

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET  
POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Constantine 1  
Faculté des Science de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Animale

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master  
**Domaine :** Science de la Nature et de la Vie  
**Filière :** Physio-Toxicologie  
**Spécialité :** Toxicologie et Santé

**Intitulé :**

**Hépatotoxité médicamenteuse : causes et conséquences**

**Présenté par :**

- ❖ Sara Amel BARKAT
- ❖ Hanane SABOUR

**Le Jury :**

**Président:** M<sup>r</sup> Korichi LALAOUI (Professeur à l'université Constantine1)  
**Rapporteur:** M<sup>elle</sup> Nacera BAALI (MAA à l'université Constantine 1)  
**Examinatrice:** M<sup>elle</sup> Waffa HABACHI (MAA à l'université Constantine 1)  
**Examineur:** M<sup>r</sup> Ramzi BOULKENDOUL (MAA à l'université Constantine1)

**Année Universitaire : 2013/2014**



# Sommaire

**Chapitre I.....le Foie**

Introduction.....	01
1-Embryologie.....	03
2-Anatomie.....	03
2-1-Segmentation.....	04
2-2-Vascularisation hépatique.....	04
2-3-Voies biliaires.....	05
2-4-Vascularisation lymphatique.....	05
2-5-L'innervation hépatique.....	06
3-Histologie.....	06
3-1-Lobule portal.....	06
3-2-Lobule.....	07
3-2-1-Hépatocytes.....	07
3-2-2-Cellules endothéliales.....	11
3-2-3-Macrophages étoilés.....	11
3-2-4-Cellules péri-sinusoïdales.....	11
4-Physiologie.....	12
4-1-Fonctions métaboliques.....	12
4-1-1-Métabolisme des glucides.....	12
4-1-2-Métabolisme des lipides.....	14
4-1-3-Métabolisme des protéines.....	14
4-1-4-Synthèse des sels biliaires.....	15
4-1-5-Excrétion de la bilirubine.....	15
4-2-Fonction de stockage.....	15
4-3-Fonction immunitaire.....	16
4-4-Fonction de détoxification.....	16

1-Introduction.....	17
2-Origine des médicaments.....	17
3-Pharmacocinétique.....	18
3-1-Absorption ou résorption.....	18
3-1-1-Effet du premier passage.....	20
3-1-2-Cycle entéro-hépatique.....	20
3-2-Distribution.....	20
3-2-1-fixation aux protéines plasmatiques.....	21
3-2-Distribution tissulaire.....	21
3-3-Biotransformation.....	22
3-3-1-Phase I.....	22
3-3-1-1-Oxydation.....	22
3-3-1-2-Réduction.....	24
3-3-1-3-Hydrolyse.....	25
3-3-2-Phase II.....	25
3-3-2-1-Glycurono-conjugaison.....	25
3-3-2-2-Sulfo-conjugaison.....	27
3-3-2-3-Amino-conjugaison.....	27
3-3-2-4-Glycyl-conjugaison.....	27
3-3-2-5-Glutathion-conjugaison.....	28
3-3-2-6-Acétylation.....	28
3-3-2-7-Méthylation.....	28
3-4-Elimination.....	28
4-Facteurs affectant le métabolisme des médicaments.....	29
4-1-Induction enzymatique.....	29
4-2-Inhibition enzymatique.....	29

4-3-Interaction médicamenteuses.....	31
4-4-Facteurs génétiques.....	31
4-5-Age.....	31

<b>Chapitre III.....Mécanismes de la toxicité et systèmes de protection</b>
---

1-Mécanismes moléculaires de la toxicité médicamenteuse.....	32
1-1-Production des métabolites.....	32
1-1-1-Métabolites chimiquement stables et pharmacologiquement actifs.....	32
1-1-2-Métabolites chimiquement instables et biochimiquement actifs.....	32
1-2-Dégâts cellulaire.....	34
1-2-1-Dégâts cellulaire sur l'ADN .....	34
1-2-2-Dégâts cellulaires sur les lipides.....	34
1-2-3-Dysfonctionnements mitochondriales.....	35
2-Conséquences physiopathologiques de la toxicité médicamenteuse.....	35
2-1-Nécrose hépatique idiosyncrasique.....	35
2-2-Stéatose hépatique.....	36
2-3-Cirrhose.....	36
2-4-Tumeurs du foie.....	36
3-Système de protection.....	37
3-1-Système enzymatique.....	37
3-1-1-Super-oxyde dismutase.....	37
3-1-2-Catalase.....	37
3-1-3-Glutathion peroxydase et réductase.....	37
3-2-Système non enzymatique.....	39
3-2-1-Molécules Endogène.....	39
3-2-2-Molécules Exogène.....	39
3-2-2-1-Oligoéléments et vitamines.....	39
3-2-2-2-Poly-phénols.....	40

## Liste des figures :

<b>Figure N° 01 :organisation histologique de tissu hépatique.....</b>	<b>08</b>
<b>Figure N ° 02 :les principales fonctions hépatiques.....</b>	<b>13</b>
<b>Figure N° 03 :la pharmacocinétique d'un médicament.....</b>	<b>19</b>
<b>Figure N° 04 :réaction de phase I.....</b>	<b>23</b>
<b>Figure N° 05 :réaction de la phase II.....</b>	<b>26</b>
<b>Figure N° 06 :altérations des macromolécules cellulaires pas des métabolites réactifs toxiques.....</b>	<b>33</b>
<b>Figure N° 07 :interrelations entre les composants enzymatiques et non enzymatiques de la défense anti-oxydante.....</b>	<b>38</b>
<b>Figure N° 08 :neutralisation des ROS par des enzymes anti-oxydantes.....</b>	<b>38</b>
<b>Tableau N° 01 :antibiotique avec effet inhibiteur ou inducteur enzymatique..</b>	<b>30</b>

# Dédicaces

Je dédie ce travail à :

A ma chère mère pour sa tendresse, son amour, son affection , sa patience, et ses valeureux conseils durant mes années d'études.

A mon père pour son soutien, sa gentillesse, son aide et sa confiance et surtout pour sa noblesse infinie.

Hommage à mes deux grandes mères DJEDA et MA ZBEIDA (allah yerhamhoum) pour leur fierté et leur fidélité car elles seront toujours présentes dans mon cœur.

A mon frère adoré Khalil pour sa compréhension .

A mes tendres sœurs : Imene et son mari Adel, Houda et son mari Ismail, et Faten pour leurs aide et leurs soutien moral sans oublier mais deux bonbins Ariss Abd Salam et Mohammed Chahine qui sont adorables (rabi ykhalikoum nchallah).

A mes tantes et oncles et leurs enfants : tata Nabia et ses filles, tata Bariza, tata Zhor, tonton Rachid, tonton Djamel, tonton Mourad, et tonton Waheb).

A toi qui ma toujours soutenu, supporté et était toujours présenté, même dans les pires moments : Hanene Sabour.

BARKAT SARA AMEL.

# Dédicaces

Je dédie ce travail à :

A mes sœurs Nabila et Samiha et mon frère Ahmed pour m'avoir apporter un soutien psychologique.

A ma cousine Khawla pour m'avoir procurer des livres se rapportant à ce sujet.

Et comme en garde toujours le meilleur pour la fin, à mon Papa et Ma Maman de m'avoir soutenu et écouter avec tout votre cœur au cours de ces années d'études, vous avez toujours su me montrer le coté positif des choses pour avancer, même quand c'était difficile.

Merci d'avoir été des parents aussi disponible et ouverts à toutes mes envie.

A toi qui ma toujours soutenu, supporté et était toujours présenté, même dans les pires moments :BARKAT SARA AMEL.

**SABOUR HANENE.**



# Remerciements

Au terme de ce travail, on tient à remercier en premier lieu, Dieu le Miséricordieux de nous avoir donné la force et la volonté d'achever cette modeste étude.

Il nous est très agréable de présenter nos remerciements les plus sincères, et les plus chaleureux, à notre encadreur **Mme BAALI NACIRA**, pour avoir accepté de diriger ce travail, de début jusqu'à la mise en forme de ce document. Qu'elle trouve ici l'expression de notre reconnaissance et notre profond respect.

Nos remerciements sont également adressés aux membres de jury :

**-Mr LALAOUI .K**

**-MR BOULKANDOUL.R**

**-Mme HABACHI WAFI.**

Un grand merci accompagné de notre profond respect et notre gratitude envers les professeurs de département de biologie animale pour leurs orientations et leurs conseils éclairés durant les trois années en particulier : **Mme AMMADAH.S** et **Mme ZAAMA.**

Sans oublier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, qu'elles trouvent ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

## **introduction**

Le foie est une glande vitale pour le corps, car il assure de la sécrétion exocrine et endocrine à de nombreuses substances à la fois. Beaucoup des substances sécrétées par le foie, qu'elles soient intrinsèques (bilirubine et hormones stéroïdiennes par exemple) ou extrinsèques (médicaments, alcool et toxines...) sont trop peu solubles dans l'eau pour être éliminées dans l'urine. Les hépatocytes doivent d'abord les rendre hydrosolubles (biotransformation, métabolisme des médicaments) par incorporation dans leur molécules de groupes chimiques réactifs, comme l'hydroxyle OH, qui permettent leur conjugaison avec des acides comme l'acide glycuronique. Les métabolites hydrosolubles sont injectés par les hépatocytes soit dans la bile (pour être excrétés par voie biliaire) ou dans le sang (pour être excrétés dans les reins) (Lullman-Rauch, 2008).

Comme notre vie est menacée par l'exposition à plusieurs xénobiotiques, notamment les médicaments, le foie reste un organe cible pour son toxicité. Selon Organisation Mondiale de Santé, le médicament est un produit qui comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, le principe actif et le plus souvent, une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients. Les médicaments présentent comme possédant des propriétés préventives ou curatives à l'égard des maladies humaines ou animales lorsque la quantité ou la puissance des métabolites toxiques dépasse les capacités métaboliques du foie, il attaque et détruit les cellules hépatiques : c'est l'hépatite toxique. Selon cette étiologie plusieurs maladies hépatiques : cirrhose, stéatose, tumeur du foie et nécrose hépatique... sont détectées suite à une intoxication médicamenteuse. Près de 1 000 médicaments sont répertoriés comme susceptibles de provoquer une hépatite toxique. Si la fréquence dépasse une hépatite pour 100 malades, le médicament est retiré du marché (Lochiot et Grima ; 2004).

En générale, la santé du foie est essentielle parce que tout ce qui l'affecte se transmet très rapidement aux autres organes. Heureusement, l'organisme est doté d'un système antioxydant qui nous protège en détruisant les radicaux libres et/ou les métabolites toxiques de médicaments. Il est principalement constitué d'enzymes que nous produisons, ainsi que de vitamines (A, C, E) et de minéraux (sélénium, zinc, cuivre) que nous ingérons. De même que les vitamines, les polyphénols présents dans les aliments sont des molécules bénéfiques pour la santé. Les polyphénols aident, notamment, à lutter contre la formation des radicaux libres dans le corps humain et, ainsi, à ralentir le vieillissement cellulaire. Ils entrent dans la composition des produits de consommation les plus courants. On les trouve avant tout dans

les fruits et les légumes mais également dans les produits transformés comme le chocolat, le thé ou le café(Hennebelle et al,2004).

Dans cette étude nous voulons donner une recherche bibliographique récente et riche à fin d'apporter des éclaircissements sur notre thème, pour cela nous avons répartie notre mémoire en trois chapitres :

- ✓ 1-le foie.
- ✓ 2-les médicaments.
- ✓ 3-les mécanismes de la toxicité médicamenteuse et les systèmes de protection.

## **1. Embryologie**

Le foie se développe embryologiquement comme une excroissance de la paroi de l'intestin, située sur le trajet de la veine vitelline. Le foie est déjà visible au stade 10 (environ 28 jours) sous la forme d'un épaissement épithélial endodermique à la transition entre les parties intra et extra-embryonnaire de la vésicule vitelline, sous l'ébauche cardiaque. La structure embryonnaire précoce du foie est encore loin de la structure du foie adulte. Ce n'est qu'avec la formation du système vasculaire avec le développement de la veine porte que la structure définitive de l'organe sera établie. Cependant, dès la 4<sup>ème</sup> semaine le foie assure une fonction hématopoïétique, les cellules souches sanguines se développant dans le mésenchyme environnant (Leber, 2002).

## **2. Anatomie**

Avec 1500g, le foie est la plus grande glande du corps, sa masse se compose, à raison de 80% de cellules épithéliales hépatiques ou hépatocytes (Lullmann-Rauch, 2008). Le foie est un organe thoraco-abdominale, la majeure partie de cette glande est logée sous la très profonde coupole diaphragmatique droite qui le sépare du poumon droit et d'une partie du cœur. C'est un organe rougeâtre, riche en sang et très malléable, qui s'adapte, se moule sur les parois de l'abdomen et les viscères voisins (Paraf et al, 1973).

Il est enveloppé par une capsule conjonctive, ou capsule de Glisson, qui s'invagine profondément en formant plusieurs sillons permettant de définir les quatre lobes (Dadoune et al, 2000; Lullmann-Rauch., 2008). Parmi ces derniers, le lobe droit, le plus grand, est visible sur toutes les faces du foie, il est séparé du lobe gauche, plus petit, par une profonde fissure, le lobe caudé, le plus postérieur, et le lobe carré, situé sous le lobe gauche, sont visibles lorsqu'on examine le foie de dessous. Etant un organe essentiel à la vie, le foie possède toutes les caractéristiques d'une glande exocrine d'une part, en étant responsable de la sécrétion de la bile, et d'une glande endocrine d'autre grâce à sa situation sur le courant sanguin et à la disposition particulière de sa vascularisation. Il se singularise par rapport à la plupart des autres organes par son double apport sanguin : l'artère hépatique lui apporte le sang de la circulation générale, tandis que la veine porte lui apporte le sang de la rate, de l'estomac, du pancréas et surtout de l'intestin, ce qui lui permet de recevoir les nutriments absorbés par l'intestin avant leur passage dans la circulation générale (Meyer, 1982).

## **2.1. Segmentation**

La segmentation hépatique est établie à partir des plans empruntés par des repères externes mais surtout par les bifurcations glissonniennes et les veines hépatiques principales. Les segments 2,3 et 6 appartiennent au foie gauche et les segments 2 et 3 au lobe gauche. les segments 5,6,7 et 8 appartiennent au foie droit et les segments 4,5,6,7,et 8 au lobe droit. Les segments 1 et 9 appartiennent au secteur dorsal du foie et ne sont pas considérés comme appartenant au foie droit ou au foie gauche ((Dadoune et al, 2000).Le système de segmentation du foie décrit par Couinaud est fondé sur l'identification des trois veines hépatiques et du plan de la bifurcation portale. Il est à ce jour le plus utilisé, car mieux adapté à la chirurgie, et plus précis dans la localisation et le suivi des lésions intra-parenchymateuses. (Germain et al, 2013) .

## **2.2. Vascularisation hépatique**

Le foie possède une double vascularisation afférente, artérielle et portale, et une vascularisation efférente par les veines sus-hépatique, entre les deux se disposent les capillaires sinusoides, en étroite relation avec les hépatocytes (Dadoune et al, 2000).La veine porte draine le sang veineux provenant de la cavité abdominale. Elle pénètre dans le foie par le hile et se ramifie pour former les branches de la veine porte qui sont situées dans les espaces portes. L'artère hépatique approvisionne le foie en sang oxygéné provenant des branches du tronc coeliaque issu de l'aorte. Elle pénètre par le hile hépatique et se ramifie en branche progressivement plus petites qui cheminent avec celle de la veine porte avant de se déverser dans les sinusoides par leurs branches courtes artério-sinusoides (Dadoune et al, 2000)

Une portion de 25% du sang qui arrive au foie est oxygénée et provient de l'artère hépatique, le foie reçoit 75% de sang par la veine porte, elle recueille le sang veineux des organes intra-abdominaux et se divise en de nombreuses branches immédiatement après son entrée dans le foie .Les veines sus-hépatiques débutent dans le foie par les veines centrolobaires, qui reçoivent le sang des sinusoides, ces veines confluent en veines sub-lobaires qui se réunissent et forment des vaisseaux de plus en plus volumineux, auxquels font suite les veines sus-hépatiques (Germain et al, 2013).

### **2.3. Voies biliaires**

Le foie produit de 500 à 1000 ml de bile par jour, et cette production s'accroît lorsque le tube digestif contient un chyme gras. La bile est une solution aqueuse jaune verdâtre, alcaline, qui résulte d'une filtration osmotique d'eau et d'électrolytes, en réponse d'une part à une sécrétion active des sels biliaires, et d'autre part probablement à une sécrétion active de sodium, parmi les substances éliminées dans la bile, la bilirubine, car l'élévation de sa concentration plasmatique est responsable d'un symptôme spectaculaire (Meyer, 1982). La bile est sécrétée par les cellules du foie et s'écoule dans le duodénum via le cholédoque, la couleur jaune dorée de la bile est due aux glucuronides des pigments biliaires, bilirubine et biliverdine, la formation de ces pigments qui sont des produits de la dégradation de l'hémoglobine. Le stockage de la bile se fait au niveau de la vésicule biliaire. Cette dernière est un réservoir placé sous la face inférieure du foie, ayant une forme allongée de 8 à 10 cm de longueur. Les principales fonctions de la vésicule sont le stockage, la concentration et la libération de la bile (Dadoue et al, 2000) ; La bile possède quatre fonctions principales (Lullmann-Rauch., 2008):

- ✓ excrétion du cholestérol, de phospholipides et de sels biliaires.
- ✓ contribution à l'absorption des graisses dans la lumière intestinale.
- ✓ transport d'IgA.
- ✓ excrétion de produit métabolique des médicaments et des métaux lourds.

### **2.4. Vascularisation lymphatique**

Le foie produit une importante quantité de lymphe riche en protéines, la lymphe est probablement collectée par filtration à partir des capillaires sinusoides au niveau de l'espace de Disse, elle rejoint ensuite le tissu conjonctif péri portal (espace de Mall) pour passer dans les capillaires lymphatiques puis dans les vaisseaux collecteurs qui sortent par le hile (et se dirigent ensuite dans le thorax en empruntant le plus souvent un trajet proche de la veine cave inférieure (Dadoue et al, 2000 ; Vilgrain and Menu , 2002).

## **2.5. L'innervation hépatique**

Des fibres sympathiques du pneumogastrique sont destinées aux vaisseaux et aux canaux biliaires intra-hépatiques. Le foie reçoit également des fibres parasympathiques.

## **3.Histologie**

Lorsque l'on examine une coupe histologique du foie on constate que cet organe est constitué essentiellement de lames de cellules épithéliales, orientées de façon radiaire vers un espace généralement arrondi (Meyer, 1982).Le tissu hépatique est divisé en lobules, chacun d'entre eux étant parfois entouré d'une couche de tissu conjonctif contenant des fibres élastiques disséminées. Ces gaines sont en continuité avec le revêtement conjonctif superficiel du foie, constituant la capsule de Glisson .Le lobule classique hépatocytaire représente une notion morphologique théorique qu'il est difficile de retrouver sur les coupes d'organes, il est possible de distinguer d'autre types d'organisation hépatique reposant sur les mêmes éléments morphologiques que le lobule mais dont la définition est purement fonctionnelle (Dadoune et al, 2000).

### **3.1. Lobule portal**

Le lobule portal représente la partie du parenchyme hépatique centrée par un espace porte, de forme triangulaire et dont les sommets sont occupés par veinule sus-hépatique (Dadoune et al, 2000).Le lobule portal inclut les portions de lobules dont les canalicules biliaires se drainent dans le même canal biliaire. Les limites d'un lobule portal sont les veines centrales de trois lobules classiques. Le centre du lobule portal est le canal biliaire collectent la bile de tous les canalicules .L'espace porte délimite la périphérie du lobule hépatique. Il est formé par expansion et divisions successives du pédicule hépatique et de son contenu entouré par un fin réseau conjonctif (Bedossa, 1999). Les zones ou au niveau desquels on distingue, pour chacun d'entre eux, une branche de l'artère hépatique, une branche de la veine porte et un petit canalicule biliaire(Germain et al, 2013).

### **3.2.Lobule**

les lobules hépatiques classiques sont centrés sur les veines centrales chaque lobule comprend des hépatocytes des sinusoides et une veine centrale (Lullman-Rauch , 2008).Le lobule est l'unité fonctionnelle du foie, c'est un hexagone d'hépatocytes dont le centre st occupés par la veine centro-lobulaire. Les 6 angles externes sont occupés par un rameau de la veine porte, un rameau de l'artère hépatique et un canalicule biliaire(**Figure 1**). L'unité morphologique du foie est le lobule à veine centro-lobulaire, long de 1.5 à 2 mm et large de 1 à 1.2 mm. il est de forme polyédrique en coupe transversale. La veine centrale n'est entourée que de quelques fibres de collagène, sa paroi mince ne contient pratiquement pas de myocyte lisse et elle est parsemée d'embouchures de sinusoides (Lullman-Rauch ;2008).

#### **3.2.1. Hépatocytes**

Les hépatocytes sont de volumineuses cellules, d'environ 15 à 25 µm de diamètre, de forme polygonale (Meyer, 1982).Elles sont des cellules parenchymateuse noble aux fonctions métaboliques importante et multiples, sa structure histologique est un peu variable selon son état fonctionnel et liée aux conditions physiologiques, elle est de forme polyédrique à six ou huit faces bien nettement limitée par une fine membrane assez rectiligne. Les hépatocytes, soutenues par des fibres de réticuline et apparemment disposées en plaques reliées entre elles, constituants les travées hépatiques. La plupart des hépatocytes ne contiennent qu'un seul noyau, mais qui peut être diploïde, tétraploïde ou octaploïde. Elles sont richement pourvues en organites (Lullman-Rauch., 2008).

Elles sont métaboliquement actifs et ainsi riches n organites cytoplasmique. La majorité de la surface cellulaire est en contact avec les sinusoides permettant les échanges avec le sang. Une partie de la surface est en contact avec les canalicules biliaires ou est sécrétés par les hépatocytes la bile dans le système de drainage biliaire(Germain et al, 2013).



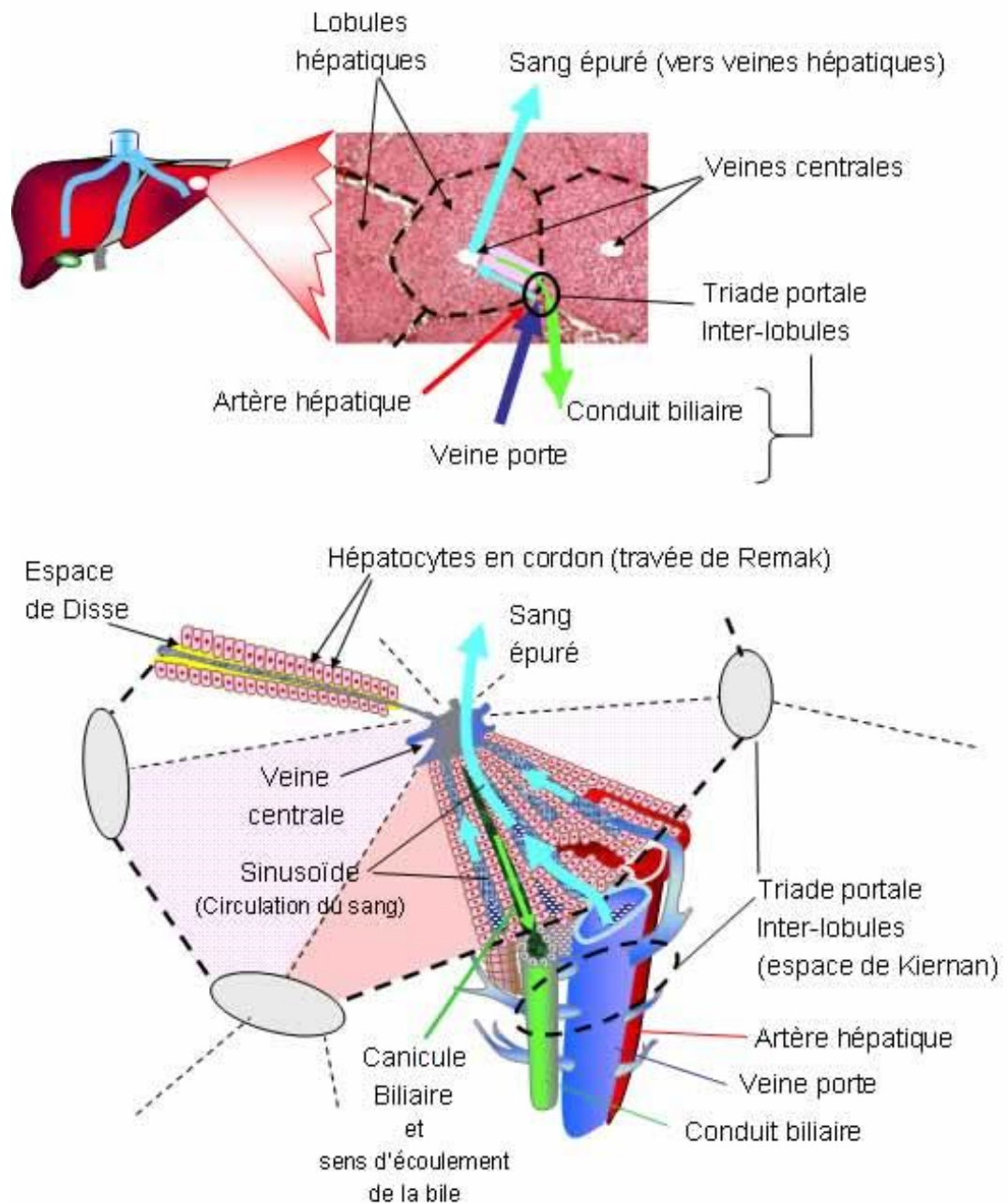


Figure1 : Organisation Histologique de tissu hépatique.

### **A. Noyau**

La plupart des hépatocytes ne contiennent qu'un seul noyau mais qui peut être diploïde, tétraploïde ou octaploïde (Lullman-Rauch, 2008). Les noyaux sont volumineux, sphérique et centraux, et renferment des paquets de chromatine et un nucléole bien visible, il est limité par une membrane ou caryothèque, elle est composée de deux feuillettes et est percée de pores délimités par la réflexion des deux feuillettes : le feuillet externe supporte par fois des ribosomes et se continue par endroits avec le réticulum granuleux. La chromatine est constituée de grains de 100 à 200 Å le nucléole apparaît comme pelotonosmiophile (Paraf et al, 1973).

### **B. Appareil de Golgi**

Il est développé et actif ou petit, et multiple, il s'observe surtout près de la surface canaliculaire. Il est contribué à la glycosylation des protéines sécrétorie et aussi des enzymes lysosomales. L'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique granuleux servent entre autre à la synthèse de l'albumine, des facteurs de coagulation et d'autres protéines plasmatiques (Lullman –Rauch, 2008).

### **C. Réticulum Endoplasmique**

Réticulum Endoplasmique Lisse (REL) est formé de membrane sans ribosomes, limitant de petites vésicules quelque fois anastomosées, il est responsable de la détoxification des drogues (Paraf et al, 1973). Le REL est le siège, entre autre de la synthèse des acides biliaires et des lipides (Lullman-Rauch, 2008). Réticulum Endoplasmique Granuleux (REG) est formé de canaux et de sacs ou citernes dont les parois sont tapissées de grains d'ARN ou de ribosomes de 100 à 150 Å. Il est responsable de la synthèse protéique. Les membranes du REG sont en continuité avec le feuillet externe de la caryothèque, avec la membrane du REL et par leur intermédiaire avec celles de l'appareil de Golgi (Paraf et al, 1973). Il est plus abondant autour du noyau et près du pôle vasculaire, ses relations spatiales avec les mitochondries sont manifestes, des profils de ce réticulum les entourant presque constamment (Vilgrain and Menu, 2002).

## **D .Lysosomes**

Il s'agit de corpuscules contenant des hydrolases actives à pH acide, mais sans action sur les substrats environnant lorsque le lysosome est intact, chargés d'enzyme lytiques, les lysosomes paraissent être des vacuoles digestives (Paraf et al, 1973). Ces organites de tailles variables, sont nombreux, certains contenant de lipofuscine et des lipoprotéines en lamelles, ils sont particulièrement volumineux et nombreux près de la surface canaliculaire. Ils servent essentiellement à détruire les composants cellulaires usés ou superflus qui leur ont fournis par l'autophagie, ainsi qu'à éliminer les protéines toxiques du plasma qui ont été reprises par endocytose médiée par récepteurs (Lullman-Rauch, 2008).

## **E. Peroxysomes**

Il s'agit de corpuscules de 0.5 micron, riche en uricase, catalase et en déhydro-amino-acide-oxydase. La catalase agirait comme une peroxydase qui détruisait l'eau oxygénée produite par les oxydases. Le rôle des peroxysomes est important dans la néo-glycogénèse et la ré-oxydation du NADH (Paraf et al, 1973).

## **F. les mitochondries**

les mitochondries sont des organites de grande taille composés d'une membrane poreuse externe et d'une membrane interne très imperméable qui forme des plis (crêtes) où se situent la plus grande partie de mécanismes nécessaire à la respiration aérobie. La mitochondrie est le centre du métabolisme oxydatif de la cellule, qui convertit les produits du catabolisme des glucides, graisses et protéines en énergie chimique emmagasinée dans l'ATP (Germain et al, 2013; Lullmann-Rauch., 2008).

## **G. Membrane plasmique**

La membrane plasmique, qui limite les cellules, est constituée d'une double couche de lipides où sont enchâssées des protéines et à laquelle sont accrochées, du côté cytoplasmique, des protéines du cytosquelette. Dans les hépatocytes, qui sont des cellules épithéliales polarisées, la membrane plasmique présente des caractéristiques différentes au pôle apical (le pôle biliaire) dirigé vers le milieu extérieur et au pôle basolatéral en relation avec le milieu intérieur (Paraf et al, 1973). Les jonctions serrées qui entourent les canalicules biliaires limitent deux domaines principaux, les domaines basolatéral et apical. Toutefois, certains

auteurs subdivisent le domaine basolatéral de la membrane plasmique de l'hépatocyte en un domaine basal, appelé domaine sinusoidal car en regard de la capillaire sinusoidale, et en un domaine latéral faisant face à l'hépatocyte voisin (Bedossa, 1999). Les sinusoides hépatiques possèdent une lumière plus large (environ 15  $\mu\text{m}$ ) que celle des capillaires ordinaires. Ils sont séparés des hépatocytes par l'espace de Disse qui renferme quelques faisceaux de fibres de collagène (Dadoune et al. 2000; Lullman-Rauch. 2008). Leur paroi contient trois types de cellules : cellules endothéliales, cellules de Kupffer et cellules d'Ito.

### **3.2.2. Cellules endothéliales (endothélicytes)**

Les cellules endothéliales qui limitent la lumière des sinusoides sont des cellules de petite taille comportant des très fins prolongements cytoplasmiques anastomosés formant un réseau continu mais qui laisse persister des pores endothéliaux (Bedossa, 1999). L'endothélium est séparé des hépatocytes par une fente : l'espace péri-sinusoidal (de Disse) (Lullman-Rauch, 2008).

### **3.2.3. Macrophages étoilés (Cellules de Kupffer)**

Les cellules de Kupffer sont les cellules sinusoidales les mieux visibles en microscopie optique, elles semblent flotter dans la lumière sinusoidale mais sont en fait amarrées à la paroi sinusoidale, elles ont un cytoplasme abondant prolongé par des voiles cytoplasmiques et comportent un équipement enzymatique abondant (lysosomes, phagosomes). Ces cellules sont impliquées dans la détoxification et répondent par multiplication et hyperplasie à de multiples stimulations (agent infectieux, toxique...) (Bedossa, 1999). Ces cellules sont de macrophages hépatiques plus volumineux, à noyau plus grand et à cytoplasme plus visible contenant par fois des restes cellulaires, notamment d'hématies, des particules ou des grains pigmentaires divers phagocytés. Il s'agit là simplement de deux états fonctionnels de cellules mésenchymateuses douées d'une grande activité phagocytaire (Germain et al, 2013 ; Dadoune et al, 2000; Lullmann-Rauch., 2008).

### **3.2.4. Cellules péri- sinusoidales (cellules de Ito)**

Les cellules stellaires (appelées aussi cellules étoilées du foie, lipocytes, cellules péri sinusoidales ou cellules de Ito) sont de petite taille et représentent moins de 15% des cellules hépatiques (Bedossa, 1999). On trouve dans l'espace péri-sinusoidal de grandes cellules contenant de grosses gouttelettes lipidiques. On les a aussi appelées cellules accumulant les

lipides. Leur fonction principale est le stockage de la vitamine A. Elles perdent leur capacité de stockage de la vitamine A et produisent en quantité abondante des différents composants de la matrice extracellulaire, collagènes, fibronectine, laminine...cette activation est responsable de l'accumulation de matrice extracellulaire dans l'espace de Disse qui est l'une des étapes clés de la fibrose hépatique (Bedossa, 1999). Les cellules péri-sinusoïdales jouent un rôle dans l'augmentation du tissu conjonctif observée en cas de cirrhose hépatique (Lullman-Rauch, 2008).

#### **4. Physiologie**

Les principales fonctions du foie peuvent être groupées en deux grands groupes : les fonctions de synthèses et les fonctions d'excrétion (Meyer, 1982). Le foie occupe une position centrale dans le métabolisme général (**Figure 2**). Il effectue des sécrétions exocrines (bile) et il synthétise de nombreuses substances passant dans le sang, comme les protéines sériques, des facteurs de coagulation ou des lipoprotéines (Lullmann-Rauch, 2008). Cet organe vital accomplit aussi beaucoup d'autres fonctions vitales.

##### **4.1. Fonctions métaboliques**

###### **4.1.1. Métabolisme des glucides**

Le foie joue un rôle particulièrement important dans le maintien de la glycémie normale (Dadoune et al, 2000) :

1/ Quand le taux de glucose est bas, il peut transformer le glycogène en glucose et libérer ce dernier dans la circulation, il peut aussi convertir en glucose, certains acides aminés, l'acide lactique et d'autres sucres tels que le fructose et le galactose.

2/ Quand le taux de glucose est élevé, juste après un repas par exemple, le foie convertit le glucose en glycogène et en triglycérides pour les mettre en réserve. Le maintien de la glycémie normale passe par le stockage des sucres d'origine alimentaire sous une forme de réserve, le glycogène réserve qui peut être redistribuée selon les besoins. Le glycogène apparaît sous forme de petites particules intra-cytoplasmiques denses aux électrons.

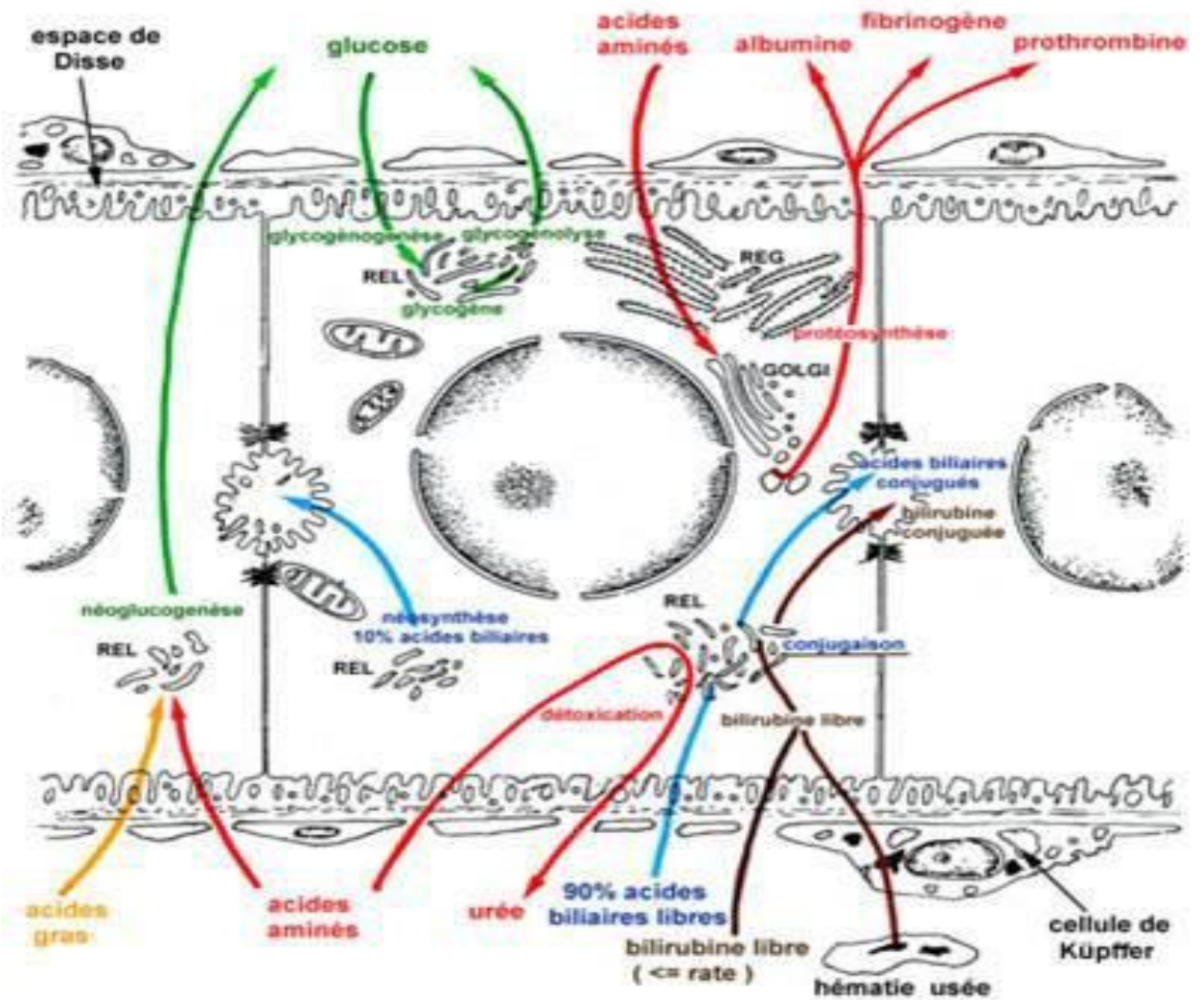


Figure 2: les principales fonctions hépatiques .

#### **4.1.2. Métabolisme des lipides**

Les besoins en graisses de l'organisme sont couverts, d'une part, grâce à l'apport alimentaire par lequel les lipides sont absorbés sous forme de chylomicrons qui passent dans le réseau lymphatique puis dans la circulation sanguine et gagnent le foie par le sang artériel et d'autre part grâce à la mobilisation des réserves lipidique (Dadoune et al ,2000 ;Vilgrain and Menu , 2002) . Dans cette voie métabolique on peut distinguer :

- **La Cétogenèse :** L'oxydation des acides gras aboutit, à sa phase ultime, à la formation d'acétyle CoA. Les corps cétoniques sont extrêmement importants pour notre cerveau, qui puise son énergie en grande partie à partir des corps cétoniques après quelques jours de jeûne. Les corps cétoniques remplacent donc partiellement le glucose .
- **La lipogenèse :** Les triglycérides formés dans l'hépatocyte à partir des graisses alimentaires ou des acides gras ne peuvent quitter la cellule pour gagner le plasma que sous forme de lipoprotéine de très faible poids moléculaire (VLDL , very low density lipoprotein). Ces lipoprotéines sont constituées par fixation des triglycérides à une protéine transporteuse ou apoprotéine.

#### **4.1.3 .Métabolisme des protéines**

Le foie joue un rôle essentiel dans le métabolisme protéique, il assure la désamination des acides aminés, il produit l'urée à partir de l'ammoniaque circulante et synthétise beaucoup de protéines, en particulier dont l'albumine, les facteurs des coagulations du sang tels que le fibrogène et la prothrombine (Dadoune et al, 2000; Lullmann-Rauch., 2008) :

- **Synthèse de l'urée :** Le résultat global est que la transamination d'acides aminés via les transférases (ALT et AST) fournit des groupements amines pour la synthèse de l'urée via le glutamate et l'aspartate. Comme le foie est le seul tissu effectuant la synthèse de l'urée, les groupements amino à éliminer transitent par le sang vers le foie principalement sous forme de glutamine qui constitue près du quart des acides aminés circulant. L'ammoniaque qui est très toxique chez l'homme est convertie en urée, composé non toxique et très soluble rapidement excrété par le rein.

- **Synthèse de l'albumine** : La synthèse de l'albumine nécessite de l'ATP et il est possible que la carence en ces liaisons-phosphate à haute énergie au cours des affections hépatiques explique l'hypo-albuminémie qui les accompagne souvent (Paraf et al ,1973).

#### **4.1.4 .Synthèse des sels biliaires**

Les sels biliaires ont plusieurs fonctions importantes, ils réduisent la tension superficielle et conjointement avec les phospholipides et les mono-glycérides, ils sont responsables de l'émulsification des graisses comme étape préparatoire à leur digestion et à leur absorption dans l'intestin grêle (Meyer.,1982). Les acides biliaires peuvent être synthétisés de novo par le foie à partir du cholestérol(acide cholique et chénodésoxycholique) mais proviennent plutôt de la réabsorption de ces derniers, sous une forme dé-conjuguée et dé-hydroxylée (Dadoune et al ,2000).

#### **4.1.5. Excrétion de la bilirubine**

La bilirubine est un dérivée issu de la dégradation de l'hème des globules rouges usés, est extraite du sang par le foie et sécrétée dans la bile. Dans la circulation, la bilirubine est liée à l'albumine. Une partie est fermement liée, mais la majorité peut se dissocier dans le foie. La majeure partie de la bilirubine est métabolisée dans l'intestin grêle par des bactéries et éliminée dans les fèces (Germain et al, 2013).

#### **4.2. Fonctions de stockage**

Il doit d'une part pouvoir transformer en forme stockable les substances qui sont disponibles en excès dans le sang. Il doit d'autre part pouvoir libérer, à partir des stocks existants, les substances qui sont en déficit dans le sang. Parmi ces substances on a le glycogène sous forme de granules alpha bien visible dans le cytosol des hépatocytes, quand le glucose augmente dans le sang (Lullmann-Rauch ,2008).En plus d'emmagasiner le glycogène, le foie est un des principaux lieux de stockage de certaines vitamines (A, B12, D, E et K). Il stocke également certains minéraux(cuivre et le fer sous la forme de Ferritine)(Lullmann-Rauch., 2008).



#### **4.3. Fonction immunitaire**

Grace à l'activité microphagique des cellules de Kupffer, le foie possède un rôle de filtre qui s'exerce sur les particules mais aussi sur les bactéries acheminées par le sang portal. Les hépatocytes semblent eux-mêmes capable d'ingérer et de transformer certaines substances étrangères dans une proportion moindre que les cellules de Kupffer, mais avec une efficacité accrue par le rapport du nombre des cellules. Le foie joue un rôle important dans recirculation des IgA d'origine intestinale en créant un cycle entéro-hépatique(Dadoune et Al ,2000 ; Bedossa , 1996).

#### **4.4. Fonction de détoxification**

Beaucoup des substances sécrétées par le foie, qu'elle soit intrinsèques (bilirubine et hormones stéroïdes par exemple) ou extrinsèques (médicaments et toxiques) sont trop peu solubles dans l'eau pour être éliminées dans l'urine. La détoxification peut également avoir lieu par transformation enzymatique au niveau du réticulum lisse, il s'agit plus souvent d'une oxydoréduction suivi d'une conjugaison avec l'acide glucuronique ou avec un ion sulfate en encore avec des groupements acétyle ou méthyle. En fin, le foie peut inactiver certaines substances en les conjuguant à des acides aminés (glycocolle, cystéine...)(Dadoune et al ,2000). Cette fonction sera plus détaillée dans le chapitre qui suit.

## **1. Introduction**

L'article L115 du code de santé publique en France définit un médicament comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés préventives ou curatives à l'égard des maladies humaines ou animales (Lechat,2006). L'organisation mondiale de la santé en donne une définition plus restrictive : « toute substance ou produit qui est utilisé pour modifier ou explorer les systèmes physiologiques ou les états pathologiques pour le bénéfice de celui qui reçoit la substance » (Hellali ,2005). Tous les produits répondant à la définition sont considérés comme des médicaments. Il s'agit des produits répondant totalement à la définition mais aussi des produits rattachés au médicament par leurs caractéristiques de présentation ou de destination... et aussi de composition. Ainsi ; sont considérés comme des médicaments par exemples les produits cosmétiques , les produits diététiques et les produits présentés comme supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac. Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, le principe actif est le plus souvent, une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients (Lechat,2006).

## **2. Origine des médicaments**

Dans un passé pas très lointain, la plupart des médicaments étaient d'origine végétale, l'isolement du principe actif a permis la production synthétique de ce principe (Hellali,2005). De l'utilisation des plantes comme remèdes à certaines maladies, jusqu'à l'apparition récentes des médicaments issus des biotechnologies l'histoire du médicament est largement associée à la recherche scientifique, qui tente dès le XVI siècle de trouver un remède spécifique pour chaque maladie. Aujourd'hui, et pour les années à venir, c'est vers les biotechnologies que d'orientent les recherches autour du médicament (Tambourin,2014). Les thérapeutiques médicamenteuses parallèles entrent, pour la plupart, dans la définition du médicament, elles sont représentés par(Lechat, 2006):

- ✓ La phytothérapie(utilisation des petites plantes)
- ✓ L'aromathérapie(utilisation des essences de plantes).
- ✓ La germothérapie (utilisation des tissus végétaux jeunes, jeunes pousses, bourgeons).
- ✓ L'homéopathie(utilisation de substances animales, végétales, minérales ).
- ✓ La litho-thérapie(utilisation des sels minéraux).
- ✓ L'oligothérapie(utilisation des oligoéléments).

- ✓ L'argilo-thérapie (utilisation des propriétés de l'argile).

### **3. Pharmacocinétique**

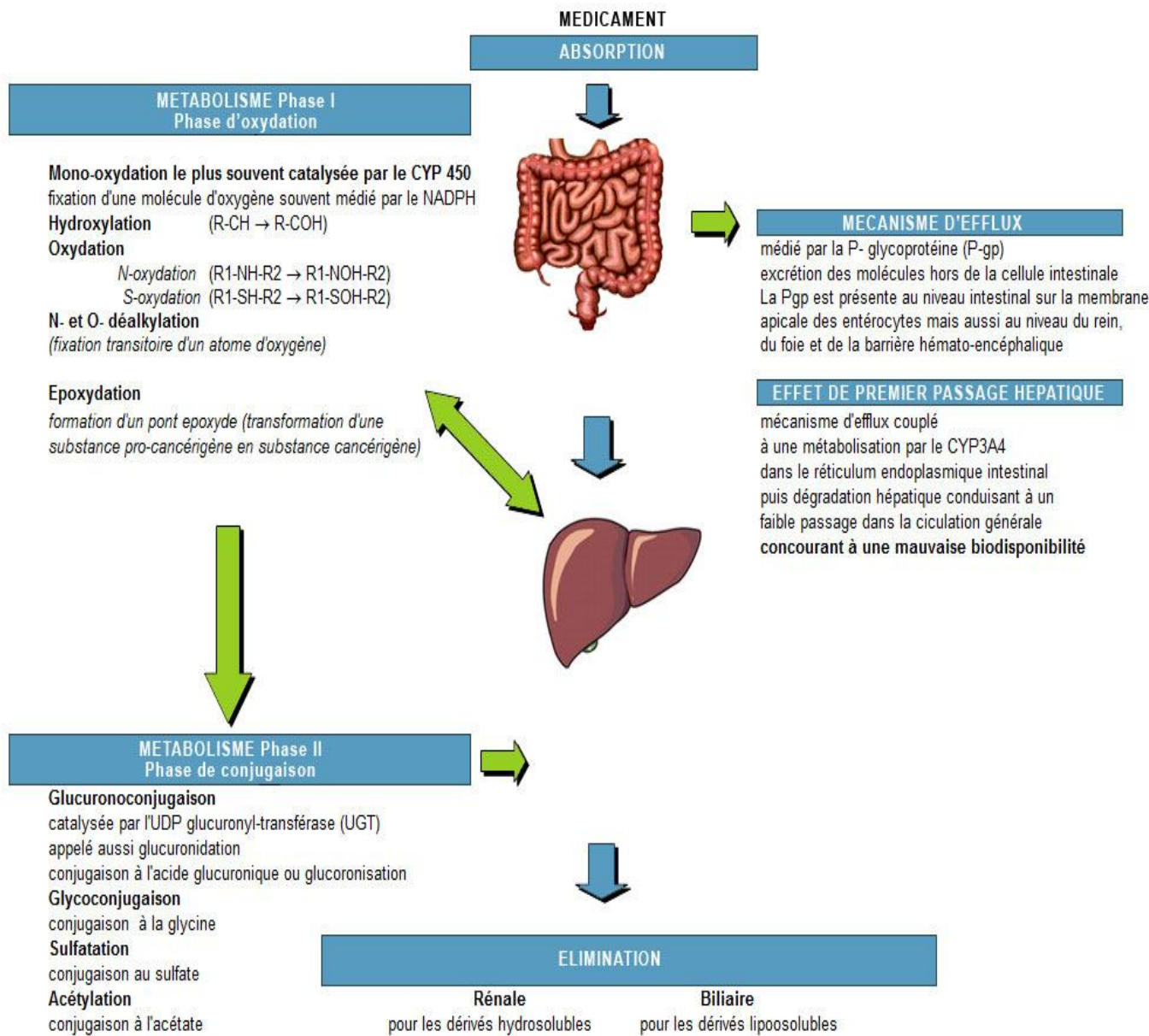
Le principe actif du médicament doit arriver au niveau de ses sites d'action (récepteurs pharmacologiques) pour provoquer le ou les effets thérapeutiques attendus son cheminement dans l'organisme, de son administration jusqu'à son élimination, passe schématiquement par plusieurs grandes étapes (**Figure 3**) (Descoutures et al, 1988). La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration et d'adapter les posologies pour son utilisation future. On peut distinguer schématiquement quatre étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament (Lechat, 2006):

- Son absorption.
- Sa diffusion ou distribution dans l'organisme.
- Son métabolisme.
- Son élimination de l'organisme

#### **3.1. Absorption ou résorption**

L'absorption est le passage du principe actif du médicament dans la circulation générale à partir de son lieu d'administration. C'est le cas, par exemple des formes orales solides (comprimé, gélule) ou liquide (sirop, gouttes buvables...), des formes rectales, des formes injectables par voie intramusculaire ou sous-cutanée (Descoutures et al, 1988). Elle est influencée par plusieurs facteurs dont les principaux sont la voie d'administration, la forme pharmacocinétique, la nature du médicament, ses propriétés de dissolution et l'état du site d'absorption. Le principe actif dissous, dont la forme non ionisée est suffisamment liposoluble, traverse les membranes biologiques du site d'absorption pour pénétrer dans la circulation systémique. Les paramètres pharmacocinétiques qui permettent de quantifier le processus d'absorption sont (Lochiot and Grima, 2004):

- ✓ Le coefficient de résorption : définit comme la fraction du médicament administré qui franchit la membrane gastro-intestinale.
- ✓ La biodisponibilité qui décrit l'ensemble du phénomène de résorption (passage de la membrane gastro-intestinale et effet du premier passage).



**Figure3 : La pharmacocinétique d'un médicament**

### **3.1.1. Effet du premier passage**

Dès sa résorption au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, le médicament se retrouve dans la circulation porte l'amenant au foie où il peut être métabolisé (plus ou moins complètement) avant l'arrivée dans la circulation générale. L'effet du premier passage hépatique peut conduire à une perte importante de médicament et entraîner ainsi une diminution de l'effet thérapeutique. L'effet du premier passage hépatique est surtout marqué pour les médicaments liposolubles. Il est saturable et soumis à des variations interindividuelles importantes. Les conséquences de ce premier passage hépatique sont généralement de diminuer la biodisponibilité. Les posologies utilisées en thérapeutique en tiennent compte (Lochiot and Grima, 2004). Lorsque le médicament a une forte affinité pour l'hépatocyte et les enzymes hépatiques, une fraction de la dose absorbée est captée lors du premier passage, c'est-à-dire avant même d'atteindre la circulation générale. La quantité du médicament retrouvée dans la circulation systémique est alors diminuée, c'est l'effet du premier passage hépatique (Lechat, 2006).

### **3.1.2. Cycle entéro-hépatique**

Processus par lequel un médicament éliminé par voie biliaire peut être à nouveau résorbé à son arrivée dans le duodénum et rejoindre la circulation générale, ce phénomène intervient pour des principes actifs ayant une excrétion biliaire. La molécule est métabolisée au niveau hépatique et après transformation en dérivé conjugué est éliminée par voie biliaire. Au niveau du duodénum, les métabolites conjugués peuvent être hydrolysés, et redonner la molécule initiale qui est alors réabsorbée et rejoint la circulation générale. Ce recyclage conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques : c'est l'effet rebond (Lochiot and Grima ; 2004).

## **3.2. Distribution**

La distribution du médicament dans l'organisme n'est possible que lorsque le médicament a atteint la circulation. La pénétration tissulaire du médicament est alors indispensable à son action (Michael , 2003). Dans la circulation générale, le médicament se trouve d'abord à l'état dissous puis, le plus souvent une fraction se fixe sur les protéines circulantes, on observe ainsi deux formes plasmiques du médicament : la forme liée, non

diffusible, donc sans action immédiate, qui correspond à une forme de stockage temporaire et la forme libre, diffusible, donc pharmaco-logiquement active(Godeau et al,1995). Les médicaments acides se lient principalement à l'albumine, et les médicaments basiques, à l'acide alpha-glycoprotéique. Une fois la circulation sanguine atteinte, les médicaments vont se distribuer dans des organes ou tissus contenant ou non des récepteurs pharmacologiques(Lechat,2006).

### **3.2.1. Fixation aux protéines plasmatiques**

La fixation protéique, exprimée en pourcentage, est un phénomène réversible qui définit un équilibre entre la forme libre et liée du médicament. Dès qu'une fraction de médicament libre quitte la circulation générale, une fraction équivalente est libérée du complexe médicaments-protéine. Seule la fraction libre diffuse à travers les membranes cellulaires pour redonner dans les tissus un nouvel équilibre de répartition entre une fraction libre et une fraction liée aux protéines tissulaires (Descoutures et al,1988). Sa liaison avec les protéines plasmatiques constitue une réserve qui est progressivement utilisée au fur et à mesure que des fractions libres du médicament quittent la circulation générale pour être éliminées. Il existe une diminution de la fixation protéique dans l'insuffisance rénale par modification de la structure des protéines, diminution de la quantité d'albumine(syndrome néphrotique) active (Godeau et al,1995) .

### **3.2.2.Distribution tissulaire**

La diffusion tissulaire désigne la progression du médicament du sang vers les tissus, c'est-à-dire vers son point d'activité, elle se fait plus aisément, donc plus rapidement, dans les tissus bien vascularisés comme le cœur ou le foie .Dans certains tissus (le foie..), la paroi vasculaire est composée de capillaires discontinus, permettant une diffusion facile du médicament. Les mécanismes du passage transmembranaire du médicament sont identiques à ceux exposés pour l'absorption digestive (Lechat,2006).

### **3.3. Biotransformation**

Dans l'organisme, les médicaments subissent un certain nombre de transformations qui peuvent être plus ou moins complètes. La majorité des biotransformations se déroule dans le foie, principalement au niveau des microsomes hépatiques en présence de NADPH, d'H et d'O<sub>2</sub> (Hellali, 2005). Des facteurs génétiques, pathologiques, pharmacologiques et les conditions de vie peuvent modifier le métabolisme et expliquer les différences d'efficacité observées d'un malade à l'autre (Descoutures et al, 1988). Schématiquement on distingue deux phases de métabolisme selon les processus chimiques de transformation induit par ces enzymes : les réactions de phases I et celles de phases II (**Figure 4**).

#### **3.3.1. Phase I**

Les réactions de phase 1 impliquent une biotransformation du médicament en un métabolite polaire qui peut être éliminé directement ou poursuivre les processus de métabolisation par la phase 2 (Hellali, 2006). La phase I est une étape d'oxydation des médicaments qui conduit à la formation de métabolites toxiques pour les cellules dans certaines circonstances (Lochiot and Grima, 2004 ; Dangoumau et al, 2006). Les réactions de phase 1 sont des réactions qui interviennent par la modification ou l'adjonction de groupes fonctionnels aux molécules médicamenteuses grâce à des réactions d'hydrolyse, de réduction ou d'oxydation (**Figure 4**).

##### **3.3.1.1. Oxydation**

L'oxydation constitue le mode le plus fréquent de catabolisme. La fixation d'oxygène ou de radicaux hydroxyles polaires, augmente l'hydro-solubilité du dérivé (Dangoumau et al, 2006). Ce type de réactions est très fréquent, il est généralement gouverné par les cytochromes P450 qui se trouvent dans les microsomes hépatiques. Les capacités d'oxydation par les cytochromes P450 varient fortement d'un individu à l'autre. Une partie de cette variabilité est la conséquence de facteurs de l'environnement (induction et inhibition enzymatique) l'autre est d'origine génétique.

**Chapitre II :  
Médicaments**

Certains sujets sont des métaboliseurs lents, d'autres sont rapides. Ce polymorphisme génétiques n'est cependant cliniquement important que si la voie de métabolisation oxydative est une voie importante (Hellali, 2005 ; Lechat,2006).

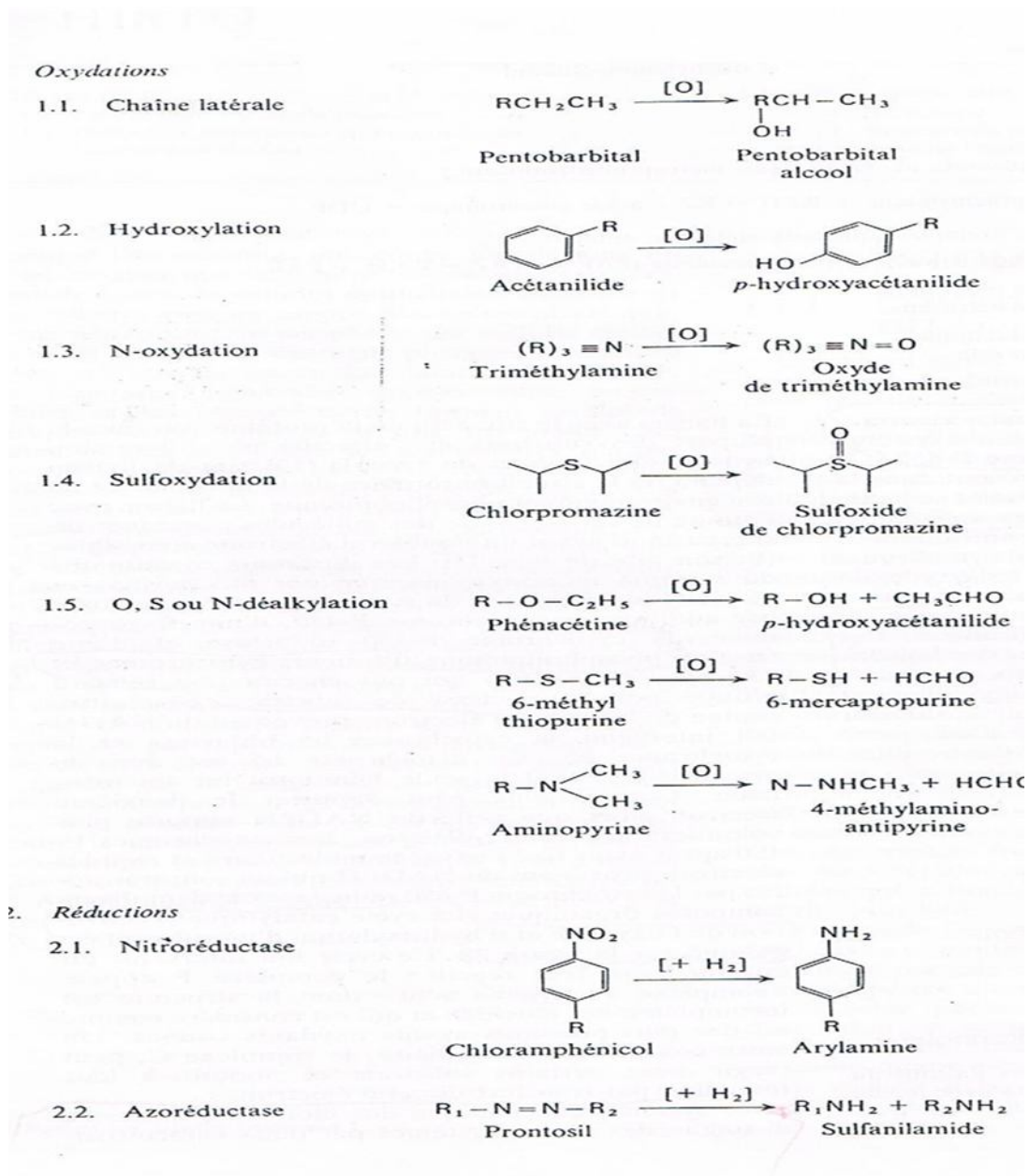


Figure 4: Réactions de la phase I.



- **Cytochrome P450 (CYP450)**

Les CYP constituent une famille d'hémoprotéine initialement identifiées comme des pigments dans des microsomes de foie de rat. Les CYP permettent un grand nombre de réactions, dont la plus importante est l'hydroxylation (Guéguen et al,2006).C'est une super famille de mono-oxygénase ce sont des protéines à noyau hème (hémoprotéine) qui catalysent des réactions d'oxydation nécessitant de l'oxygène et du NADPH. La majorité des médicaments sont oxydés par des enzymes du groupe des cytochromes P450. Leurs activités sont étroitement dépendante du pool des électrons et de la disponibilité des corps réducteurs du types NADH2 et NADPH2, dans l'hépatocyte. Les cytochromes P450 sont organisés principalement dans les membranes du réticulum endoplasmique hépatique, l'intégrité de ces membranes est indispensable au bon fonctionnement de ces enzymes active (Lochiot and Grima, 2004) .

Les iso-enzymes les plus impliquées dans le métabolisme des médicaments chez l'homme sont les CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A4, CYP2C19.Les iso-enzymes du cytochrome P450 peuvent être inhibées ou induites par des médicaments ou des aliments ce qui peut provoquer des interactions médicamenteuses. L'expression des CYP est pour certaines iso-enzymes modulées par des facteurs génétiques (Lochiot and Grima,2004).Les cytochromes P450 constituent une superfamille 57 gènes codant pour des enzymes qui métabolisent un grand nombre de médicament mais également des substances endogènes (stéroïdes, eicosanoides, vitamines), ces enzymes jouent un rôle primordial dans la protection de l'organisme contre les agressions extérieurs (polluants, pesticides..)(Guéguen et al,2006).

### **3.3.1.2. Réduction**

Les réactions de réductions sont beaucoup moins fréquentes et moins bien explorées. La réduction n'intervient pas exclusivement au niveau hépatique mais également dans l'intestin via la flore bactérienne (Lechat,2006).On peut citer trois types de réactions de réduction (Dangoumau et al,2006) :

- ✓ les dérivés nitrés, portés par un cycle aromatique, peuvent être réduits en amines, grâce à une nitro-réductases(réduction des dérivés nitrés).
- ✓ certaines cétones(et exceptionnellement des aldéhydes) peuvent être réduites en alcool secondaire(réduction des cétones et des aldéhydes).

- ✓ les azoïques(double liaison unissant deux atomes d'azote) sont réduits avec formation de deux amines primaires. Cette réaction se produit dans les microsomes du foie grâce à une azo-réductase (réduction des azoïques)

### **3.3.1.3. Hydrolyse**

Les réactions d'hydrolyse qui ont lieu au niveau des organes(rien, foie, intestin, poumon...)mais aussi au niveau du plasma. Les enzymes de types estérases sont le plus souvent non spécifiques, la réaction d'hydrolyse par clivage d'un ester ou d'un amide, est chez l'homme très rapide (Lechat,2006).Les enzymes actives (estérase et amidases) se rencontrent dans le foie et la lumière du tube digestif, par exemple : les cholinestérases hydrolysent les esters de la choline. Les hydrolyses intéressent les esters et les amides. Un grand nombre de médicaments comportent ces fonctions chimiques, les enzymes des hydrolyses sont largement répandues dans l'organisme (Dangoumau et al,2006).

### **3.3.2.Phase II**

Les réactions de cette phase aboutissent systématiquement à des composés biologiquement inactifs, encore plus hydrosolubles et donc plus facilement éliminés par le rein (Hellali,2005).Les mécanismes de conjugaison chez l'homme sont généralement appelés à l'acide glucuronique, au glyco-colle, au sulfate ou à l'acétyle (Lechat,2006).La phase II se passe généralement dans le foie, et c'est une phase de conjugaison qui aboutit à la formation de substances conjuguées, hydrosolubles et facilement éliminées par les urines ou la bile. Les métabolites ou les médicaments, subissent différentes réactions de conjugaison :Glycuro-conjugaison(ou glucuro ou glucuruno), sulfo-conjugaison, acétylation , alcoylation (transfert d'un groupement méthyle) pour donner un produit conjugué qui sera éliminé( **Figure 5**)(Loichot and Grima,2006).

#### **3.3.2.1.Glycuro-conjugaison**

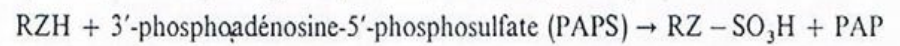
La glycuro-conjugaison est la conjugaison la plus fréquente chez l'homme. L'agent conjuguant est l'acide glycuronique(ou glucuronique), métabolite lui-même du glucose. Les substances intéressées sont surtout des alcools, des phénols, des acides organiques, mais aussi des amines, des amides, des thiols, soit de très nombreux médicaments et substances physiologiques. La glycuro-conjugaison prend place surtout dans le réticulum endoplasmique

4. *Conjugaisons*

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{Z} \end{array}$$
  
(Z = O, CO, NH ou S; exemples : alcools, phénols, ac. nicotinique, mercaptobenzothiazol.)

4.1. Glucuroconjugaison : acide UDP glucuronique + RZH → RZ – acide glucuronique + UDP

4.2. Sulfoconjugaison (Z = O, ou NH; exemples : phénols, stéroïdes, aniline)



4.3. Conjugaison à la glycine – acide nicotinique  
– acide benzoïque

4.4. Acétylation – sulfanilamide  
– isoniazide

**Figure 5: Réactions de la phase II**

du foie, mais existe au niveau des reins et de l'intestin. Elle est catalysée par une glycuronyl-transférase. Les conjugués formés (glucuronides) sont des acides forts (par la fonction acide de l'acide glycuronique), polaires et hydrosolubles. Ils sont éliminés par les urines ou la bile. La glycurono-conjugaison peut être déficiente dans deux circonstances (Dangoumau et al,2006): Chez le nouveau-né le foie est immature et le taux d'acide glycuronique et de glycuronyl-transférase bas. Il en résulte une accumulation dans l'organisme des substances qui doivent normalement être conjuguées pour être éliminée et il peut s'ensuivre une intoxication. En pathologie dans les hyper-bilirubinémies due à un déficit héréditaire en glycuronyl-transférase.

### **3.3.2.2.Sulfo-conjugaison**

Dans la sulfo-conjugaison, l'agent conjuguant est l'acide sulfurique(sous forme d'ions sulfate). Elle intéresse les phénols surtout, les alcools parfois, donnant naissance à un ester sulfurique, rarement des amines aromatiques sont convertit ainsi en sulfamates, la réaction est catalysée par une sulfokinase. Les phénols peuvent être donc glycurono ou sulfo-conjugués et il existe un certain balancement entre les deux processus selon l'espèce chez l'homme, sauf cas particulier(morphiniques), le premier est le plus important (Dangoumau et al,2006).

### **3.3.2.3. Amino-Conjugaison**

La Conjugaison avec des acides aminés se forme alors une liaison amide entre une fonction acide de la molécule réceptrice et le groupement aminé de l'acide aminé dans le produit conjugué, la fonction acide de la glycine ou de la glutamine reste libre(Godeau et al,1995) .

### **3.3.2.4.Glycyl-conjugaison**

Dans la glycyl-conjugaison, l'agent conjuguant est le glycolle ou glycine, elle se fait par la fonction amine avec un acide aromatique, avec la formation d'une liaison amide. La fonction acide du glycolle reste libre. Le conjugué est donc un acide, auquel on donne le suffixe-urique(par exemple : l'acide salicylique est conjugué en acide salicylurique), fortement soluble dans l'eau, il est facilement éliminé par les urines(Dangoumau et al,2006).

### **3.3.2.5. Glutathion-conjugaison**

Dans la glutathion-conjugaison, l'agent conjuguant est la N-acétylcystéine qui dérive du glutathion. La conjugaison se fait par la fonction sulfhydryle tandis que la fonction acide reste libre. Le conjugué est donc un acide fort, hydrosoluble, dénommé acide mercapturique. Cette conjugaison a un siège essentiellement hépatique. Elle a une capacité limitée. Elle a une capacité limitée, elle est débordée en cas d'afflux massif de métabolites à conjuguer, ceux-ci restent alors libres et peuvent léser le foie (l'exemple principal est celui de l'intoxication aiguë par le paracétamol) (Godeau et al, 19954).

### **3.3.2.6. Acétylation**

L'acétylation est la conjugaison avec une molécule d'acide acétique (sous forme d'acétate). Elle intéresse les amines secondaires. C'est un processus important car de nombreux médicaments sont porteurs de cette fonction. A la différence de la règle générale, le conjugué est souvent moins hydrosoluble que le corps initial. Elle fait intervenir des acétylases dont le taux est soumis à des variations génétiques (Dangoumau et al, 2006). La notion de polymorphisme d'acétylation (métabolisme génétique) est très largement répandue depuis la découverte d'acétylation rapide et lente dans le traitement de la tuberculose par l'isoniazide qui varie selon les individus (Lechat, 2006).

### **3.3.2.7. Méthylation**

La méthylation est la fixation d'un radical méthyle (celui-ci provient d'un donneur la méthionine), la réaction est catalysée par la méthyle-transférase. La fixation du méthyle peut se faire sur un azote (N-méthylation des amines), un oxygène (O-méthylation des phénols), un soufre (S-méthylation des sulfhydryles) (Dangoumau et al, 2006) :

## **3.4. Elimination**

L'élimination consiste en l'excrétion de la substance médicamenteuse hors de l'organisme. Elle est assurée par divers organes : le rein (le plus important), le foie et les poumons. Une portion de certains médicaments peut se retrouver dans la salive, la sueur ou le lait maternel (Lechat, 2006).

□ **Élimination rénale :** La plupart des molécules sont éliminées dans les urines, soit sous forme inchangées, soit sous forme de produits de dégradation. Le plus souvent les médicaments ou leurs métabolites ont une masse moléculaire bien inférieure à 5000 Dalton et sont de ce fait filtrés par le glomérule. Seule la partie non fixée est filtrée (Lechat, 2006). Certains médicaments sont excrétés en presque totalité sous forme inchangée, la fonction rénale doit alors être intacte pour les éliminer sans risque d'effets toxiques. La posologie sera modifiée en fonction des critères biologiques permettant de quantifier le degré d'insuffisance rénale (Descoutures et al, 1988).

□ **Élimination biliaire :** Outre ses capacités métaboliques, le foie participe à l'excrétion des médicaments hors de l'organisme par le biais du système biliaire (Lechat, 2006). Les médicaments et ses métabolites peuvent suivre ce cheminement et être libérés dans l'intestin par l'intermédiaire de la bile (Descoutures et al, 1988). Après excrétion dans la bile, le médicament se retrouve dans la lumière intestinale où il peut être réabsorbé : c'est le cycle entéro-hépatique (Lechat, 2006 ; Meyer., 1986).

#### **4. Facteurs affectant le métabolisme des médicaments**

##### **4.1. Induction enzymatique**

Est l'augmentation de la synthèse enzymatique hépatique, de nombreuses substances liposolubles sont inductrices. Plusieurs médicaments ont la propriété d'augmenter l'activité des enzymes des microsomes, on parle l'induction enzymatique (**Tableau 1**). Elle n'est pas spécifique et ne se limite pas aux seules enzymes qui transforment l'inducteur mais elle intervient pour tous les systèmes enzymatiques des microsomes (Godeau et al, 1995).

##### **4.2. Inhibition enzymatique**

Est plus rapide que l'induction car ce processus intervient dès que la concentration en médicament inhibiteur est suffisamment élevée pour entrer en compétition avec le médicament. Différentes formes de cytochrome P450 peuvent être inhibées. Certains médicaments peuvent inhiber des enzymes participant à la biotransformation d'autres médicaments, qui voient alors leur clairance métabolique réduite (**Tableau 1**). Dans certains cas, l'inhibition est suffisante pour que les concentrations plasmiqes dépassent le seuil toxique (Lochiot and Grima, 2004).

<b>Tableau 1. Antibiotiques avec effet inhibiteur ou inducteur enzymatique*</b>		
Substances actives	Enzyme impliqué (CYP 450)	Substances concernées
Rifampicine (Rifampicine Labatec)	Inducteur 2C8, 2C9, 2C19, 3A4/5	Nombreuses ! Diminue l'effet de nombreuses substances, par exemple des coumarines, œstrogènes, anticalciques, clopidogrel, méthadone, certains antiviraux (par exemple : ampénavir, indinavir), certaines statines (atorvastatine, simvastatine), certains antidiabétiques oraux (par exemple : rosiglitazone, glimépiride), médicaments antirejet (par exemple : ciclosporine)
Clarithromycine (Klacid) Erythromycine (Erythrocline) (l'azithromycine n'interagit pas avec les cytochromes)	Inhibiteur 3A4/5	Augmente l'effet de nombreuses substances, par exemple certains benzodiazépines et antidépresseurs, méthadone, certains azoles (antifongiques), médicaments antirejet (par exemple : ciclosporine), sildénafil, certaines statines (atorvastatine, simvastatine), coumariniques Risque de toxicité !
Doxycycline (Vibramycine)	Inhibiteur 3A4/5	Comme la clarithromycine Risque de toxicité !
Fluconazole (Diflucan)	Inhibiteur 2C9, 2C19, 3A4/5, 2D6	Comme la clarithromycine, en plus augmente l'effet du torasémide, de la phénytoïne Risque de toxicité !
Itraconazole (Sporanox), Kétoconazole (Nizoral)	Inhibiteur du 3A4	Comme la clarithromycine Risque de toxicité !
Ciprofloxacine (Ciproxine)	Inhibiteur 1A2	Ralentit l'élimination de la théophylline, de la caféine, de la méthadone
Métronidazole (Flagyl)	Inhibiteur 2C9	Augmente l'effet des coumariniques, du torasémide, de la phénytoïne, de certains AINS
Terbinafine (Lamisil)	Inhibiteur 2D6	Augmente l'effet de certains bêtabloquants (métoprolol), tricycliques, certains inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, duloxétine)
* Voir la carte des interactions selon réf.1.		

**Tableau1 :Antibiotiques avec effet inhibiteur ou inducteur enzymatique**

### **4.3. Interactions médicamenteuses**

S'exercent entre deux ou plusieurs médicaments qui n'ont pas la même activité pharmacologique. L'un des médicaments modifie une ou plusieurs étapes du métabolisme de l'autre médicament, entraînant une augmentation ou une diminution de ses concentrations dans l'organisme. Il en résulte soit une augmentation d'activité, soit une diminution d'activité. Les interactions peuvent être recherchées (pour augmenter l'effet thérapeutique, diminuer les effets indésirables, traiter une intoxication). Elles sont souvent fortuites, pouvant conduire à une inefficacité du traitement ou à sa toxicité (Godeau et al, 1995).

### **4.4. Facteurs génétiques**

Les réactions aux médicaments varient d'un individu à l'autre. Comme ces variations se distribuent généralement suivant une courbe de gaussienne, on peut admettre que la réponse soit multifactorielle. Toutefois ; certains médicaments induisent des variations discontinues. Dans ce cas, la population peut être divisée en deux ou plusieurs groupes, ce qui suggère un polymorphisme lié à un seul gène. Exemple : la rifampicine, dont au moins 80% sont dés-acétylés par le foie chez l'homme, n'est pratiquement pas dés-acétylée chez le chien (Meyer, 1982).

### **4.5. Age**

Les différentes étapes du métabolisme de médicaments varient avec l'âge : en particulier, il existe des modifications importantes de ces étapes chez les vieillards et les nouveau-nés. Ce qui peut entraîner des variations de l'action des médicaments. L'activité enzymatique associée aux microsomes du foie de même que la fonction rénale sont diminuées à la naissance, spécialement chez les bébés prématurés. Chez les personnes âgées, le métabolisme hépatique des médicaments peut diminuer, bien que ce soit surtout une diminution de la fonction rénale qui soit observée (Godeau et al, 1995).



## **1. Mécanismes moléculaires de la toxicité médicamenteuse**

Le but des biotransformations, qui représente une adaptation de l'organisme, est la formation d'un dérivé plus facilement éliminé et souvent dénué de toute activité pharmacologique ou toxique : c'est la classique fonction de détoxification du foie qui représente la majorité des biotransformations et limite dans le temps, la durée d'action des médicaments (Godeau et al, 1995). D'une manière générale, les métabolites obtenus peuvent être dénués de propriétés pharmacologiques ou avoir une action identique, voire supérieure à celle du principe actif de départ (**Figure 6**). Dans certains cas (déplétion du glutathion), ce sont des dérivés toxiques qui peuvent provoquer des lésions tissulaires graves à l'origine de la toxicité hépatique observés avec des doses élevées de certains médicaments ; isoniazide (antituberculeux), paracétamol (analgésique) par exemple.

### **1.1. Productions des métabolites**

#### **1.1.1. Métabolites chimiquement stables et pharmacologiquement actifs**

Ceux-ci proviennent du métabolisme hépatique de produits parents actifs ou inactifs. Dans le premier cas, ces métabolites peuvent avoir le même spectre d'activité que le médicament dont ils sont issus (digitoxine et digoxine, et thioridazine, anitriptyline), mais avec une cinétique différente. Ces métabolites actifs ont souvent donné naissance à un nouveau médicament. Enfin, le médicament peut être une pro-drogue, sans effet pharmacologique, c'est la biotransformation qui engendrera un métabolite actif (Michel et al, 1993).

#### **1.1.2. Métabolites chimiquement instables et biochimiquement actifs**

Les métabolites chimiquement instables et biochimiquement actifs et ayants un effet toxique. Le métabolisme hépatique aboutit à la formation de dérivés toxique, il s'agit de métabolites instables, dite réactif, qui se combinent spontanément avec les macromolécules tissulaires sur lesquelles il se fixent par des lésons irréversibles : il s'ensuit des lésions (Godeau et al, 1995). La biotransformation hépatique, surtout l'oxydation des médicaments et xénobiotiques, aboutit dans certains cas, à la production de métabolites « réactifs ». Il s'agit de produits chimiquement réactifs, capables de contracter des liaisons covalentes avec les macromolécules intracellulaires, à l'origine d'effets toxique : ainsi, l'effet hépatotoxique . Un époxyde est le métabolite probablement responsable de l'effet mutagène de la phénytoïne.

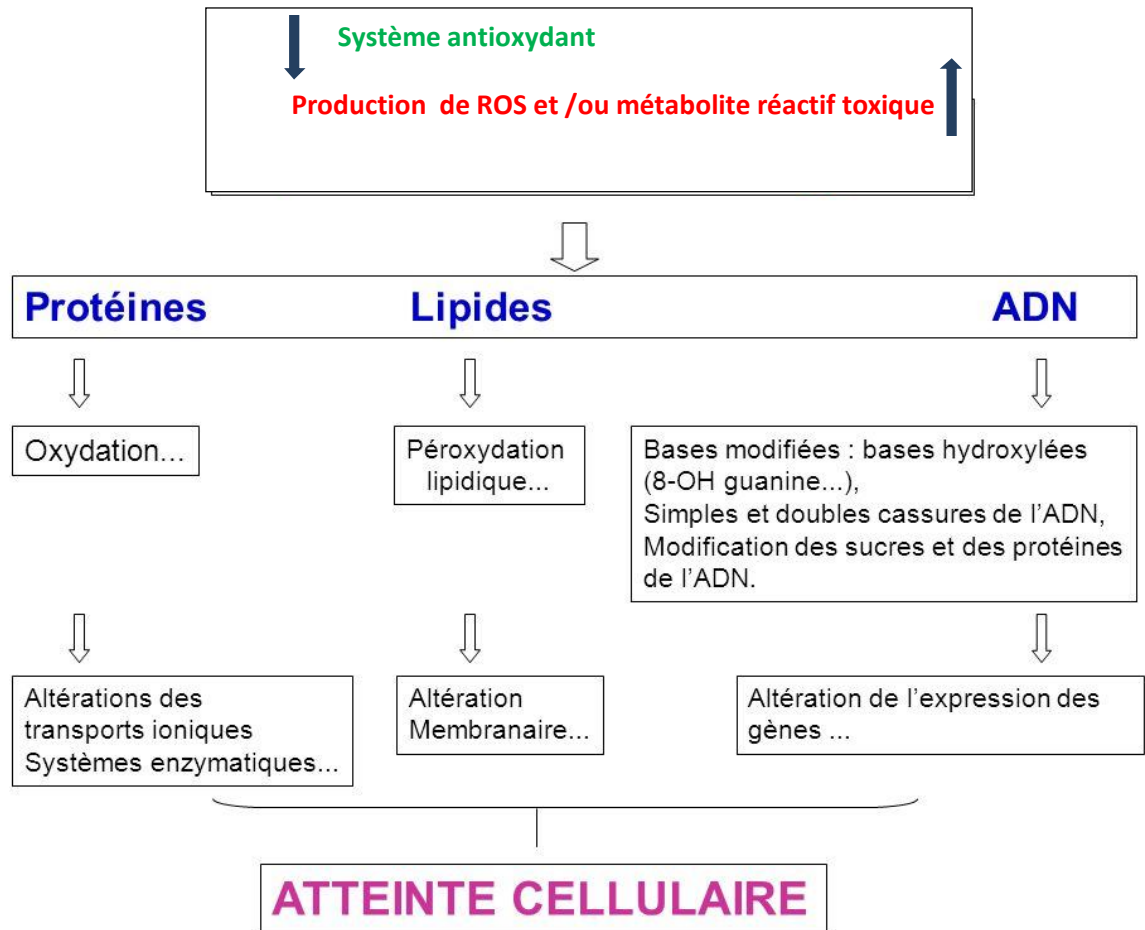


Figure6 : Alterations des macromolécules cellulaire par des métabolites réactifs toxiques .

Après déplétion hépatique en glutathion, entraîné par les très fortes doses de paracétamol, l'un de ses métabolites oxydés provoque une nécrose toxique de l'hépatocyte (Betchel, 1990; Michel et al, 1993).

## **1.2. Dégâts cellulaires**

### **1.2.1. Dégâts cellulaires sur l'ADN**

En réagissant avec les acides nucléiques, les radicaux libres provoquent des erreurs ou bien un arrêt dans le génome de la cellule : par conséquent la lecture génétique du noyau est faussé et crée des aberrations. Les ADN sont particulièrement sensibles à l'action des radicaux hydroxyles, cette oxydation peut provoquer la mort de la cellule et ces mutations semblent pouvoir expliquer le processus cancérigène de différents organes. Par exemple : la Doxorubicine et la Ciplastine endommagent l'ADN, alors que le Paclitaxel et la Vincristine affectent les microtubules, empêchant la division cellulaire (Yokochi and Robertson, 2004)

### **1.2.2. Dégâts cellulaires sur les lipides**

La peroxydation des lipides est l'oxydation des lipides insaturés, soit par des espèces radicalaires de l'oxygène, soit catalysée par des enzymes. Au sein des cellules et des organismes responsables des dommages tissulaires dus à la formation de radicaux libres lors du processus de peroxydation observe dans le cas de l'intoxication par antituberculeux. Les molécules oxygénées instables, cherchent à combler la vacance de leur orbite et donc vont pouvoir réagir avec les lipides constitués d'acides gras polyinsaturés tels que l'acide arachidonique. Les membranes cellulaires composées de ces phospholipides sensibles vont donc se désorganiser et vont permettre la libération de certaines molécules types pentane et aldéhyde qui y sont normalement imbriquées, ces molécules en quantité importantes sont extrêmement toxiques pour la cellule et peuvent conduire à sa mort. Le malondialdéhyde (MDA), un produit de dégradation souvent employé en médecine, c'est une molécule rapidement métabolisée par l'organisme (Santosh et al, 2014).

### **1.2.3. Dysfonctionnements mitochondriaux**

Les médicaments induisent des lésions hépatiques par trois mécanismes principaux, le mécanisme le plus fréquent est la formation de métabolites réactifs. Un deuxième mécanisme implique un dysfonctionnement mitochondrial diminuant l'oxydation des graisses et la production d'énergie. Un troisième mécanisme implique l'ouverture du port de transition de perméabilité mitochondriale entraînant la mort cellulaire par nécrose ou par apoptose. Ainsi, la plupart des lésions hépatiques médicamenteuses impliquent initialement ou secondairement une atteinte mitochondriale (Pessayre et al, 1999).

## **2. Conséquences physiopathologiques de la toxicité médicamenteuse**

Les altérations physiopathologiques du foie suite à une toxicité médicamenteuse sont les résultats de multiples mécanismes moléculaires de métabolites réactifs toxiques issus de la biotransformation de médicaments. Les médicaments sont fréquemment toxiques pour le foie. Les maladies du foie ont un impact majeur sur la santé et la qualité de vie des personnes qui en sont affectées. En l'absence de prévention ou de traitement de la maladie du foie, une inflammation chronique (liée à la persistance de l'agent causal) stimule la formation d'un tissu cicatriciel (ou fibrose) caractéristique de la cirrhose.

### **2.1. Nécrose hépatique idiosyncrasique**

La plupart des médicaments qui ont dû être retirés en raison de leur hépatotoxicité causent une nécrose hépatique idiosyncrasique. Il existe toutefois des exemples de médicaments, comme l'isoniazide et l'halothane, qui provoquent une nécrose hépatique idiosyncrasique, où un signal probable du potentiel toxique est une élévation transitoire des transaminases chez une proportion importante (~20 %) de patients. Des cas d'altérations de la fonction hépatique, y compris des cas d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique ont été observés. Cependant, des cas d'hépatotoxicité sévère, incluant des cas de nécrose hépatique fulminante, ont été rapportés chez des patients chez lesquels l'acide nicotinique à libération immédiate a été remplacé par l'acide nicotinique à libération prolongée à des doses équivalentes. (Doctissmau, 2014).

## **2.2. Stéatose hépatique**

La stéatose hépatique correspond à une surcharge du foie en triglycérides. Ceux-ci s'accumulent dans l'hépatocyte et forment des vacuoles de graisse qui refoulent les éléments normaux de la cellule sans les léser. Cette accumulation, qui peut être rapidement très importante, se produit chaque fois que la synthèse des triglycérides est augmentée ou que leur libération plasmique est diminuée. La stéatose hépatique correspond à la présence de graisse dans les hépatocytes, il existe deux catégories de stéatose selon la taille de gouttelettes lipidiques intra-hépatocytaires en stéatose macro-vésiculaire (cas d'alcoolisme) et micro-vésiculaire (cas de l'acide valproïque)(Paraf et al,1973).

## **2.3. Cirrhose**

La cirrhose du foie est un syndrome défini par l'anatomo-pathologie. Elle correspond à l'évolution ultime de la plupart des maladies chroniques du foie. Il s'agit d'une évolution cicatricielle, dont l'évolutivité dépend du fait que la cause est encore active ou non. Sa traduction clinique est variable, car la plupart des signes témoignent en fait de ses complications (insuffisance hépatocellulaire, hypertension portale) ou de son étiologie. La cirrhose peut également se compliquer d'un cancer primitif du foie, le carcinome hépatocellulaire. La cirrhose peut avoir de nombreuses causes, uniques ou associées tels que la consommation chronique d'alcool, le surcharge et le surdosage méthotrexate (Moreau,2010).

## **3.4. Tumeurs du foie**

Le carcinome hépatocellulaire est rarement découvert à un stade précoce asymptomatique lors d'un dépistage. Le plus souvent, il est découvert à l'occasion de symptômes, à un stade très évolué. Plus souvent en France, le carcinome hépatocellulaire est diagnostiqué à l'occasion de complication de la cirrhose sous-jacente. Seul le traitement chirurgical peut espérer guérir le carcinome hépatocellulaire. Malheureusement en raison de l'extension habituelle de la tumeur et de la cirrhose associée, moins de 10% des patients peuvent avoir une résection tumorale. Actuellement, il n'est pas démontré que la transplantation hépatique permette d'obtenir de meilleurs résultats que la résection pour les petits carcinomes hépatocellulaires. De plus, la transplantation pose des problèmes pratiques importants : pénurie de greffons, délai d'attente(Buffet et Pelletier, 1994)..

### **3. Systèmes de protection**

#### **3.1. Systèmes enzymatique**

La production excessive ou incontrôlée d'espèces oxydantes ( $\text{OH}$ ,  $\text{O}_2^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{NO}$ ,...) ou des métabolites réactifs issu de la biotransformation des médicaments induit une perturbation du statut redox pouvant induire de sérieuses altérations des structures cellulaires. Pour cela, les cellules disposent de systèmes de défense antioxydants classées en antioxydants enzymatiques ou non enzymatique (**Figure 7**) (Halliwell et al, 1990 ; Bartosz, 2003). Il s'agit principalement de trois enzymes : le super-oxyde dismutase (SOD), la catalase (Cat), la glutathion peroxydase (GPx). Ces enzymes ont une action complémentaire sur la cascade radicalaire (**Figure 8**).

##### **3.1.1. Super-oxyde dismutases (SOD)**

Sont de métallo-enzymes qui catalysent la dismutation des anions super-oxydes en peroxyde d'hydrogène (**Figure 8**) et en oxygène 10000 fois plus rapidement que la dismutation spontanée de l'anion super-oxyde (Halliwell et al, 1990). On distingue quatre isoformes : la SOD à cuivre et à zinc (SOD1), la SOD à manganèse (SOD2), la SOD à cuivre et à zinc extracellulaire (SOD3) et à la nickel récemment décrite (Halliwell et al, 1990).

##### **3.1.2. Catalase**

Présente en particulier dans les hématies et les peroxysomes hépatiques. Elle agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire (**Figure 8**). Son activité est la plus importante dans les globules rouges, les hépatocytes et les reins (Thérond et al, 2005).

##### **3.1.3. Glutathion peroxydase et réductase**

Sont localisées dans le cytosol et dans les mitochondries. La glutathion peroxydase est un séléno-enzyme qui joue un rôle très importants dans la détoxification du peroxyde d'hydrogène, mais aussi d'autres hydro-peroxydes résultants de l'oxydation du cholestérol ou des acides gras en couplant la réduction de ces dérivés réactifs avec l'oxydation de substrats réducteurs comme le glutathion. La GPx présente une meilleure affinité pour le peroxyde d'hydrogène que la catalase (**Figure 8**), mais n'en est pas spécifique et peut réagir avec des hydro-peroxydes d'esters de cholestérol ou de phospholipides membranaires, de lipoprotéines ou d'ADN (Halliwell et al, 1990)

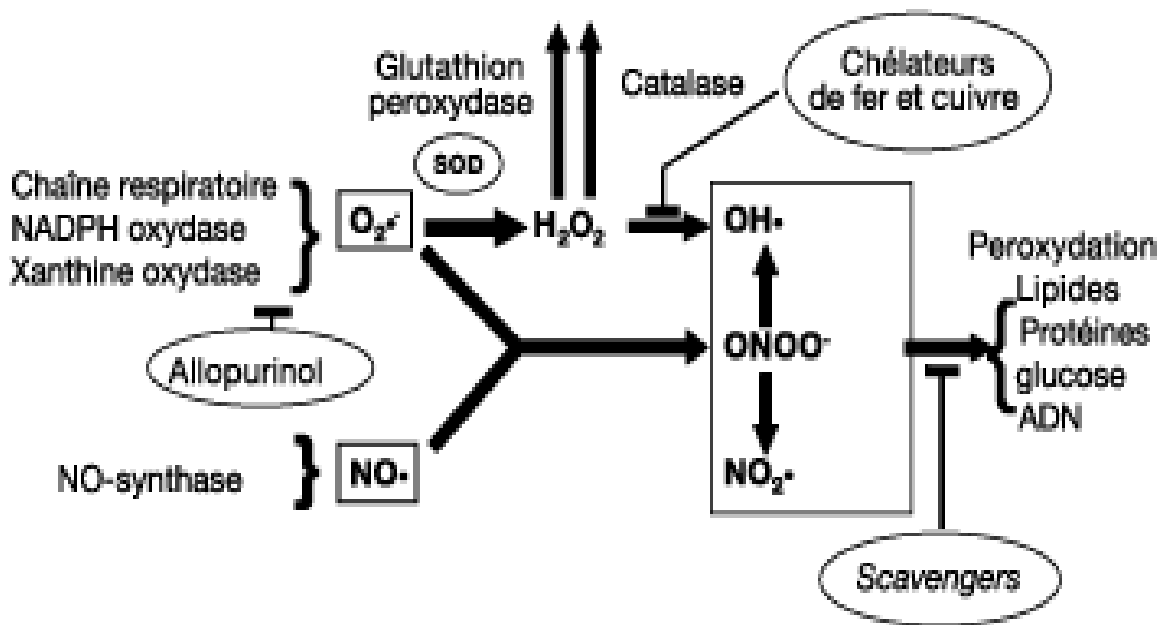


Figure 7 : Interrelations entre les composants enzymatiques et non enzymatiques de la défense anti oxydante .

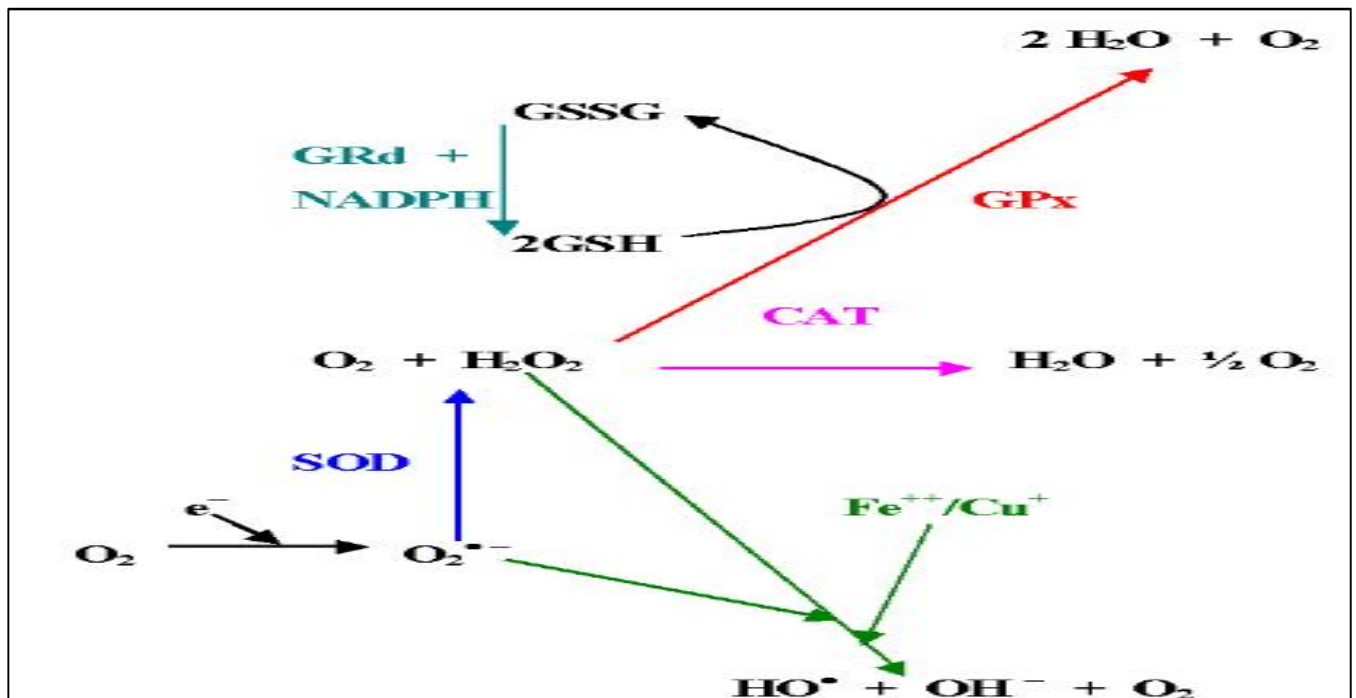


Figure 8 : Neutralisation des ROS par les enzymes antioxydantes .GRd(Glutathione reductase),SOD(superoxide dismutase),CAT(Catalase),GPx(Glutathione peroxidase)

### **3.2.Système non enzymatique**

Ce groupe de système antioxydants renferme de nombreuses substances endogènes parmi lesquelles on peut citer le glutathion, l'acide urique, la bilirubine, la mélanine, la mélatonine, l'acide lipoiique (Favier,2003). On distingue des composés exogènes (vitamine C et E, poly-phénols) sont principalement apportés à l'organisme par l'alimentation .

#### **3.2.1. Molécules Endogènes**

Le Glutathion est un tri-peptide (acide glutamique-cystéine-glycine) avec son groupement sulfhydryle, il est le thiol majoritaire au niveau intracellulaire et est essentiellement présent sous forme réduite. Le GSH joue son rôle d'antioxydants telles que les glutathions peroxydases, mais également par ses propriétés intrinsèques (Halliwell et al,1990; Thérond et al.,2005). La bilirubine est un produit terminal de la dégradation de l'hème et résultant du catabolisme de l'hémoglobine. Il est un piègeur d'oxygène singlet et de radicaux peroxydes et protège ainsi l'albumine et les acides gras qui y sont associés des attaques radicalaires (Thérond et al,2005). L'acide urique est produit par oxydation de l'hypoxanthine et de la xanthine. Au pH physiologique, il est majoritairement présent sous la forme ionisée pouvant interagir avec les radicaux hydroxyles et conduisant à la formation de l'espèce radicalaire stable (Halliwell et al, 1990).

#### **3.2.2. Molécules exogènes**

##### **3.2.2.1.Oligoéléments et vitamines**

Le sélénium est un nutriment essentiel et joue un rôle majeur dans le système de défense antioxydant. Le cuivre est un oligo-élément qui participe au maintien des systèmes de défense antioxydants dans l'organisme (Favier,2003). Le zinc est important pour les mécanismes de défenses de l'organisme contre les maladies inflammatoires, un régime équilibré est le meilleur moyen de garantir un apport de Zinc adéquat(Thérond et al,2005). Le manganèse est un cofacteur exclusif du seul enzyme antioxydants des mitochondries. Bien que ses carences soient exceptionnelles en raison de son ubiquité, on veillera à ne pas négliger céréales, laitages et légumes secs (Favier,2003).



Les vitamines jouent un rôle important dans la défense anti-oxydante de la cellule. Vitamine E intervienne directement au niveau des membranes biologiques où elle piège les radicaux libres avant qu'ils n'atteignent leurs cibles. (Goussard,1999). Vitamine C (réagit avec la vitamine E et régénère ainsi de la vitamine E, elle est hydrophile et n'a donc pas la même localisation que la vitamine E dans la cellule. Elle est sensible à l'oxydation mais résistante à la chaleur et aux UV (Halliwell et al, 1990).

#### **3.2.2.2.Poly-phénols**

Sont des molécules aromatiques synthétisées par les végétaux et qui appartiennent à leur métabolisme secondaire. Ils participent à la défense des plantes contre les agressions environnementales, c'est pourquoi 80% des composés phénoliques sont essentiellement localisés dans les tissus épidermiques de la plante (Price et al,1995). Des effets des consommations d'aliments riches en poly-phénols vis-à-vis de différentes pathologie (cancers, diabète, maladie cardiovasculaires, etc...). Les altérations oxydatives de molécules telles que les lipides, les protéines ou l'ADN sont impliquées dans de nombreuses pathologies comme les cancers, la maladie d'Alzheimer, etc. L'effet antioxydant des fruits et légumes est dû en partie à des micronutriments tels que les poly-phénols, les vitamines C et E, les caroténoïdes. La consommation de boissons et d'aliments riche en poly-phénols comme le cacao, le thé ou le jus de grenade réduirait la susceptibilité de LDL à l'oxydation induire in vivo par le  $\text{Cu}^{2+}$  (Scalbert et al,2005). La Silymarin est un composé phénoliques doué d'un pouvoir hépato-protecteur (Price et al, 1995) et la spirulina a montré un effet hépato-protecteur contre la toxicité par les tuberculeux (Santosh et al,2014).

## Conclusion

Il ressort de notre recherche bibliographique que le foie est un des organes les plus importants du corps. Sans lui, la vie est impossible. Le foie agit comme usine de filtration pour l'organisme. Le foie travaille fort pour nourrir les cellules, transformer les médicaments et détoxifier les substances nocives. L'hépatite d'origine médicamenteuse est une inflammation du foie provoquée par la prise d'un médicament qui peut provoquer l'apparition de toutes les formes de maladies hépatiques: non seulement une hépatite mais aussi une cholestase, une tumeur hépatique, une stéatose, une phospholipidose, une atteinte vasculaire, ...etc. Ce problème demeure, de nos jours, important car nous consommons régulièrement des médicaments. Enfin, malgré les progrès au niveau toxicologique et l'ampleur des études cliniques effectuées avant commercialisation, la fréquence des maladies hépatiques d'origine médicamenteuse ne diminue pas au cours des ans.

Afin de maintenir une fonction optimale, le foie doit être bien nourri et protégé de l'endommagement. L'approvisionnement de notre corps en antioxydants reste la meilleure alternative pour la protection du foie contre les effets délétères des médicaments et de leurs métabolites toxiques. Les antioxydants sont des composés qui protègent l'organisme contre des molécules très actives appelées radicaux libres et métabolites toxique de médicaments. Si les niveaux de radicaux libres s'accroissent, ils risquent d'endommager des tissus et d'accélérer la destruction du foie chez les personnes atteintes d'hépatite. Ce processus peut donner lieu à une déplétion du glutathion (GSH), un important antioxydant qui se loge dans les cellules du foie. Des doses quotidiennes de vitamine C, de vitamine E et de sélénium fourniront un apport suffisant d'antioxydants. Les fruits, légumes et certaines plantes médicinales, tel le chardon-Marie (silymarine), s'utilisent couramment pour traiter les problèmes de foie et d'autres maladies.

Finalement, tout ce que vous ingérez exerce un effet sur le foie. Soyez donc conscient de ce que vous mangez et buvez ainsi que des médicaments et des suppléments que vous prenez.

## **Titre : Hépatotoxicité médicamenteuse : Causes et Conséquences.**

### **Résumé :**

Les hépatites médicamenteuses sont un problème croissant de santé publique. On attend d'une substance médicamenteuse un effet bénéfique, mais celui-ci peut être accompagné d'effets non désirés. De nombreux médicaments peuvent être toxiques pour le foie, entraînant chez certains patients des lésions hépatiques graves, voire mortelles. L'atteinte hépatique est plus souvent liée à l'un des métabolites qu'au médicament lui-même. Par ses fonctions de biotransformation, le foie est susceptible de produire des métabolites cliniquement instables (métabolites réactifs) à même de provoquer des lésions cellulaires (nécrose, apoptose) et une sensibilisation des tissus à l'action des cytokines de l'inflammation.

Des systèmes antioxydants multiples protègent les hépatocytes: systèmes enzymatiques (SOD, Catalase...), antioxydants de bas poids moléculaire (vitamines C, E, et surtout le glutathion) et les polyphénols. Lorsque ces systèmes sont dépassés, l'hépatite médicamenteuse peut survenir brutalement. C'est le cas par exemple lors de l'ingestion massive de médicament ou, lors de traitements à posologie correcte, en cas de déficit en glutathion (dénutrition).

**Mots clés :** Foie, médicaments, métabolites toxiques, physiopathologies, système de protection.

عنوان: السمية الكبدية: أسباب و نتائج.

## ملخص:

تعد السمية الكبدية مشكلة متفاقمة في الصحة العمومية. المادة الدوائية لها تأثيرات ايجابية لكن هذا قد يكون مصحوبا بآثار جانبية. العديد من الأدوية يمكن أن تكون سامة بالنسبة للكبد حيث تحدث عند بعض الأشخاص أضرار كبدية بالغة أو حتى قاتلة.

الإصابات الكبدية غالبا ترتبط بأحد نواتج ابيض الدواء. من بين الوظائف الكبدية هي عملية الاستقلاب الحيوي للأدوية على مستوى الكبد الذي يؤدي إلى إنتاج مستقبلات سامة غير مستقرة قادرة على إحداث الموت الخلوي وفرط تحسس الأنسجة إلى تأثيرات السيتوكين كوسيط التهاب.

العديد من الأنظمة المضادة للأكسدة تعمل على حماية الخلايا الكبدية : نظام انزيمي ( كتلاز،بيروكسيداز...)،مضادة الأكسدة صغيرة الوزن الجزيئي (فيتامين، خاصة الغلوتاثيون) و البولي فينولات.

اختزال معدل هذه المضادات التاكسدية بالخلية الكبدية يكون مقترنا مع ظهور السمية الكبدية.

هذا ينطبق مع حالة تعاطي جرعة زائدة من دواء معين أو أثناء أخذ العلاج بطريقة خاطئة أو في حالة نقص معدل الغلوتاثيون كما في حالات سوء التغذية.

### الكلمات المفتاحية:

الكبد،الدواء،مستقبلات سامة،فيزيوباتولوجيا،نظام الحماية.



# Abréviations

**IgA** :Immunoglobuline A.

**REL** :Réticulum Endoplasmique Lisse.

**REG** :Réticulum Endoplasmique Granuleux.

**ARN** :Acide ribonucléique.

**NADH** :Nicotinamide Adénine Di nucléotide.

**ATP** :Adénosine Tri Phosphate.

**VLDL** : Lipoprotéines de très faible densité.

**ALT** :Alanine Amino-Transférase.

**AST** :Aspartate Amino-Transférase.

**NADPH** : Nicotinamide Adénine Di nucléotide Phosphate.

**CYP450** :Cytochrome P450.

**ADN** :Acide Désoxyribonucléique.

**MDA** :Malon Di Aldéhyde.

**SOD** :Super Oxyde Dismutase.

**Cat** : Catalase.

**GPx** :Glutathion Peroxydase.

**GSH** :Glutathion.

**UV** :Ultra Violet.

**LDL** : Lipoprotéine de basse densité.

**ON°** :Oxyde d'Azote.

**O2°** :Anion Super oxyde.

**OH°** :Hydroxyle d'Hydrogène.

**Présenté par :**

SARA AMEL BARKAT  
HANANE SABOUR

Date de sustentance: 23/06/2014

Titre:

**Hépatotoxité médicamenteuse : causes et conséquences****Résumé :**

Les hépatites médicamenteuses sont un problème croissant de santé publique. On attend d'une substance médicamenteuse un effet bénéfique, mais celui-ci peut être accompagné d'effets non désirés. De nombreux médicaments peuvent être toxiques pour le foie, entraînant chez certains patients des lésions hépatiques graves, voire mortelles. L'atteinte hépatique est plus souvent liée à l'un des métabolites qu'au médicament lui-même. Par ses fonctions de biotransformation, le foie est susceptible de produire des métabolites cliniquement instables (métabolites réactifs) à même de provoquer des lésions cellulaires (nécrose, apoptose) et une sensibilisation des tissus à l'action des cytokines de l'inflammation.

Des systèmes antioxydants multiples protègent les hépatocytes: systèmes enzymatiques (SOD, Catalase...), antioxydants de bas poids moléculaire (vitamines C, E, et surtout le glutathion) et les polyphénols. Lorsque ces systèmes sont dépassés, l'hépatite médicamenteuse peut survenir brutalement. C'est le cas par exemple lors de l'ingestion massive de médicament ou, lors de traitements à posologie correcte, en cas de déficit en glutathion (dénutrition).

***Mots clés :***

Foie, médicaments, métabolites toxiques, physiopathologies, système de protection.

**Le Jury :**

**Président:** M<sup>r</sup> Korichi LALAOUI (Professeur à l'université Constantine1)  
**Rapporteur:** M<sup>elle</sup> Nacera BAALI (MAA à l'université Constantine 1)  
**Examinatrice:** M<sup>elle</sup> Waffa HABACHI (MAA à l'université Constantine 1)  
**Examineur:** M<sup>r</sup> Ramzi BOULKENDOUL (MAA à l'université Constantine1)

