.6 µL	–	–

Calibration

Calibrators	S1: H ₂ O S2: C.I.a.s.
Calibration mode	Linear
Calibration frequency	2-point calibration <ul style="list-style-type: none"> • after reagent lot change • as required following quality control procedures

ANNEXE

Annexe 4

Materials provided

See "Reagents – working solutions" section for reagents.

Materials required (but not provided)

- See "Order information" section
- General laboratory equipment

Assay

For optimum performance of the assay follow the directions given in this document for the analyzer concerned. Refer to the appropriate operator's manual for analyzer-specific assay instructions.

The performance of applications not validated by Roche is not warranted and must be defined by the user.

Application for serum and plasma

cobas c 311 test definition

Assay type	Rate A		
Reaction time / Assay points	10 / 12-31		
Wavelength (sub/main)	700/340 nm		
Reaction direction	Decrease		
Units	U/L (µkat/L)		
Reagent pipetting	Diluent (H ₂ O)		
R1	59 µL	32 µL	
R2	17 µL	20 µL	
Sample volumes	Sample	Sample dilution	
		Sample	Diluent (NaCl)
Normal	9 µL	–	–
Decreased	9 µL	15 µL	135 µL
Increased	9 µL	–	–

cobas c 501 test definition

Assay type	Rate A		
Reaction time / Assay points	10 / 18-46		
Wavelength (sub/main)	700/340 nm		
Reaction direction	Decrease		
Units	U/L (µkat/L)		
Reagent pipetting	Diluent (H ₂ O)		
R1	59 µL	32 µL	
R2	17 µL	20 µL	
Sample volumes	Sample	Sample dilution	
		Sample	Diluent (NaCl)
Normal	9 µL	–	–
Decreased	9 µL	15 µL	135 µL
Increased	9 µL	–	–

cobas c 502 test definition

Assay type	Rate A
------------	--------

Annexe 5

Materials provided

See "Reagents – working solutions" section for reagents.

Materials required (but not provided)

- See "Order information" section
- General laboratory equipment

Assay

For optimum performance of the assay follow the directions given in this document for the analyzer concerned. Refer to the appropriate operator's manual for analyzer-specific assay instructions.

The performance of applications not validated by Roche is not warranted and must be defined by the user.

Application for serum and plasma

cobas c 311 test definition

Assay type	Rate A		
Reaction time / Assay points	10 / 12-31 (STAT 7 / 12-31)		
Wavelength (sub/main)	700/340 nm		
Reaction direction	Decrease		
Units	U/L (µkat/L)		
Reagent pipetting	Diluent (H ₂ O)		
R1	40 µL	51 µL	
R2	17 µL	20 µL	
Sample volumes	Sample	Sample dilution	
		Sample	Diluent (NaCl)
Normal	9 µL	–	–
Decreased	9 µL	15 µL	135 µL
Increased	9 µL	–	–

cobas c 501 test definition

Assay type	Rate A		
Reaction time / Assay points	10 / 18-46 (STAT 7 / 18-46)		
Wavelength (sub/main)	700/340 nm		
Reaction direction	Decrease		
Units	U/L (µkat/L)		
Reagent pipetting	Diluent (H ₂ O)		
R1	40 µL	51 µL	

ANNEXE

Annexe 6

Materials provided

See "Reagents – working solutions" section for reagents.

Materials required (but not provided)

- See "Order information" section
- General laboratory equipment

Assay

For optimum performance of the assay follow the directions given in this document for the analyzer concerned. Refer to the appropriate operator's manual for analyzer-specific assay instructions.

The performance of applications not validated by Roche is not warranted and must be defined by the user.

Application for serum and plasma

cobas c 311 test definition

Assay type	2-Point End		
Reaction time / Assay points	10 / 6-17 (STAT 4 / 6-17)		
Wavelength (sub/main)	600/546 nm		
Reaction direction	Increase		
Units	µmol/L (mg/dL, mg/L)		
Reagent pipetting		Diluent (H ₂ O)	
R1	120 µL	–	
R2	24 µL	–	
Sample volumes	Sample	Sample dilution	
		Sample	Diluent (NaCl)
Normal	2 µL	–	–
Decreased	8 µL	15 µL	105 µL
Increased	2 µL	–	–

Annexe 7

Assay

For optimum performance of the assay follow the directions given in this document for the analyzer concerned. Refer to the appropriate operator's manual for analyzer-specific assay instructions.

The performance of applications not validated by Roche is not warranted and must be defined by the user.

Application for serum and plasma

cobas c 311 test definition

Assay type	2-Point End		
Reaction time / Assay points	10 / 6-8		
Wavelength (sub/main)	800/546 nm		
Reaction direction	Increase		
Units	µmol/L (mg/dL, mg/L)		
Reagent pipetting		Diluent (NaCl)	
R1	120 µL	–	
R2	24 µL	–	
Sample volumes	Sample	Sample dilution	
		Sample	Diluent (H ₂ O)
Normal	6.7 µL	–	–
Decreased	3.4 µL	–	–
Increased	6.7 µL	–	–

cobas c 501/502 test definition

Assay type	2-Point End		
Reaction time / Assay points	10 / 10-13		
Wavelength (sub/main)	800/546 nm		
Reaction direction	Increase		
Units	µmol/L (mg/dL, mg/L)		
Reagent pipetting		Diluent (NaCl)	
R1	120 µL	–	
R2	24 µL	–	
Sample volumes	Sample	Sample dilution	
		Sample	Diluent (H ₂ O)
Normal	6.7 µL	–	–
Decreased	3.4 µL	–	–
Increased	6.7 µL	–	–

Calibration

Calibrator S1: H₂O
S2: Calibrator f.a.s.

Calibration mode Linear regression

Calibration frequency 2-point calibration
- after reagent lot change
- as required following quality control procedures

Traceability: This method has been standardized against the manual test performance using the Jendrasik Grof method.⁵

Quality control

For quality control, use control materials as listed in the "Order information" section.

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة عبد الحميد بن باديس-مستغانم-
كلية علوم الطبيعة والحياة

تصريح شرفي خاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية
لإنجاز البحث

أنا الممضي أدناه،

الطالب(ة): خطاب حبيبة نور الهدى رقم التسجيل الجامعي: 202037002942

الحامل لبطاقة التعريف الوطنية رقم : 110020011009560004 والصادرة بتاريخ :

02/01/2025

عن : Commune de Timimoune – Timimoune

المسجل ب كلية علوم الطبيعة والحياة / قسم : Biologie

شعبة : Science biologique / التخصص : Biochimie appliquée

والمكلف بإنجاز مذكرة ماستر بعنوان :

Étude de l'impact de la cholestase hépatique sur les biomarqueurs enzymatiques

hépatique : analyse de l'élévation des niveaux de GGT /PAL et la Bilirubine

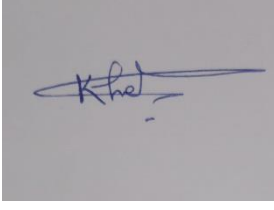
أصرح بشرفي أنني ألتزم بمراعاة المعايير العلمية والمنهجية ومعايير الأخلاقيات العلمية

والنزاهة الأكاديمية المطلوبة في إنجاز البحث ، وأتحمل المسؤولية الشخصية عن كل

المحتوى المتضمن في البحث المذكور أعلاه .

التاريخ: 18.06.2025

إمضاء المعني



* ملحق القرار الوزاري رقم 933 المؤرخ في 28 جويلية 2016 الذي يحدد القواعد المتعلقة بالوقاية من السرقة العلمية ومكافحتها.

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة عبد الحميد بن باديس-مستغانم-
كلية علوم الطبيعة والحياة

تصريح شرقي خاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية
لإنجاز البحث

أنا الممضي أدناه،

الطالب(ة) : .زيتون كلتوم رقم التسجيل الجامعي : 202037033677

الحامل لبطاقة التعريف الوطنية رقم :.110010977006720001والصادرة بتاريخ :

01/12/2023

عن : Commune de Mostaganem – Mostaganem

المسجل ب كلية علوم الطبيعة والحياة / قسم : Biologie

شعبة : Science biologique / التخصص : Biochimie appliquée

والمكلف بإنجاز مذكرة ماستر بعنوان :

**Étude de l'impact de la cholestase hépatique sur les biomarqueurs
enzymatiques hépatique : analyse de l'élévation des niveaux de GGT /PAL
/Bilirubine**

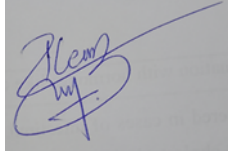
أصح بشرفي أني ألتزم بمراعاة المعايير العلمية والمنهجية ومعايير الأخلاقيات العلمية

والنزاهة الأكاديمية المطلوبة في إنجاز البحث ، وأتحمل المسؤولية الشخصية عن كل

المحتوى المتضمن في البحث المذكور أعلاه .

التاريخ: 18.06.2025

إمضاء المعني



* ملحق القرار الوزاري رقم 933 المؤرخ في 28 جويلية 2016 الذي يحدد القواعد المتعلقة بالوقاية من السرقة العلمية ومكافحتها.