

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



Université Constantine 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Animale

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master II

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie Animale

Spécialité : Toxicologie et santé

Intitulé :

**Rôle préventif des produit naturels vis-à-vis la
Pathologie hépatique alcoolique**

Présenté et soutenu par :

- NEKAA Amina
- MERAD Saida

Le 23-06-2014

Jury d'évaluation :

Président	LALAUOI Koraichi (Professeur à l'Université Constantine 1) .
Rapporteur	BAALI Nacera (MAA à l'Université Constantine 1).
Examinateur	BOULKENDOUL Ram zi (MMA à l'Université Constantine 1).
Examnatrice	HABBACHI Wafa (MC à l'Université Constantine 1) .

Année universitaire

2013-2014

Remerciement

*On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et
la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.*

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas

Pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de

*Messe **BAALI** Nacera, on la remercie pour la qualité de son*

Encadrement exceptionnelle, pour sa patience, sa rigueur et sa

Disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Nous sommes conscientes de l'honneur que nous a fait Mr

***LALAOI** Korichi en étant président du jury et*

***BOULKENDOU** Ramzi et **HABBACHI** Waffa*

D'avoir accepté d'examiner ce travail

Nos profonds remerciements vont également à toutes les Personnes qui

nous ont aidés et soutenu de près ou de loin

SAYDA & AMINA

Sommaire

SOMMAIRE

Introduction	01
CHAPITRE I : LE FOIE	
1. Embryologie	03
2. Anatomie	03
2.2. Segmentation	04
2.3. Vascularisation	04
2.3.1. Apport de sang artériel au foie	06
2.3.2. Drainages veineux du foie	06
2.3.3. Drainages lymphatiques du foie	06
3. Histologie du foie	06
3.1. Hépatocytes	07
3.1.1. Membrane plasmique.....	07
3.1.2. Mitochondries	07
3.1.3. Réticulum endoplasmique.....	08
3.1.4. Peroxysomes	08
3.1.5. Lysosomes	08
3.1.6. Noyau	09
3.1.7. Appareil de Golgi	09
3.2. Cellules endothéliales	09
3.3. Cellules Kupffer	10
3.4. Cellules étoilées (Ito cells)	10
3.5. Lymphocytes granuleux (Kupffer cells)	11
4. Physiologie du foie	11
4.1. Métabolisme des glucides	11
4.2. Métabolisme des lipides.....	12
4.3. Métabolisme des protéines	13
4.4. Synthèse des acides biliaires	13
4.5. Stockage	13
4.6. Fonction immunitaire	13
4.7. Métabolisme des xénobiotiques	14
4.7.1. Réactions de dégradation (de phase I)	15

4.7.2. Réactions de conjugaison (de phase II)	15
4.7.3. Eliminations des Xenobiotiques.....	16

CHAPITRE II : MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'HEPATITE ALCOOLIQUE

1. Alcool	17
1.1. Types d'alcool	17
1.2. Pharmacocinétique de l'éthanol	18
1.2.1. Absorption	18
1.2.2. Distribution	18
1.2.3. Métabolisme d'éthanol	19
1.2.3.1. Alcool déshydrogénase (ADH)	19
1.2.3.2. Aldéhyde déshydrogénase (ALDH)	21
1.2.3.3. Voie microsomale via Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1)	21
1.2.3.4. Voie de la catalase	22
1.2.4. Excrétion	22
1.3. mécanismes moléculaires de la toxicité d'alcoolisme.....	23
1.3.1. peroxydation lipidique.....	23
1.3.2. Réaction immunitaire.....	23
1.3.3 altération mitochondriales.....	23
1.3.4 Altération de l'ADN	25
1.4. Complications physiopathologiques.....	25
1.4.1. Alcool et Système nerveux	25
1.4.1.1. Effets sur les neurotransmetteurs	25
1.4.1.2. Complications neurologiques de l'alcoolisme.....	26
1.4.2. Alcool et Hépatopathologies.....	26
1.4.2.1 Hépatite alcoolique	26
1.4.2.2 Stéatose alcoolique	28
1.4.2.3 Fibrose alcoolique du foie.....	28
1.4.2.4 Cirrhose du foie alcoolique.....	28
1.4.2.5 Cancers	29

CHAPITRE III : SYSTEMES DE PROTECTION

1. Systèmes enzymatiques	30
1.1.Superoxyde dismutase (SOD).....	31
1.2.Catalase.....	31
1.3. Glutathion peroxydase(GPx).....	31
1.4.Glutathion –S-transférase	31
2. Systèmes non enzymatiques	32
2.1. Glutathion	32
2.2. Vitamines.....	33
2.3. Oligoéléments.....	34
2.3. Polyphénols.....	34
2.3.1. Origine.....	34
2.3.3. Biosynthèse.....	34
2.3.4. Classification.....	35
A .Flavonoïdes.....	37
B. Acide phénolique.....	37
2.3.5. Effets biologiques des polyphénols.....	37
Conclusion	41

ABBREVIATION

ABREVIATION

Liste des abréviations

Acétyl–COA :	l'acétyl-coenzyme A.
ADH :	Alcool déshydrogénase.
ALDH :	Aldéhyde déshydrogénase.
CEF:	Les cellules étoilées du foie.
CYP2E1:	Cytochrome P450 2E1.
GABA:	L'acide γ -aminobutyrique.
GGT:	Gamma glutamyltransférase.
GSH:	Glutathion.
HDL:	lipoprotéine de forte densité.
Itocells:	Cellules étoilées.
LDL:	lipoprotéine de faible densité.
MEOS:	Microsome Ethanol Oxydation System.
NAD+:	nicotinamide adénine dinucléotide, forme oxydée.
NADH:	nicotinamide adénine dinucléotide, forme réduite.
NAT:	N-acétyltransférases.
Pitcells :	Lymphocytes granuleux.
PAF	Facteur d'activation plaquettaire
REG:	Le réticulum endoplasmique granulaire.
REL:	Le réticulum endoplasmique lisse.
VLDL:	lipoprotéine de très faible densité.
SOD :	Superoxydes dismutase
GP_X :	Glutathion- peroxydase .
GSSG :	Le disulfure de glutathion.
ROO[•] :	Les radicaux peroxydes.
ROOH :	Des hydro peroxydes organiques
Se :	Le sélénium
MEC :	Matrice extra cellulaire.
ROS :	<i>Les espèces réactives de l'oxygène.</i>

LISTES DES FIGURES

FIGURE N°1 : ANATOMIE ET ARCHITECTURE DU FOIE.

A/LOBES ET VASCULARISATIONS HEPATIQUES.

B/ ORGANISATION HISTOLOGIQUE.

FIGURE N° 02 : ANATOMIE FONCTIONNELLE CELLULAIRE

FIGURE N° 3 : TROUBLES METABOLIQUES ASSOCIENT AUX DYSFONCTIONS HEPATIQUES

FIGURE N° 4 : DEVENIR ET METABOLISME DE L'ALCOOL DANS L'ORGANISME.

FIGURE N°5 : MECANISMES DE LA TOXICITE PAR L'ALCOOL.

FIGURE N°6 : MALADIES DU FOIE DUES A L'ALCOOL.

FIGURE N°7 : RELATION ENTRE L'OXYDATION DES LDL ET LES POLYPHENOLS

FIGURE N°8 : EFFET HEPTOPROTECTEUR DE POLYPHENOLS.

INTRODUCTION

Dans presque tous les pays, quel que soit le mode d'exercice et de rémunération des médecins généralistes, on retrouve les mêmes obstacles à parler d'alcool. Les difficultés des médecins sont liées aux représentations de l'alcool, lourdes de jugement moral et de tabous, mais aussi à leur sentiment d'impuissance. Malgré la diminution de la consommation moyenne de boissons alcoolisées depuis les années 60 en Europe, l'abus d'alcool, en raison de ses répercussions sanitaires et sociales, constitue toujours à l'heure actuelle un problème majeur de Santé Publique pour tous les pays du monde. L'alcool éthylique ou éthanol est le principe actif que l'on retrouve dans les boissons alcoolisées, que ces boissons soient obtenues par fermentation (bière, vin), distillation (spiritueux) ou tout autre processus. La vitesse d'absorption est accélérée dans un estomac vide, par les boissons chaudes, sucrées, gazeuses, une ingestion rapide, le stress, quand l'alcool est peu concentré, par les gros volumes de liquide ; elle est diminuée par les aliments gras, épicés, le tabac, la gastrite, l'anxiété, sexe et l'Age (Grellier et al, 2001).

Au niveau du foie, organe principal du métabolisme, l'éthanol est susceptible d'entraîner diverses lésions telles que la stéatose, la nécrose, l'hépatite alcoolique aiguë, la fibrose ou la cirrhose. Les mécanismes impliqués dans le développement des maladies hépatiques chroniques d'origine alcoolique demeurent encore une énigme. Néanmoins, la fréquence de ces maladies est liée à la dose et à la durée de l'alcoolisation. La pharmacocinétique de l'éthanol peut être modifiée par de nombreux facteurs tels que la consommation chronique d'alcool, l'absorption de nourriture ou de médicaments mais aussi l'âge et le sexe (Nordmann, 1994).

Le métabolisme hépatique fait intervenir deux oxydations successives. L'éthanol est d'abord transformé en acétaldéhyde, véritable poison cellulaire, par trois voies enzymatiques (Acétaldéhyde-déshydrogénase (ALDH), ADH, Cytochrome P450). Secondairement, l'acétaldéhyde, sous l'action de l'acétaldéhyde-déshydrogénase (ALDH), est oxydé en acétate. L'acétate est incorporé dans le cycle de Krebs sous la forme d'acétyl-coenzyme A, où il est oxydé en CO_2 et H_2O , ou utilisé pour la synthèse des lipides (Paquot et al, 2013).

De nombreux arguments montrent que l'alcool est responsable au niveau hépatique d'un stress oxydant résultant d'une perturbation du rapport prooxydants/antioxydants, le stress oxydant pouvant ainsi résulter d'une hyperproduction de radicaux libres ou d'une diminution de la défense antioxydante. le stress oxydant pourrait représenter un facteur pathogénique

essentiel dans la survenue des atteintes hépatiques liées à l'alcool. Les organismes aérobies sont protégés par un système de défense contre les dommages oxydants induits par les radicaux libres suite à une toxicité par l'alcool. Ce système antioxydant inclut des enzymes (catalase, glutathion peroxydase, glutathion transférase, superoxyde dismutase) et les systèmes de séquestration des métaux prooxydants (fer, cuivre). Par ailleurs, des composés hydrophiles et lipophiles (vitamine C et E, GSH), qui agissent en piégeant ou en supprimant la génération de radicaux libres, sont importants dans le contrôle de l'homéostasie redox intracellulaire. Des éléments traces tels que le zinc et le sélénium participent également à la défense antioxydante. Récemment, l'attention s'est portée sur les herbes et les épices comme source d'antioxydants, qui peuvent être employés pour se protéger contre les effets du stress oxydant (Harborne and Williams). Actuellement, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) estime qu'environ 80% des habitants de la terre ont recours aux préparations traditionnelles à base de plantes en tant que soins de santé primaire. Les polyphénols possèdent des propriétés anti-oxydantes (Gambert, 2013). Effectivement, il a été démontré qu'ils inhiberaient ou préviendraient la peroxydation lipidique impliquée dans les pathologies oxydatives (Hazem, 2012). Étant donné que le foie est un organe central du métabolisme et de la détoxification de l'alcool, cette recherche bibliographique est menée afin de comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'hépatotoxicité alcoolique. Pour cette raison ce manuscrit est reparti en trois chapitres :

Le premier chapitre est consacré à l'étude de l'aspect anatomo-histologique du foie et de ses fonctions vitales dans le corps. **Le deuxième chapitre** est consacré au devenir de l'alcool dans l'organisme et ses mécanismes de toxicité. **Le dernier chapitre** rapporte le rôle des antioxydants (enzymatiques et non enzymatiques) et notamment les polyphénols dans la protection contre un stress oxydatif induit par les espèces réactives d'oxygène et l'alcool.

Chapitre I : Le foie

1. Embryologie

Le foie apparaît dès la 4^e semaine de la vie embryonnaire, à partir de trois tissus (Bevelander, 1979 ; Myer, 1983 ; Benhamou, 1993):

✓ **Le 1^{er} tissu** « Le bourgeon hépatique » donne les structures suivantes :

a) le canal hépatique b) les cordons hépatiques formés d'hépatocytes, qui bordent c) les canalicules biliaires intra-hépatiques.

✓ **Le 2^{ème} tissu** « Le mésoderme du septum transversum » donne les cellules suivantes : (a) Les cellules endothéliales des capillaires sinusoides du foie, (b) Les cellules de Kupffer (des macrophages hépatiques) et (c) Les cellules stellaires du foie ou cellules d'Ito, spécialisées dans le stockage de la vitamine A.

✓ **Un 3^{ème} tissu** participe transitoirement au foie fœtal. Il est issu des cellules souches hématopoïétiques provenant de la vésicule vitelline. Le foie est, jusqu'à la naissance, un organe hématopoïétique complet contenant un stock important de cellules souches hématopoïétiques multipotentes, c'est-à-dire capables de générer la totalité des lignées sanguines.

2. Anatomie

Le foie est pèse environ 1,4kg chez l'adulte moyen. Elle constitue par sa dimension, le deuxième organe du corps après la peau. Le foie normale chez le vivant est de couleur rouge – brun, il est de consistance ferme, d'un parenchyme entouré d'une capsule conjonctive, il est cependant relativement fragile et se déchire facilement. Le foie est le seul organe qui, après une intervention, peut se régénérer spontanément (Bedossa, 1999).

Le foie est un organe thoraco-abdominal : 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 ; il surplombe (veine porte et artère hépatique qui lui apportent le sang ; veines sus-hépatiques qui en assurent le drainage la partie droite des viscères abdominaux, auxquels le relie d'une part des vaisseaux, d'autre part, les voies biliaires (qui permettent la sécrétion exocrine hépatique) (Benhamou and al, 1993).

L'étude descriptive des faces de l'organe permet d'identifier : Une face supérieure, convexe, lisse et qui répond au diaphragme, Une face postérieure attenante à la colonne vertébrale et au pilier droite de diaphragme, et Une face inférieure, concave, et qui est en rapport avec le pylore, la première portion du duodénum, la cave inférieure, le rein droit et le colon. Le foie est maintenu en place par des formations péritonéales et des condensations de tissu fibreux qui

constituent trois types de ligaments : le ligament coronaire ,le ligament falciforme et le ligament rond . On devise généralement le foie en quatre lobes, le lobe droit le plus grand est visible sur toutes les faces du foie, il est séparé du lobe gauche plus petit, par une profond fissure, le lobe caudé, le plus postérieur et le lobe carré, situé dans sous le lobe gauche(**Figure 1A**) (Merieb,2005).

2.2. Segmentation

L'anatomiste Couinaud a séparé le foie en 8 unités fonctionnelles, indépendantes les unes des autres. Cette segmentation est essentielle pour la chirurgie hépatique, puisqu'elle permet l'ablation d'un ou de plusieurs segments, sans gêner la vascularisation des autres segments. La numérotation des segments est pratiqué à partir du lobe caudé au quel on donne le chiffre 1 et de tourner dans le sens des aiguilles d'une montre, on a ainsi 8 segments (Paraf and al ,1973).

2.3.Vascularisation

Le foie reçoit du sang de deux sources : la circulation artérielle et le système veineux porte. La circulation sanguine dans le foie revêt une importance capitale pour son fonctionnement. Le sang qui irrigue le foie provient de deux sources. Près de 75 % de l'apport sanguin provient de la veine porte, qui irrigue le tractus gastro-intestinal et est riche en matières nutritives. L'autre partie provient de l'artère hépatique et est riche en oxygène. Les branches terminales de ces deux sources d'apport sanguin se rejoignent pour former les lits capillaires, qui constituent les sinusoides du foie (**Figure 1B**) (Bedossa, 1999;Benhamou and al ,1993).

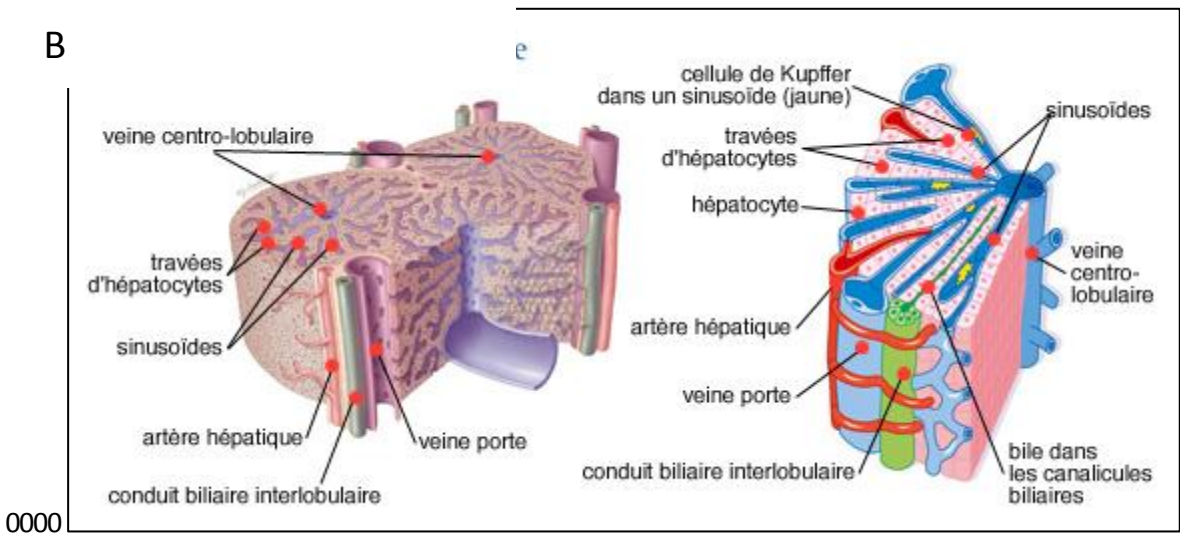
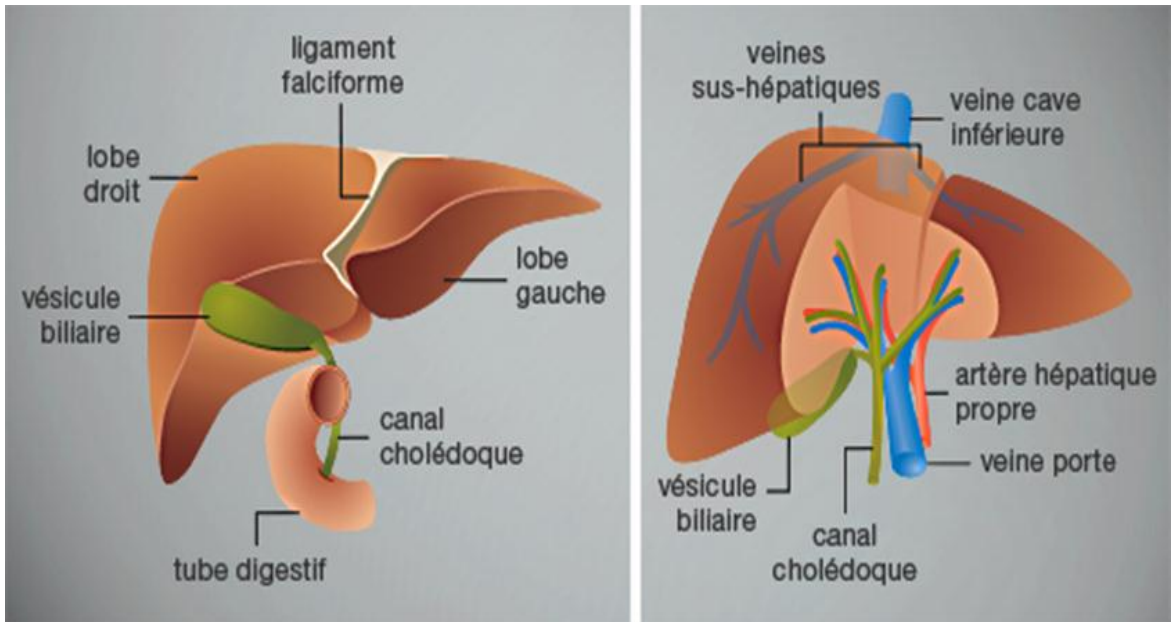


Figure N°1 : Anatomie et Architecture du foie.

A/Lobes et vascularisations hépatiques.

B/ organisation histologique.

2.3.1. Apport de sang artériel au foie

Le premier départ artériel de l'aorte abdominale est le tronc cœliaque celui-ci partage en artère splénique, pour la rate, en artère gastrique gauche, pour la petite courbure de l'estomac, et en hépatique commune, celle-ci donne l'artère hépatique propre. Ce dernier apporte le sang

riche en oxygène au foie et se partage, dans la région de la porte du foie, en une branche droite et une branche gauche ; les artères courent chacun de manière intra segmentaire. Le fait que l'artère hépatique propre donne au foie de l'oxygène lui a valu le nom de vaisseau privé (Bommas, 2008 ; Benhamou and al, 1993).

2.3.2. Drainages veineux du foie

L'ensemble du sang veineux qui quitte le foie passe par les courts veines hépatiques dont le parcours est inter segmentaire et rejoint rapidement, la veine cave inférieure, les veines hépatiques ont une fonction comme vaisseau public et comme vaisseau privé (sang avec les produits du métabolisme et pauvre en Oxygène s'écoulent hors du foie après avoir vascularisé le parenchyme (Bommas,2008).

2.4. Drainages lymphatiques du foie

Le foie est un important organe producteur de lymphe : 25 à 50 % de la lymphe drainée par le conduit thoracique provient du foie. Les vaisseaux lymphatiques du foie comprennent des lymphatiques superficiels, situés sous la capsule de Glisson qui revêt la face externe du foie, et des lymphatiques profonds, localisés dans le tissu conjonctif entourant les ramifications de la triade porte et des veines sus-hépatiques (Benhamou and al, 1993). La plus grande partie de la lymphe est formée dans les espaces péricapillaires (de Disse) et est recueillie par les lymphatiques profonds dans les triades portes intralobulaires environnantes. (Bedossa, 1999).

3. Histologie du foie

L'unité morphologique du foie le lobule centrolobulaire, long 1.5à2 mm et large de 1à1.2 mm, il est de forme polyédrique (Bedossa, 1999). Chaque lobule est entouré par du tissu conjonctif à certains angles du lobule former des îlots contient les espaces porte de Kiernan, le tissu des lobules est constitué par les cordons cellulaires ou travées de Remak (Bevelander,1970) la lobule hépatique être bien centré sur l'espace porte , les lobules des unités de structure , plus ou moins hexagonales bien délimitées et constituées de cordons ou de lames d'hépatocyte, dans le tissu conjonctif intermédiaire se voient les sections des branches de la veine porte , de l'artère hépatique propre et des petits canaux biliaires "triade de Glisson " ainsi qu'un vaisseau lymphatique (Paraf,1973).Le foie comporte différents types cellulaires((**Figure 1B**).

3.1. Hépatocytes

C'est une volumineuse cellule de 20 à 30 microns elle est polyédrique environ 6 à 8 faces , la surface de chaque hépatocyte et d'une part séparé de la paroi du capillaire sinusoïde par l'espace Disse et d'autre part en rapport avec les surfaces d'une autre hépatocyte, délimitent entre eux un canalicule biliaire, elle possède les fonctions exocrine et endocrine .Les hépatocytes présentes des microvillosités de taille variable, pénétrant dans l'espace Disse .L'hépatocyte comme toute cellule renferme plusieurs organites (Bedossa, 1999).

3.1.1. Membrane plasmique

La membrane plasmique présente du fait de la situation de la cellule par trois types assurant une intégrité structurale et fonctionnelle (Paraf and al ,1973 ; Myer ,1982 ; Benhamou, 1993):**un Pôle vasculaire** (Cette partie de la membrane est en regard de la capillaire sinusoïde, riche en phosphatases alcalins), **un Pôle biliaire** (est délimité par les faces des deux hépatocytes en regard d'un d'autre ils délimitent une petite lumière ou canalicule d'environ 0.5 μm de diamètre c'est dans ce canalicule qu'est excrétée la bile produit par l'hépatocyte).et finalement une **Faces intercellulaire** (Elles sont séparées par un espace de 100Å les deux surfaces des contacts apparaissent comme deux lignes parallèles et régulières sauf en certain endroit où sont réalisées de sortes d'engrenages et des joints plus ou moins serrés, les désossâmes le calcium semble nécessaire à la préservation de ces joint intercellulaire).

3.1.2. Mitochondries

Les mitochondries sont des organites de forme arrondie ou ovalaire dont le diamètre de 0.5 à 1.5 μm , quand elles sont ronds, leur nombre été estime par morphométrie a environ 1600 par hépatocyte on estime que les mitochondries des hépatocytes sont renouvelées tous les 10 jours (Myer ,1982). Elles contiennent (Paraf and al ,1973):

- ✓ Des granules : de 300 a400 Å dont on connait mal la nature : lipide, ferritine, calcium.
- ✓ Des ribosomes et des filaments d'ADN.
- ✓ Des enzymes localisées par histochimie, à la membrane interne.

3.1.3. Réticulum endoplasmique

On trouve un réticulum endoplasmique abondant, lisse et rugueux (Bevelander, 1973)

❖ Le réticulum endoplasmique granulaire (REG)

Est le plus abondant autour du noyau et près du pôle vasculaire ces relation spatiales avec les mitochondries sont manifeste (Caroli and al, 1975), les membranes du réticulum granuleux

sont en continuité avec le feuillet externe de la caryothèque avec les membranes du réticulum lisse et par leur intermédiaire avec celles de l'appareil Golgi, le REG ou ergastoplasme est formé de canaux et des sacs ou citernes dont les parois sont tapissées de grains d'ARN ou ribosomes de 100 à 150 Å (Paraf and al,1973 ;Myer,1982).

❖ **Le réticulum endoplasmique lisse (REL)**

Le réticulum lisse est formé de membranes sans ribosomes limitant de petites vésicules quelque fois anastomosées (Paraf and al ,1973). Le REL intervienne dans la libération du glucose hépatique vers le sang et aussi dans le métabolisme des drogues, et dans le métabolisme des hormones stéroïdes, et contient des enzymes responsables de conjugaison de la bilirubine (Myer, 1982).

3.1.4. Peroxysomes

Les Peroxysomes on micro bodies sont plus nombreux que les lysosomes et voisinent avec le réticulum endoplasmique lisse et le glycogène .Les peroxysomes contiennent des enzymes qui effectuent, en deux étapes la réduction du l'oxygène moléculaire en eau, dans la première étape une oxydase élevé les électrons de substrat variés (RH₂), acide urique ou acide aminé. Dans la seconde étape, la catalase produit une molécule d'eau à partir du peroxyde d'hydrogène produit dans la première (Caroli and al, 1975).

3.1.5. Lysosomes

Ce sont des vésicules de 0.3 à 0.7 micron de diamètre, la cellule expulser lentement ces corps denses dans la hile, le lysosome s'attaque à des substances ayant appartenu ou nom à l'hépatocyte, les vacuoles de pinocytose on ne suit si ces vacuoles de pinocytose se chargent des enzymes lytiques nécessaire on délivre leur matériel a des vésicules de lysosomes préformées (Paraf and al ,1973).

3.1.6. Noyau

Les constituants cytoplasmiques habituels consistent en un noyau central ayant un nucléole volumineux, occasionnellement les cellules sont binucléés (Bedossa, 1999). la chromatine est constituée de grains de 100 à 200Å, le nucléole composé de granules et de filaments de ARN entourés d'une matrice protéique, le noyau limité par une membrane ou caryothèque (Paraf and al ,1973).

3.1.7. Appareil de Golgi

Les hépatocytes on de multiples Appareil de Golgi de petit taille situé leur périphérie près des canalicules biliaires, l'appareils de Golgi intervient dans la formation des lysosomes et la

sécrétion des protéines plasmatique des glycoprotéines et des lipoprotéines (Fawcett and Pjench, 2002),

3.2. Cellules endothéliales

Les cellules endothéliales, contrairement aux cellules des autres capillaires ne reposent pas sur une lame basale mais sur un matériel peu abondant qui les séparent de la face vasculaire de hépatocytes et délimite un espace Disse

(Bedossa, 1999).Les cellules endothéliales qui bordent les sinusoides ont une structure particulière dans leur cytoplasme , il existe de nombreux pores de 100nm de diamètre ; groupés en amas et donnant a la cellule comme le montre la microscope électronique à balayage (Myer, 1982), les noyaux de cellules endothéliales sont petits et sombres et leur cytoplasme constitue un filme mince de long des limites des sinusoides, entre l'endothélium du sinusoides et les cellules hépatiques s'entend un espace laminaire « l'espace Disse » (Paraf and al ,1973). **(Figure 02)**

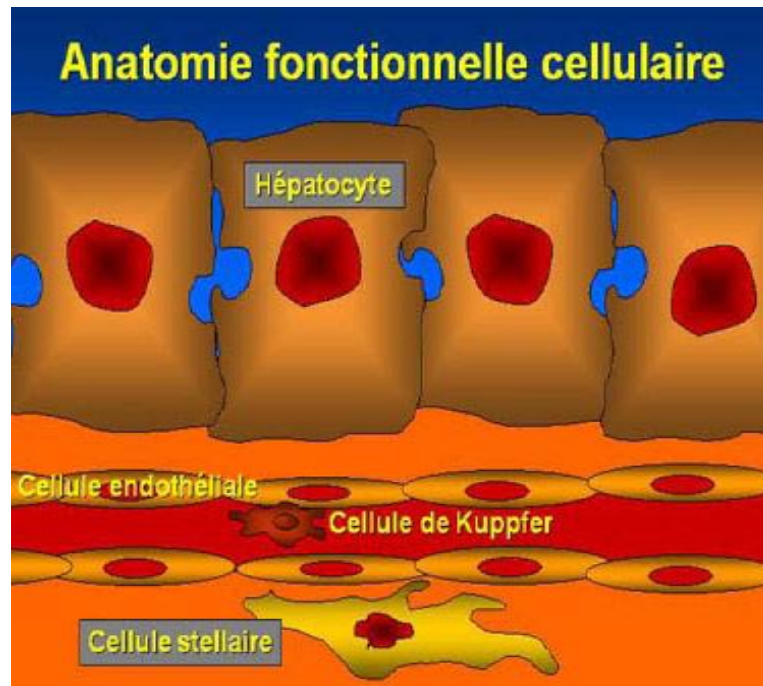


Figure N° 02 : Anatomie fonctionnelle cellulaire

3.3. Cellules Kupffer

Les parois des sinusoides contiennent des macrophages stellaires ou cellules Kupffer, ces cellules en forme d'étoiles (Marieb, 2005). Les cellules Kupffer ont une forme irrégulière et sont situées soit au-dessus des cellules endothéliales soit entre ces cellules sans présenter toutefois de jonctions avec ces , elles contiennent de nombreux phagosomes (Myer ,1982), des cellules faisant saillie dans la lumière elle sont pourvus de prolongement cytoplasmiques et peuvent varier de forme , (exercent une importante activité d'épuration sanguine , grâce à leur pouvoir phagocytaire et certaines activités métaboliques Kuhnel ,1995).

3.4. Cellules étoilées (Ito cells)

L'espace Disse ne contient que quelques fibrilles collagènes, les cellules Ito (Ulrich, 2002), cellules étoilées du foie ou lipocytes hépatiques contiennent des gouttelettes lipidiques, reformant de la vitamine A dans leur cytoplasme. Elles possèdent la fonction de stockage de cette vitamine et la production de matrice extracellulaire et de collagène. En cas de lésion hépatique : les cellules produisent de très importantes quantités de collagène responsable de fibrose, ce phénomène s'observe dans la cirrhose alcoolique du foie (Young and al ,2008).

3.5. Lymphocytes granuleux (Pit cells)

Ces cellules, peu nombreuses, sont identifiées par le microscope électronique, situées dans l'espace Disse. Elles comportent des grains et vésicules intra cytoplasmiques denses,

elles appartiennent en fait à la famille des lymphocytes granuleux ayant une activité "Natural killer" (Bedossa, 1999).

4. Physiologie du foie

Le foie est un organe métabolique complexe responsable de la mise en réserve et de la distribution des nutriments en provenance de l'intestin de la biotransformation et de l'élimination des déchets lipophiles endogènes et exogènes, et de la formation des sels biliaires et de la bile, il participe également à la régulation de flux sanguin et à la défense immunitaire (**Figure 3**) (Ader, 2006).

4.1. Métabolisme des glucides

Une source constante de glucose sanguin est absolument indispensable à la vie humaine. Les hépatocytes jouent un rôle particulièrement important dans le maintien de la glycémie normale, quand le taux de glucose est bas le foie peut transformer le glycogène en glucose qu'il libère dans la circulation sanguin (**Figure 3**) (Tortora, 2007). Le glucose sanguin provient de 3 origines (Benhamou, 1993) : glucose alimentaire ingéré au moment de la prise des repas, la néoglucogenèse, et le glycogène du foie. Le métabolisme du glycogène fait partie intégrante du métabolisme énergétique. Il est sous contrôle hormonal. L'adrénaline et le glucagon dirigent le catabolisme et la production de l'énergie; l'insuline contrôle l'anabolisme orienté vers le stockage de l'énergie. Les effets de ces 2 groupes d'hormones sont antagonistes, ce qui nécessite une régulation coordonnée que nous verrons plus loin (Tortora, 2007).

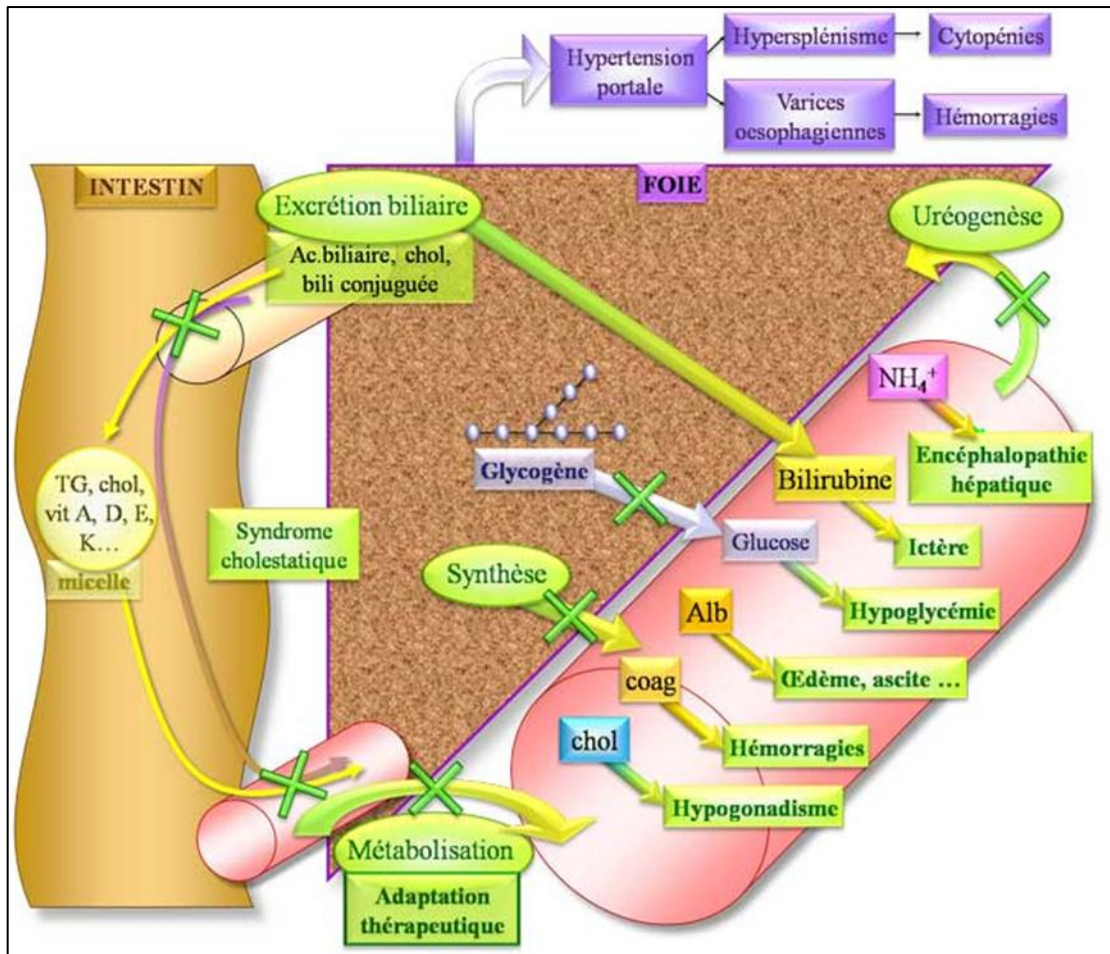


Figure N° 3 : Troubles métaboliques associés aux dysfonctions hépatiques

4.2. Métabolisme des lipides

Les hépatocytes synthétisent du cholestérol à partir de l'acétyl-CoA. Cette synthèse est contrôlée par l'apport alimentaire en cholestérol, le cholestérol en excès présente dans la circulation sanguine et capte par le foie par des récepteurs spécifiques, située sur la membrane sinusoidale de l'hépatocyte pour trois lipoprotéines plasmatiques : chylomicrons, les LDL et les HDL, le cholestérol présent dans l'hépatocyte peut être stocké dans les membranes cellulaires ou sous forme d'esters de cholestérol, utilisé pour la synthèse des sels biliaires, utilisé pour la synthèse des sels biliaires, incorporé dans les lipoprotéines HDL ou VLDL ou éliminé directement dans la bile. En fin les acides gras libres sont utilisables par l'hépatocyte comme substrat énergétique par bêta-oxydation mitochondriale (Ader, 2006).

4.3. Métabolisme des protéines

Le foie a une place centrale dans le métabolisme des protéines et des acides aminés, le foie synthétise en particulier la plupart des protéines nécessaires dans le sang dont les plus importantes sont : l'albumine et de nombreuses autres protéines sanguines (globines) et les

facteurs de coagulation. En cas de dysfonctionnement hépatique s'installe donc en déficit en albumine globulines et facteurs de la coagulation (**Figure 3**). Il existe dans le foie une synthèse et une destruction permanente de protéines et de leur composants, les acides aminés, à partir de la grande quantité d'azote formé aux cours de ces processus, le foie produit de l'urée cette dernière est libérée dans le sang est éliminé dans les urines (Schaffler and al, 2004).

4.4. Synthèse des acides biliaires

Les sels biliaires constituent près de 50% de tous les solutés de la bile, il s'agit principalement de l'acide cholique et des acides chénodéoxycholique (sous leur forme d'anions) qui sont des dérivés du cholestérol. Ils ont pour fonction d'émulsionner les graisses, les sels biliaires facilitent également l'absorption des lipides et du cholestérol (**Figure 3**). Les sels biliaires n'en font pas partie ; ils sont recyclés par mécanisme appelé cycle entéro-hépatique ils sont :

-réabsorbé dans le sang par l'hélium.

-renvoyé au foie par l'intermédiaire de la circulation porte hépatique secrété de nouveau dans la bile (Benhamou, 1993).

4.5. Stockage

En plus d'emmagasiner le glycogène le foie est l'un des principaux sites de stockage de certaines vitamines (A, B12, D, E, et K) et de certains minéraux (fer ou cuivre) , les hépatocytes libèrent ces substances à mesure qu'elle sont requises dans autres partie du corps (Tortora,2007).

4.6. Fonction immunitaire

Le foie reçoit le sang en provenance des intestins par la veine mésentérique, de ce fait, il est particulièrement exposé aux antigènes qui Imposé des contraintes immunitaire importantes celle-ci sont levés principalement d'une part grâce à une microarchitecture fondée sur les sinusoides. Le foie possède en effet la faculté de présenter l'antigène notamment grâce aux cellules du kupffer .La régulation de la production des protéines de l'inflammation par les hépatocytes et sous la dépendance singulière des cytokines et autres hormones et facteurs de croissance (Lefebvre ,2006).

4.7. Métabolisme des xénobiotiques

L'effet d'un toxique dépend, outre sa toxicité intrinsèque, de la quantité qui pénètre dans l'organisme et atteint son ou ces organes cibles. Face à cette agression l'organisme ne se comporte pas de manière passive : les réactions de biotransformation et d'élimination influencent la quantité, la qualité et la vitesse d'apparition de l'effet toxique. Chaque substance est un cas particulier, plus ou moins complexe. L'étude de son métabolisme permet de mieux appréhender la nature et l'ampleur de ces effets.

✓ L'Absorption de xénobiotiques peut aussi avoir lieu par ingestion (par la bouche et par le tube digestif), par inhalation (aspiration par les voies respiratoires) ou de manière percutanée (par la peau). La vitesse d'absorption est influencée de façon décisive par l'état d'agrégation (fluide en solution fluide en suspension), le degré de dispersion (fine grossière) et la solubilité d'un composé actif. L'organisme lui-même a une influence sur l'absorption dépendant de la surface des différents organes (poumons, tube gastro-intestinal) (Benhamou, 1993).

✓ Une fois absorbés, les xénobiotiques sont par l'entremise de la circulation sanguine, distribués dans les divers tissus et organes, ou ils exercent leur toxicité, sont stockés ou sont éliminés. Deux facteurs ont un impact important sur la distribution des xénobiotiques dans l'organisme sont la perfusion sanguine des organes et l'affinité des xénobiotiques pour les tissus et les protéines plasmatiques. La biotransformation métabolique des xénobiotiques a principalement lieu dans le foie, en partie aussi dans les reins, les poumons, la peau, et le plasma. On fait on distinct les réactions de phase I (fonctionnalisation) et celles de phase II (conjugaison) (Reichl, 2010).

4.7.1. Réactions de dégradation (de phase I)

Elles comptent les biotransformations les plus importantes des xénobiotiques. Elles produisent sous l'action de systèmes enzymatiques les mono-oxygénases se situent dans le réticulum endoplasmique de la cellule qui se « vésicule » pour former les microsomes, les cytochromes p450 correspondent à une famille multigénique comprenant de nombreuses isoformes réparties chez tous les êtres vivants, ces isoformes diffèrent entre elle par (Viala and Botta, 2005). Il existe deux types d'oxydations : Oxydation microsomale et Oxydation nom microsomal.

4.7.2. Réactions de conjugaison (de phase II)

Le métabolisme de phase II a pour objectif la conjugaison des métabolites de phase I avec les substrats très hydrophiles pour en faciliter l'excrétion. Les principaux systèmes enzymatiques réalisant ces transformations appartiennent à la famille des transférases qui catalysent la réaction entre une fonction nucléophile présente sur le métabolite de phase I (alcool, acide, amine ou thiol) et un substrat hydrosoluble électrophile. Les enzymes catalysant les glucurono-conjugaison, sont des UDP-glucuronyl transférases. La Sulfoconjugaison est une réaction nécessite un agent actif est (PAPS) qui agit sur un phénol grâce à une sulfokinase selon la réaction suivante, par exemple lors de la sulfatation de certains stéroïdes. L'acétylation est sous la dépendance de N-acétyltransférases (NAT) dont la coenzyme est l'acétyl-coenzyme A (Viala and Botta, 2005). La Conjugaison au glutathion (GSH) nécessite une glutathion transférase est une enzyme inductible du cytoplasme du foie qui catalyse la liaison de certaines molécules avec un peptide, le glutathion afin de favoriser leur diffusion dans le plasma. Certains xénobiotiques peuvent être transférés sur le glutathion au cours de la phase II de leur détoxification (le paracétamol). Dans l'alcoolisme chronique le taux de glutathion étant profondément diminué, ces réactions sont beaucoup plus difficiles Il est à noter que la fixation de GSH sur les électrophiles ne nécessite pas toujours l'action de la GST et peut intervenir directement. Les adduits avec le glutathion sont ensuite dégradés en dérivés d'acide mercapturique qui sont éliminés (Reichl, 2010).

4.7. 3.Éliminations des Xénobiotiques

Le processus d'excrétion conduit une élimination définitive d'une substance hors de l'organisme. les substances mères et leurs métabolites sont alors principalement éliminés par le rein dans l'urine, par la bile (féces), par les poumons dans l'air exhalé par le lait, la salive et parfois même les phanères (cheveux, ongles), les mécanismes de transfert trans-membranaires impliqués dans l'excrétion des xénobiotiques et leur(s) métabolite(s) sont soit par diffusion passive, filtration et transport actif (Viau and Tardif, 2003).

*Chapitre II : Mécanismes
physiopathologiques de
l'hépatite alcoolique*

1. Alcool

L'éthanol ou l'alcool éthylique, appelé "alcool", est un toxique humain répandu puisque une partie importante des boissons de l'homme en contient. Il provient de la fermentation des glucides qui aboutit à des jus qui peuvent être consommés directement (vin, bière, cidre ...etc.) ou après enrichissement par distillation (eau de vie, alcools de fruits...etc.); il peut aussi être ajouté à diverses préparations (apéritifs extraits ...etc.) (Grellier and al ,2001).

L'éthanol, de formule $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{OH}$, se présente sous l'aspect d'un liquide incolore volatil, l'odeur caractéristique, de saveur brûlante inflammable, sa densité est de 0,789. Il est miscible à l'eau en toutes proportions avec diminution de volume, miscible aux alcools, à l'éther et à la plupart des solvants organiques. Il peut dissoudre certaines résines et matières plastiques, il absorbe le rayonnement infrarouge de longueur d'onde 3,3 à 3,5 μm (liaison hydrocarbure) et à 9,4 μm (liaison -OH). Il est dialysable. Grâce à sa fonction alcool, il forme des esters éthyliques avec les acides organiques ou inorganiques : c'est aussi un réducteur qui selon les conditions, est oxydable en acétaldéhyde, puis en acide acétique et enfin en CO_2 et H_2O . Chimiquement, on appelle alcool tout composé possédant une fonction alcool ; en langage, on pense essentiellement à l'éthanol. L'éthanol possède un groupement hydroxyle (hydrophile) et un groupement éthyle (lipophile), il a donc un caractère amphiphile, ils se dissolvent bien dans le sang par ailleurs il peut traverser les membranes lipidiques (Viala and Botta, 2005).

1.1. Types d'alcool

Il y a différents types d'alcools ou spiritueux, tous contiennent de l'éthanol :

- **Le vin** : obtenu par fermentation des moûts du raisin. Si un autre fruit que le raisin est utilisé, il s'agit de vin de fruits (groseille, rhubarbe,...). Le vin chaud, quand à lui, est obtenu à base de vin rouge servi chaud (souvent en présence de cannelle). Le brandy provient de la distillation du vin.
- **La bière** : est obtenue par fermentation du malt (orge germée) et aromatisée de houblon. Avant cette présence de houblon dans la bière, on parlait de cervesaie.
- **L'eau de vie** : est obtenue par distillation de liquides faiblement alcoolisés. Le Cognac ou la Vodka sont des eaux de vie.

- **Le cidre** : est obtenu à partir de jus de pomme fermenté. Il peut se trouver brut (plus alcoolisé) ou doux (plus sucré). Le calvados est la boisson obtenue après distillation du cidre.
- **Une liqueur** : est une boisson à base d'alcool ou du sucre et des aromates auront été rajoutés. Epaisie et très sucrée, une liqueur devient une crème.
- **Les élixirs** : ou « essences », sont des solutions alcooliques de plantes, auxquelles on prête des vertus thérapeutiques.

1.2. Pharmacocinétique de l'éthanol

La pharmacocinétique est l'étude de devenir d'une substance dans l'organisme. Essentielle à la compréhension des effets d'une molécule sur l'organisme, elle est la résultante de plusieurs étapes : absorption, distribution, métabolisme et excrétion.

1.2.1. Absorption

L'éthanol est une molécule de petit poids moléculaire et son caractère amphiphile lui confère des propriétés de diffusion libre dans l'organisme, l'absorption digestive de l'éthanol résulte d'une diffusion à travers des muqueuses buccales œsophagienne gastrique et intestinale. Les facteurs déterminants de l'absorption sont donc le temps de contact de l'alcool avec l'épithélium concerné mais surtout la vascularisation de cet épithélium, car elle conditionne le gradient de concentration entre la lumière et le compartiment sanguin. Ainsi, la vitesse de l'absorption digestive de l'éthanol qui est certaine au niveau de l'estomac, est très grande au niveau intestinal, ce qui explique le retard du pic d'alcoolémie si la dose d'alcool est prise avec une ration d'aliment solide à digestion gastrique lente à la vitesse qui est variée selon sa concentration et selon que le sujet est à jeun ou non. En moyenne la résorption est maximale au bout d'une heure, une faible partie de l'alcool absorbé est éliminé par les poumons, la peau, les urines (Jacotôt and Leparco ,1992).

1.2.2. Distribution

La distribution de l'éthanol est très rapide (demi-vie de distribution de 7 à 8 minutes) aux organes très vascularisés comme le cerveau, les poumons et le foie. Les concentrations dans ces différents organes sont très rapidement équilibrées avec les concentrations sanguines. L'éthanol est distribué dans l'eau libre sans liaison aux protéines plasmatiques, sa solubilité dans les graisses et les os est négligeable. Son volume de distribution est donc celui de l'eau libre. La conséquence en est que des variations dans les proportions respectives de masse

grasse par rapport à la masse maigre influencent le volume de distribution de l'éthanol, Le volume de distribution serait en moyenne de 0,50 l/kg chez la femme et de 0,60 l/kg chez l'homme. Cette même observation expliquerait également les différences d'éthanolémies observées en fonction des âges. Entre 25 ans et 60 ans, la masse grasse double chez l'homme et augmente de 50 % chez la femme. L'éthanol, petite molécule très diffusible, franchit la barrière placentaire, et les concentrations dans le liquide amniotique et chez le fœtus sont proches des concentrations plasmatiques de la mère (Grellier and al ,2001). Deux voies contribuent à l'élimination de l'éthanol : l'oxydation enzymatique (responsable de plus de 90 % de l'élimination) et l'excrétion telle quelle dans l'air expiré, les urines et la sueur. On estime la vitesse d'élimination de l'alcool à 0,15 g/l/h.

1.2.3. Métabolisme d'éthanol

L'essentiel du métabolisme de l'éthanol a lieu dans le foie; L'oxydation de l'éthanol absorbé (10 à 15% sont éliminés sans transformation au niveau pulmonaire et dans les urines) emprunte les voies de l'ADH et de l'ALDH. Mais d'autres voies enzymatiques annexes (système Cytochrome P450 et la catalase) présentant une affinité moindre pour l'éthanol sont mises en jeu (**Figure 4**).

1.2.3.1. Alcool déshydrogénase(ADH)

L'alcool déshydrogénase(ADH) est une famille d'enzymes à zinc, NAD⁺ dépendantes, réparties en 5 classes définies par la structure primaire de l'enzyme (deux monomères et trois variétés), la mobilité électrophorétique des iso enzymes, l'affinité pour l'éthanol. Sur le plan génétique, on connaît chez l'homme 7 gènes codant pour des ADH, situation qui se complique encore par le fait qu'il existe un polymorphisme génétique au niveau des loci ADH2 et ADH3. Sur le plan fonctionnel, chez l'homme, ce sont les iso enzymes de la classe I: $\beta 1\beta 1$, $\beta 2\beta 2$, localisés dans le cytosol des hépatocytes, qui ont le plus d'affinité pour l'éthanol, et qui sont inhibées par le pyrazole et ses dérivés alkylés (le 4-méthylpyrazole) (Paquot and al ,2013).

➤ Régulation de l'expression de l'ADH

Les isoenzymes de l'ADH constituent 1 % des protéines cytosoliques du foie et leur ARN messager y est très abondant, indiquant que ces gènes sont très actifs dans le foie. La distribution de l'ADH dans les hépatocytes fait état d'une localisation périportale, périverneuse ou continue selon les études. Les 7 gènes codant pour les isoenzymes de l'ADH sont situés sur le chromosome 4, dans une région contenant également les gènes de protéines

spécifiques du foie (albumine, α -foetoprotéine, fibrinogène. Les promoteurs sont constitués d'une combinaison de sites de liaisons pour des facteurs de transcription ubiquitaires et pour des facteurs spécifiques de

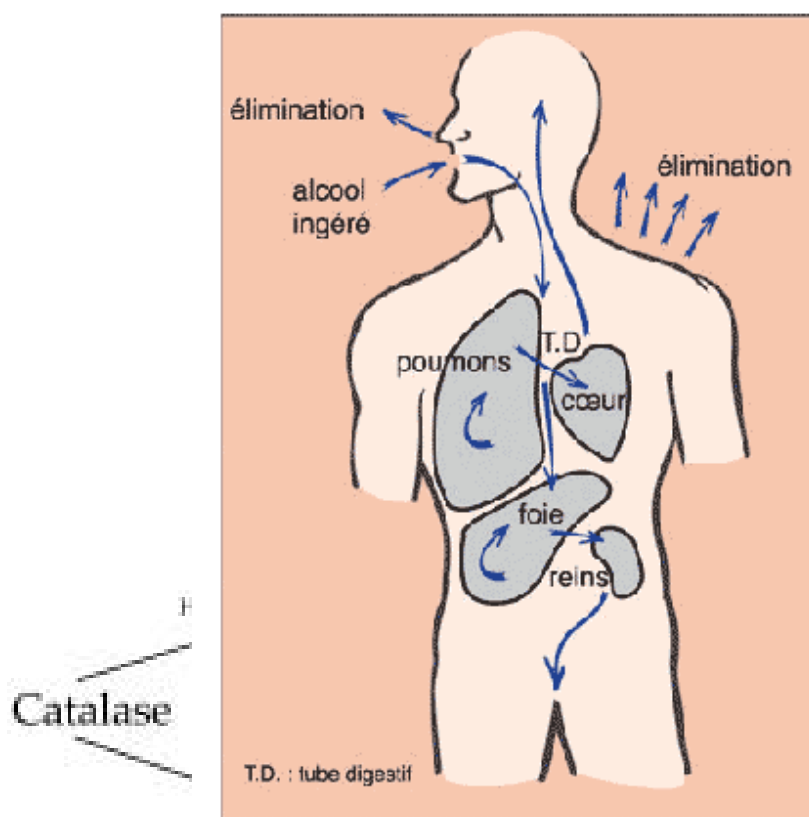


Figure 4 : Devenir et Métabolisme de l'alcool dans l'organisme.

certaines tissus. Les affinités de ces différents sites de liaison diffèrent entre les classes et pourraient expliquer l'activation des ADH 1, 2, 3 au cours du développement fœtal.

1.2.3.2. Aldéhyde déshydrogénase (ALDH)

Correspond à un groupe d'enzymes de détoxification, NAD⁺ dépendantes, catalysant la transformation d'un aldéhyde en l'acide correspondant, selon un processus irréversible. Ces enzymes existent sous plusieurs formes avec des localisations tissulaires et subcellulaires variées. Douze gènes des ALDH sont actuellement connus qui codent pour ces enzymes. Chez l'homme, l'existence d'isoenzymes de l'ALDH est à l'origine des variations de susceptibilités individuelles lors de l'ingestion de boissons alcoolisées, conduisant notamment à l'accumulation d'acétaldéhyde dans le sang et au syndrome de *Flushing* des populations asiatiques (Paquot and al, 2013). L'acétaldéhyde est oxydé en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH). Les deux isoenzymes les plus importantes dans le métabolisme de l'éthanol sont l'ALDH1 et l'ALDH2 (ALDH1A1 et ALDH2) selon la nouvelle nomenclature recommandée.

➤ **Régulation de l'expression de l'ALDH :** L'enzyme paraît être répartie de façon homogène dans l'acinus hépatique, avec une légère prédominance dans la zone périportale des hépatocytes, en accord avec une augmentation de la toxicité de l'acétaldéhyde dans la zone péricentrale. Les ARN messagers des ALDH 1, 2 et 5 sont présents dans le foie (en grande quantité), mais également dans de très nombreux autres tissus : rein, muscle, cœur (en quantité relativement abondante) et placenta, cerveau, pancréas (en quantité plus faible), suggérant que ces tissus seront également des cibles privilégiées pour la toxicité par l'acétaldéhyde (Grellier and al, 2001).

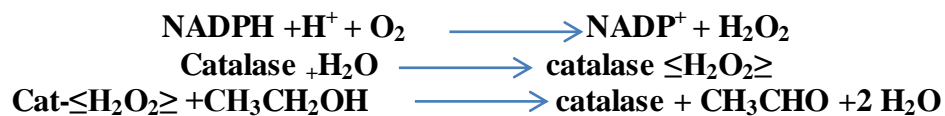
1.2.3.3. Voie microsomale via Cytochrome P450 (CYP2E1)

La voie du MEOS (Microsome Ethanol Oxydation System), qui fait intervenir une isoenzyme du cytochrome P450 située dans le réticulum endoplasmique lisse. Cette voie n'intervient que pour des alcoolémies supérieures à 0,30g/L. Elle est inductible, entrant en interaction avec le métabolisme de certains médicaments comme la rifampicine ou le phénobarbital. Lors d'une ingestion aiguë massive d'alcool ou pour des alcoolisations chroniques, la voie du MEOS pourrait atteindre 30 à 50% de l'oxydation de l'alcool (Gonzague de Larocque, 2003). Font intervenir principalement un groupe d'enzymes (incluant le Cytochrome P450 et la NADPH-cytochrome P450 réductase) situées dans le réticulum

endoplasmique on parle alors d'oxydations microscopiques (**Figure 4**). Il existe plusieurs formes de cytochrome P450 (isoformes CYP2E1, CYP1A2) chacune de ces isoformes possède une affinité pour des substrats ou des familles de substrats particuliers (Viau and tardif, 2003).

1.2.3.4. Voie de la catalase

Le catalase est essentiellement localisé dans les peroxysomes mais le peroxyde d'hydrogène peut être produit à partir de divers substrat par des processus microsomaux ou mitochondriaux. C'est cette production, de l'ordre de 4M/h/g de foie, qui est le facteur limitant de la réaction (Derache, 1986). La voie de la catalase est une voie accessoire également hépatique dont le rôle reste minime, cette voie n'oxyderait pas plus de 2% de l'alcool absorbé (Gonzague de Larocque, 2003). Cependant, en certaines circonstances (addition d'acides gras in vitro ou traitement par le clofibrate) elle peut être doublée, ce qui pourrait justifier une participation certaine de cette voie, au moins de faibles. La catalase paroxysmale intervient selon les dispositions en H₂O₂ parvenant au peroxysome. Ces voies annexes sont quantitativement plus importantes chez l'alcoolique. Le mécanisme réactionnel est le suivant :



1.2.4. Excrétion

L'éthanol est éliminé sous forme inchangée par l'air expiré, les urines, la sueur, la contribution de ces différentes voies étant variable suivant les concentrations plasmatiques. C'est sur l'élimination pulmonaire qui repose l'estimation de l'éthanolémie à partir des concentrations dans l'air expiré, en effet, le rapport des concentrations sang/air expiré est constant est égale à 2100 (éthanolémie = concentration dans l'air expiré × 2100). La clairance pulmonaire est estimée 0,16l/h/70kg, la clairance rénale est estimée 0,06 l/h/70kg et clairance cutanée à 0,02l/h/70kg. Environ 3% à 5% de la quantité total absorbé serait éliminé sous forme inchangé e par le rein. L'éthanol est excrété dans le lait maternel à des concentrations environ 10% plus élevés que les concentrations plasmatiques, en raison de la teneur en eau supérieur du lait (Grellier and al, 2001).

1.3. Mécanismes moléculaires de la toxicité d'alcoolisme

1.3.1. Peroxydation lipidique

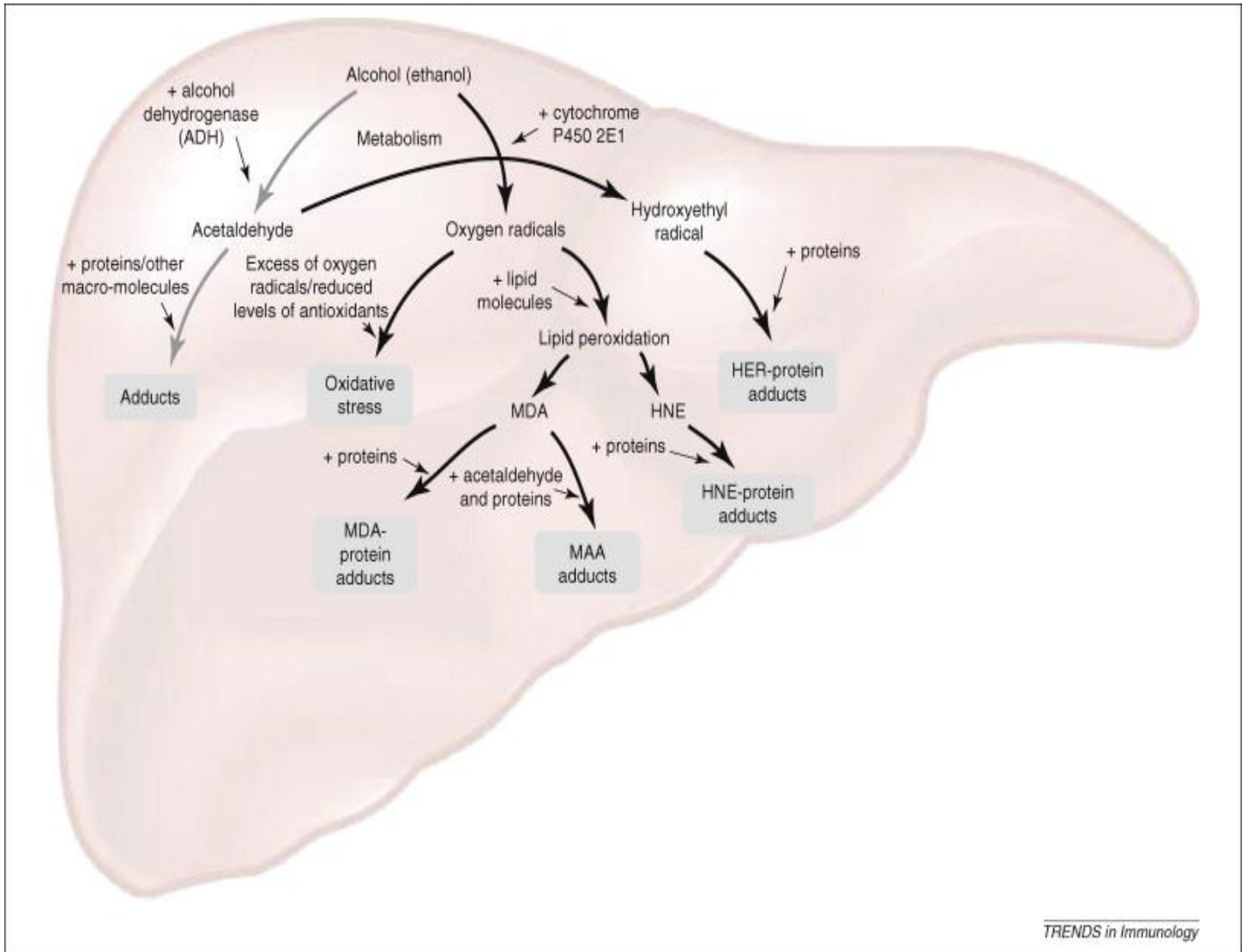
De nombreuses études ont mis en évidence la production de radicaux libres lors du métabolisme de l'éthanol. Ces radicaux libres sont à l'origine de la lipoperoxydation des membranes. Différents modèles expérimentaux ont montré un lien entre l'induction du CYP450, la peroxydation lipidique et la toxicité hépatique (Nordmann, 1994). Le métabolisme de l'éthanol par le Cytochrome produit différentes sortes d'espèces radicalaires pouvant être impliquées dans la lipoperoxydation : anions superoxydes conduisant, en présence d'eau oxygénée et de fer, à la formation de radicaux hydroxyles très réactifs, et radicaux hydroxyéthyles provenant de l'attaque de l'éthanol par les radicaux hydroxyles, ou formés directement par le CPY450 (Derache, 1986). À la différence des radicaux libres, ces aldéhydes sont stables, diffusent à l'intérieur et hors de la cellule et peuvent réagir avec des cibles éloignées de leur site de formation. Ils ne sont pas les produits finaux de la peroxydation, agissent également en tant que « seconds messagers cytotoxiques » et apparaissent impliqués dans la plupart des effets physiopathologiques associés au stress oxydant (**Figure 5**) (Grellier and al, 2001).

1.3.2. Réactions immunitaires

Les radicaux hydroxyéthyles attaquent à leur tour les molécules environnantes et forment des adduits aux protéines. Ceux-ci donnent naissance à des anticorps dont la quantité est corrélée à l'activité du CYP450 chez les consommateurs excessifs d'alcool. Une augmentation du TNF alpha a souvent été décrite dans certaines conditions d'alcoolisation expérimentale et humaine, et peut contribuer à l'hyperproduction de radicaux libres par les mitochondries au cours de l'alcoolisation (Nordmann, 1994).

1.3.3. Altérations mitochondriales

Lors de l'intoxication aiguë et chronique par l'éthanol, une augmentation de la production d'anions superoxydes est observée dans la mitochondrie de foie de rat. Cette hyperproduction pourrait être liée à un effet désorganisateur de l'alcool sur les membranes mitochondriales, à l'augmentation du flux de NADH due au métabolisme de l'éthanol par l'alcool déshydrogénase (ADH) et l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH), à la diminution de l'activité des complexes de la chaîne respiratoire et à la diminution du système de défense représenté par le glutathion (GSH) (Grellier and al, 2001). Cette identification a été rendue possible par l'administration



TRENDS in Immunology

Figure 5 : Mécanismes de la toxicité par l'alcool.

Simultanée d'éthanol et d'un capteur de *spin*, transformant le radical 1-hydroxyéthyle en un radical plus stable, détectable grâce à la résonance paramagnétique électronique.

1.3.4. Altération de l'ADN

La consommation chronique d'éthanol génère différentes classes de molécules (radicaux libres, produits de la lipoperoxydation et acétaldéhyde) également susceptibles de léser l'ADN. L'augmentation du flux de radicaux libres peut générer une variété de lésions de l'ADN incluant fragmentation de l'ADN, modifications oxydatives des bases (8-hydroxydésoxyguanosine) et diverses mutations. De plus, les produits de la lipoperoxydation réagissent avec l'ADN pour former divers types d'adduits. L'acétaldéhyde réagit également avec l'ADN pour former des adduits spécifiques dont le Composé prévalent est la N2-éthyl-désoxyguanosine. Divers travaux ont montré que l'alcoolisation expérimentale et humaine détermine des modifications notables de l'ADN. Cet effet est prévenu par le prétraitement, par la vitamine C ou la vitamine E (Grellier and al, 2001).

1.4. Complication physiopathologiques

1.4.1. Alcool et Système nerveux

Les effets de l'alcool sur le système nerveux sont faciles à constater mais difficiles à exprimer en termes moléculaires, les membranes cellulaires, neurotransmetteurs, neuropeptides et les canaux ioniques subissent des altérations qui diffèrent selon que l'intoxication est aiguë ou chronique.

1.4.1.1. Effets sur les neurotransmetteurs

Le transfert des signaux et stimuli des sites récepteurs du système nerveux central aux sites réactionnels est assuré par les neurotransmetteurs. La recherche des effets de la consommation d'alcool sur ces neurotransmetteurs et leur mécanisme d'action soulèvent de nombreux problèmes forts complexes du fait des interrelations entre les divers types de neurones. L'éthanol aurait, en effet, une action directe sur la transmission cholinergique en bloquant en partie la synthèse de l'acétylcholine. Lors de l'intoxication chronique le taux de synthèse du GABA est abaissé dans de nombreuses zones du cerveau. L'action aiguë de l'alcool, en modifiant la fluidité membranaire et le flux calcique, affecte le bon fonctionnement de ce système de neurotransmission

1.4.1.2. Complications neurologiques de l'alcoolisme

❖ **Syndrome cérébelleux** : Les troubles de la marche les plus fréquents chez les malades alcooliques sont dus à des syndromes cérébelleux qui peuvent d'ailleurs coexister

avec une neuropathie périphérique. Ces syndromes cérébelleux sont principalement vermineux et se traduisent donc essentiellement par des troubles de la marche (Grellier and al ,2001).

❖ **Encéphalopathie de Gayet-Wernicke :** L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke est un trouble neurologique aigu bien connu. La symptomatologie présentée par le patient est la conséquence d'une carence aiguë en thiamine. Cette carence en thiamine (vitamine B1) est fréquente chez les patients présentant un éthyisme chronique. L'encéphalopathie est caractérisée par une désorientation, une certaine indifférence, des troubles de la mémoire d'intensité variable et une inattention. Les troubles oculomoteurs se caractérisent essentiellement par un nystagmus (Paquot and al ,2013).

1.4.2. Alcool et Hépatopathologies

La progression de la pathologie alcoolique est représentée sur la **(Figure 6)**.

1.4.2.1. Hépatite alcoolique

Elle correspond à l'association de nécrose hépatocytaire, d'inflammation à polynucléaires et de fibrose initialement périsinusoïdale. Elle peut se présenter sous deux formes. La forme sévère associe des douleurs de l'hypochondre droit, une fièvre autour de 38°C, un ictère, une asthénie, une hépatomégalie ferme et parfois douloureuse. La biologie montre une élévation des transaminases et des GGT (gamma glutamyl transférase). Dans la forme sévère, la mortalité à un mois, sans traitement, est d'environ 50 %. Les symptômes sont réduits voire absents et le diagnostic est évoqué sur la présence, chez un buveur excessif chronique, d'une hépatomégalie lisse régulière, ferme, associés à des anomalies modérées du bilan hépatique (Gonzague de Larocque, 2003).

A

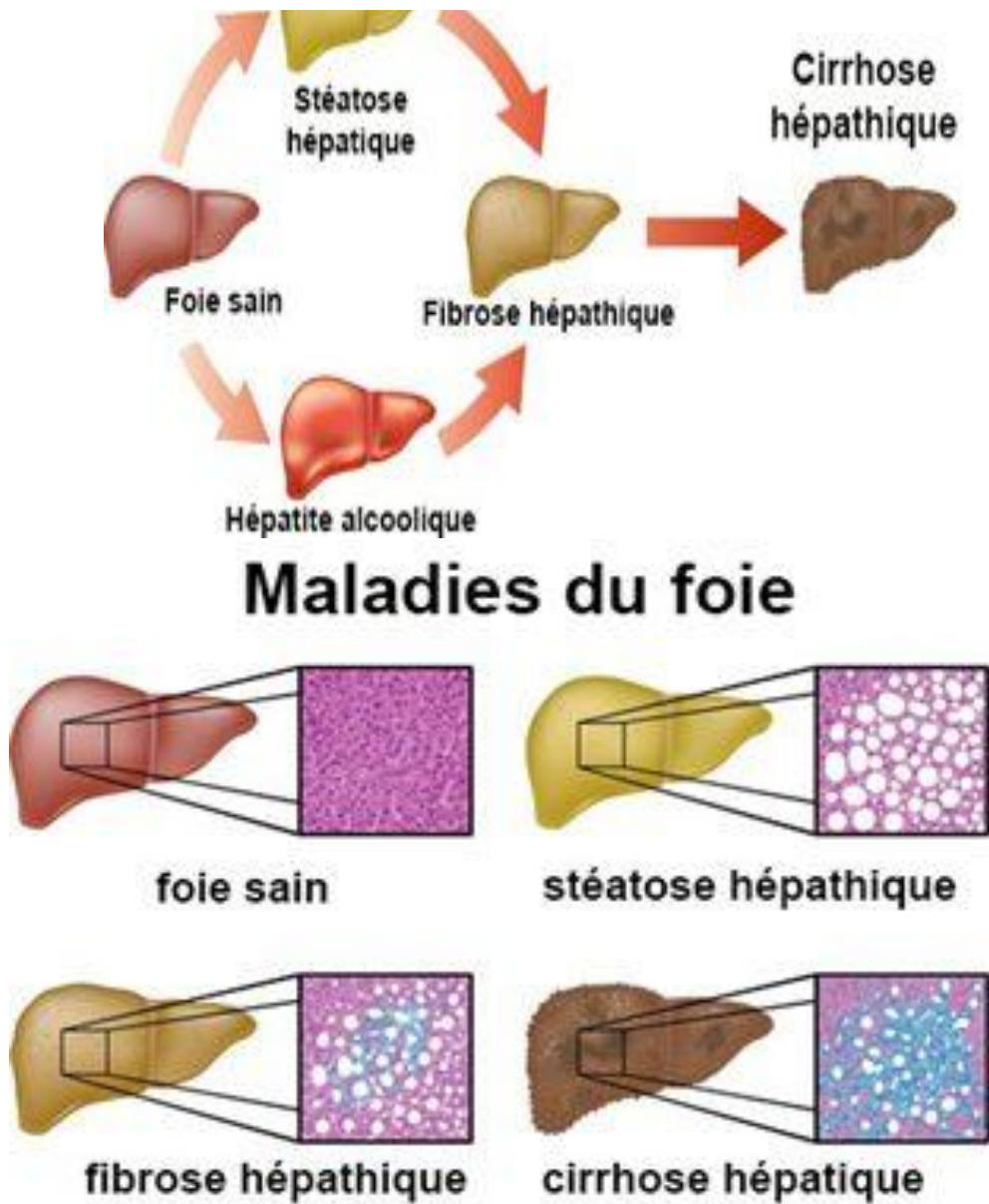


Figure 6. Maladies du foie dues à l'alcool.

A /Aspects macroscopiques et B/Aspects microscopiques

1.4.2. 2. Stéatose alcoolique

C'est la plus précoce et la plus fréquente des lésions alcooliques du foie. Elle correspond à l'accumulation à un degré varié de triglycérides sous forme de macro vésicules, préférentiellement dans les hépatocytes de la zone centrale du lobule hépatique. D'une part, l'augmentation de rapport $NADH/NAD^+$ justifie une accumulation hépatique du

glycéraldéhyde-3-phosphate qui permet la formation de triglycérides par captage des acides gras libres lors de l'alcoolisme et d'autre part, la diminution de l'oxydation des acides gras provoque l'accumulation au niveau du foie. La stéatose est habituellement réversible après quelques semaines de sevrage alcoolique. Il existe 2 types de stéatose selon la taille des vésicules de graisse dans les cellules hépatiques : Stéatose macrovacuolaire et Stéatose microvacuolaire (Bedossa,1999).

1.4.2.3.Fibrose alcoolique du foie

La fibrose hépatique est la conséquence de toutes les maladies chroniques du foie quelle qu'en soit la cause. La fibrose est caractérisée par l'accumulation de constituants normaux de la matrice extracellulaire (MEC) dans le foie et résulte d'un déséquilibre entre leur synthèse, leur dépôt et leur dégradation. Cette matrice (MEC) est constituée d'un assemblage complexe de macromolécules réparties en cinq groupes : les collagènes, les glycoprotéines, l'élastine, les protéoglycanes et les glycosaminoglycanes. Les cellules étoilées du foie (Ito cells ; CEF) jouent un rôle majeur dans la fibrogenèse hépatique. Une fois activées, les CEF prolifèrent et produisent du collagène fibrillaire caractéristique de la fibrose et de la cirrhose (Sawadogo and al ,2007).

1.4.2.4. Cirrhose du foie alcoolique

La cirrhose représente le stade évolué de la fibrose et s'accompagne d'une perte progressive des fonctions hépatiques et de l'apparition d'une hypertension portale. Elle correspond à des nodules de régénération de petites tailles (micronodules) entourés par la fibrose. En France, la cirrhose alcoolique est la plus fréquente des cirrhoses (90 à 95% des cas de cirrhose chez l'homme et 70 à 80% des cas de cirrhose chez la femme). Elle représente un stade évolutif tardif et irréversible de l'intoxication alcoolique chronique. La cirrhose alcoolique est une maladie de constitution progressive. Le temps nécessaire pour son développement est aujourd'hui estimé à 20-25 ans chez l'homme, et 10 à 15 ans chez la femme (Gonzague de Larocque, 2003).

1.4.2.5. Cancers

L'alcool est cancérigène chez l'être humain et il augmente le risque de cancers de la bouche, de l'œsophage, du larynx (voies aérodigestives supérieures), du foie, du sein chez la femme et dans une moindre mesure, de l'estomac, du colon et du rectum selon une relation linéaire, Le taux annuel de décès par cancers liés à l'alcool (cancers de la bouche, de l'œsophage, de la gorge et du foie) passe de 14 décès pour 100 000 chez les hommes d'âge moyen ne buvant pas, à 50 pour 100 000 pour une consommation de quatre verres ou plus (40

g d'alcool) par jour Il existe aujourd'hui des preuves montrant que l'alcool augmente le risque de cancer du sein chez la femme(Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002). Il est possible que l'alcool augmente le risque de cancer du sein en augmentant les taux d'hormones sexuelles, connues pour être un facteur de risque du cancer du sein. (Anderson and al ,2008).

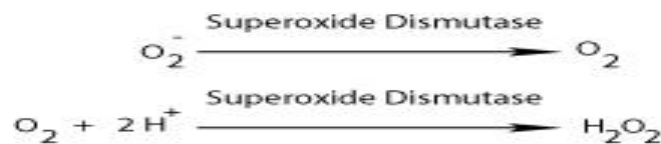
Chapitre III : Systèmes de protection

1. Systèmes enzymatiques

L'existence de la vie dans une atmosphère d'oxygène requiert un système de défense pour faire obstacle aux dommages qui accompagnent la formation d'espèces réactives oxygénées et de radicaux libres dans les cellules vivants. Il existe un certain nombre de mécanismes de protection endogène (enzymatique et non enzymatiques) et exogène ayant pour but d'atténuer ou d'empêcher les effets nocifs des espèces réactives oxygénées et des radicaux libres

1.1. Superoxyde dismutase (SOD)

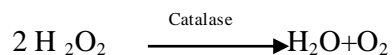
Les superoxydes dismutases (SOD) sont des métalloprotéines responsables de la dismutation spontanée du radical superoxyde en peroxyde d'hydrogène selon la réaction suivante :



Elles sont de trois types : une SOD à cuivre et à zinc (Cu,Zn-SOD), intracellulaire, située dans le cytoplasme et dans l'espace intermembranaire des mitochondries , une autre SOD à cuivre et à zinc est extracellulaire principalement dans la matrice extracellulaire des tissus et à un degré moindre dans les liquides extracellulaires des tissus (plasma, lymphe) et une SOD à manganèse (Mn-SOD) qui est située à la fois dans la matrice et au niveau de la membrane interne de la mitochondrie. Le peroxyde d'hydrogène formé peut être à son tour éliminé par deux autres enzymes : la catalase et la glutathion peroxydase (Reichl, 2010).

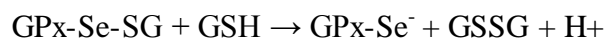
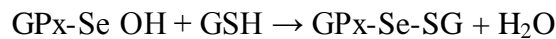
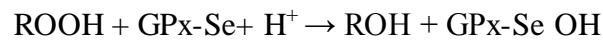
1.2. Catalase

La catalase est une enzyme hémique capable de transformer le peroxyde d'hydrogène (généralement produit par les SOD) en eau et oxygène moléculaire. Elle est essentiellement présente dans les peroxysomes, mais aussi dans les mitochondries et le cytoplasme (pour les cellules qui ne possèdent cette organelle ex ; érythrocytes) (Lindau-Sehpard and Shaffer, 1993). La réaction catalysée par cette enzyme est une dismutation du peroxyde d'hydrogène :



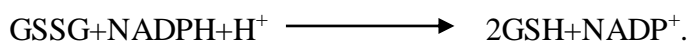
1.3. Glutathion peroxydase(GPx)

Les GPx jouent le même rôle catalytique que la catalase, à savoir la détoxification du peroxyde d'hydrogène et des peroxydes lipidiques en couplant leur réduction à l'oxydation d'un substrat réducteur, le glutathion. Les différentes isoenzymes (5 isoformes, GPx1-4 et GPx6) contiennent dans leurs sous-unités (une ou quatre selon l'isoforme) un atome sélénium sous forme de sélénocystéine. Elles fonctionnent toutes selon un même schéma catalytique (Loïc, 2011):



1.4. Glutathion –S-transférase

Elles peuvent transformer des radicaux libres et des molécules réactives organiques avec le GSH. Ces enzymes sont des enzymes clés pour la formation d'acides mercapturique et de cystéinyl-leucotréines. En tant que glutathion-péroxydases ne dépendant pas du sélénium, elles peuvent aussi transformer des hydro peroxydes organiques (ROOH) déjà formé, mais pas H_2O_2 . Afin de maintenir les fonctions cellulaires une teneur intracellulaire élevée en GSH est nécessaire c'est pourquoi le GSH consommé lors de la conversion enzymatique. La glutathion-réductase dépendant de la NADPH peut réduire le disulfure de glutathion (GSSG) en GSH la NADPH est de nouveau fournie par l'intermédiaire de la réaction du glucose-6-phosphate (Reichl, 2010) :



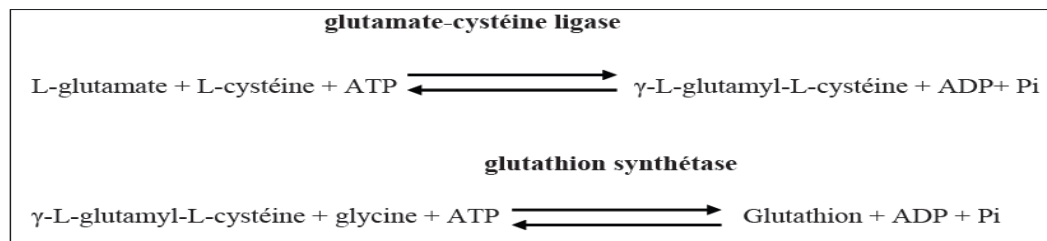
2. Systèmes non enzymatiques

L'organisme se protège par un ensemble de systèmes antioxydants. Certains composés antioxydants comme les vitamines E, C, l'ubiquinone ou les caroténoïdes apportés par les aliments agissent en piégeant les radicaux et en captant l'électron célibataire, les transformant

en molécules ou ions stables. Des composés endogènes jouent le même rôle, dont le glutathion réduit qui protège non seulement contre les radicaux libres, mais aussi contre les peroxydes. D'autres composés antioxydants ont été identifiés, notamment les métallothionéines (Chan and al ,1991)

2.1. Glutathion

Le glutathion, première ligne de défense anti radicalaire, existe en équilibre entre deux formes, l'une réduite (GSH) en abondance dans le milieu intracellulaire, et l'autre oxydée (GSSG). La synthèse intracellulaire de cette molécule implique deux réactions enzymatiques ATP dépendantes. C'est la γ - glutamyl-cystéine synthétase (glutamate-cystéine ligase) qui régule la biosynthèse :



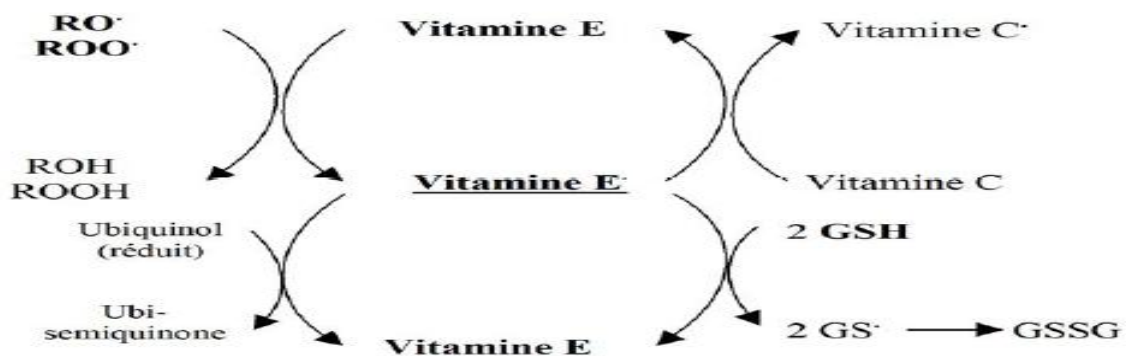
➤ Fonctions antioxydants du glutathion

Le glutathion (GSH) est impliqué dans de nombreux processus métaboliques, parmi lesquels la prévention de l'oxydation des groupements thiols grâce à son pouvoir réducteur. Il piège les espèces réactives de l'oxygène car il réagit notamment avec le radical hydroxyle. Il est intéressant de noter que le GSH peut chélater les ions Cu^{+2} et ainsi limiter leur participation à la génération de radicaux libres par la réaction de Fenton. Le GSH est aussi un substrat des glutathions peroxydases sélénodépendantes (GPx). Cette enzyme antioxydante utilise le GSH comme source principale d'hydrogène. La réaction nécessite deux molécules de GSH et produit une molécule de GSSG. Le GSSG formé est soit expulsé soit régénéré dans les conditions physiologiques par le système glutathion réductase/NADPH. Le ratio GSH/GSSG est hautement régulé par le système glutathion réductase. Cependant, si le niveau de stress excède la capacité de la cellule de réduire le GSSG, ou d'autres facteurs limitant la réaction de réduction de GSSG, GSSG peut s'accumuler. Par conséquent, le rapport de GSH/GSSG est un indicateur dynamique du stress oxydant. (Reichl, 2010).

2.2. Vitamines

➤ **Acide ascorbiques** (vitamine C) : ce terme est utilisé comme terme générique pour tous les composés possédant l'activité biologique de l'acide L-ascorbique. Ce dernier est synthétisé par les plantes et la plupart des animaux, exceptés les primates et les cochons d'Inde. L'acide L-ascorbique s'oxyde de façon réversible en acide dehydro-L-ascorbique. La forme réduite et la forme oxydée sont en équilibre avec une forme radicalaire, instable, le radical ascorbyle (Guillard and al, 1998).

➤ **La vitamine E** : désigne sous un terme générique l'ensemble des différents tocophérols. Les différents tocophérols (α , β , δ et γ) se distinguent par le nombre et la position des groupes méthyles fixés sur le cycle phénolique. La vitamine E est le principal agent antioxydant des membranes cellulaires. Les tocophérols détruisent les radicaux peroxydes ($ROO\cdot$) et alkoxydes ($RO\cdot$) grâce à leur hydroxyle phénolique, en formant des hydro peroxydes lipidiques et le radical tocophéryle. Le radical tocophéryle est peu réactif et n'induit pas de nouvelles réactions radicalaires. Le tocophérol peut être régénéré par la vitamine C, l'ubiquinone et le GSH (Chan et al. 1991). Les réactions peuvent être résumées de la façon suivante:



- **Le zinc** est un oligo-élément et un cofacteur essentiel de la SOD. Le zinc protège également les groupements thiols des protéines. Le Zinc peut inhiber partiellement les réactions de formation d'espèces oxygénées induites par le fer ou le cuivre à ce titre l'analyse du rapport sanguin cuivre/zinc peut donner des indications intéressantes sur l'état de stress oxydant d'un individu.
 - **Le sélénium (Se)** : joue un rôle fondamental en tant que cofacteur biologique de la glutathion peroxydase dans la lutte contre les radicaux libres. Le Se, le glutathion GSH et la vitamine E sont capables de piéger et de neutraliser la plupart des radicaux libres et leurs effets toxiques. Chez l'homme, le Se sous forme de sélénocystéine constitue le site actif de la glutathion peroxydase cette enzyme localisée à la fois dans le cytosol et les mitochondries a pour rôle de réduire, en présence de GSH, un grand nombre de peroxydes (Burk, 2002)

2.3. Polyphénols

2.3.1. Origine

Ce sont des métabolites secondaires des végétaux présents dans toutes les parties de la plante. Avec plus de 8000 structures phénoliques connues, les Polyphénols constituent l'une des plus grandes familles de molécules largement répandues dans le règne végétal (**Tableau 1**). Les Polyphénols sont associés à de nombreux processus physiologiques, impliqués lorsque la plante est soumise à des blessures mécaniques. La capacité d'une espèce végétale à résister à l'attaque des insectes et des microorganismes est souvent corrélée avec la teneur en composés phénoliques.

2.3.3. Biosynthèse

Les polyphénols sont synthétisés par de deux voies biosynthétiques :




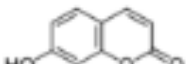

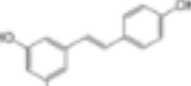
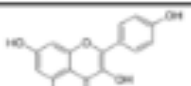
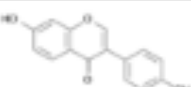
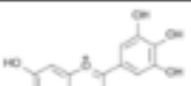

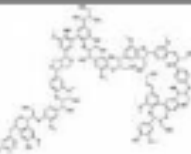
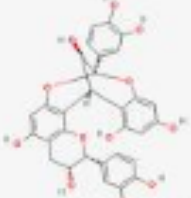
- ✓ celle de l'acide shikimique, qui conduit après transamination et désamination, aux acides cinnamiques et à leurs nombreux dérivés tels que les acides benzoïques ou les phénols simples
- celle issue de l'acétate, qui conduit à des poly β -coesters (polyacétates) de longueur variable menant par cyclisation à des composés polycycliques tels que les dihydroxy-1,8 anthraquinones ou les naphthoquinones

De plus la diversité structurale des composés polyphénoliques due à cette double origine biosynthétique, est encore accrue par la possibilité d'une participation simultanée des deux voies dans l'élaboration de composés d'origine mixte, les flavonoïdes (Knaggs, 2003 ; Bruneton, 1999).

2.3.4. Classification

Les poly phénols sont communément subdivisés en phénols simples, acides phénoliques (dérivés de l'acide benzoïque ou cinnamique), en coumarines, en naphthoquinones, en stilbénoides (deux cycles C6 liés par 2C), en flavonoïdes, iso flavonoïdes et néo flavonoïdes et en formes polymérisées (lignines, tanins condensés (**Tableau 1**)).

Tableau 1 : Origines et Principales classes de composés phénoliques

COMPOSES PHENOLIQUES				
Squelette carboné	Classe	Exemple	Formule	Origine
C6	<u>Phénols simples</u>	Hydroquinone		Busserole
C6-C1	<u>Acides hydroxybenzoïques</u>	Acide p-hydroxybenzoïque		Epices, fraises
C6-C3	<u>Acides hydroxycinnamiques</u>	Acide p-coumarique		Tomates, ail
	<u>Coumarines</u>	Ombelliférone		Carottes, coriandre
C6-C4	<u>Naphtoquinones</u>	Juglone		Noix
C6-C2-C6	<u>Stilbénoides</u>	Trans-resvératrol		Raisin
C6-C3-C6	<u>Flavonoïdes</u>	Kaempférol		Fraises
	<u>Isoflavonoïdes</u>	Daidzéine		Graines de soja
	<u>Anthocyanes</u>	Delphinidol		Raisin Cabernet-Sauvignon
(C6-C3) ₂	<u>Lignanes</u>	Entérodiol		Bactéries intestinales
(C6-C3) _n	<u>Lignines</u>			Bois, fruits à noyaux
(C6-C3-C6) _n	<u>Tanins condensés</u>	Procyanidol		Raisins, kaki

A .Flavonoïdes

Les flavonoïdes font partie de la large famille des polyphénols, composés largement distribués dans le règne végétal.). Les flavonoïdes sont des pigments hydrosolubles jouant de nombreux rôles dans les processus vitaux des plantes : défense contre les prédateurs, attraction des pollinisateurs, pigmentation des organes, croissance, protection contre les ultra-violets. Plus de 5000 types de flavonoïdes ont été identifiés chez les plantes. Ces composés possèdent tous un squelette de base de quinze atomes de carbone constitué de deux cycles benzéniques reliés entre eux par une chaîne aliphatique de trois carbones (noyau diphénylpropane : C6-C3-C6) (Manach and al, 2005).

Les flavonoïdes sont divisés en plusieurs classes : flavones, flavanols, flavonols, isoflavones, flavanones et anthocyanes. Les propriétés chimiques de ces composés varient suivant leur classe, mais également en fonction de leur degré d'hydroxylation, de leur degré de méthylation, de leur degré de glycosylation et du degré de polymérisation autour de la structure commune C6-C3-C6 .Ces composés font partie intégrante de l'alimentation humaine et animale étant donné que ceux-ci ne peuvent pas les synthétiser naturellement. Résultat du métabolisme secondaire des plantes, ces composés sont fréquemment attachés à des sucres (glycosides), ce qui leur confère un caractère plus hydrosoluble. Occasionnellement, on peut les retrouver sous forme d'aglycones (Harborne, 1989).

B. Acide phénolique

Ces composés sont universellement rencontrés chez les plantes. Deux sous-groupes peuvent être distingués :

- Les acides hydroxybenzoïques, dont les plus répandus sont l'acide salicylique et l'acide gallique,
- Les acides hydroxycinnamiques, dont les plus abondants sont l'acide caféique et l'acide férulique.

2.3.5. Effets biologiques des polyphénols

Les composés polyphénoliques sont d'ailleurs de plus en plus utilisés enthérapeutique. De nombreux travaux suggèrent que les polyphénols participent à la prévention des maladies cardio-vasculaires Leur consommation se traduit par une

augmentation transitoire de la capacité antioxydante du plasma dans les heures qui suivent le repas. Parvenus au niveau des artères, ils préviennent l'oxydation des lipoprotéines de faible densité (Low Density Lipoproteins ou LDL), qui est l'un des facteurs clé du processus physiopathologique de l'athérosclérose. En inhibant l'oxydation des LDL, ils limitent leur incrustation dans les parois des artères qui contribuent à l'épaississement des parois et à réduire le flux de sang qui parvient au niveau des tissus (Manach and al, 2005).

A. Effet hépatoprotecteur

L'alcool, cependant, est un générateur de radicaux libres conduisant à un stress oxydant important: la consommation d'alcool est corrélée à la concentration plasmatique de LDL oxydées (**Figure 7**). Le métabolisme de l'éthanol produit des radicaux libres, réduit le taux de glutathion circulant qui représente l'agent cellulaire protecteur majeur contre le stress oxydant.

Au-delà des propriétés anti-oxydantes des polyphénols comme la chélation des radicaux libres et des métaux de transition, la modulation d'enzymes impliquées dans la production du NO, dans les voies de signalisation cellulaires et la régulation de l'expression des gènes, constituent des pistes mécanistiques importantes à explorer. La présence d'éthanol dans le vin optimise l'absorption intestinale des Polyphénols favorisant ainsi leur biodisponibilité (**Figure 8**)

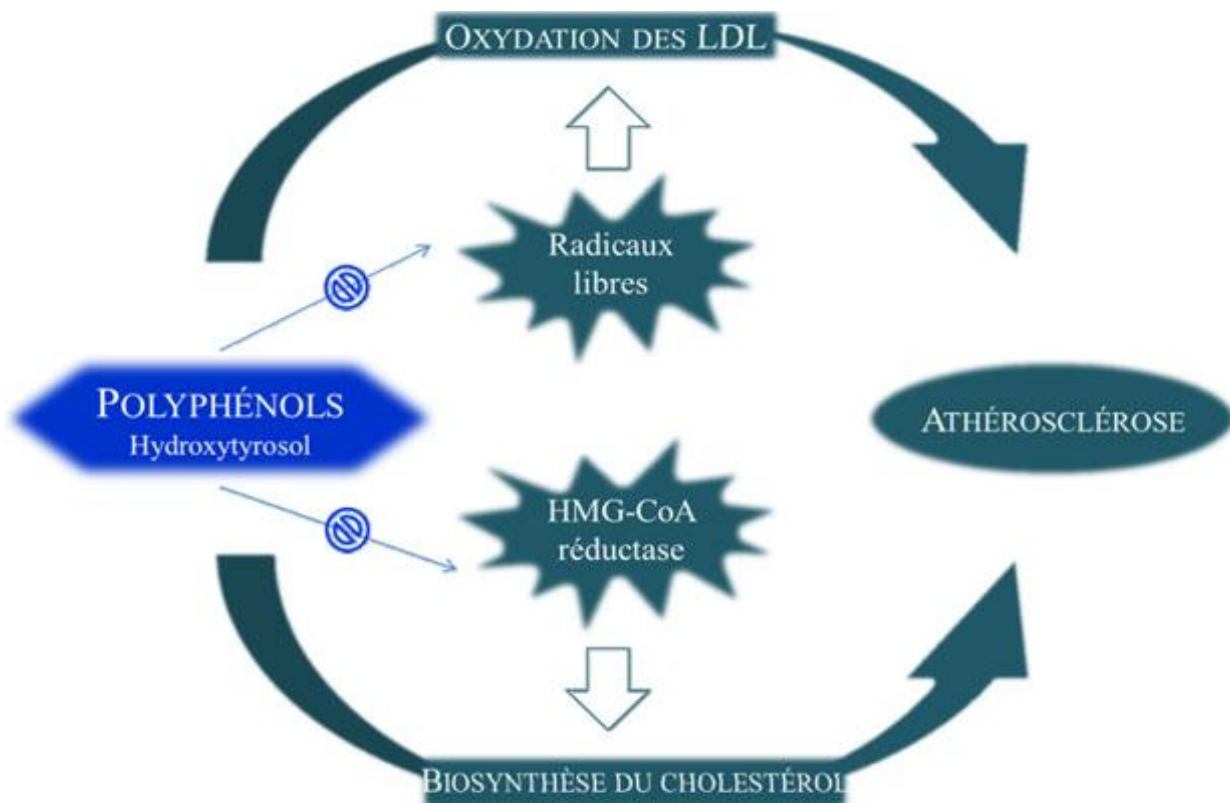


Figure 7 : Relation entre l'oxydation des LDL et les polyphénols.

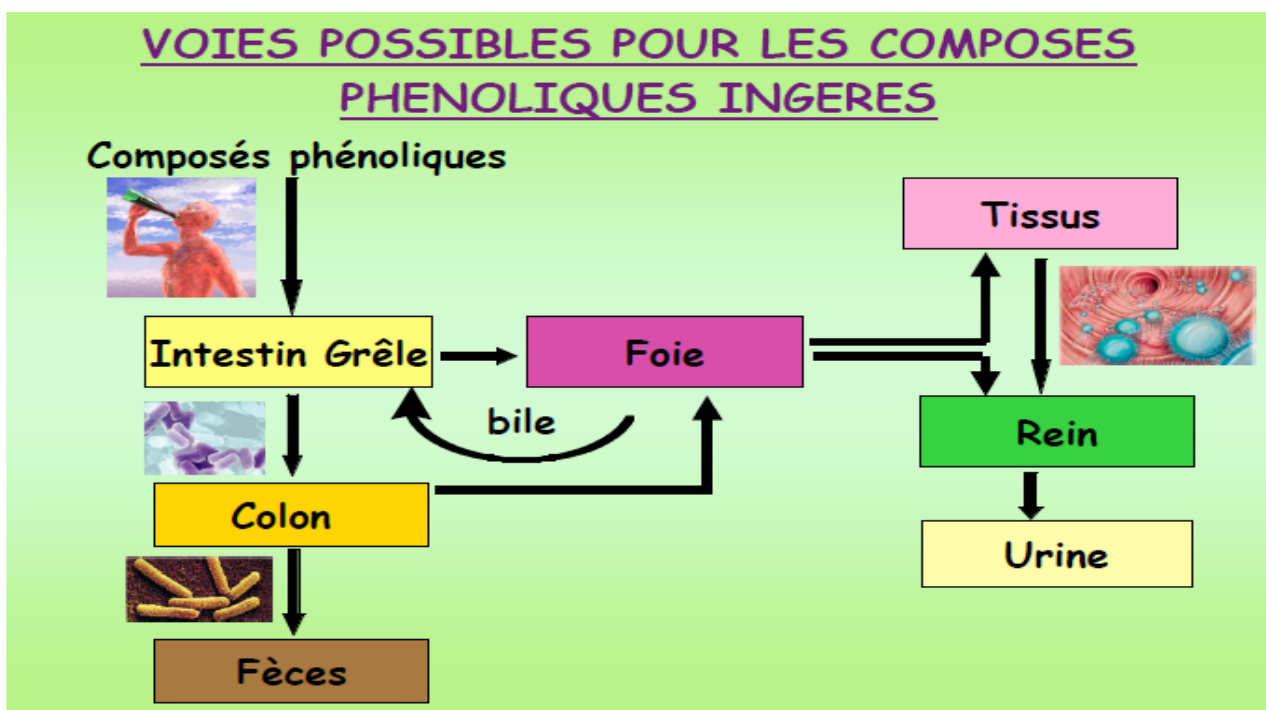


Figure 8- : Effet hépatoprotecteur de polyphénols.

.Mais avant leur absorption, les Polyphénols sont hydrolysés par les enzymes intestinales et la microflore colique qui conduisent aux grandes variations interindividuelles retrouvées dans les études humaines. Cette absorption limitée des polyphénols a conduit certains auteurs à proposer une explication intéressante : l'estomac étant un véritable bioréacteur générateur de stress oxydatif intense compte tenu de son pH acide de l'ordre de 1, l'action des polyphénols à ce niveau, avant leur absorption gastrique permet de limiter la production d'espèces radicalaires, ce que des études chez l'homme ont pu valider au niveau du stress oxydant plasmatique (Gambert, 2013).

Une étude récente démontre que l'extrait de thé noir empêche chronique la toxicité de l'éthanol au point par l'éthanol avec ou sans régime riche en graisses, sans doute par émuoyer le stress oxydatif. Dans le même contexte, que le thé vert exerce amélioration de la fonction du foie en empêchant la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de l'amélioration de l'antioxydant capacité du système de défense (Hazem., 2012).

B. Effet anti-inflammatoire

Sous l'action de la cyclooxygénase et la lipoxygénase, l'acide arachidonique est métabolisé respectivement en prostaglandines et leucotréines induisant ainsi des phénomènes inflammatoires. Une étude a montré que certains polyphénols sont capables de modifier le métabolisme de l'acide arachidonique dans les plaquettes. Les effets de la quercétine et de la myricétine sont dose-dépendants. A de fortes concentrations, il inhibe la cyclooxygénase et la lipoxygénase. Cependant, à de faibles concentrations, seule la lipoxygénase est affectée. En revanche, d'autres flavonoïdes tels que l'apigénine et la chrysin agissent principalement sur l'activité de la cyclooxygénase (Manach and al ,2005).

C. Effet anti-ulcère

Dans des expériences réalisées sur des rats, il a été démontré que la quercétine et la naringénine jouent un rôle important dans la réduction de l'ulcère et la protection des cellules gastriques .Il a été suggéré que la quercétine exerce son activité via un mécanisme complexe impliquant la production du mucus, le piégeage des radicaux libres et également l'inhibition de la production leucotriènes. D'autres études ont

permis d'établir une relation étroite entre les propriétés anti-ulcère de la quercétine, la naringénine, la rutine et le kaempférol et la production de PAF(Platelet Activating Factor)qui est un agent ulcérogène potentiel. En effet, il s'est avéré que la réduction des dommages gastro-intestinaux est du probablement à l'inhibition du PAF par ces flavonoïdes.

D. Effet anti-cancer

Présente dans tous les types de thé et en particulier dans le thé vert, la catéchinea montré une activité anti-tumorale. Une telle activités attribuée à la capacité de ce flavonoïde à inactiver l'action de la P-glycoprotéine qui est impliquée dans la résistance phénotypique des cellules cancéreuses. La croissance cellulaire peut être inhibée également par d'autres mécanismes, à savoir : la stabilisation du collagène, l'altération de l'expression des gènes et la réduction des radicaux libres. En effet, la catéchine augmente la résistance du collagène et inhibe l'activité de la collagénase (Nkhili, 2009).

Conclusion

Dans la *recherche bibliographique* que nous avons menée, il est évident que l'alcool est un facteur étiologique de certaines pathologies hépatiques. Les résultats des études cliniques et expérimentales montrent que le stress oxydant hépatique lié à l'alcoolisation s'accompagne d'une augmentation de la lipoperoxydation et de l'oxydation des protéines, et d'altérations oxydantes de l'ADN. Ces altérations oxydatives agissent en synergie et déterminent une cytotoxicité. La distinction entre les effets de l'éthanol sur les lipides, les protéines et l'ADN est néanmoins artificielle. L'intensité du stress oxydatif hépatique induite par la prise d'alcool favorise l'installation de perturbation fonctionnelle et histologique du foie ce qui conduira à l'apparition de la nécrose, stéatose, fibrose, cirrhose et même le cancer alcoolique. De plus, l'abus de l'alcool est souvent associé à des troubles psychologiques et comportementaux, ceci a un impact social et économique sur

Certaines mesures de La plupart des études montrent une association entre biomarqueurs biologiques du stress oxydant et l'intensité des atteintes hépatiques secondaires à l'alcoolisation ; il est donc probable que le stress oxydant représente un facteur pathogénique essentiel dans les alcoolopathies. Ceci suggère que des suppléments en antioxydants pourraient présenter un intérêt dans la réduction du stress oxydant et la limitation de l'évolution des hépatopathies alcooliques.

En fin, certaines mesures à prendre en considération afin de protéger la société et la santé des effets néfastes de l'alcool :

- ✓ Contrôle de la vente de l'alcool (interdit pour les personnes de moins de 16 ans en Suisse)
- ✓ Prise en charge psychologique et médicale des consommateurs d'alcool (soit l'alcoolisme occasionnel ou chronique) et faire un sondage.
- ✓ La prise de suppléments alimentaires riches en antioxydants naturels pourrait améliorer le statut antioxydant du foie et par conséquent empêcher la progression de la pathologie liée à l'alcool.

الملخص

يعتبر الكحول الايثيلي او الايثانول العنصر النشط في المشروبات الكحولية التي يتم الحصول عليها عن طريق التخمير او التقطير

على مستوى الكبد العضو الرئيسي للميتابوليزم يسبب الكحول اصابات مختلفة على المستوى الخلوي كنخر و التهاب الكبد الكحولية الحاد تنكس دهني و تليف الكبد تتم اكسدة الايثانول الممتص بمسارين رئيسيين الدهيد نازعة الهيدروجين و الكحول نازعة الهيدروجين و مسارات انزيمية اخرى السيتوكروم450 و الكتالاز و يتم تحويل الكحول الى اسيتالدهيد الذي يحدث الاجهاد التأكسدي للخلية

البوليفينول عبارة عن جزيئات طبيعية لا نجدها الا في الخضر الفواكه و الاعشاب الطبية و ذلك بفضل الاثار المفيدة على الصحة بمضادات الاكسدة تقلل من الاثار السامة للكحول بالنقاط الجذور الحرة و تفعيل ازالة السموم من الكبد

الكلمات المفتاحية

الكبد الكحول الاجهاد التأكسدي الاسيتالدهيد البوليفينول الفيزيولوجيا المرضية الكحولية

Abstract:

Ethyl alcohol or ethanol is the active ingredient found in alcoholic beverages, these drinks are obtained by fermentation or distillation. In the liver, the main organ of metabolism, ethanol is likely to cause various lesions such as steatosis, necrosis, acute alcoholic hepatitis, fibrosis or cirrhosis. The oxidation of ethanol absorbed (10-15% is excreted without transformation in the lungs and in the urine) through the action of aldehyde dehydrogenase and Alcohol dehydrogenase. But other related enzymatic pathways with lower affinity for ethanol are brought into play: the Cytochrome p450 and Catalase. A hepatotoxic mechanism of alcohol is linked to its transformation into acetaldehyde, highly toxic for cells to oxidative stress that leads to the hepatocyte.

However, organisms have antioxidants and enzymes which act together to prevent this damage, particularly on cells such as DNA, lipids and proteins. Polyphenols are natural molecules system, they are found only in the fruits, vegetables and medicinal plants. They are growing in importance, thanks to their beneficial effects on health. It is now shown that antioxidants reduce the adverse effects of alcohol on health. Antioxidants act at two levels:

- Antioxidants capture free radicals - antioxidants activate liver detoxification.

Keywords: Liver, Alcohol, Oxidative Stress, Acetaldehyde, alcoholic Pathophysiology, Polyphenols.

Références

- Ader.L**, 2006.Anatomie et physiologie. Masson .Bruxelles .P256-260.
- Anderson. P, Gual .A, Colom .J**, 2008.Alcool et médecine générale. Recommandations cliniques pour le repérage précoce et les interventions brèves. Paris.P141.
- Bedossa.P**, 1999.Aspects morphologiques du foie normale et pathologique. Path bio 47(9).p879-885.
- Benhamou. J-P**, 1993.Hépatologie clinique, Masson .Paris .p521-562.
- Bommas.T**, 2008.Cours d'anatomie. Boeck .Bruxelles.P270-279.
- Bruneton .J**, 1999.Pharmacognosie-phytochimie, plantes médicinales (4^{ème} édition), revue et augmentée .Tec et Doc Lavoisier .P11-20.
- Burk.F**, 2002.Sélénium an antioxidant nutrient .Nuterclin care 5:47-48.
- Caroli .J, Ribet.A, Paraf.A**, 1975.Précis des maladies du foie du pancréas et de voies biliaires .Masson.et C^{IE}.Editeurs .Paris VI^e.p12-23.
- Chan .AC, Tan.K, Raynor.T, Ganz .P**, 1991.Regeneration of vitamin E in human platelets .J Biol. Chem.266.17290-17295.
- Fawcett .N, Jench.P** , 2002.Histologie l'essentiel.Maloine.Paris.p331-339.
- Gonzague de Larocque**, 2003.These doctorat en médecine .Risque alcool et rôle des médecins généralistes. Université Pierre et Marie Curie. Paris VI. P12-22
- Grellier. Ch, Lesecq.F, Justo.C**, 2001.Alcool Effets sur la santé. L'Inserm, faculté Xavier-Bichat. Paris VII. p1-67
- Gulliard.J, Lequeu.B, Birlouez .I**, 1998.Vitamin C in ptatut vitaminique : physiopathologie exploration biologique et intérêt Clinique .Paris.P317-340.
- Gombert .Ph**, 2008. L'École et ses stratèges, Les pratiques éducatives des nouvelles classes supérieures Rennes : Presses universitaires de Rennes. P167-169

Harborne .B, 1989.Methods in plant biochemistry in plant phenolic .Academic Press. London.P24-30

Hazem M.2012.Hepatoprotective Effect of Red Grape Seed Extracts Against Ethanol-Induced Cytotoxicity. Journal of Biotechnology & Biochemistry 7 (2): 30-37,

Jacotôt. B, Leparco.J ,1992.Nutrition et alimentation. Masson. Paris. P222.

Knaggs .AR, 2003.The biosynthesis of shikimate metabolites .Natural product reports, 20 P36-119.

Kuhnel.W, 1997.Atlas de proche d'histologie: cytologie, histologie et anatomie microscopique à l'usage des études. Flammarion. Paris. P300-302-306.

Lefebvre, 2006.Developpement d'outils bioinformatiques et statistiques pour l'analyse du transcriptome hépatique humain par puces d'ADN .Université de rouen.p13.

Lindau-Schpard .B, Shaffer.G, 1933.Expression of human catalase in a catalasmic murine SVB2 cellconfers protection fromoxidative damage .Free Rad Biol Med .15:580-581.

Loïc .L .2011.Effet protecteur des polyphénols de la verveine odorante dans un modèle d'inflammation colique chez le rat .université d'auvergne Clermont ferrand.P17-18.

Manach .C, Mazar .A, schlbirt.A, 2005.Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases, current opinion in lipology 16:1-8.

Merieb .E, 2005.Anatomie et physiologie humaine. Éditions du Renouveau pédagogique. Inc. Paris. P237-241.

Myer.P, 1982 .Physiologie humaine .Masson. Paris.p113-118.

Nkhili. Ez, 2009.polyphénols de l'alimentation : extraction interaction avec les ions du fer et du cuivre, oxydation et pouvoir antioxydant .Université Cadi ayyad - Semlalia .Marrakech .P34-50.

Nordmann. R, Ribière, Rouach.H, 1988. Alcool et radicaux libres. Médecine sciences. Paris (6):336-345.

Paquot.N, De flines.J, Scheen.A, 2013.L'alcoolisme, un modèle d'addiction aux complications somatiques multiples. Université de Liège, Belgique.68 :5-6 :272-280 .

Paraf.A, Rautureau.J, Trad.J ,1973.Foie, voies biliaires pancréas. JB. baillère.Paris.p19-3

- Reichl**, 2010 .Guide pratique de toxicologie. Boeck. Bruxelles .P12-16.
- Schaffler.A, Menche.N.**2004.Anatomie physiologie biologie.Maloine.Paris France. P60-67.
- Tortora.D**, 2007.Principe d'anatomie et de physiologie .Boeck et Larcier S.A. Bruxelles .P993-996.
- Viala. A, Botta. A**, 2005.Toxicologie.Lavoisier.Paris.p75-90
- Viau. C, Tardif.R**, 2003.Toxicologie.Edisem/tec et doc. Paris. P119-143.
- Young.B, Alan.S, Hearth.J**, 2008.Atlas d'histologie fonctionnelle de wheates .Boeck. Bruxelles.P 294-298.
- Derache.B**, 1986.toxicologie et sécurité des aliments Tech et dx.P 495-512.
- Sawalogo. A, Dib N, Calés. P.** 2007. Physiopathologie des cirrhoses et de ses complications. Réanimation. 16 :557-562.
- Bevelander.G**, 1970.Elements d'histologie .Maloine S.A éditeur Paris .p212-219.
- Ulrich.W**, 2002.Sobotta atlas de d'histologie .Médicales internationales .Isbn.p152-157.

- NEKAA Amina
- MERAD Saïda

Date de soutenance :23-06-2014

Encadreur BAALI Nacera

TITRE : Rôle préventif des produit naturels vis-à-vis la pathologie hépatique alcoolique

Résumé :

L'alcool éthylique ou éthanol est le principe actif que l'on retrouve dans les boissons alcoolisées, que ces boissons soient obtenues par fermentation ou distillation. Au niveau du foie, organe principal du métabolisme, l'éthanol est susceptible d'entraîner diverses lésions telles que la stéatose, la nécrose, l'hépatite alcoolique aiguë, la fibrose ou la cirrhose. L'oxydation de l'éthanol absorbé (10 à 15% sont éliminés sans transformation au niveau pulmonaire et dans les urines) emprunte les voies de l'Aldéhyde déshydrogénase et de l'Alcool déshydrogénase. Mais d'autres voies enzymatiques annexes présentant une affinité moindre pour l'éthanol sont mises en jeu : le Cytochrome p450 et la Catalase. Un des mécanismes hépatotoxiques de l'alcool est lié à son transformation en acétaldéhyde, véritable poison cellulaire, au stress oxydatif qu'il entraîne pour l'hépatocyte.

Cependant, les organismes possèdent un système d'antioxydants et d'enzymes qui agissent ensemble pour empêcher ces dégradations, notamment sur des cellules comme l'ADN, les lipides et les protéines. *Les polyphénols* sont des molécules naturelles, on les trouve seulement dans **les fruits, les légumes et les plantes médicinales**. Ils prennent une importance croissante, notamment grâce à leurs effets bénéfiques sur la santé. **Il est aujourd'hui prouvé que les antioxydants diminuent les effets néfastes de l'alcool sur la santé. Les antioxydants agissent à deux niveaux: - Les antioxydants captent les radicaux libres, - Les antioxydants activent la détoxification hépatique.**

Mots clés : Foie, Alcool, Stress oxydatif, Acétaldéhyde, Physiopathologie alcoolique, Polyphénols.

