



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique



Université El-chahid Hamma Lakhdar –El OUED
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de biologie Cellulaire et Moléculaire

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Sciences biologiques
Spécialité : Biochimie appliquée

THEME

**Etude épidémiologique, facteurs de risque socio-cliniques et
évaluation de certains marqueurs biologique et de stress oxydatifs pour
prédire et suivre les complications de la Cholécystectomie chez des
patients de la région d'El Oued**

Présentées Par:

ABID SOUMAIA

KAMET ASSIA

GUEMARI ROUMAISSA

Devant le jury composé de :

PRESIDENT: YOUMBAI ASMA M.A.A Université d'El Oued.

PROMOTEUR:PR. DEROUICHE SAMIR PROF Université d'El Oued.

EXAMINATEURS : MM TOUMI IKRAM M.A.A Université d'El Oued.

Année universitaire 2022/2023

إهداء

لأستطيع أن أقول لك شكرا فهي لا تقال إلى في نهاية الأحداث وأنا أرى نفسي دائما في البداية، أنهل من خيرك وعطائك الذي لا ينضب وأظل في كل لحظة أقضيها معك أنهل وأتعمم الكثير... إلى صاحب السيرة العطرة، والفكر المستنير، فلقد كان له الفضل الأول في بلوغي التعليم العالي (والذي الحبيب) أدامك الله ورعاك لتكون منارة دائمة في حياتي ...

ربما لانتاح الفرصة دائما لي أقول لك شكرا وربما لا أملك دائما جرأة التعبير عن الامتنان والعرفان ولكن يكفي أن تعرفي يا نور العين ومهجة الفؤاد إن لك ولوالدي ابنة تنتظر فرصة واحدة لتقدم لكما الروح والقلب والعين هدية رخيصة لكل قدمتماه.... (أمي الحبيبة) حماك الله وأدامك.

إلى أروع من جسد الحب بكل معانيه... إلى من ساندني وخط معي بكل خطواتي، ويسر لي الصعاب، إلى زوجي العزيز معاذ الذي تحمل الكثير وعانا ووقوف في هذا المكان ما كان ليحدث لولا تشجيعه المستمر لي لن أقول شكرا..... بل سأعيش الشكر معك دائما.حفظك الله وأدامك

إلى العينين اللتين استمد منهما القوة والاستمرار... أعذب ما في عمري... إلى زهراتي وفلذات كبدي... اللذان حرما مني طيلة الفترة التي قضيتها في إعداد هذه المذكرة... أمدهم الله بعونه وتوفيقه ومتعمهم بالصحة والعافية... مازن، إستبرق

إلى المحبة التي لا تنضب... والخير بلا حدود إلى من شاركتهم كل حياتي... أنتن زهرات حياتي... أنتما جوهرتي الثمينة وكنزي الغالي... أخواتي... حماكما الله.

إلى من كان لهم بالغ الأثر من العقبات والصعاب، إلى من شاركوني طفولتي وأحبوني بصدق وإخلاص... إخوتي... حفظكما الله.

إلى كل الأهل والأعزاء عليّ والذين لم أنكرهم.

إلى كل هؤلاء اهديهم هذا العمل المتواضع، سائلا الله العلي التقدير أن ينفعنا به ويمدنا بتوفيقه.

سمية

إهداء

مرت قاطرة البحث بكثير من العوائق ومع ذلك حاولت أن أخطاها بثبات بفضل من الله أشكر الله العلي القدير الذي أنعم عليّ بنعمة العقل والدين. القائل في محكم التنزيل “وَفَوْقَ كُلِّ ذِي عِلْمٍ عَلِيمٌ” سورة يوسف آية 76.... صدق الله العظيم .

أهدي تخرجي ونجاحي إلى صاحب السيرة العطرة، والفكر المُستنير؛ فلقد كان له الفضل الأول في بلوغي التعليم العالي (والذي الحبيب)، أطال الله في عُمره.

إلى من وضعتني على طريق الحياة، وجعلتني رابط الجأش، وراعتني حتى صرت كبيرًا (أمي الغالية)، طيّب الله ثراها.

الى من كان خير عون لي في مسيرتي وسندي في الحياة زوجي الغالي

الى بذرة الفؤاد وامل الغد، حبيبتي ابنتي اساور

إلى إخوتي؛ من كان لهم بالغ الأثر في كثير من العقبات والصعاب

الى من ربطني بهم علاقة الاخوة وعطر الصداقة وورد المحبة الى اخوة جمعني بهم ميدان العمل مديري

الدكتورنعرورة الزين وزملائي الكرام كل باسمه

وإلى من كانوا معي على طريق النجاح والخير “أصدقائي الأعزاء”

رميصاء

إهداء

إلى من وهبوني الحياة الأمل، والنشأة على شغف الاطلاع و المعرفة، من علموني أن أرتقي سلم الحياة بحكمة و صبر، برا، وإحسانا، و وفاء لهما: والدي العزيز، و والدتي الحبيبة.

إلى من وهبني الله نعمة وجوده في حياتي إلى العقد المتين وسندي من كان عوناً لي في رحلة بحثي:
زوجي الغالي

إلى أنوار البيت وسعادته وقرّة عيني أبنائي نجم الدين وأسوة
إلى اللواتي أمسكن بيدي حين توقفت الحياة عن مد يدها لي أخواتي الغاليات
إلى مسندي واتكائي وضلعي الثابت الذي لا يميل إخوتي الأعزاء
إلى من تطيب الأوقات بصحبتهم صديقاتي الغاليات
إلى كل من علمني حرف طوال حياتي
أهدي لكم ثمرة هذا الجهد المتواضع

شكر وتقدير

بسم الله الرحمن الرحيم، والحمد لله رب العالمين الذي منحنا القوة وساعدنا على إنهاء هذا البحث والخروج به بهذه الصورة، فبالأمس القريب بدأنا مسيرتنا التعليمية ونحن ننظر إلى يوم التخرج كأنه يوم بعيد، فرأينا أن البيوكيمياء التطبيقية هدفًا ساميًا ومغامرة عظيمة وغاية تستحق السير وتحمل العناء لأجلها، وإن هذا البحث الذي قدم لكم يحمل في طياته معلومات هامة بذلت مجهودًا عظيمًا لدراستها وجمعها لتظهر لكم بهذا الشكل، وإيمانًا بمبدأ أنه لا يشكر الله من لا يشكر الناس، فإني أتوجه بالشكر الجزيل للأستاذ العظيم البروفيسور سمير درويش الذي ساعدنا كثيرًا في مسيرتنا لإنجاز وكتابة هذا البحث وكان له دورًا عظيمًا من خلال تعليماته ونقده البناء ودعمه الأكاديمي، كما نوجه الشكر لأسرتنا فردًا فردًا الذين صبروا وتحملوا معنا ومنحونا الدعم على جميع الأصعدة، ونشكر جزيل الشكر كل من المدير العام لمصحة الرمال بالوادي وطاقمها الطبي خاصة الدكتور دركي ود. حاتم هزلة الذين ساعدونا على جمع المعلومات ولم يبخلوا علينا بأي معلومة تخص بحثنا هذا نتقدم بالشكر أيضا لطاقم الطبي والإداري لمصحة ابن حيان بالوادي.

كما نشكر لجنة المناقشة على الإضافات التي قدموها خلال مناقشة هذه المذكرة جزاكم الله خيرا. وأخيرا نشكر مدير مصحة نور وطاقمها المخبري تقديرا وعرفانا على المجهودات المبذولة من اجل إنجاح ومصادقية التحاليل الطبية التي قمنا بانجازها في مخبر المصحة.

Résumé

L'objectif de notre travail est de mener une étude épidémiologique, d'évaluer certains facteurs de risque sociaux-cliniques et d'évaluer certains paramètres biologiques et de stress oxydatif dans les maladies de Cholécystectomie (LV) chez des patients de la région d' EL-Oued.

Notre étude épidémiologique a été menée sur 800 patients atteints de LV qui ont été admis dans les cliniques Ben Hayan et Al-Rimal au cours de la période 2019 – 2022. Notre étude des facteurs de risque a été menée sur 100 volontaires (50 sains et 50 patients atteints de LV) avec 20 sujets sains et malades utilisés pour étudier quelques marqueurs hématologiques, biochimiques et de stress oxydatif.

Les résultats obtenus de notre étude épidémiologique ont montré que parmi les 800 cas étudiés, 40% ont d'âge de 30 à 50 ans, 19% sont des hommes et 81% sont des femmes. En ce qui concerne l'étude des facteurs de risque, nos résultats ont montré une forte association entre la maladie de LV et certains comportements sociaux et antécédents cliniques, avec des niveaux élevés de facteur de douleurs abdominales et de douleurs à l'épaule (OR = 79,947, OR = 35,483) respectivement. D'autre part, le sport et l'activité quotidienne sont des facteurs préventifs importants contre cette maladie. Pour l'étude biologique, nos résultats ont révélé un changement significatif ($P < 0,05$) de certains paramètres biochimiques et marqueurs de stress oxydatif chez les patients atteints de LV par rapport aux témoins. Dans cette étude, nous avons constaté aussi que certains marqueurs de stress oxydatif ont une sensibilité, une spécificité et des valeurs d'AUC élevées avec corrélation significative de ($P < 0,05$) avec certains paramètres biochimiques qui les qualifient pour devenir des marqueurs importants pour le diagnostic et la prédiction de la complication de LV chez les femmes.

En conclusion, plusieurs facteurs socio-économiques et cliniques ont contribué à la variation de certains paramètres biologiques en relation avec le stress oxydatif qui contribue au développement de la maladie ou de ses complications après cholécystectomie.

Mots clés : Voie biliaire, Cholécystectomie, Lithiase biliaire, Etude épidémiologique, Facteur de risque, Stress oxydatif, paramètres biochimiques.

ملخص

الهدف من هذا العمل هو إجراء دراسة وبائية ودراسة احصائية لتقييم بعض عوامل الخطر التي تؤدي الى استئصال المرارة وايضا اجراء دراسة بيولوجية لتقييم بعض العوامل البيولوجية والإجهاد التأكسدي لمرضى بعد عملية استئصال المرارة في منطقة الوادي.

الدراسة الوبائية تم إجراؤها على 800 مريض مصاب بحصى المرارة المؤدي الى استئصالها تم جمع ومعالجة ملفاتهم من بعض العيادات الخاصة (عيادة بن حيان وعيادة الرمال) خلال الفترة 2019 – 2022. بالنسبة للدراسة الاحصائية حول عوامل الخطر فقد أجرينا استبيان شمل 100 متطوع (50 سليماً و50 مريضاً مستأصل للمرارة) اعتمدنا فيه على بعض الاسئلة المتعلقة بالعوامل الاجتماعية واخرى مرضية اما الدراسة البيولوجية فقد اعتمدنا على 20 متطوع بين سليم ويعاني من مرض المرارة حيث قمنا بتقييم تغيرات بعض المعايير البيوكيميائية ومعايير الدم واخرى خاصة بمعايير الإجهاد التأكسدي.

النتائج التي تم الحصول عليها من الدراسة الوبائية أظهرت ان 40% ممن تستأصل لهم المرارة تتراوح أعمارهم بين 30 و50 سنة، وايضا 19% هم من الرجال مقابل 81% من النساء. بالنسبة لدراسة عوامل الخطر، فقد أظهرت نتائجنا ارتباطاً قوياً بين امراض المرارة وبعض السلوكيات الاجتماعية والسريرية مثل وجود آلام في البطن والكتف فهي عوامل متعلقة بشدة بالمرض بنسب ارجحية تقدر ب 35.483 و79.947 بالمائة على التوالي، من ناحية أخرى، تعتبر الرياضة والنشاط الحركي اليومي من العوامل الوقائية ضد هذا المرض. بالنسبة للدراسة البيولوجية، كشفت نتائجنا عن تغييرات معنوية ($P < 0.05$) لبعض المعايير البيوكيميائية وعلامات الإجهاد التأكسدي للمرضى الذين يعانون من استئصال المرارة مقارنة بالشواهد. في هذه الدراسة، وجدنا أيضاً أن بعض علامات الإجهاد التأكسدي لها حساسية وخصوصية عالية للمرض مع ارتباط معنوي ($P < 0.05$) مع بعض المعايير البيوكيميائية التي تؤهلهم لأن يصبحوا علامات مهمة لتشخيص وتوقع مضاعفات امراض المرارة.

في الختام، تبين من خلال هذه الدراسة ان العديد من السلوكيات الاجتماعية وبعض العوامل المرضية السريرية تسهم بشكل كبير في ظهور امراض المرارة التي تؤدي الى استئصالها ايضا التباين في بعض المعايير البيولوجية خاصة فيما يتعلق بالإجهاد التأكسدي قد يسهم بشكل كبير في تطور المرض أو ظهور بعض مضاعفاته بعد استئصال المرارة.

الكلمات المفتاحية: القناة الصفراوية، استئصال المرارة، تحص صفراوي، دراسة وبائية ، عامل الخطر ، الإجهاد التأكسدي ، المعايير البيوكيميائية.

Sommaire

Résumé.....	6
Sommaire.....	8
Liste des Figures	11
Liste des tableaux	12
Liste des abréviations	13
Introduction générale	1
Introduction	2
Première partie:	3
Partie bibliographique	3
<i>I. lavésicule biliaire</i>	<i>4</i>
I.1. Rappels anatomiques	4
I.1.1. Anatomie du foie	4
I.1.2. La voie biliaire	4
I.1.3. Vésicule biliaire	6
I.1.4. Bile.....	8
<i>II. Physiopathologie de lithiases biliaires.....</i>	<i>12</i>
II.1. Définition.....	13
II.2. Pathologie de lithiases biliaires	13
II.3. Mécanisme de la lithogénèse :.....	13
II.3.1. Présence d'une bile lithogène :.....	13
II.3.2. Vésicule biliaire lithogène :.....	13
II.4. Type des calculs	15
II.4.1. Calculs cholestérolique.....	15
II.4.2. Calculs pigmentaires	15
II.5. Le syndrome LPAC.....	17
II.6. Manifestations cliniques	18
II.6.1. La lithiase asymptomatique:.....	18
II.6.2. La lithiase symptomatique:.....	18
II.6.3. La lithiase compliquée :	18
II.7. Complications de la lithiase vésiculaire	19
II.7.1. La cholécystite.....	19
II.7.2. Pancréatite aigüe biliaire	19

II.7.3. L'angiocholite.....	20
II.7.4. Cancer de la vésicule biliaire.....	20
II.8. Causes :.....	21
II.8.1. facteurs individuels.....	21
II.8.2. Facteurs environnementaux:.....	22
II.9. Diagnostic et examens complémentaires :	24
II.10. Traitement.....	24
<i>III. Stress oxydatifs.....</i>	<i>25</i>
III.1. Définition	25
III.2. Les dérivés réactifs de l'oxygène	25
III.2.1. L'origine des radicaux libres.....	25
III.2.2. Chaîne respiratoire mitochondriale	25
III.3. Conséquences du stress oxydant	26
III.3.1. Au niveau moléculaire	26
III.3.2. Les conséquences à long termes	26
III.4. Antioxydant.....	26
III.4.1. Définition	26
III.4.2. Classification.....	27
III.5. La relation entre le stress oxydatif et la pathologie des lithiase biliaires.....	27
III.5.1. Définition :	27
III.5.2. Le rôle de la vitamine E :	27
III.5.3. La vitamine E et calculs biliaires :	28
III.5.4. Le rôle du stress oxydatif dans L'émergence des calculs biliaires	28
Deuxième partie:.....	29
Partie expérimentale.....	29
<i>I. Matériels et méthodes</i>	<i>30</i>
I.1. Patients et réactifs	30
I.1.1. Période d'étude.....	30
I.1.2. Étude épidémiologique et facteurs de risque	30
I.1.3. Étude biologique	30
I.1.4. Réactifs	30
I.2. Méthodes.....	31
I.2.1. Collecte de données et échantillonnages	31

I.2.1.1 Données statistique	31
I.3. Analyses statistiques	32
<i>II. Resultats</i>	<i>33</i>
II.1. Étude épidémiologique des patients souffrants de la maladie de la bile	33
II.1.1. Répartition des patients selon sexe.....	33
II.1.2. Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	33
II.1.3. Répartition des patients selon la région.....	34
II.2. Facteurs de risque pour la LV	34
II.2.1. Description de la population étudiée	34
II.2.2. Etude des facteurs socio-économiques et cliniques.....	35
II.2.3. Marqueurs biochimiques:	37
II.2.5. Etude des paramètres prédictifs biochimiques de la complication de la maladie	40
II.2.6. Etude des paramètres prédictifs stress oxydatif de la complication de la maladie	41
<i>III. DISCUSSION</i>	<i>43</i>
III.1. Etude épidémiologique.....	43
III.2. Etude des facteurs de risque de LV	43
III.3. Étude des marqueurs biochimiques.....	44
III.4. Étude des marqueurs du stress oxydatif	46
Conclusion	47
Références bibliographiques.....	49

Liste des Figures

Figure 01 : Segmentation hépatique	4
Figure 02 : vascularisation des voies biliaires.	5
Figure 03 : Anatomie de la vésicule biliaire	6
Figure 04:principaux rôles de la vésicule biliaire.....	7
Figure 05 : Synthèse de la bile.....	9
Figure 06 : Mécanisme de la bilirubine.	10
Figure 07 :Les étapes de la formation des calculs de cholestérol.....	14
Figure 08 : Calculs cholestérolique.	15
Figure 09 : Calculs pigmentaire.....	16
Figure 10: Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis (LPAC).....	17
Figure11: Différences entre la lithiase et le syndrome LPAC.....	18
Figure12: Complications de la lithiase vésiculaire.....	20
Figure13 . Respiration mitochondriale	26
Figure14 : formule chimiqu de la vitamine E.....	28
Figure15: Répartition des patients selon le sexe.	33
Figure16 : Répartition des patients selon la tranche d'âge	33
Figure17: Répartition des patients selon la région.	34
Figure18: variation de la Glycémie et les paramètres Rénal chez les groupes patients et contrôles	37
Figure19: variation de Bilan hépatique chez les groupes patients et contrôles	38
Figure20: variation de Bilan lipidique chez les groupes patients et contrôles	39
Figure21 : courbe ROC des marqueurs biochimiques.....	41
Figure 22: courbe ROC des marqueurs de stress oxydatif	42

Liste des tableaux

Tableau 01 : Caractéristiques des Calculs pigmentaire	16
Tableau 02: Traduction Clinique de lithiase biliaire	19
Tableau 03: Description de la population étudiée	34
Tableau 04: Comparaison des facteurs cliniques des patients atteints de vésicule biliaire et du contrôle	35
Tableau 05: Comparaison socio-économique des facteurs des patients atteints de vésicule biliaire et des témoins.	36
Tableau 06: Paramètres de stress oxydatif dans le sang du témoin et du patient souffrant d' un LV	39
Tableau 07: sensibilité et spécificité des marqueurs biochimiques	40
Tableau 08: sensibilité et spécificité des marqueurs de stress oxydatif.	41

Liste des abréviations

AUC:	Area under curve.
AUDC :	L'acide ursodésoxycholique.
BHT :	hydroxytoluènebutylé.
BILD :	Bilirubine directe.
BILT :	Bilirubine totale.
CAT:	Catalase.
CB :	calculs biliaires.
CCK :	cholecystokinine
CHOL/CHOL T :	Cholestérol total.
CPRE :	La cholangiopancreatographie rétrograde endoscopique.
EDTA :	Acideéthylène-diamine-tétraacétique
ERO :	Les espèces réactives del'oxygène.
Fecl₃:	Chlorure de fer ³ .
FK:	Ferrecianure de potassium.
FNS :	La Numération Formule Sanguine.
FRAP:	Ferric reducing antioxidant power.
G-6-PD:	Glucose-6-phosphate Déshydrogénase.
GGT :	Gamma glutamyl transférase.
GLY :	Glycémie.
H₂O₂ :	peroxyde dihydrogène.
HCl :	Acide chlorhydrique.
HDL :	High density Lipoprotein
HGB:	Hémoglobine.
HIDA:	HepatobiliaryIminodiacetic Acid
HTA:	Hypertention artérielle
IC:	Concentration Inhibitrice 95%
IMC:	Indice de Masse Corporelle
LB :	lithiase biliaire
LDL :	Low density lipoprotein.
LPAC :	Low Phospholipid Associated Cholelithiasis.
LV :	Lithiase vésiculaire
LVBP:	Lithiase Voie Biliaire Principale
MDA:	Malondialdehyde.

Liste des abréviations

NaCl :	chlorure de sodium.
OR :	Odds Ratio.
P :	P values.
PAL :	Phosphatases alcalines
RGO:	Reflux gastro-œsophagien
TBA:	Acide thiobarbiturique.
TCA :	Acide trichloroacétique.
TG :	Triglycérides
TGO:	Alanine amino transférase
TGP:	Aspartate amino transférase
VB :	voie biliaire.
VBEH :	voies biliaires extrahépatiques
VBIH :	voies biliaires intrahépatiques
VBP :	voie biliaire principale

Introduction générale

Introduction

La bile est synthétisée par les hépatocytes, secrétée dans les voies biliaires puis excrétée dans le duodénum de façon discontinue et rythmée par l'alimentation. Entre les repas, l'orifice duodénal des voies biliaires est fermé et la bile s'écoule dans la vésicule où elle est mise en réserve (Fofana, 2008).

L'homme vit dans des environnements complexes et il est exposé à un ensemble de maladies affectant tous les organes du corps, la vésicule biliaire aussi capable d'être exposée à plusieurs maladies la plus importante est la lithiase biliaire qui est définie par la présence de calcul biliaire (petite pierre) dans la voie biliaire cette maladie extrêmement fréquente touche probablement 10% de la population et très fréquente, considérée bénigne, puisque son histoire naturelle est totalement asymptomatique dans 80 % des cas. Les lithiases biliaires sont assez présentes dans la population et deux à trois fois plus de femmes que d'hommes sont touchés. La colique hépatique est le principal symptôme de la lithiase vésiculaire symptomatique, à confirmer par l'examen clinique et l'échographie abdominale (Hamim et al., 2007).

Cette maladie est caractérisée par des douleurs abdominales et des complications graves comme l'angiocholite et la pancréatite aiguë biliaire. D'autre part, les facteurs de risques bien établis connus comme l'âge, le sexe, l'obésité et les dyslipidémies, il y a aussi le stress oxydant avec la formation des radicaux libres est un facteur important.

Le stress oxydatif, dénommé également stress oxydant, résulte d'un déséquilibre de la balance « pro-oxydants/antioxydants » en faveur des oxydants, ce qui se traduit par des dommages oxydatifs de l'ensemble des constituants cellulaires (derouiche et al; 2017) comme les lipides avec perturbations des membranes cellulaires, les protéines avec altération des récepteurs et des enzymes, les acides nucléiques avec un risque de mutation et de cancérisation (derouiche et al. F; 2020). Le stress oxydatif est un agent important responsable de divers dommages tissulaires par la peroxydation lipidique (LPO) induite par les espèces réactives de l'oxygène (ROS) (derouiche et al; 2019). Il a été scientifiquement prouvé que diverses maladies, par exemple l'artériosclérose, le cancer, le diabète, la maladie d'Alzheimer et calculs de la vésicule biliaire (Waniek, 2018).

L'objectif de ce travail est de faire une étude statistique de la prévalence de cette maladie dans la région de ELOUED, étude statistique des facteurs de risque liés à cette maladie dans cette région et évaluer la statue biologique et de stress oxydatif de la lithiase biliaire et cholécystectomie.

Première partie

Partie bibliographique

I. la vésicule biliaire

I.1. Rappels anatomiques

I.1.1. Anatomie du foie

Le foie, organe rougeâtre et riche en sang, est la plus grosse glande de l'organisme, et sa masse s'élève à environ 1,4 kg chez adulte moyen (Marieb, 2005).

Le foie (hepar) est une glande exocrine digestive ; elle produit la bile qui est collectée dans la vésicule biliaire et envoyée dans l'intestin selon les besoins (Allileche et Adi, 2021).

Le foie est de couleur rouge brun, c'est un segment ovoïde à grand axe transversal et à grosse extrémité droite. Il est divisé en deux lobes droit et gauche par l'insertion du ligament falciforme et par les fissures de ligament rond et veineux du foie. Le lobe droit est plus volumineux (70% de masse hépatique) et présente deux parties saillantes : le lobe caudé, sur sa face diaphragmatique et le lobe carré, sur sa face viscérale (fig.1) (Kamina, 2012).

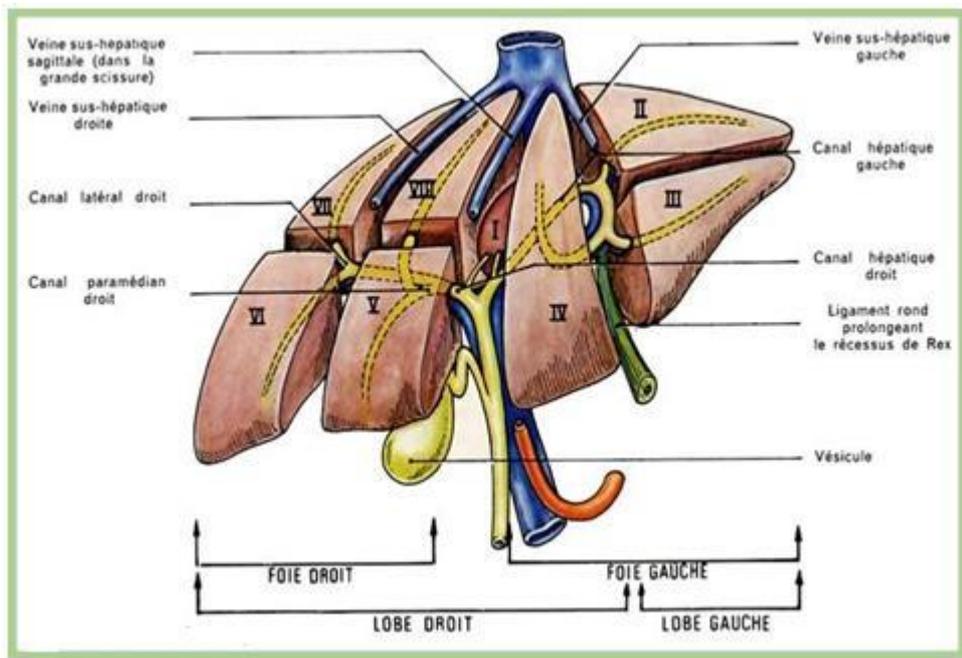


Figure 01 : Segmentation hépatique (Bray, 2017)

I.1.2. La voie biliaire

I.1.2.1. Définition de voie biliaire

Les voies biliaires sont des canaux qui sont chargés de collecter et de drainer la sécrétion biliaire hépatique au duodénum. A l'origine, apparaît à la troisième semaine du développement embryonnaire, l'ébauche hépatique sous forme d'un bourgeonnement de l'endoblaste à l'extrémité distale de l'intestin antérieur (Benchekkour et Benzina, 2017).

I.1.2.2. Les voies biliaires intra hépatique

Ils sont organisés de la façon suivante : les cellules hépatiques déversent la bile directement à l'intérieure des canalicules intra lobulaires situés à l'intérieure des lobules hépatiques, les canalicules sont chargés de bile. Ils gagnent la périphérie de lobule puis les espace portes ou ils se regroupent en canalicules per lobulaires, ces derniers confluent en canaux de plus en plus volumineux jusqu'à former deux troncs, les canaux hépatiques droite et gauche, chaque canal hépatique draine la moitié correspondant du foie.

Les deux canaux hépatiques sortent du foie par de pédicule hépatique. Des leur sortie, ils sont considérés comme les voies biliaires extra hépatiques(Hnguyen , 1999)

I.1.2.3. Les voies biliaires extra hépatiques

Le canal cholédoque passe en arrière bulbe duodénal et atteint la partie descendante du duodénum, il s'abouche dans la majorité des cas avec le canal pancréatique (canal de Wirsung) au niveau de l'ampoule de Vater (encore appelée grande caroncule) ampoule de Vater est formée par un sphincter ; le sphincter d'oddi, celui-ci s'ouvre lorsqu'au cours de la digestion la bile doit être éjecté dans le duodenum (Hnguyen ,1999)

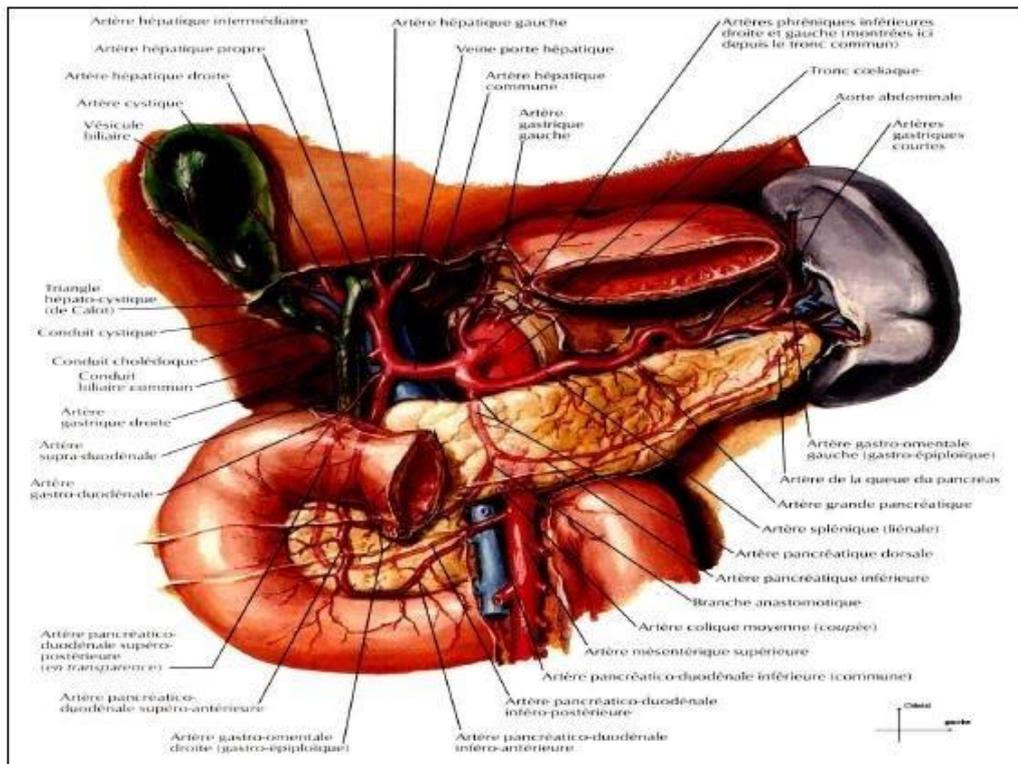


Figure 02 : Vascularisation des voies biliaires(Hamimet al, 2007).

I.1.3. Vésicule biliaire

I.1.3.1 Définition

(Vésica biliaire) est un sac collecteur en forme de poire allongée sa longueur est de 8 cm à 12cm, sa largeur est de 5 cm, son volume varie de 30ml à 50ml. Elle est unie au foie par un tissu conjonctif et est logée dans une fossette située sur la face viscérale (fig.3) (Nguyen et Bourouina, 2008).

La VB est un organe piriforme qui siège dans l'hypochondre droit, C'est le collecteur de la bile. Ses rapports étroits avec le foie, les voies biliaires et le cadre duodénal témoignent de la complexité de la chirurgie d'exérèse (Bouhenni et Soufir, 2020).

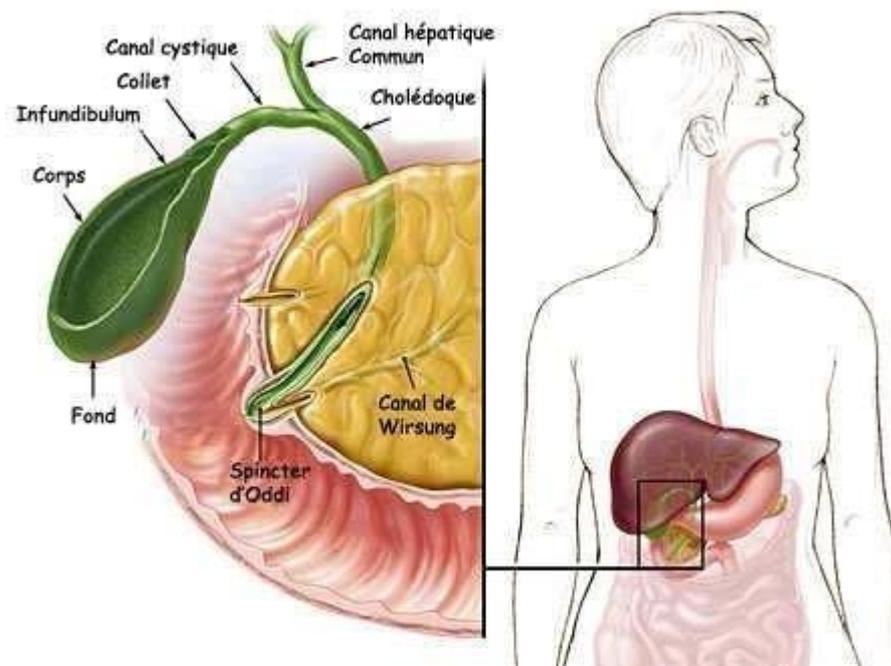


Figure 03 : Anatomie de la vésicule biliaire (Idrissi, 2020)

La VB se distingue en trois portions :

- Le fundus qui débord le lobe antérieur du foie et est en contact avec la portion abdominale antérieure, il répond en arrière à l'angle colique droit.
- Le corps qui est inférieur répond au côlon transverse et à l'angle duodénal supérieur.
- Le col qui est uni au foie par le ligament hépato-vésiculaire dans lequel se trouve l'artère cystique. (Allileche et Adi ,2021).

I.1.3.2. Rôle de la vésicule biliaire

La vésicule est une poche musculuse verte à paroi mince, elle a trois rôles essentiels :

❖ Concentration

Tortora et Derrickson (2007) rappelle que la bile hépatique se transforme en bile vésiculaire par des phénomènes de réabsorption- sécrétion. Dans la vésicule la bile hépatique est concentrée de 5 à 10 fois. Cette concentration porte sur une réabsorption d'eau et quelques électrolytes tels que Cl^- et HCO_3^- , cela rend la bile vésiculaire plus riche en ; Na^+ , K^+ , Ca^{++} ainsi que la sécrétion du mucus par l'épithélium de la paroi vésiculaire.

❖ Remplissage

Le remplissage c'est un phénomène passif se produisant chez le sujet à jeun. La résistance du sphincter d'Oddi est le principal facteur du remplissage vésiculaire favorisé par la relaxation adaptatrice de la vésicule, dont la capacité peut atteindre 100 ml. La bile est sécrétée à faible débit et la pression vésiculaire d'environ 10 cm d'eau est inférieure à la pression du canal cholédoque (6 -12 cm d'eau). Elle même inférieure à la pression nécessaire, pour vaincre le sphincter d'Oddi (12-15 cm d'eau). Dans ces conditions la bile sécrétée remplit le cholédoque et reflue à travers le canal cystique dans la vésicule (Chomette, 2004).

❖ Vidange ou l'évacuation vésiculaire

Selon Chomette (2004), la vidange est produite à la prise d'un repas, par contraction de la vésicule et relâchement du sphincter d'Oddi. Il existe au moins trois mécanismes d'évacuation de la vésicule : La présence de lipides partiellement digérés par les lipases linguale et gastrique provoque la libération de la cholcystokinine (CCK) par les cellules duodénales. La CCK déclenche alors un influx dans les fibres vagues afférentes, jusqu'au complexe dorsovagal, ou ces influx sont intégrés. La réponse nerveuse crée provoque la contraction de la VB et le relâchement du sphincter d'Oddi, laissant ainsi la bile s'écouler dans le duodénum.

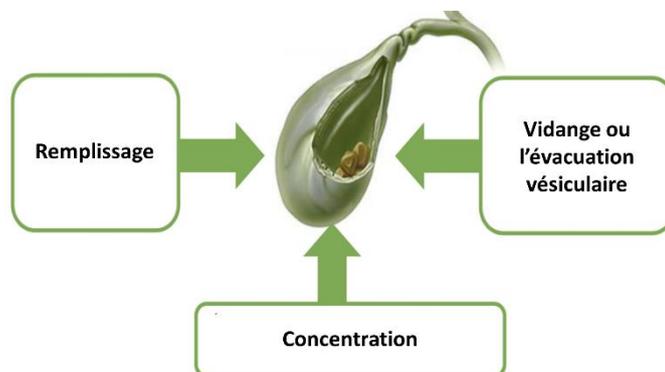


Figure 04: Principaux rôles de la vésicule biliaire

I.1.4. Bile

I.1.4.1 Définition

Liquide sécrété par les cellules du foie qui contribue à la digestion des graisses. La bile de couleur jaune verdâtre et de goût amer . (Larousse Medicale ; 2003). Tous les jours, les hépatocytes secrètent de 800 à 1000 ml de bile (principe d'anatomie et de physiologie).

La bile contient de l'eau, des électrolytes (substances en solution dans l'eau sous forme d'ions), un pigment, la bilirubine, qui résulte de la décomposition l'hémoglobine, et des sels biliaires qui, en émulsion les graisses (en les fragmentant en microscopiques gouttelettes jouent un rôle indispensable dans leur digestion par l'intestin(Larousse Medicale ; 2003).

I.1.4.2 Synthèse de la bile

La bile est sécrétée par les cellules hépatiques du foie, puis elle circule dans de minuscules conduits, les canalicules biliaires qui passent entre les hépatocytes adjacents en direction des conduits biliaires situés dans les espaces inter lobulaires. Le sang et la bile circulent en sens opposé dans le lobule hépatique. La bile qui entre dans les conduits biliaires finit par quitter le foie par le conduit hépatique commun qui l'apporte au duodénum (Marieb, 1999).

Selon (Jansen 2000), la bile est élaborée initialement dans les cellules parenchymateuses hépatiques (hépatocyte) (fig.05), puis modifiée par les activités de sécrétion et de réabsorption des cholangiocytes (cellules épithéliales biliaires).

Traitée par l'acide azotique, la bile jouit de la propriété singulière et caractéristique de passer successivement du vert foncé puis au bleu puis au rouge enfin au jaune (Figuier, 1879).

La bile a un pH d'environ 8, entre 500 et 1000 mL de bile sont secrétées chaque jour (Stevens et Lowe, 1997).

Selon Davenport (1976), la sécrétion de la bile est un processus actif nécessitant une dépense d'énergie par les cellules hépatiques, elle n'est pas une simple ultrafiltration. Si la bile s'écoule dans un tube vertical, son débit de coulement est constant jusqu'à ce qu'une pression supérieure à la pression du sang dans le foie soit atteinte, l'écoulement s'arrête alors brusquement chez l'homme. Cette pression limitante est autour de 23mm. La sécrétion biliaire est placée sous contrôle chimique, hormonal et nerveux.

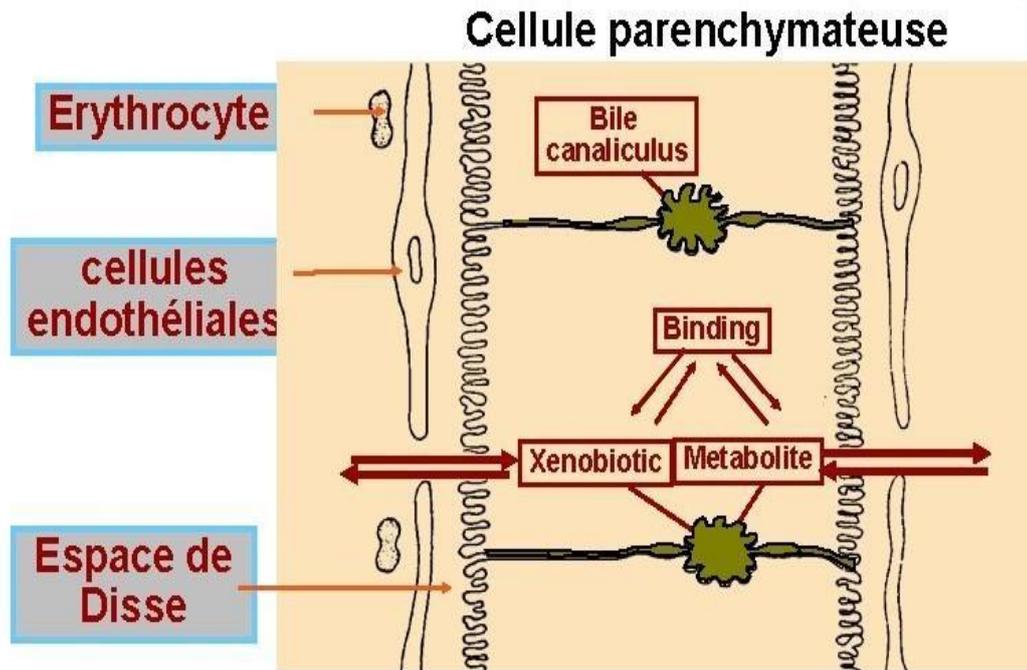


Figure 05 : Synthèse de la bile (Toutain, 2009)

I.1.4.3. Composition de la bile

La bile est une solution alcaline contenant des sels biliaires, des pigments biliaires du cholestérol, des graisses neutres, l'eau et divers électrolytes. De tous ces composés, seuls les sels biliaires et les phospholipides (lécithine et autres) contribuent au processus de la digestion (Marieb, 1999).

❖ Sels biliaires (acide biliaire)

D'après Sherwood (2006), les sels biliaires sont des dérivés du cholestérol. Ils sont sécrétés dans la bile et gagnent finalement le duodénum avec les autres constituants de celle-ci. Après avoir participé à la digestion et à l'absorption des lipides, ils sont en majeure partie réabsorbés vers le sang grâce à un système de transport actif situé dans la partie terminale de l'iléon. Ils retournent au foie par la circulation porte et sont à nouveau sécrétés dans la bile. Ce recyclage des sels biliaires (et de quelques autres constituants de la bile) porte le nom de cycle entéro-hépatique (du grec enteron, intestin et heptose, foie).

Les sels biliaires divisent donc les gros amas de matières grasses qui entrent dans l'intestinegrêle en millions de fines gouttelettes, exposant ainsi une surface importante à l'action desenzymes digestives qui s'attaquent aux lipides (Marieb, 1999).

Tortora et Derrickson (2007), rajoute que les sels biliaires sont formés de sels desodium et de sels de potassium d'acides biliaires (surtout l'acide chénodésoxycholique et

l'acide cholique). Ils interviennent dans l'émulsification, c'est-à-dire la fragmentation des gros globules de lipides pour former une suspension de petits globules lipidiques. Les sels biliaires dont la concentration chez l'homme varie de 10 à 20 mEq /L de bile et dont le pool total est compris entre 1.9 et 5 g (Glass, 1970).

❖ Les pigments biliaires

Selon (Sherwood, 2006), la bilirubine est l'autre constituant majeur de la bile, est le principal pigment biliaire provenant de la dégradation des globules rouges usés. La durée de vie normale d'un globule rouge dans la circulation est de 120 jours, les érythrocytes usés sont retirés du sang par les macrophages résidents de la paroi des sinusoides hépatiques et d'autres

régions de l'organisme, la bilirubine est le produit terminal de dégradation de l'hème (partie de la molécule de fer) de l'hémoglobine des globules rouges sénescents.

(Benhamou et Erlinger, 2000) rappellent que la bilirubine formée passe dans le sang, son transport plasmatique est assuré par l'albumine. Elle est captée par les hépatocytes suivant un processus mal connu (fig.06).

Dans l'intestin, la bilirubine est transformée en urobilinogène par les bactéries urobilinogène qui sera à son tour soit éliminé dans les fèces (sous forme de stercobiline) soit réabsorbé et réexcrété par le foie et /ou le rein (Pray, 2017).

(Aymard, 2010) rajoute que la production normale de la bilirubine est d'environ 500 μ mol par 24 heures. L'élimination urinaire des urobilinogènes est extrêmement faible. La concentration sérique de la bilirubine est de 5 à 17 μ mol par litre, presque entièrement sous forme de bilirubine proprement dite.

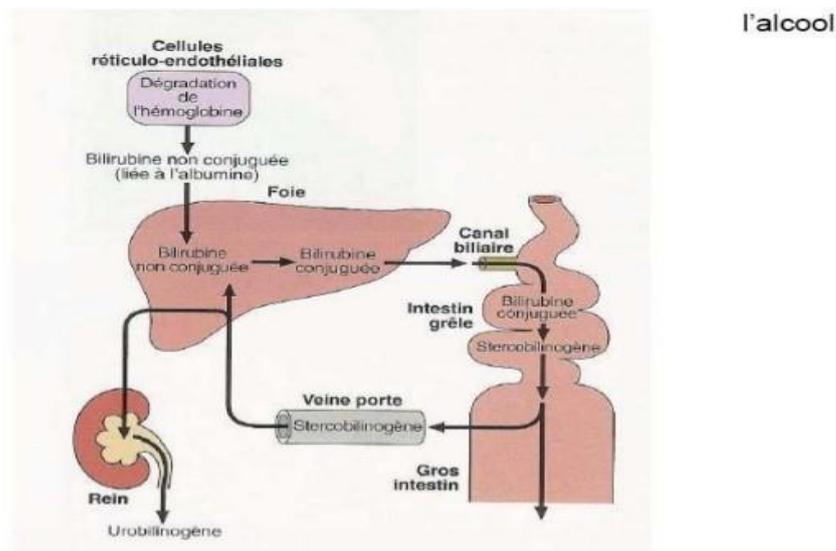


Figure 06 : Mécanisme de la bilirubine (Graw et al., 2012).

I.1.4.4 Fonction de la bile

La bile a deux rôles physiologiques, un rôle digestif et un rôle non digestif

- **Au niveau digestif**

(Macabies et Orsetti, 1978) rappellent que par ses bicarbonates, la bile participe à la neutralisation du chyme gastrique acide. Mais son rôle essentiel est assuré par les sels biliaires qui permettent l'émulsion stable des lipides alimentaires, c'est-à-dire leur dispersion prolongée dans l'eau. Les sels biliaires forment avec le cholestérol, les glycérides, les acides gras, des micelles qui sont indispensables à l'absorption intestinale du cholestérol, des produits d'hydrolyse des lipides alimentaires et des vitamines liposolubles (A, D, E, K). Les sels biliaires permettent la formation de petites gouttelettes de graisse (émulsion) permettant leur digestion par la lipase pancréatique, surtout et d'autres enzymes. Les sels biliaires forment aussi des micelles microscopiques hydrosolubles, c'est-à-dire des micro-amas de lipides dégradés de 3-6 nm. La formation de micelles est essentielle à l'absorption des produits finaux des graisses (après leur dégradation par les lipases pancréatiques) à travers la membrane de la muqueuse intestinale, vers le sang. Notamment des acides gras, des monoglycérides et aussi le cholestérol (qu'il soit d'origine alimentaire ou qu'il provienne du foie).

- ❖ **Rôle physiologiques des sels biliaires**

(Glass, 1970) définit les rôles physiologiques des sels biliaires, en effet ceux-ci assurent : la stimulation de la formation de bile et de son écoulement. Les acides biliaires sont d'origine naturelle non-conjugués (cholique, lithocolique, desoxycholique et chenodesoxycholique). L'acide synthétique dehydrocholique (cetocholique) constituent les stimuli les plus puissants de la formation de la bile (effet cholérétique). Les acides biliaires conjugués ont un effet similaire, mais moins marqué qui peut être mis en évidence après leur administration orale ou intraveineuse.

- L'émulsification des graisses dont ils font diminuer la tension superficielle.
- L'activation des lipases, particulièrement celle d'origine pancréatique.
- La stimulation du péristaltisme de l'intestin grêle, cette action est importante d'un point de vue pharmacologique et permet l'utilisation clinique de préparations comportant des sels biliaires.

- La stimulation, par les acides biliaires conjugués, de la synthèse des triglycérides dans les cellules de la muqueuse intestinale.
- L'activation de l'absorption des acides gras avec lesquels ils se combinent, ainsi qu'avec le mono et les diglycérides, pour former les micelles graisseuses ; ces micelles sont polarisées de telle sorte que leur phase externe est soluble dans l'eau.

L'absence de bile entraîne une insolubilisation des lipides qui perturbe la fonction des micelles, ce qui entraîne un déficit en vitamines liposolubles (A, D, E et K) et en cholestérol alimentaire, ce qui traduit la stéatorrhée au cours de la cholestase, avec le déficit en vitamines en particulier vitamine K, responsable d'anémie et de trouble hémorragique (Benhamou et Erlinger, 2000).

❖ Au niveau non digestif

La bile a deux rôles au niveau non digestif, un rôle de détoxification et l'excrétion. La détoxification en effet les cellules du foie dégradent certains médicaments, l'alcool, des drogues, etc. Par la bile, les principes actifs et métabolites se retrouvent dans les fèces. L'excrétion de déchets métaboliques comme la bilirubine (issue de la dégradation de l'hémoglobine lorsque les globules rouges arrivent en fin de vie), de plus elle permet d'excréter l'excès de cholestérol (Gelinat et Morin, 1980). (Mion, 2000) rappelle que la bile donc joue un rôle très important dans l'élimination de certaines substances notamment la bilirubine et dans la digestion des lipides, et chaque déficit d'excrétion entraîne : ictère, stéatorrhée, troubles hémorragiques.

II. Physiopathologie de lithiases biliaires

La lithiase biliaire est devenue un problème majeur de santé publique, notamment dans les pays développés où elle affecte jusqu'à 20 % de la population générale. Elle est actuellement la pathologie gastro-intestinale la plus pourvoyeuse d'hospitalisations (4 % de la population occidentale) (Zanditenas, 2023)

La LB est une pathologie très fréquente, définie par la présence de calculs dans les voies biliaires. Ces calculs se forment habituellement dans la VB (lithiase vésiculaire) (Benrahhal, 2018).

II.1. Définition

La LB correspond à la présence d'un ou plusieurs calculs dans les voies biliaires ; c'est-à-dire dans la vésicule biliaire (VB), dans la voie biliaire principale (VBP) et/ ou dans les voies biliaires intrahépatiques(VBIH). Qu'il y ait 1 seul calcul ou 1 000 calculs, nous parlons toujours de la « lithiase biliaire » au singulier(Hamim et al, 2007).

II.2. Pathologie de lithiases biliaires

La physiopathologie des CB s'est beaucoup clarifiée. Les progrès dans ce domaine ont permis de mieux comprendre certaines associations et certains facteurs de risque, et d'en identifier de nouveaux.(Allileche et Adi, 2021).

Les CB sont classés selon leur composition. Ils diffèrent par leur forme, leur taille et leur nombre et leur consistance ; cependant, ces caractéristiques jouent un rôle dans le développement des symptômes (Koruda, 2005) il existe deux types de CB calculs de cholestérols et les calculs pigmentaires.

II.3. Mécanisme de la lithogénèse

II.3.1. Présence d'une bile lithogène

Occasionnée par deux phénomènes plus au moins associés :

L'augmentation de synthèse et/ou de sécrétion de cholestérol.

La diminution de synthèse et/ou de sécrétion des acides biliaires ou des phospholipides.

II.3.2. Vésicule biliaire lithogène

La paroi vésiculaire, en absorbant l'eau, concentre la bile en cholestérol et en sécrétant du mucus, favorise l'agrégation des cristaux du cholestérol.

La vésicule intervient aussi sur la cinétique des sels biliaires en stockant la majorité du pool dans l'intervalle des repas et au cours de la nuit quand la sécrétion biliaire hépatique est riche en cholestérol.

Enfin, la diminution de la motricité vésiculaire favorise la précipitation des cristaux. (Erlinger, 1996).

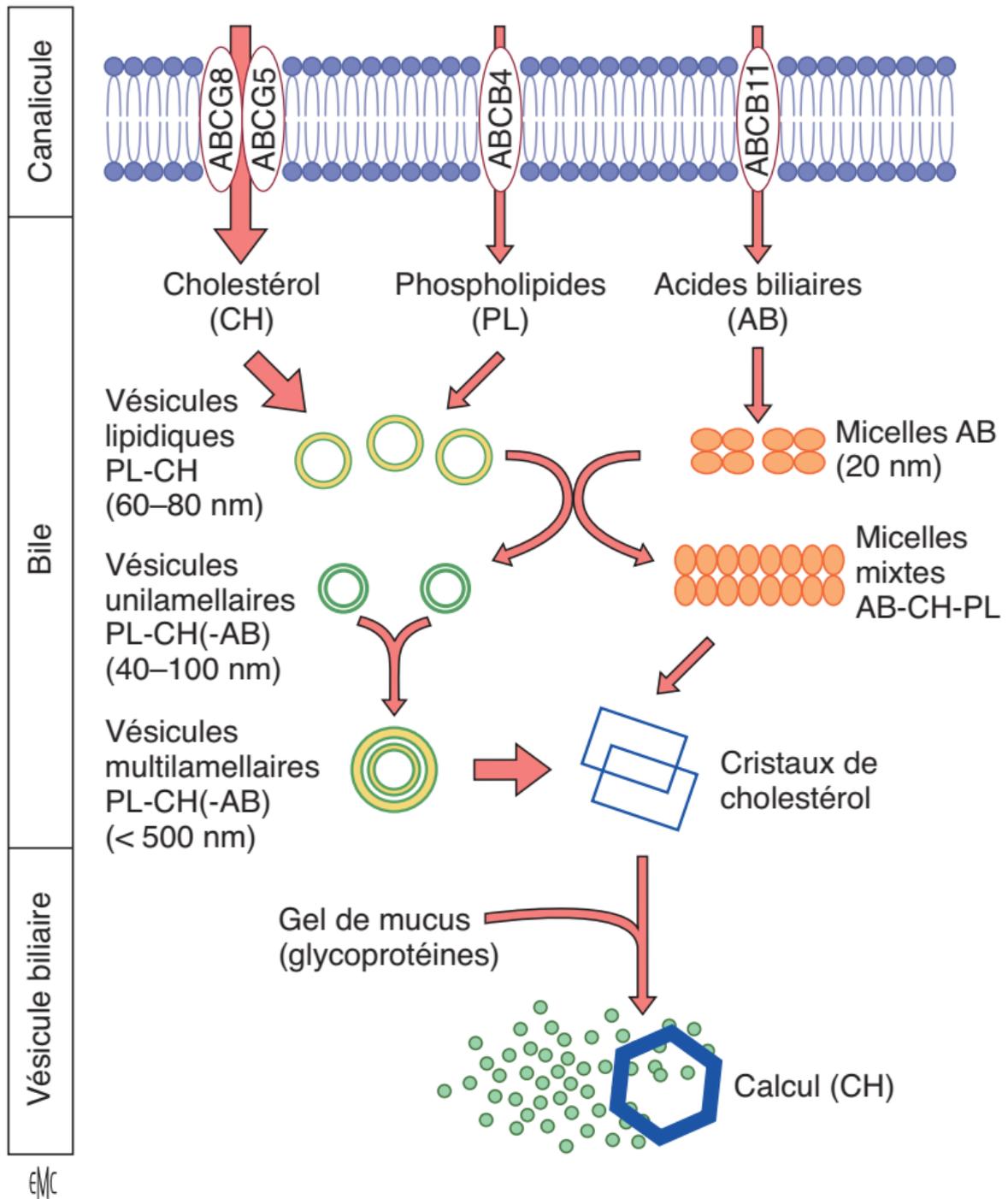


Figure 07 :Les étapes de la formation des calculs de cholestérol. (Grünhage et Lammert,2006)

II.4.Type des calculs

II.4.1. Calculs cholestérolique

La bile est le principal véhicule d'excrétion du cholestérol de l'organisme, et les sels biliaires qui maintiennent le cholestérol en solution dans la bile. Lorsque cholestérol se trouve en trop grande quantité ou les sels biliaire en quantité insuffisante, le cholestérol peut cristalliser et former des CB (Marieb, 2005).

Il existe deux types de calculs de cholestérol : les calculs de cholestérol purs de structure cristalline, qui représentent 20 % de l'ensemble des calculs cholestéroliques, et les calculs mixtes, constitués de couches concentriques de cholestérol et de bilirubinate de calcium, autour d'un noyau central formé de sels biliaires et de cholestérol. Ces calculs de couleur jaunâtre (fig.08) représentent 80 % des calculs cholestéroliques, et 67,5% des CB (El Ouadghiri, 2016).



Figure 08 : Calculs cholestérolique (Boualiten, 2019).

II.4.2. Calculs pigmentaires

Les infections bactériennes en particulier, la colonisation bactérienne biliaire favorise la conjugaison et donc la précipitation de lithiase pigmentaire (fig.09) (Cortey et al., 2016)

Les calculs pigmentaires comportent deux catégories répondant à des mécanismes physiopathologiques différents sont les calculs pigmentaires noirs et les calculs pigmentaires bruns (Corpechot, 2013).



Figure 09 : Calculs pigmentaire (Stevens et Lowe, 1997)

II.4.2.1. Calcul pigmentaire noire

Est lié à l'augmentation de la sécrétion de bilirubine non conjuguée observée dans toutes les formes d'hémolyse chronique (Diop et al. 1993).

II.4.2.2. Calcul pigmentaire brun

Sont composés de calcium, de bilirubine non conjuguée et de quantités variables de protéine et de cholestérol (Buffet, 2014).

Les calculs pigmentaires bruns se forment dans les canaux biliaires par hydrolyse de bilirubine conjuguée par les β -glucuronidase bactérienne. Ils peuvent être observés en cas d'infection chronique ou répétée des voies biliaires comme les angiocholites aiguës récidivant après chirurgie biliaire (tab.1) (Corpechot, 2013).

Tableau01 : Caractéristiques des Calculs pigmentaire

Caractéristiques	Calculs noirs	Calculs bruns
Couleur	Noire	Brune ou orangée
Consistance	Amorphe	Molle, parfois laminée
Localisation initiale	Vésicule	Voies biliaires
Géographie	Occident, Orient	Orient principalement
Culture de bile	Stérile	Infectée
Constituant principal	Polymère de bilirubine	Bilirubinate de calcium
Étiologie	Augmentation de l'excrétion de bilirubine	Hydrolyse bactérienne de bilirubine conjuguée

II.5. Le syndrome LPAC

Il existe une entité particulière de la maladie lithiasique responsable d'une lithogénèse directement dans les VBIH saines : le syndrome LPAC (Low Phospholipid Associated Cholelithiasis). Comme son nom l'indique, la cause en est un déficit de phospholipides dans la bile entraînant la nucléation et la croissance de calcul directement dans les voies biliaires saines, indépendamment du taux de cholestérol biliaire et de l'immobilité de la vésicule. Ce qui distingue également le syndrome LPAC de la lithiase cholestérolique classique est le terrain : femme jeune (entre 15 et 30 ans pour la plupart), sans surpoids ni autre facteur favorisant et n'ayant pas de calcul dans la vésicule ou n'ayant plus de VB. Sa traduction clinique est faite de fréquents épisodes de douleur d'allure biliaire, parfois associés à un tableau biologique de migration lithiasique, voire même de pancréatite et qui récidivent après cholécystectomie . (Lammert, et al.2016)

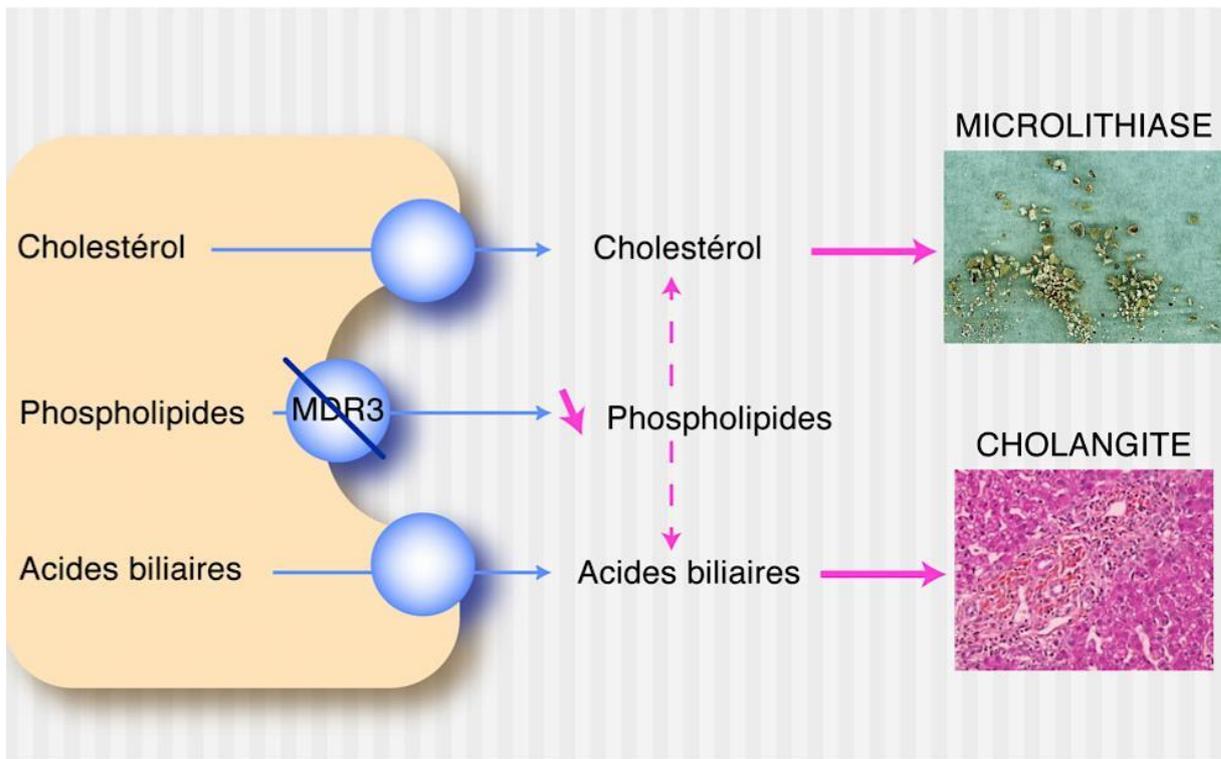


Figure 10: Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis (LPAC) (Zanditenas, 2023).

Différences entre la lithiase banale et le syndrome LPAC		
	Lithiase "banale"	lithiase LPAC
Physiopathologie	Excès de cholestérol dans la bile	Défaut de solubilisation du cholestérol
ATCD	Familliaux : lithiase biliaire	Familliaux : lithiase biliaire < 30 ans Personnels : cholestase gravidique
Terrain	> 50 ans Obésité DNID, sédentarité,	< 30 ans Absence d'obésité Pas d'autre facteur de risque de lithiase
Clinique	Cholique hépatique Cholécystite	Migration lithiasique Récidive après cholécystectomie
Génétique	mutation ABCB4 = 0%	Mutation ABCB4 48-50 %
Imagerie	Macrolithiase vésiculaire	Foyers hyperéchogènes intrahépatiques
Traitement	Cholécystectomie : inuquement si symptômes ou complication.	Cholécystectomie : uniquement si cholécystite dans tous les cas : AUDC à vie (8 - 12 mg/kg)

Figure11: Différences entre la lithiase et le syndrome LPAC (Zanditenas, 2023)

II.6. Manifestations cliniques

La L peut se révéler dans 3 situations cliniques différentes : la lithiase asymptomatique de découverte fortuite, la lithiase symptomatique et la lithiase compliquée

II.6.1. La lithiase asymptomatique

(80 % des cas), ce qui ne l'empêche pas d'être associée à des symptômes digestifs qui ne lui sont pas rapportables : dyspepsie, RGO, ballonnement et flatulence... Ces derniers sont souvent à l'origine de la prescription de l'examen morphologique ayant mis en évidence la lithiase mais leur prévalence y est identique à celle observée dans la population générale ; ces symptômes ne sont donc pas spécifiques. (Zanditenas, 2023).

II.6.2. La lithiase symptomatique

Des manifestations cliniques assez stéréotypées mais qui ne mettent pas en jeu le pronostic vital : il s'agit de la colique hépatique et du syndrome de migration lithiasique. (Zanditenas, 2023).

II.6.3. La lithiase compliquée

La distinction entre une lithiase biliaire symptomatique ou compliquée est simple. Par habitude, la lithiase symptomatique correspond à la colique hépatique, la lithiase compliquée correspond quand elle a une complication soit infectieuse, obstructive ou pancréatique

:cholécystite aiguë, angiocholite, LVBP, pancréatite aiguë, péritonite biliaire, cancer de la VB(Poupon et al 2002).

Tableau 02: Traduction Clinique de lithiase biliaire

	Description	Exemples
Asymptomatique	Rien; vraiment rien !	Découverte fortuite
Symptomatique	Crise douloureuses « on-off »	Colique hépatique Migration lithiasique
Complicquée	Douleur durable hospitali	Cholécystite Angiocholite Pancréatite

II.7. Complications de la lithiase vésiculaire

Les principales complications de la LB sont la cholécystite, l'angiocholite et la pancréatite.

II.7.1. La cholécystite

Est la plus fréquente des complications biliaires et survient chez 10 % des patients ayant présenté au moins 1 colique hépatique. Elle correspond à une inflammation suraiguë de la VB et fait suite à une obstruction prolongée (plus de 5 heures) du canal cystique. Cette obstruction devient alors permanente du fait du simple œdème inflammatoire de celui-ci. Le principal symptôme, outre la douleur biliaire devenue permanente, est le signe de MURPHY qui est une défense localisée à la région vésiculaire responsable d'une inhibition respiratoire brutale à la palpation de l'hypochondre droit (avec la main ou la sonde d'échographie). On retrouve également les nausées, les vomissements et une fièvre inconstante. (Bouzid, 2019)

II.7.2. Pancréatite aiguë biliaire

La LB est responsable d'environ 40 % des PA. Les facteurs de risque sont les mêmes que ceux de la lithiase biliaire(LÉvy, 2015).

Selon Sarles et Mercadier (1960), la pancréatite aiguë réalise dans sa forme classique un syndrome abdominal grave provoqué par l'œdème ou la nécrose hémorragique du pancréas. Parmi les facteurs étiologiques on trouve la lithiase biliaire, elle est plus fréquente chez la femme (75%) que chez l'homme 40 à 50 %. Il s'agit souvent d'une lithiase vésiculaire mais dans 10 à 15% des cas il existe des calculs cholédociens. L'obstruction du canal pancréatique lors de migration du calcul à travers le sphincter d'Oddi aboutit à une hyperpression d'amont et déclenche l'activation intra-acinaire des enzymes pancréatiques. Le calcul responsable du déclenchement de la pancréatite passe spontanément la papille dans 72 heures, dans 70 % des cas, et est éliminé dans les selles (Belkouche et al., 2011).

II.7.3. L'angiocholite

Est une infection bactérienne de la VBP et des VBIH (Payen et al., 2011). L'angiocholite est due à une lithiase de la voie biliaire principale. Il s'agit d'une inflammation aiguë des parois, les lésions de cholangite correspondent à une inflammation chronique. Si l'atteinte, en cas de cholangite, est initialement pariétale, les sténoses des voies biliaires liées à l'épaississement inflammatoire chronique peuvent dans un deuxième temps entraîner une infection des voies biliaires et une véritable angiocholite. Les germes les plus fréquemment rencontrés en cas d'angiocholite aiguë sont des *bacilles Gram négatif* d'origine intestinale. D'un point de vue physiopathologique, l'infection fait généralement suite à une stase par obstacle à l'écoulement de la bile (Gallix et al., 2006).

Complication de la lithiase biliaire			
Complication	Cholecystite	Angiocholite	Pancréatite
Localisation inflammatoire	vésicule biliaire	voies biliaires intrahépatiques	glande pancréatique
Douleur spécifique	HCD	Douleur de l'aire hépatique	Douleur épigastrique transfixiante
Signes accompagnateurs	Signe de Murphy	Ictère	Péritonisme
Biologie	- Bilan hépatique normale - Lipase normale - Syndrome inflammatoire	- Ictère, cytolyse et cholestase - Lipase normale - Syndrome inflammatoire	- Cytolyse > 3N ; Diminution de 50% / 24h - Lipase > 3N - CRP d'élévation secondaire
Imagerie	Vésicule biliaire distendue à paroi épaissie	VBP et VBIH dilatées	Inflammation +/- nécrose de glande pancréatique
	VBP et VBIH normales	Vésicule biliaire absente ou à paroi épaissie	VBP, VBIH et vésicule normale

Figure12: Complications de la lithiase vésiculaire (Zanditenas, 2023).

II.7.4. Cancer de la vésicule biliaire

Selon Andren-Sandberg (2012), le cancer de la VB est décrit pour la première fois par Maxmillan de Stol en 1777.

Le cancer de la VB se place au 5ème rang des cancers digestifs. En absence de signes cliniques spécifiques, les cancers de la vésicule biliaire sont découverts souvent de manière fortuite au décours d'une cholécystectomie ou après l'examen anatomopathologique (Chiche et Metairie, 2001).

D'après Castaing et Veilhan (2006), le cancer de la vésicule biliaire peut siéger au niveau de fond, du corps, du collet ou du canal cystique. La propagation de ces cancers est facilitée par les caractéristiques anatomiques et histologiques de la vésicule biliaire .

L'inflammation chronique de la vésicule peut être à l'origine de la formation d'un diverticule à la jonction collet-canal cystique, le diverticule de Hartmann. (Reid et al, 2007) avancent que le cancer de la vésicule biliaire peut prendre divers aspects, se présentant sous forme de :

- Petites végétations, sessiles ou pédiculées faisant saillie dans la lumière vésiculaire.
- Des zones infiltrées localisées entraînant un épaississement anormal de la paroi vésiculaire en regard.
- Une masse blanchâtre distendant la vésicule qui devient bosselée, à paroi épaissie et indurée avec parfois présences de calculs réalisant le classique calculo-cancer.

II.8. Causes

II.8.1. facteurs individuels

❖ Lithiase cholesterolique

La distribution de la lithiase cholesterolique est influencée par un certain Nombre de facteurs d'ordre individuels ou lies a l'environnement.

Age : la fréquence de la lithiase cholesterolique augmente progressivement avec l'âgechez les deux sexes. Le pic de fréquence se situe entre 40 et 60 ans.

Cette affection est rare avant 10ans(Capron, 1990).

Sexe : la lithiase biliaire est 4 fois plus fréquente chez la femme que chezL'homme.Cette quadruple fréquence de la lithiase biliaire chez la femme S'explique par le rôledes hormones sexuelles féminines(ElI, 1992).

Multiparité : la grossesse favorise les calculs vésiculaires. En effet la saturation Dela bile en cholestérol augmente en fin de grossesse et la progesterone ralentit la motricité et l'évacuation vésiculaire.

Prédisposition génétique : il existe une bonne corrélation entre la saturation de la bile en cholestérol dans une population donnée et la prévalence de la lithiase biliaire.

Les récentes études épidémiologiques montrent que la lithiase biliaire est réputéefréquente dans certains groupes ethniques tels que les tribus indiennes et les blancs des Etats-Unis d'Amérique et dans certaines contrées du monde comme : la Suède, le Chili, la Scandinavie. Son incidence est par contre faible chez les Esquimaux du Canada, en Afrique noire et en Asie du sud-est(Rapin, 1986).

Origine ethnique : La notion de lithiase biliaire familiale existe. En outre, les enfants de lithiasiques Sont deux fois plus atteints que ceux de témoins(Boualiten, 2019).

La lithiase pigmentaire

- **Calculs noirs :**

- **Age** : le pic de fréquence se situe aux environs de 80 ans.
- Cirrhose
- Maladies hémolytiques : elles sont reconnues comme facteurs favorisant de la lithiase pigmentaire. Il s'agit principalement de :
 - La drépanocytose,
 - Les thalassémies,
 - Le déficit en G-6-PD (Glucose-6-phosphate Déshydrogénase),
 - Infections responsables de septicémies avec hémolyse (Buffet et Pelletier, 1994).

- **Calculs bruns :**

Les facteurs suivants sont impliqués dans leur genèse :

- La sténose des voies biliaires,
- Les anastomoses bilio-digestives,
- Le diverticule duodéal,
- Les maladies congénitales des voies biliaires (maladie de Caroli par Exemple) (Gentilini et Duflo, 1986).

II.8.2. Facteurs environnementaux:

Obésité: l'obésité est un facteur de risque incontestable de la lithiase biliaire

- La prévalence de la lithiase biliaire est multipliée par deux chez les personnes Obeses.
- Cela s'explique par une augmentation de la sécrétion biliaire du Cholestérol.

Sédentarité : elle favoriserait l'hypercholestérolémie.

Alimentation : les facteurs alimentaires qui concourent a la genèse de la lithiase biliaire sont :

- Le régime hypercalorique, l'excès de cholestérol et de sucres raffinés, l'insuffisance d'apport en fibres végétales, la viande et les légumes secs comme le haricot, les pois de terre.
- La lithiase biliaire est une affection de riche, de «gros mangeurs».

Maladies associées: la lithiase cholesterolique est liée a certaines pathologies Telles que:

- Hernie hiatale,
- Diverticulose colique,
- Maladie de cohn (iléite terminale ou régionale),
- Diabète,
- Mucoviscidose,
- Polyarthrite rhumatoïde,
- Maladies de gilbert (ictère discret physiologique lie a une insuffisance physiologique de conjugaison de la bile au niveau du foie),
- Maladie coronarienne,
- Cirrhose.

Médicaments: Certains médicaments augmentent la prévalence de la lithiase biliaire. Il s'agit notamment:

- Des hypocholesérolémiantes,
- Des œstrogènes,
- Des contraceptifs oraux,
- Des hyperlipoprotéinémiantes.

Chirurgie: Certaines interventions chirurgicales augmentent le risque de Lithiase biliaire. Il s'agit de :

- La vagotomie tronculaire,
- Les résections iléales,
- Le court circuit jejuno-iléal pour obésité (Bouزيد, 2019).

II.9. Diagnostic et examens complémentaires :

Des antécédents de douleurs abdominales récurrentes et un ictère avec des selles pâles et des urines foncées, qui disparaissent par la suite, peuvent suggérer une maladie sous-jacente.

Pour confirmer le diagnostic, il faut pratiquer les examens suivants :

Une NFS : neutrophilie s'il y a une cholécystite aiguë. La colique hépatique peut évoluer seule sans surinfection.

La biologie : les tests de fonction hépatique montrent des signes de cholestase (c'est-à-dire augmentation de la bilirubine et des phosphatases alcalines). L'amylase doit être vérifiée pour exclure une pancréatite aiguë, bien qu'elle puisse être légèrement augmentée dans la colique biliaire ou une cholécystite.

Une radiographie abdominale standard n'est pas faite en routine, car seulement 10 % des calculs biliaires sont radio-opaques.

L'échographie est sensible pour la détection des calculs biliaires, même s'ils ne sont pas nécessairement la cause des symptômes cliniques. Des signes supplémentaires comme l'épaississement de la paroi de la vésicule biliaire, la sensibilité pendant la visualisation de la vésicule biliaire ou de la boue dans la vésicule biliaire confortent le diagnostic.

Une scintigraphie isotopique à l'HIDA montre le fonctionnement de la VB et indique tous les obstacles dans le conduit cystique ou le conduit cholédoque, par le retard de l'excrétion de la bile.

Une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique peut montrer un obstacle dans le conduit cholédoque. Elle est utilisée lorsque le traitement est nécessaire (par exemple cholécystectomie, pose d'un stent).

L'échographie endoluminale ou une cholangiographie par résonance magnétique sont des tests diagnostiques à utiliser de préférence à la CPRE pour examiner la voie biliaire sans courir le risque de pancréatite. Elles sont utiles pour visualiser les zones qui ne peuvent pas être perçues par l'échographie transabdominale (LÉvy, 2015).

II.10. Traitement

Bien qu'un traitement quotidien et prolongé par AUDC soit connu pour limiter la lithogénèse cholestérolique, et même parfois de faire disparaître les calculs déjà formés, son indication en traitement préventif ou curatif n'est pas recommandée, hormis dans quelques rares situations. Le traitement de la lithiase biliaire est principalement chirurgical et/ ou endoscopique (Zanditenas, 2023).

III. Stress oxydatifs

Depuis quelques années, le monde des sciences biologiques et médicales est envahi par un nouveau concept, celui du « stress oxydant », c'est-à-dire d'une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive des radicaux oxygénés toxiques, situation que les chercheurs impliquent dans la plupart des maladies humaines (Favier, 2003).

III.1. Définition

Le stress oxydant est généralement décrit comme un déséquilibre entre la capacité antioxydante et le niveau des espèces réactives à l'oxygène (ERO) en faveur de ces derniers entraînant ainsi l'accumulation du produit de l'oxydation. Ce déséquilibre induit une altération des systèmes de signalisation cellulaire et des autres fonctions (Azzi, 2007). L'appellation « espèces réactives à l'oxygène » n'est pas restrictive, elle inclut les radicaux libres de l'oxygène proprement dit radical superoxyde (O_2^-), radical hydroxyle (OH), monoxyde d'azote (NO), mais aussi certains dérivés oxygénés réactifs non radicalaires dont la toxicité est importante tel que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et les peroxy-nitrites ($OONO^-$) (Roberts et al., 2010). ces espèces sont impliquées dans la régulation des activités cellulaires, signalisation et différenciation cellulaire, activation des voies métaboliques et système immunitaire (Manea et al., 2010).

III.2. Les dérives réactives de l'oxygène

Un radical libre est une espèce chimique possédant un électron célibataire qui lui confère une réactivité vis-à-vis d'autres molécules. Celle-ci est variable selon la nature du radical. En biologie, les radicaux libres sont formés le plus souvent par gain d'électron à partir de l' O_2 . Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) regroupent l'ensemble des dérivés radicalaires de l'oxygène (O° , OH° , NO° , ROO°), mais également les composés non radicalaires ($ROOH$, H_2O_2 , $1O_2$) (Milane, 2004).

III.2.1. L'origine des radicaux libres

La production des ERO dans les cellules humaines est essentiellement d'origine enzymatique (Beaudeau, 2006) et résulte de plusieurs mécanismes :

III.2.2. Chaîne respiratoire mitochondriale

La mitochondrie représente le site majeur de production cellulaire d'ERO, dans les cellules non phagocytaires 80 % de l'anion superoxyde proviennent du fonctionnement de la chaîne respiratoire (Carrière et al., 2006). En effet une proportion significative de l'oxygène (2 à 3 %) échappe à la réduction complète en H_2O et subit une réduction mono- électronique au

niveau des complexes I et III de la chaîne respiratoire (voir figure 4) pour donner naissance à l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot -}$), qui est le précurseur des ERO (Gardès - Albert et al, 2003).

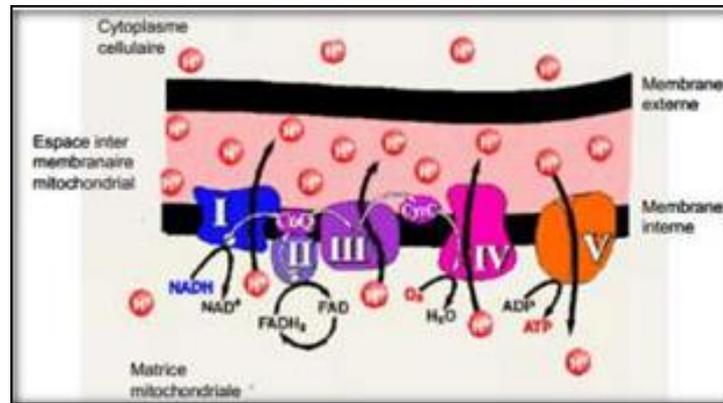


Figure13 .Respiration mitochondriale (Andreyev et al., 2005).

III.3. Conséquences du stress oxydant

III.3.1. Au niveau moléculaire

La production excessive des radicaux libres provoque des lésions directes des molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides) (Favier, 2003).

III.3.2. Les conséquences à long termes

Une production excessive chronique de radicaux libres accélère le vieillissement de l'organisme et favorise la survenue ou l'aggravation de nombreuses pathologies, surtout de type inflammatoire ou dégénératif. Voici une liste non exhaustive de maladies où le stress oxydatif joue un rôle indéniable : cancers, diabète, maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer), maladies de peau (vitiligo, psoriasis), maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn), maladies rhumatismales (arthrite rhumatoïde), maladies de l'œil (cataracte), maladies respiratoires (asthme), maladie cardio-vasculaires (athérosclérose). À ce jour, on relie plus d'une centaine de maladies à l'action néfaste des radicaux libres. Plus on avance en âge, plus les dommages causés par les radicaux libres deviennent apparents, évidents. Rides, taches brunes sur la peau, perte de mémoire, perte de vitalité, essoufflement rapide, raideurs articulaires, fibroses, scléroses, autant de manifestations de l'activité de plus en plus destructrice des radicaux libres (Le bail, 2009).

III.4. Antioxydant

III.4.1. Définition

Les antioxydants sont des substances qui peuvent protéger les cellules contre les dommages causés par des molécules appelées radicaux libres. Les antioxydants interagissent avec les radicaux libres et les stabilisent et peuvent prévenir certains des dommages que les

radicaux libres pourraient autrement causer des maladies (Elmasry et al.,2015). Les molécules antioxydantes sont en fait des molécules nucléophiles et réductrices capables de réagir avec les oxydants, qui sont généralement électrophiles, leur donnant un ou deux électrons (Espinosa-Diez et al., 2015).

III.4.2.Classification

Il existe deux types d' antioxydants, enzymatiques et non enzymatiques. Le principal antioxydant les enzymes directement impliquées dans la neutralisation des ROS et RNS sont la superoxydedismutase (SOD),catalase (CAT), glutathion peroxydase (GPx) et glutathion réductase (GRx) (Pham-Huy et al.,2008). Les antioxydants non enzymatiques sont également divisés en antioxydants métaboliques et nutrimentantioxydants. Les antioxydants métaboliques, appartenant aux antioxydants endogènes, sont produits par métabolisme dans le corps, tandis que les antioxydants nutritifs, appartenant aux antioxydants exogènes, sont composés qui ne peuvent pas être produits dans le corps et doivent être apportés par les aliments ou suppléments (Gupta et al., 2014) Ce sont principalement des composés polyphénoliques, qui inhibent la réaction des radicaux libres en stabilisant radicaux libres. Ils sont classés en minéraux (sélénium, cuivre, fer, zinc et manganèse), vitamines (A, E et C) et phytochimiques (flavonoïdes, tanins, terpénoïdes, catéchine, caretonpids etc.) (Qazi& Molvi, 2018).

III.5. La relation entre le stress oxydatif et la pathologie des lithiase biliaires

III.5.1.Définition

La vitamine E, aussi nommée tocophérol, est une vitamine liposoluble essentielle au bon fonctionnement de l'organisme. Anti-oxydante, elle permet également de protéger les systèmes cardiovasculaire et nerveux et défavoriser la fertilité. On la trouve majoritairement dans les huiles végétales (Desaulniers et Dubost, 2003)..

III.5.2.Le rôle de la vitamine E

La vitamine E* contribue à la protection des cellules contre le stress oxydatif (ou oxydant) c'est-à-dire contre l'agression des cellules par des particules appelées 'dérivés réactifs de l'oxygène' qui sont produits en permanence par l'organisme. La vitamine E a une action anti-oxydante, ce qui signifie qu'elle neutralise ces particules et limite ainsi le stress oxydatif qui favoriserait le vieillissement et serait impliqué dans de nombreuses maladies comme les maladies cardio-vasculaires et le cancer(Anses, 2016).

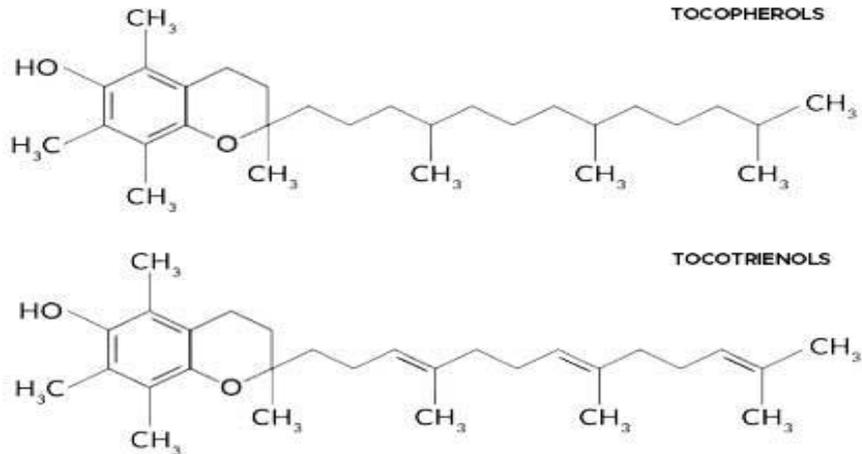


Figure14 : Formule chimique de la vitamine E (Anses,. 2021.)

III.5.3.La vitamine E et calculs biliaires

Le stress oxydant apparait lorsque l'organisme est soumis à tellement d'attaques par des radicaux libres Un radical libre est un atome ou une molécule qui possède un électron célibataire parce qu'il ... que ses défenses antioxydantes sont submergées. Le corps subit donc un stress oxydant lorsqu'il y a un déséquilibre entre la production des radicaux libres et le système de défense antioxydant (Waniek et al, 2018).

III.5.4.Le rôle du stress oxydatif dans L'émergence des calculs biliaires

La vitamine E est une vitamine liposoluble qui comprend quatre tocophérols et quatre tocotriénols avec d'importantes fonctions antioxydantes. Elle pourrait donc avoir une incidence sur le risque de développer des calculs biliaires. Quelques petites études ont effectivement montré que les niveaux de vitamine E ainsi que le rapport Alpha-tocophérol (Waniek et al, 2018)..

Deuxième partie
Partie expérimentale

I. Matériels et méthodes

I.1. Patients et réactifs

I.1.1. Période d'étude

La durée de notre étude est de 4Mois, (de Décembre 2022 à Mars 2023) au service de médecine et laboratoire d'analyses médicales de clinique IBN HYAN et clinique REMAL (EL-Oued) et à la Faculté des Sciences Naturelles et de la Vie de l'Université d'EchahidHamma Lakhdar El-Oued.

I.1.2. Étude épidémiologique et facteurs de risque

Les rapports de la cholécystectomie de 800 patients de clinique EBN HAYAN et clinique RIMAL à EL-Oued ont été recueillis et des informations telles que l'âge des patients, le sexe, , la région des patients ont été notées. Les données ont été compilées pour obtenir la distribution en pourcentage et des graphiques ont été dessinés pour les données individuelles.

Un questionnaire standard a été utilisé pour obtenir les informations de base qui contribuent à notre étude, avec des entretiens en face à face par nos soins. Ce questionnaire a demandé à 100 volontaires divisés en 50 groupes sains en tant que contrôle et 50 patients cholécystectomie et utilisé pour l'évaluation de certains facteurs de risque de la maladie.

I.1.3. Étude biologique

Pour l'étude biologique, cette étude a été menée sur 20 volontaires dont l'âge variait de 28 à 80 ans. Ils ont été divisés en deux groupes; Un groupe de 10 femmes en bonne santé âgées de $45,70 \pm 4,61$ ans et 10 femmes de cholécystectomie âgées de $47,90 \pm 4,61$ ans.

❖ Critères d'inclusion

- ✓ Volontaire pour vivre dans la région de EL-Oued .
- ✓ Le groupe témoin est en bonne santé et ne présente aucune maladie.
- ✓ Les patients souffrent d'une maladie biliaire comme LV.

❖ Critère d'exclusion

- ✓ Les femmes ne souffrent pas d'autres maladies aiguës ou chroniques.

I.1.4. Réactifs

Acide éthylène diamine tétraacétique (EDTA), peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), Acide chlorhydrique (HCl), Acide thiobarbiturique (TBA), Acide trichloroacétique (TCA), (NaCl), hydroxytoluènebutylé (BHT) , Tampon phosphate (KH₂PO₄, K₂HPO₄), , méthionine, Chlorure de fer³ (FeCl₃) , Ferrecianure de potassiumFK.

I.2. Méthodes

I.2.1. Collecte de données et échantillonnages

I.2.1.1 Données statistique

Nous avons utilisé un questionnaire comprenant des données sociales et cliniques pour chaque volontaire, après cela recueillant les facteurs de risque et de protection associés à LV.

I.2.1.2. Echantillons biologiques

Quant à la prise de sang pour les deux groupes, elle se fait à jeun le matin. Elle est réalisée dans la veine à la pointe du coude. Les échantillons de sang sont prélevés dans deux tubes. Des tubes secs sont centrifugés à 3000 tours/min pendant 10 min, puis du sérum est obtenu pour réaliser le dosage de paramètre biochimique : Glycémie, bilan rénal (urée-créatinine) bilan hépatique (Bilirubine totale-bilirubine directe-phosphatase alcaline- Gamma GT-TGO-TGP) bilan lipidique (cholestérol-triglicéride-HDL-LDL) et de stress oxydatif (MDA, CAT, FRAP,), et tube d'anticoagulant (EDTA) bien mélangé puis dosé paramètres hématologiques (FNS)

I.2.2. Méthode d'analyse hémato-biochimiques

L'analyse hématologique (FNS) est effectuée par l'analyseur automatique d'hématologie concernant les paramètres biochimique Glucose, triglycérides, HDL, LDL, cholestérol, bilirubine totale, bilirubine direct, TGO ,TGP,GGT, phosphatase alcaline , urée , créatinine, Ont été déterminés par analyse automatique (BioSystems BA200) en utilisant des kits commerciaux de BioSystems, (BioSystems ref:glucose-11504, triglyceride-11528, HDL-23557, cholesterol- 23505 , la bilirubine totale-11510, bilirubine direct -11511, urée-12516, créatinine-23502.et le marqueur enzymatique ont également été mesurés à l'aide de kits commerciaux (BioSystems, réf : phosphatase alcaline-12514, TGO -25331, TGP -23533, GGT-23520).

I.2.5.3. Dosage du malondialdéhyde

Le MDA a été mesuré selon la méthode décrite par (Yagi, 1976). De l'acide thiobarbiturique à 0,67 % (p/v) a été ajouté à des aliquotes de l'échantillon préalablement précipité avec de l'acide trichloroacétique à 10 % (p/v). Ensuite, le mélange a été centrifugé et le surnageant a été chauffé (100°C) pendant 15 min dans un bain d'eau bouillante. Refroidir ensuite dans un bain d'eau froide pendant 30 minutes en laissant les tubes ouverts pour permettre l'évacuation des gaz formés lors de la réaction et l'absorbance a été mesurée à 532 nm à l'aide d'un spectrophotomètre. La concentration de TBARS a été déterminée en utilisant le coefficient d'extinction moléculaire du MDA ($a=1,53105 \text{ M}^{-1}\cdot\text{Cm}$

I.2.5.4. Détermination de l'activité de catalase

L'activité catalase consiste à mesurer la disparition induite par la catalase de H₂O₂ contenu dans l'échantillon en mesurant l'absorbance de H₂O₂ à 560 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV/visible. Brièvement dans des tubes à essai, mélanger 1 ml de tampon phosphate (0,1 M, pH 7,2), 0,975 ml de H₂O₂ fraîchement préparé (0,091 M) et 0,025 ml de la source d'enzyme (sérum). Absorption lue à 560 nm toutes les minutes pendant 2 minutes.

Etude épidémiologique, facteurs de

I.2.5.5. Dosage de la puissance antioxydante réductrice ferrique (FRAP)

❖ Principe

Les antioxydants sont déterminés par colorimétrie. Le complexe ferrique-tripyridyltriazine est réduit en la forme ferreux-tripyridyltriazine en présence d'antioxydants ; le complexe perd sa couleur jaune pour un bleu foncé. Cette coloration mesurée à 595 nm est proportionnelle à la concentration en antioxydants présents dans les échantillons. La méthode est standardisée par rapport au Trolox (Oyaizu, M. 1986).

• Modeopérateur

Prélever 500µl de sérum.

Ajouter 1.25ml de la solution tampon (0.2 M, PH=6.6).

Incubation 20 min dans Ban Marie à une température de 50°C.

Ajouter 1.25ml de la solution aqueuse TCA (10%) pour stopper la réaction .

Centrifugation à 3000 t/min pendant 5 minutes.

1.25ml de surnageant sont ensuite mélangés avec 1.25 ml l'eau distillée et 250µl FeCl₃ (0.1%).

La lecture à 700 nm contre un blanc.

I.3. Analyses statistiques

L'analyse statistique est effectuée par le logiciel SPSSV20.0, les comparaisons de résultats ont été effectuées à l'aide du test T de Student pour comparer les moyennes entre les groupes, l'analyse de corrélation a été effectuée à l'aide du test de corrélation de Pearson et l'analyse de régression a été utilisée pour d'autres analyses et données statistiques $P < 0,05$.

II. Resultats

II.1. Étude épidémiologique des patients souffrants de la maladie de la bile

Dans cette étude, le nombre du malade souffrant d'un LV hospitalisés était d'environ 800 patients enregistrés dans les cliniques privé à ELOUED .

II.1.1. Répartition des patients selon sexe

Dans cette étude, il a été constaté que les hommes représentaient 19% de la population de la cholécystectomie et que les femmes représentaient 81%. Dans cette étude, les maladies de la bile affectent le plus souvent les femmes par rapport aux hommes (figure 15) .

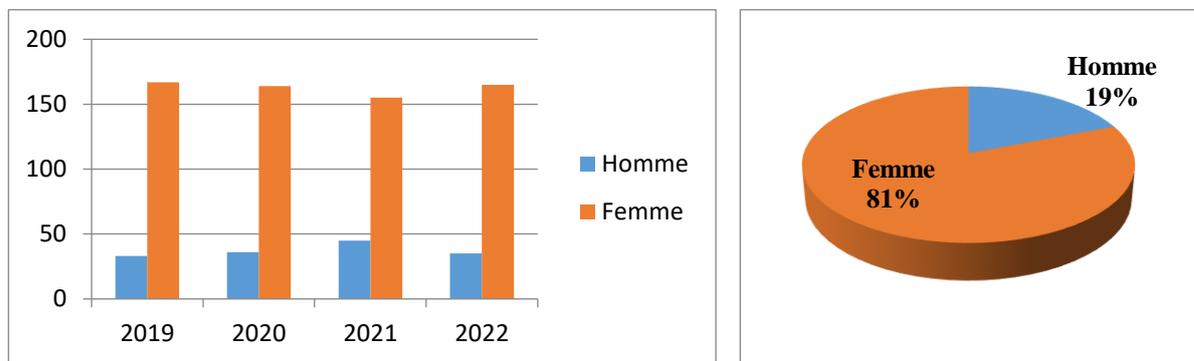


Figure15:Répartition des patients selon le sexe.

II.1.2.Répartition des patients selon la tranche d'âge

Il a été constaté qu'il y avait peu de patients souffrants d'un LV (11%) dans les tranches d'âge de 0 à 30 ans. 40% des personnes entre 30 et 50 ans ont été effectuées par un LV dans la population d'EL-OUED , 33 % des personnes entre 50 et 70 ans, 16 % des personnes de plus de 70 ans. (Figure 16).

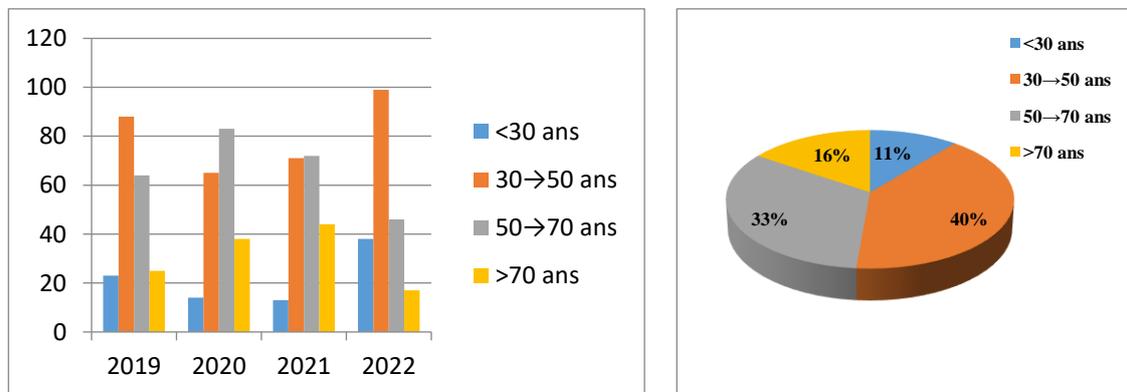


Figure16 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

II.1.3. Répartition des patients selon la région

A Clinique d'Ibn Hayan et Rimal d'El-Oued dans la Période de (2019-2022) la majorité des patients hospitalisés de LV sont d'El-oued centre (59%) , des patients suivant dans ces cliniques sont village représenté (41%) du total de cas.(figure17).

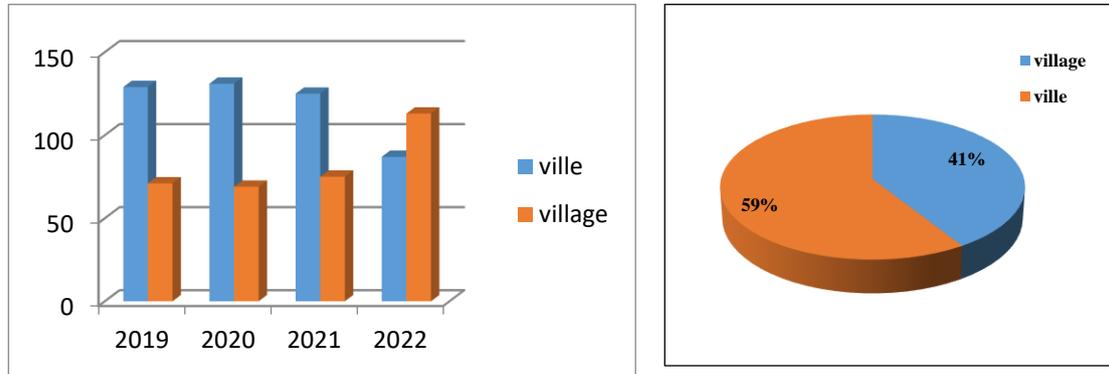


Figure17:Répartition des patients selon la région.

II.2. Facteurs de risque pour la LV

II.2.1. Description de la population étudiée

Les caractéristiques de la population étudiée sont présentées dans le tableau 02.les femmes volontaires pour cette étude de la région de EL-OUED. Notre étude a trouvé 100 participants répartis en 50 témoins et 50 patients victimes d'LV. Les données générales des caractéristiques socio-économiques comprennent l'âge, la taille , le poids corporel, l'indice de masse, travaille, le groupe sanguin, couleur de pierre et région . D'autre part, la couleur de pierre sont spécifique au groupe de patient .

Tableau 03: Description de la population étudiée

		Control	patients
Age(ans)		39.90± 1.95	49.46± 2.41
Taille (meter)		1.65± 0.01	1.60± 0.01
Poids (kg)		76.24 ± 1.83	73.12± 2.10
IMC(kg/m ²)		27.08 ± 0.82	28.78 ± 0.85
Travail	fonctionnement (%)	44	12
	Rester à la maison (%)	56	88
Groupe sanguin	A(%)	26	34
	B (%)	26	14
	AB (%)	4	2
	O (%)	44	50
Couleur de la	Blanche (%)		40

pierre	Noire (%)		60
Région	Ville (%)	64	22
	Village (%)	36	78

II.2.2. Etude des facteurs socio-économiques et cliniques

Les valeurs de l'odds ratio (OR) pour les facteurs socio-économiques (tableau 03) et les facteurs clinico-pathologiques (tableau 04) indiquent que le vomissement, le problème de famille, la douleur dans epaul, douleur abdominal, Consommation des élément Aigre, Consommation des élément sale, viande grillé et eau de robinet sont de facteur de risque significatifs de LV. (OR = 25,242 ; p = 0,000, OR =16,000 ;p=0,000,OR= 35,483;p=0,00,OR=79,947;p=0,000 etOR=4,125 ;p = 0,002 ; OR = 3,118 ; p = 0,004,OR = 3,765 ; p = 0,006, OR = 3,467 ; p = 0,002, OR = 9,333 ; p = 0,015)respectivement, en revanche le sport, activité et Eau filtrée sont des facteur de protection (OR = 0,479 ; p = 0,339, OR = 0,048 ; p = 0,289 et OR = 0,006 ; p = 0,010)

Tableau 04: Comparaison des facteurs cliniques des patients atteints de vésicule biliaire et du contrôle (N = 100)

	Control(%)		Patient(%)		P	OR	CI95%
	Positive	négative	Positive	négative			
Obésité A	18	32	21	29	0.341	1.287	0.575-2.881
Obésité B	18	32	19	31	0.500	1.090	0.484-2.455
Même maladies	0	50	30	20	0.000		2.417-5.069
Diabète	6	44	8	42	0.387	1.379	0.447-4.367
Hypertension	5	45	15	35	0.011	3.857	1.278-11.638
Douleur Abdominale	1	49	31	19	0.000	79.947	10.184-627.623
Douleur dans Epaule	1	49	21	29	0.000	35.483	4.532-277.832
Éthargie de la bile pendant la grossesse	3	47	19	31	0.000	9.602	2.619-35.210
Pilule contraceptif	6	44	10	40	0.207	1.833	0.611-5.502
Problèmes de famille	18	32	45	5	0.000	16.000	5.382-47.567
Vomissement	1	49	17	33	0.000	25.242	3.203-196.948

Tableau 05: Comparaison socio-économique des facteurs des patients atteints de vésicule biliaire et des témoins(N = 100).

	Control (%)		patient (%)		P	OR	CI 95%
	Positive	Negative	Positive	Negative			
Sport	4	46	2	48	0.339	0.479	0.084-2.743
Les épices	42	8	36	14	0.114	0.490	0.185-1.300
Graisses	23	27	29	21	0.158	1.621	0.735-3.573
Consommation des élément Aigre	8	42	22	28	0.002	4.125	1.611-10.559
Consommation des élément Chaud	20	30	34	16	0.004	3.188	1.403-7.241
Consommation des élément sale	7	43	19	31	0.006	3.765	1.410-10.051
Fastfood	16	34	15	35	0.500	0.911	0.390-2.126
Viandes	14	36	23	27	0.048	2.190	0.954-5.028
Oeuf	19	31	17	33	0.418	0.841	0.371-1.904
Viandes Grillé	16	34	31	19	0.002	3.467	1.521-7.905
Actif	41	9	9	41	0.000	0.048	0.017-0.134
Pesticides	4	46	7	43	0.262	1.872	0.512-6.848
Pression au travaille	11	39	18	32	0.093	1.994	0.824-4.827
Eau de robinet	1	49	8	42	0.015	9.333	1.121-77.704
Eau minérale	6	44	10	40	0.207	1.833	0.611-5.502
Eau filtré	43	7	32	18	0.010	0.289	0.108-0.776

II.2.3. Marqueurs biochimiques

Concernant les marqueurs biochimiques de figure 18 ,19 ,20 pour le groupe des femmes, notre résultat a démontré qu'une augmentation significative ($P < 0.019$) du taux de TG et une diminution significative du taux de BILD et BILT($P < 0,023$ et $P < 0,016$) respectivement chez les femmes ayant subi un LV par rapport aux témoins. Mais la glycémie ,urée,créatinine Bilirubine totale, ,bilirubinedirect,phosphatasealcalin,Gamma GT, TGO, TGP, cholestérol, triglicéride, HDL, LDL ne présentent aucune différences significatives ($P > 0,05$).

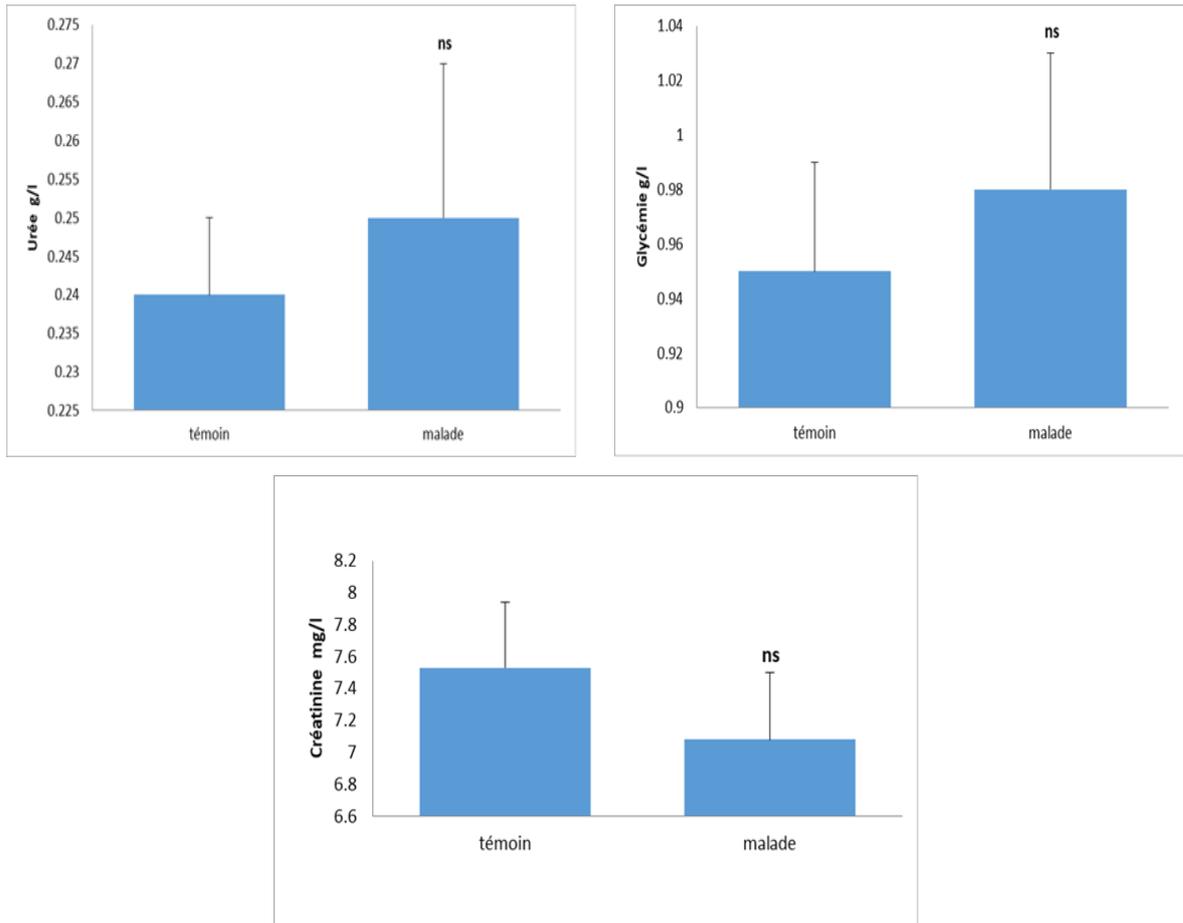


Figure18: Variation de la Glycémie et les paramètres Rénal chez les groupes patients et contrôles

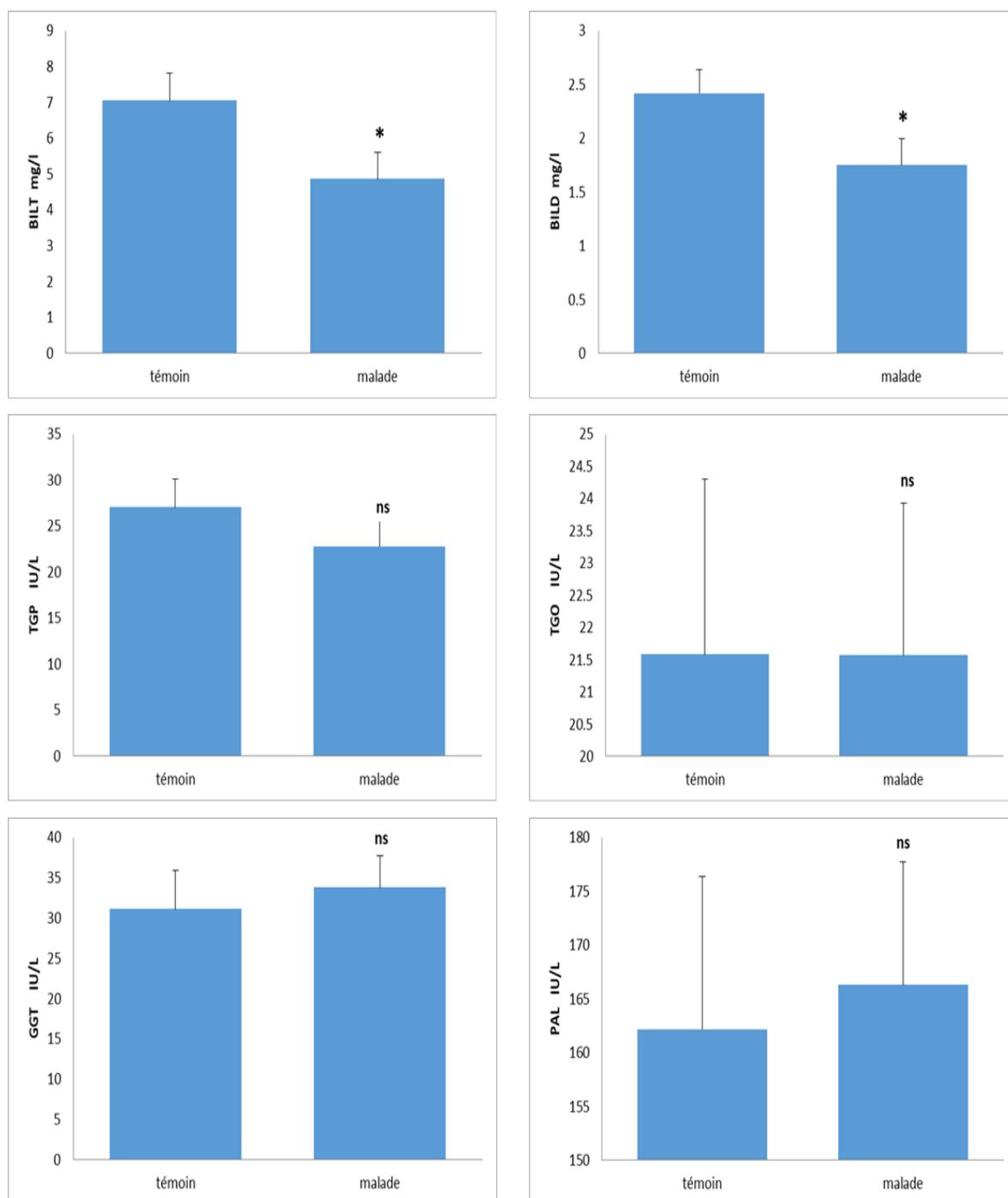


Figure19: Variation de Bilan hépatique chez les groupes patients et contrôles

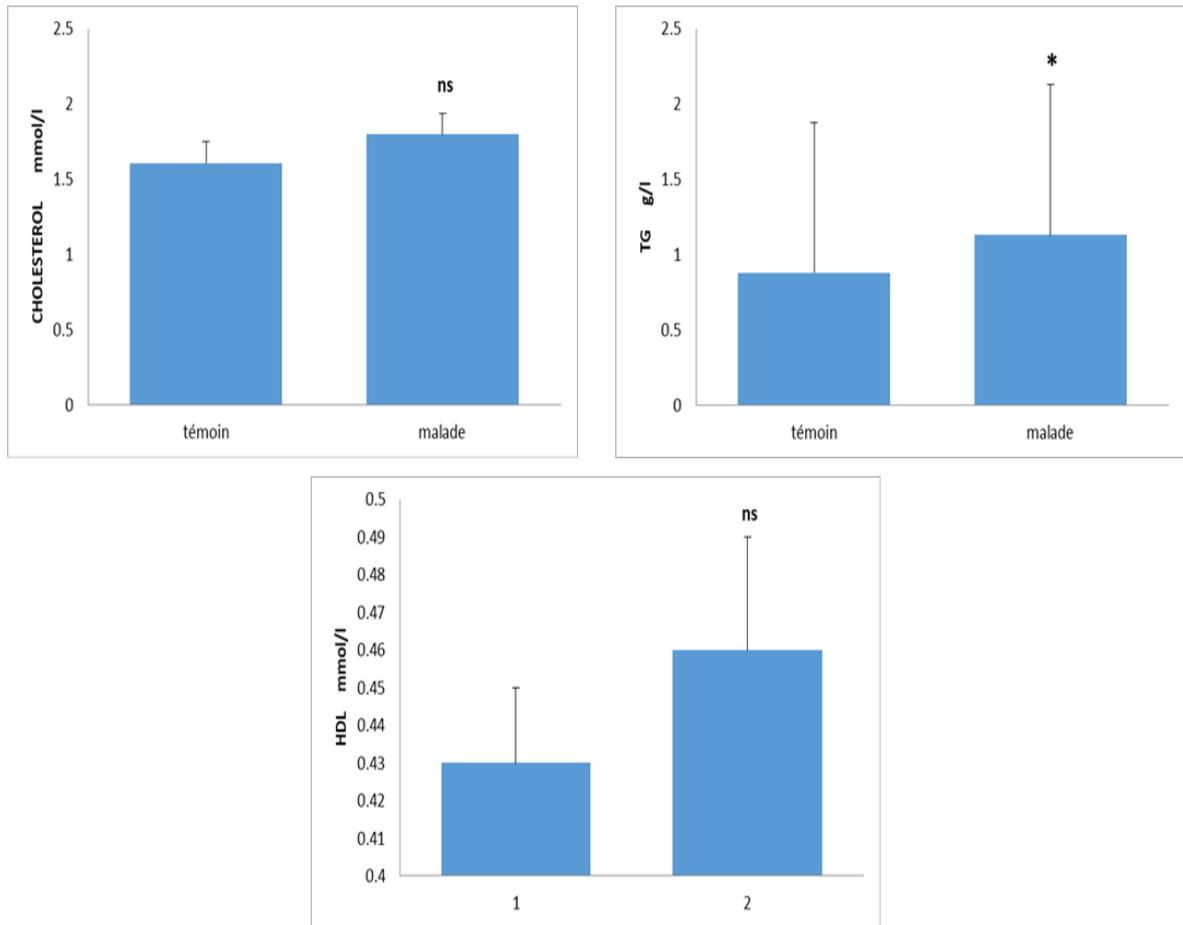


Figure20: Variation de Bilan lipidique chez les groupes patients et contrôles.

II.2.4. Etude des Paramètres de stress oxydatif

Les Résultats obtenu montre qu'une variation (augmentation) de façon significatif ($p < 0.05$) chez le groupe patient par rapport groupe témoin dans l'activité antioxydant totale (FRAP), par contre les résultats obtenus dans les tests du Catalase et MDA explique n'y a pas de changement significatif ($P > 0,05$) chez le groupe patient par rapport groupe témoin.

Tableau 06: Paramètres de stress oxydatif dans le sang du témoin et du patient souffrant d'un

LV

Paramètre	Groupes de femmes		
	Control	Patient	P
FRAP	90.67±0.44	92.87±0.77	0.036
CATALASE	0.016±0.00079	0.017±0.0012	0.308
MDA (nmol/mgHb)	7.36±0.30	8.14±0.53	0.158

II.2.5. Etude des paramètres prédictifs biochimiques de la complication de la maladie

Notre résultat a indiqué pour les femmes que les triglycérides étaient un prédicteur significatif ($P < 0,05$) avec un pourcentage élevé de Spécifique (80%) et valeur AUC (76%) et significatif. Sensibilité en pourcentage (60%). (Tableau 07-08 et Figure 21-22) Comme pour le reste des paramètres biochimiques et le stress oxydatif dans le sérum sanguin, qui n'était pas un indicateur significatif.

Tableau 07: Sensibilité et spécificité des marqueurs biochimiques

Variable(s) de résultat de test	Sensibilité %	Spécificité %	AUC%	P-value	CI _{95%}	
					Inférieur Bondir	Supérieur Bondir
GLY (g/l)	50	60	57	0.597	0.311	0.829
UREE (g/l)	50	50	53.5	0.791	0.274	0.796
CREAT (mg/l)	40	30	35	0.257	0.095	0.605
BILT (mg/l)	50	10	26	0.070	0.038	0.482
BILD (mg/l)	50	30	25.5	0.064	0.038	0.472
TGO (IU/L)	50	50	51	0.940	0.246	0.774
TGP (IU/L)	40	30	36	0.290	0.109	0.611
PAL (IU/L)	60	50	49	0.940	0.265	0.754
GGT (IU/L)	50	50	58	0.545	0.313	0.847
CHOL (mmol/l)	50	70	60.5	0.427	0.350	0.860
LDL (g/l)	40	50	49.5	0.970	0.230	0.760
HDL (mmol/l)	50	70	59.5	0.473	0.336	0.854
TG (g/l)	60	80	76	0.049	0.541	0.979

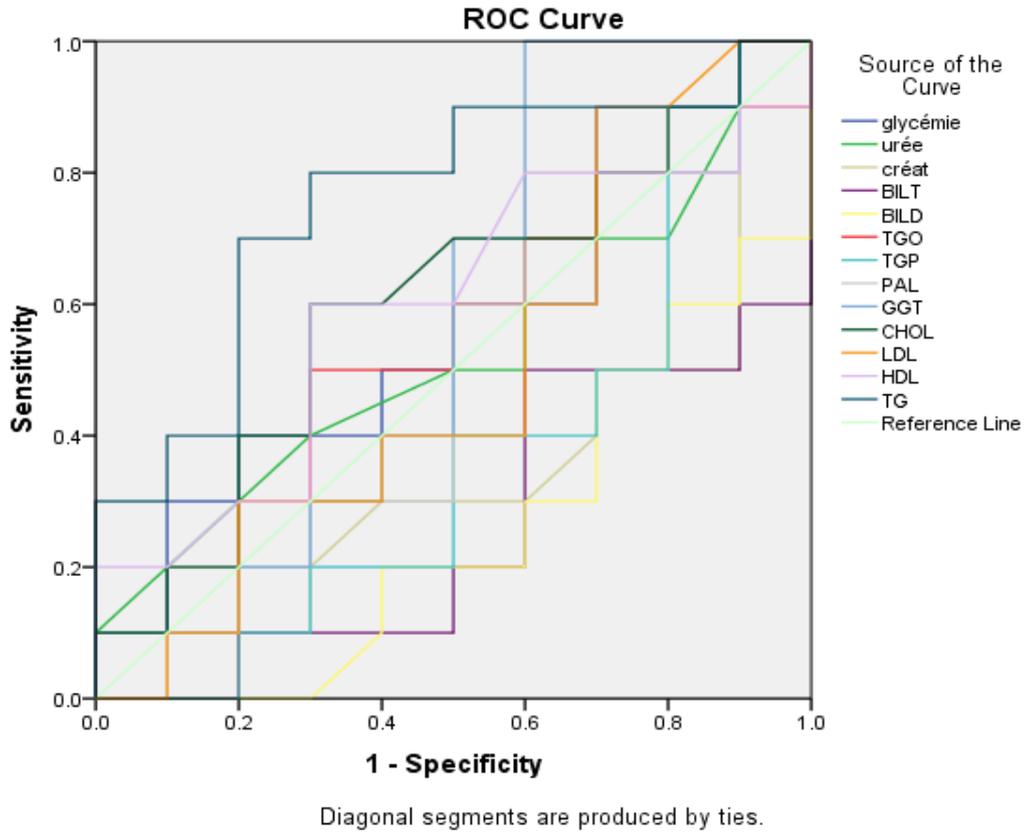
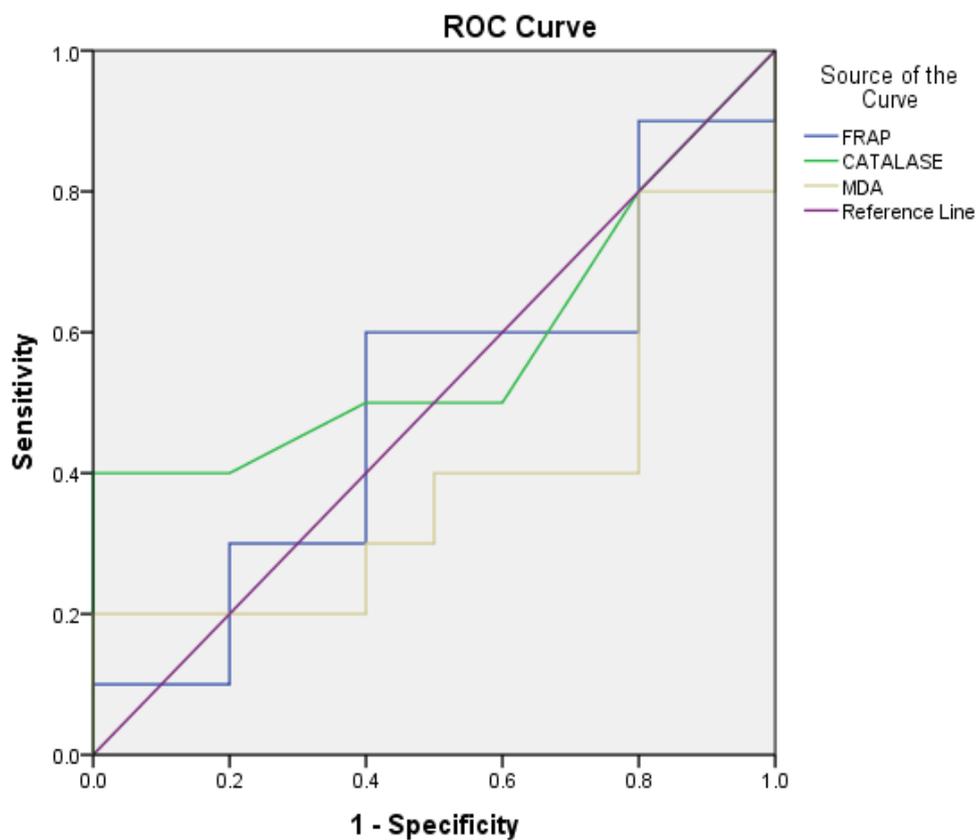


Figure21 : Courbe ROC des marqueurs biochimiques

II.2.6. Etude des paramètres prédictifs stress oxydatif de la complication de la maladie

Tableau 08: sensibilité et spécificité des marqueurs de stress oxydatif.

Variable(s)	Sensibilité %	Spécificité %	AUC%	P-value	CI95%	
					Inférieur Bondir	Supérieur Bondir
FRAP	20	80	50	1.00	0.236	0.764
CATALASE	50	60	58	0.545	0.313	0.847
MDA (nmol/mg Hb)	30	50	39	0.406	0.127	0.653



Diagonal segments are produced by ties.

Figure 22: Courbe ROC des marqueurs de stress oxydatif

III. DISCUSSION

III.1. Etude épidémiologique

Dans notre étude épidémiologique, nous avons constaté qu'un LV est le plus souvent affectant les femmes par rapport aux hommes. Les recherches menées jusqu'en 2007 dans wilaya de OUAREGLA montre que le sexe féminin présente une prévalence élevée par rapport au sexe masculin, le rapport femme / homme est de 7/1 respectivement (Fatiha , 2007). Cela peut s'exprimer par la différence qui existe au niveau physiologique plus spécifiquement des hormones responsables du développement de Caractères sexuels masculins et féminins. Ceci est confirmé par les travaux Sherwood (Creenberger et Mcpheed, 1975) qui a montré que le système neuroendocrinien joue un rôle important Dans le développement de la maladie chez les femmes plus que chez les hommes. Dans une étude récente publiée en 2011, il a été trouvé en Turquie, parmi 1 500 patients qui l'ont eu 69,9% des femmes ont participé à l'étude, tandis que les hommes ne représentaient que 30,1%. La prédominance féminine classique dans la lithiase biliaire apparaît évidente dans notre pays séquences cohérentes avec les résultats d'autres études épidémiologiques (Mazlum, 2011). Également ce cas pour un étude tunisienne, où la prévalence était de 5,4% parmi les femmes, et il était inférieur à 1% chez les hommes; Le sexe ratio était de 5,4 avec une différence significative (Safer, 2000).

Concernant la répartition les patients du LV selon la tranche d'âge, notre étude a montré que la majorité des patients du LV ont entre 30 et 50 ans. Qui est similaire avec d'autres études qui ont montré que les calculs biliaires sont rarement observés avant l'âge de 10 ans et moins de 5% Etudes épidémiologiques des Framingham aux Etats-Unis et de celles en Italie, Sur la prévalence de la lithiase, confirmer la prévalence et l'incidence des calculs biliaires. Elle augmente avec l'âge et indique que la majorité des diagnostics de lithiase biliaire sont posés entre 40 et 50 ans, Cependant, plusieurs études rapportent une prévalence générale de cette pathologie augmente avec l'âge, ce qui peut être dû à l'excrétion de cholestérol dans la bile. Il augmente progressivement avec l'âge (Benrahhal , 2018).

III.2. Etude des facteurs de risque de LV

Notre étude a indiqué qu'il était impossible de déterminer la fréquence de l'obésité en examinant des dossiers médicaux. Mais les informations des chirurgiens et du personnel paramédical du service de chirurgie abdominale nous ont permis de conclure que la plupart des patients sont obèses, et cela a été prouvé par d'autre étude que pour les personnes dont le poids réel dépasse 20 % du poids théorique, la prévalence de lithiase biliaire est le double de celle attendue, elle a été retrouvée chez 42,4 % des patients obèses (Daouda et Sanogo, 2011).

Dans notre étude, le résultat a montré que le diabète sucré et l'hypertension n'étaient pas significativement associés Le risque de calculs biliaires. Cette découverte contrel'étude qu'il a menée par(Benchekkour et Benzina , 2017). Ils considéraient Le diabète et l'HTA sont considérés comme des facteurs de risque les plus importants de la lithiase biliaire. Par augmentation du cholestérol dans la bile, c'est l'insuline et non le diabète en soit, qui favorise la lithogénèse.

Notre étude montre aussi que la douleur au niveau l'HCD etles vomissements généralisés sont des signes et facteurs et risque importants pour les calculs biliaires. ce qui était cohérent avec d'autres études comme l'étude de (Benchekkour et Benzina, 2017). La douleur qu'étaisie maître symptôme et qui amène 100% de notre patient a la consultation étai a prédominance au niveau de l'HCD qu'épigastrique avec respectivement 89% ,11% .

Notre étude a également montré que le régime alimentaire est facteur de risque. (ERLINGER, 2002;BUFFET et al, 2008;WALCHE et al, 2010;LAMRI et al, 2004).Une étude menée en Algérie rapporte : un régime riche en fibres végétales diminue légèrement la saturation biliaire en cholestérol et pourrait avoir un effet préventif, ce qui est le cas pour le tabac et l'alcool aussi, que même la mauvaise répartition des repas dans la journée pourrait contribuer à la lithogénèse cholestérolique.

III.3.Étude des marqueurs biochimiques

Notre étude a montré que l'urée et la créatine n'ont aucun effet sur la maladie des calculs biliaires. OÙ notre résultat est en accord avecLe résultatde Bouhenniet Soufir, (2020)Cela a prouvé que la lithiase biliaire ne perturbe pas la fonction rénale.

Notre expérience a révélé que la glycémie restait normale dans la plupart des casdes patients participant à l'étude. Ceci est prouvé selon une étude italienne et une autre étude menéeDans certaines populations américaines et asiatiques (SAFER et al., 2000), il a été montré queLa lithiase biliaire n'était pas significativement liée à la glycémie bien que le risque de développer un diabète ait étéclairement démontré chez certains patients.

Concernant le bilan hépatique (TGO et TGP) il était normal dans tous Les patients. Cependant, cela a été prouvé dans une étude menée par (Benrahhal, 2018) en Les patients atteints de calculs biliaires ont montré que les tests de la fonction hépatique étaient normaux dans 92,86 % des cas, tandis que 7,14% des Cas présentés avec cholestase biologique.

Plusieurs études ont indiqué que des niveaux accrus d'ALP peuvent indiquer un blocagevoies biliaires, qui peuvent être causées par des calculs biliaires(Guinot,2005; Muscari,2006).Contrairement à ce que nous avons obtenu avec nos résultats, où les valeurs de PAL étaient dans la moyenne normale.

Les résultats de notre étude ont montré une augmentation significative des taux de bilirubine chez les femmes atteintes de lithiase biliaire par rapport aux témoins. La bilirubine est un pigment de couleur jaune, elle provient de la destruction de l'hémoglobine des globules rouges au niveau de la rate (bilirubine libre). Sa couleur jaune est à l'origine de la coloration des urines et des selles. Elle circule dans le sang, liée à l'albumine, puis elle est captée par le foie où elle subit une glucuro-conjugaison par l'acide glucuronique (bilirubine conjuguée) et est excrétée dans la bile (SEMRA, 2022).

La bilirubine est l'un des indicateurs biochimiques les plus importants qui jouent un rôle important dans le diagnostic et la gestion de la lithiase biliaire ; Une bilirubine élevée peut être due à plusieurs causes, telles qu'une dégradation excessive du sang, une obstruction des voies biliaires ou une insuffisance hépatique (Tazuma, 2006). Certaines études ont montré qu'il existe un lien entre une bilirubine élevée et une lithiase biliaire. Lorsqu'il y a un blocage dans les voies biliaires en raison de la présence de calculs biliaires, cela peut entraîner des taux élevés de bilirubine dans le sang. Dans ce cas, il sera nécessaire de subir une intervention chirurgicale pour retirer les calculs biliaires et soulager les symptômes (Sanders et Kingsnorth, 2018).

Dans notre étude, les résultats ont montré une augmentation significative des taux de triglycérides chez les femmes atteintes de calculs biliaires par rapport aux témoins. La découverte était cohérente avec une étude publiée dans "Digestive Diseases and Sciences" 2015, qui analysait la relation entre la lithiase biliaire et le niveau élevé de triglycérides (Wei et Guo, 2023). Les chercheurs ont découvert qu'il existe une relation positive entre la lithiase biliaire et des taux élevés de triglycérides (Chen, L., et al, 2022) et que cette relation augmente avec l'âge et l'indice de masse corporelle (Bischof et al, 2006). Une autre étude publiée dans la revue "Hepatology" en 2013, qui a analysé la relation entre la lithiase biliaire et le syndrome d'impédance (Ruhl et Everhart, 2013). Pour l'insuline, les chercheurs ont découvert qu'il existe une relation positive entre la lithiase biliaire et le syndrome de résistance à l'insuline (Chenet et al., 2012), et que cette relation augmente avec l'augmentation des taux de triglycérides dans le sang (Patsch et al., 1983).

Dans notre étude, les femmes atteintes de calculs biliaires avaient des niveaux normaux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité et de cholestérol à lipoprotéines de haute densité par rapport aux témoins. Ces résultats contrastent avec les études montrant que les personnes ayant de faibles niveaux de cholestérol HDL et des niveaux élevés de cholestérol LDL courent un risque accru de développer une maladie des calculs biliaires (Kebir, 2018). En effet, le cholestérol à lipoprotéines de haute densité aide à éliminer l'excès de cholestérol du corps, tandis que le cholestérol à lipoprotéines de basse densité peut contribuer à la formation de calculs biliaires (Azouagh, 2020).

III.4.Étude des marqueurs du stress oxydatif

Le stress oxydatif est impliqué dans de nombreuses maladies, dont la lithiase biliaire(Benaraba, 2007).Le stress oxydatif peut jouer un rôle dans la formation de calculs biliaires en endommageant les cellulesde la vésicule biliaire et en perturbant l'équilibre des sels biliaires(Keita, 2022)..Dans notre étude, nos résultats montrent que les niveaux de MDA et de CAT sont significativement similaires chez les femmes atteintes de lithiase biliaire par rapport aux femmes suivant un régime Alors que nos résultats montrent que les niveaux de FRAP sont plus élevés chez les patients que chez les sujets sains, de nombreuses études ont démontré la relation entre le stress oxydatif et la lithiase biliaire(Schlienge, 2017).. EtudePublié en 2012, il a été révélé que les patients atteints deLa lithiase biliaire a des niveaux de stress oxydatif plus élevés que les personnes en bonne santé(Nadjib et Asma, 2021;LAVOIE, 2012).Une autre étude publiée dans la revue "Hépatogastroentérologie "En 2010,(Kerkache et *al*; 2022) il a montré queles patients atteints de lithiase biliaire ont des niveaux plus élevés de radicaux libres et moins d'antioxydants que les personnes en bonne santé(Causse, 2004)..Ces études suggèrent que le stress oxydatif peut jouer un rôle dans le développement de la lithiasebiliaire. Cependant, il est important de noter que la lithiase biliaire est une maladie complexe qui peut avoir de nombreuses causes différentes. D'autres facteurs, tels que l'alimentation, le mode de vie et les antécédents familiaux, peuvent également jouer un rôle dans le développement de lamaladie(Basdevant, 2006).

Conclusion

La lithiase biliaire, qui se caractérise par la formation de calculs biliaires dans la vésicule biliaire ou voies biliaires, peut être évaluée à l'aide de divers marqueurs biologiques.

Les résultats de notre étude ont montré que la lithiase biliaire et Cholécystectomie est répartir dans les différentes régions d'El-Oued avec plus de fréquence chez les femmes 81% que chez les hommes 19%. Le groupe d'âge le plus touché se situe entre 30 et 50 ans Cela indique que cette maladie est importante et touche tous les segments de la société.

A travers les résultats de cette étude, nous concluons que cette maladie entraîne un défaut majeur des paramètres biochimiques tels que bilirubine et le profil lipidique et des paramètres hématologiques associés à l'anémie ou à l'inflammation, ce qui confirme l'importance de ces paramètres dans le diagnostic ou dans le suivi des patients ont la lithiase biliaire.

L'augmentation de la peroxydation lipidique et des niveaux de TAC, confirme la présence d'un stress oxydatif associé à Cholécystectomie comme cause ou facteur de développement de celle-ci. Surtout ce que nous avons trouvé une forte relation entre certains de ces marqueurs avec certains paramètres biochimiques et hématologiques, ce qui est exactement ce que nous avons conclu à travers les résultats de l'analyse ROS que TAC sont considérés comme les marqueurs les plus importants avec une spécificité élevée et une AUC importante. Pourcentage qui contribue à leur détection précoce des complications de Cholécystectomie.

❖ **Perspectives :**

Compte tenu de l'importance de ces résultats, ils ouvrent des perspectives expérimentales et d'autres études approfondies qui devraient nous permettre d'identifier clairement à :

Déterminer des autres facteurs de risque de complication de Cholécystectomie dans la région d'El-Oued.

Etude comparative des facteurs de risque entre El-Oued et les autres régions.

Evaluation d'autres marqueurs diagnostiques de Cholécystectomie.

Évaluation de l'effet de la supplémentation en antioxydants dans la prévention contre la complication de Cholécystectomie.

Références bibliographiques

- ALLILECHE T et ADI T ;2021 ;Synthèse bibliographique sur la lithiase biliaire ; p15-79.
- Andrén-Sandberg A. (2012)- Diagnosis and Management of Gallbladder Cancer. Edition N Am J Med Sci, PP293-209.
- Anses (2016) Actualisation des repères du PNNS : Élaboration des références nutritionnelles. Rapports d'expertise collective. Édition scientifique. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf>, consulté le 11 septembre 2018.
- Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 15 (11), 4405-4409
- Aymard D.J. (2010)- Problématique de la détermination des facteurs de risques de la lithiase biliaire. Thèse médecine N°1113 université de MAHAJANCH, PP 12.
- AZOUAGH, D., LE MAGNESIUM: DU METABOLISME A SON UTILISATION A L'OFFICINE. 2020.
- Basdevant, A., L'obésité: origines et conséquences d'une épidémie. Comptes Rendus Biologies, 2006. **329**(8): p. 562-569.
- Belkouche H., Chahkrom S. et Djelad I. (2011)- Lithiase biliaire Université Tlemcen, PP 8 29.
- Benaraba, R., Insulinorésistance et stress oxydant dans le syndrome métabolique: étude expérimentale des effets protecteurs de microconstituants nutritionnels (Polyphénols du thé, de la cannelle et chrome III). 2007, Université Joseph-Fourier-Grenoble I.
- Benchekkour ; Benzina ;2017 ;La prise en charge de la Cholécystite aigue lithiasique au service de chirurgie « A » du CHU de Tlemcen; p8.
- Benchekkour, D. *La prise en charge de la Cholécystite aigue lithiasique au service de chirurgie «A» du CHU de Tlemcen* (Doctoral dissertation).(2017):51-58.
- Benhamou J.P. et Erlinger S. (2000)- Maladies du foie et des voies biliaires. Edition Médecine-science, Flammarion Paris PP 220.
- BENRAHHAL S;2018; Prise en charge de la lithiase de la vésicule biliaire à l'hôpital Ibn Tofail de Marrakec ; Thèse N° 090 ; P40.
- Bischof, M.G., G. Heinze, and H. Vierhapper, Vitamin D status and its relation to age and body mass index. Hormone Research in Paediatrics, 2006. **66**(5): p. 211-215.
- Boualiten k. (2019)- La lithiase vésiculaire chez l'enfant. Thèse médecine, Faculté de médecine et de pharmacie RABAT, PP 50.
- BOUHENNI H ;SOUFIR D 2020 ; Bilan préopératoire de la lithiase vésiculaire ;P 21-105.

- BOUZID,2019 article original complications ischémiques de la voie biliaire principale après curage ganglionnaire du pédicule hépatique pour cancer de la vésicule biliaire annales algérienne de chirurgie (décembre 2019) t50 n°2, 7 – 15.
- Bray F. (2017)- Epidémiologie des cholécystectomies : Etude de la base nationale du PMSI, de 2008 à 2014. Thèse médecine, Université de LILLE, PP 7, 9.
- Buffet C, Jacquemin E, Erlinger S. Physiopathologie, épidémiologie et histoire naturelle de la lithiase biliaire. EMC Hépatologie 2008;A10:4-47
- Buffet C. (2014)- Lithiase biliaire : facteurs environnementaux et génétiques. Edition Elsevier Masson SAS, PP 406.
- Capron J P : Lithiase vésiculaire non compliquée. Etiologie, physiopathologie diagnostic, traitement médical et principes de traitement chirurgical. Rev Prat 1990 ; 40 :1887-93.
- Castaing D. et Veilhan L-A. (2006)- Anatomie du foie et des voies biliaires. Edition Elsevier SAS, 40-760, PP 9, 12.
- Cause, C., Les secrets de santé des antioxydants: plus jeune, plus longtemps avec les antioxydants. 2004: Alpen Editions sam.
- Chen, L., et al., Insights into modifiable risk factors of cholelithiasis: a Mendelian randomization study. Hepatology, 2022. **75**(4): p. 785-796.
- Chen, L.-Y., et al., Metabolic syndrome and gallstone disease. World journal of gastroenterology: WJG, 2012. **18**(31): p. 4215.
- Chiche A. et Métairie S. (2001)- Cancer de la vésicule de découverte fortuite.138, N° 6. Edition MASSON, PARIS, (Article 336-341).
- Chomette L. (2004)- Anatomie et physiologie. Ed. Flammarion, PP 322
- Corpechot C. (2013)- Lithiase biliaire. Edition Elsevier Ine P2 PARIS, 4-0391, PP 1, 2, 10.
- Cortey A., Renesme L., Raignoux J., Bedu A., Casper C., Tourneux P. et Truffet P. (2016)- Ictère à bilirubine non conjuguée du nouveau-né de 35 semaines et plus : du dépistage au suivi après sortie de la maternité. Recommandations pour la pratique clinique. Edition Elsevier Masson SAS, PP 193.
- Davenport.H.W. (1976)- Physiologie de l'appareil digestif. Edition MASSON paris, Chap NB'M M , 'M M, 'NB sécrétion biliaire, PP 148.
- Derouche S, AtoussiN ,Guediri S.(2019). Asszssment of Hematological parameters , Enzymes Activities , and Oxydative stress Markers in salivary and blood of Algerian breast cancer patients RReceiving Chemotherapy .J biochem Tech; 10(4) :50-58

- Derouiche, S., Djouadi, A. (2017). An evaluation of stress oxidative and serum electrolytes in female hypothyroid patients. *world journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 6(3):17-26. <https://www.researchgate.net/publication/317571007>
- Derouiche S., Cheradidtaissir, Abdelmolk Djoumana, Achi Ikram. Effect of COVID-19 Infection on the Immune System and Risk of Developing Diabetes Complications: A Review. *J Pharm Care* 8(3) (2020): 133-139.
- Desaulniers M., Dubost, M. Table de composition des aliments. Volumes 1 et 2. Département de nutrition, Université de Montréal. c2003.
- Diop A., Maiga M.Y., Dicko A.M., Dembele M., Diallo D., Koumare A.K., Diallo A.N., Pichard E., Traore I., in Traore A. H. et Traore A.K. (1993)- La lithiase biliaire en milieu tropical. Aspects clinique, biologique et échographique à l'hôpital du Point G. *Edition Méd. Chir. Dig*, 22: 257-9.
- El Ouadghiri R. (2016)- Lithiase de la vésicule biliaire : complications et aspects évolutifs (à propos de 2297 cas). Thèse : Médecine, Maroc, 176/16, PP 156.
- Ell C : La Litholyse de contact et la lithotritie de contact de calculs vésiculaires symptomatiques. *Rev Prat* 1992 ; 42 : 1480-92.
- Rapin M : La lithiase biliaire. *Le grand dictionnaire encyclopédique médical*. Paris : Flammarion, 1986, 1394 p.
- Elmasry, S. A., Al-Azzawi, M. A., Ghoneim, A. H., Nasr, M. Y., & AboZaid, M. M. N. (2015). Role of oxidant-antioxidant imbalance in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 64(4), 813-820.
- Erlinger S. La lithiase biliaire. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2002;26:1018-25.
- Espinosa-Diez, C., Miguel, V., Mennerich, D., Kietzmann, T., Sánchez-Pérez, P., Cadenas, S., & Lamas, S. (2015). Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biology*, 6, 183-197.
- Favier A, 2003, Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique, *l'actualité chimique*; 108- 115.
- Favier A, Goudable J, 1997, Radicaux libres oxygénés et antioxydants, *Nutr Clin Métabol*, 11; 115-20.
- Figuier L. (1879)-Connais-toi-même toi-même Notion de la physiologie à l'usage de la jeunesse et des gens du monde, PP 630.
- FOFANA A ;2008, Complications Biliaires De La Cholecystectomi Laparoscopique. Doctorat En Medecine 83 p-5

- Gallix B.P., Aufort S., Pierredon M A., Garibaldi F. et Bruel J.M. (2006)- Une angiocholite : Comment la reconnaître? Quelles conduites à tenir ?. Edition Française de radiologie, Paris, PP 430.
- Gélinas M. G et Morin L. C (1980)-Canadian journal of physiology and pharmacology, PP 1117-1123.
- Glass Jerzy G.B. (1970)-Principe de physiologie gastro-intestinale. Edition Hermann, PP156.
- Graw A., Michael.J.M., Coran A.R., Denis T.J.O., Stemart M.J. et Shepherd J.(2012)- Biochimie clinique. Edition Paris Elsevier, PP 169.
- Grünhage F, Lammert F. Gallstone disease. pathogenesis of gallstones: a genetic perspective. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006;20(6):997–1015.
- Guinot, M., Suivi endocrinien des sportifs de haut niveau: axes hypothalamo- hypophyso-surrénalien et somatotrope et remodelage osseux. 2005, Université Joseph-Fourier-Grenoble I.
- Gupta, R. K. , Patel, A. K., Shah, N., Choudhary, A. K. , Jha, Yadav, U. K. , U. Ch.,Pakuwal, U. (2014). Oxidative Stress and Antioxidants in Disease and Cancer: A Review.
- HAMIM F ;BERRIHA F ; GUENDOUZ N ;2007 , Contribution a l'étude de la lithiase biliaire dans la région de Ouargla ;13P56.
- HNGUYEN S ; 1999. Manuel d'anatomie et de physiologie. 2 ème Ed. Paris. p : 341-342.
- IDRISSI M. (2020)- Profil épidémiologique des cancers de la vésicule biliaire Expérience du service de chirurgie viscérale Hôpital Arrazi au CHU Mohammed VI de Marrakech. Thèse médecine, FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE-Marrakech, PP 8.
- Jansen. (2000)-From classic bile physiology to transporters. Semin Liver Dis ;20, PP 245-50.
- Journal of Pharmacy & Health Research, 6(4), 1-10.
- Kamina P. (2012)- Anatomie clinique THORAX ABDOMEN. Edition Maloine, 3ème édition, PP 360.
- KEBIR, N., Propriétés du Lait de chamelle cru sur les profils glucidique et lipidique des rats Wistar rendus diabétiques par l'alloxane. 2018.
- Keita, R., La Lithiase biliaire chez les enfants drépanocytaires au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose à Bamako, Mali. 2022, USTTB.

- Kerkache, M., S. Akhemoum, and Y. Kheloui, Etude épidémiologique et caractérisation histologique et immunologique par dosage d'auto-anticorps de la maladie de Crohn dans la région de Tizi-Ouzou et environs. 2022, Université Mouloud Mammeri.
- Khelifi, D., et al., Anicteric cholestasis: A rare hepatic dysfunction caused by hyperthyroidism. *The Pan African Medical Journal*, 2019. 34: p. 215-215.
- Koruda M.J. (2005)- Cholélithiase. Bellows CF, Berger DH. Management of gallstones. *Am Fam Physician*, 72 (4): 637-42. PMID: 16127953, PP 427.
- Lammert F, Acalovschi M, Ercolani G, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. European Association for the Study of the Liver (EASL) ; *J Hepatol*. 2016 vol. 65 : 146-181.
- Lamri-Senhadjji ML, Bouchenak M, El Kebir B, Bouiadjra NB and Belleville J Consommation et habitudes alimentaires chez des femmes de l'ouest algérien atteintes de lithiase cholestérolique *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 2004; Volume 39, Issue 2 : Pages 153-158.
- LAROUSSE MEDICALE ; 2003. Ed. Larousse. Italie. P : 131-598.
- Lavoie, M.-E., Inflammation, stress oxydant, profil métabolique: influence des apports alimentaires et de la dépense énergétique. 2012.
- Le bail D, 2009, le stress oxyatif ,*Nature rev*,11; 60-63.
- Lévy P. (2015)- pancréatite aiguë. Edition Elsevier MASSON SAS, 4-0430, PP 1.
- Lévy-Marchal C, 2007, Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant, *Revue, Institut de veille sanitaire, Maison-Alfort, paris*; 13-14 (1956-6954)
- Maccabies J. et Orsetti A. (1978)-Physiologie tome 1 la digestion la régulation de la glycémie. Edition Bréal éditeur PP90.
- Marieb N. (1999)-Anatomie et physiologie humaine Traduction de la 4^{ème} édition Américaine. Edition De Boeck Paris Bruxelles PP1194.
- Marieb N. (2005)- Anatomie et de physiologie humaines Adaptation de la 6^e édition américaine. Edition PEARSON Education, 6^{ème} édition PP 1288.
- Mazlum M, Dilek FH, Yener AN, Tokyol Ç, Aktepe F, Dilek ON. Profile of gallbladder diseases diagnosed at Afyon Kocatepe University: A retrospective study. *Turkish Journal of Pathology* 2011;27:23-30.
- Mion F. (2000)- Physiologie humaine. Ed. De Boeck, PP 546.
- Muscari, F., et al., Prise en charge de la lithiase de la voie biliaire principale. *Journal de Chirurgie*, 2006. 143(3): p. 148-154.

- Nadjib, B.M. and B. Asma, Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: quelle place pour la phyto-aromathérapie? Algerian Journal of Health Sciences, 2021. **59**
- Nguyen H.S. et Bourouina R. (2008)- Manuel d'anatomie et de physiologie. Edition Lamar, 4^{ème} édition. PP 421.
- Patsch, J.R., et al., Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1983. **80**(5): p. 1449-1453.
- Payen J.L., Muscari F., Vibert E., Ernst O. et Pelletier G. (2011)- Lithiase biliaire. Edition Elsevier Masson SAS, Press Med 40; 567-580, PP 568, 580.
- Pham-Huy, L.A., He, H. & Pham-Huy, Ch. (2008). Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. International journal of Biomedical science, 4 (2), 89-96.
- Poupon R, Rosmorduc O. Biliary lithiasis in 2002 Gastroentérologie Clinique et Biologique 2002 ; 26, 11 : 1015.
- Pray f. (2017)- Epidémiologie des cholécystectomies : étude de la nationale PMSI, du 2008 à 2014. Thèse médecine université de LILLE, PP 09.
- Qazi M. A., & Molvi, K. I. (2018). Free Radicals and their Management. American
- Reid K.M., Ramos-de L.A., Medina A. et Donohue J.H. (2007)- Macroscopie : Diagnostic and surgical management of gallbladder cancer : a review. *Gastrointest Surg* 11(5) :671-81.
- Ruhl, C.E. and J.E. Everhart, Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 2013. **108**(6): p. 952-958.
- Safer L, et al. Epidémiologie de la lithiase biliaire dans le centre de la Tunisie *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2000 ; 24, 10 : 883.
- Safer L, et al. Epidémiologie de la lithiase biliaire dans le centre de la Tunisie *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2000 ; 24, 10 : 883.
- Sanders, G. and A.N. Kingsnorth, Gallstones. *Bmj*, 2007. **335**(7614): p. 295-299.
- Sanogo, D. M. Cholecystectomies laparoscopiques à Bamako pratique de 9 ans (2011):94-129.
- Sarles H. et Mercadier M. (1960) in Benhamou G P et Sarles H. (1972)- Pathologie médicale Foie Pancréas Voie biliaires. Edition Flammarion médecine, 2^{ème} édition, PP 137.
- Schlienger, J.-L., Prise en charge nutritionnelle dans la prévention et le traitement des maladies chroniques. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2017. **11**(3): p. 258-265.
- SEMRA K. 2022, Exploration biochimique du foie , p3.

- Sherwood. (2006)-Physiologie humaine 2eme édition. Edition De Boeck, PP629.
- Stevens A. et Lowe J. (1997)- Anatomie pathologique générale et spécial. Traduction de la première édition anglaise par Claude Gompel. DeBoeck Université, PP 536.
- Stevens A. et Lowe J. (1997)- Anatomie pathologique générale et spécial. Traduction de la première édition anglaise par Claude Gompel. DeBoeck Université, PP 536.
- Tazuma, S., Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). Best practice & research Clinical gastroenterology, 2006. **20**(6): p. 1075-1083.
- Thapa, B. and A. Walia, Liver function tests and their interpretation. The Indian Journal of Pediatrics, 2007. **74**: p. 663-671.
- TORTORA G.J. et DERRICKSON B.H. (2007)- Principes d'anatomie et de la physiologie. Edition De Boeck paris 4ème édition. PP1246.
- Toutain P.L. (2009)-Le foie et la bile, <http://slideolayer.fr>.
- WANIEK S ET AL. ASSOCIATION OF CIRCULATING VITAMIN E (ALPHA- AND GAMMA- TOCOPHÉROL) LEVELS WITH GALLSTONE DISEASE. NUTRIENTS 2018, 10 : 133.
- Waniek S. Association of circulating vitamin E (alpha- and gamma-tocophérol) levels with gallstone disease. Nutrients 2018, 10 : 133.
- Wei, Y. and J. Guo, High Triglyceride–Glucose Index Is Associated with Poor Prognosis in Patients with Acute Pancreatitis. Digestive Diseases and Sciences, 2023. **68**(3): p. 978-987.
- ZANDITENAS D; 2023 ; Maladie lithiasique biliaire ; 94360 Bry-sur-Marne (France) P217-223.