



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale.. **قسم : بيولوجيا الحيوان**

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie et Sante*

Intitulé :

Maladies alcooliques du foie

Présenté et soutenu par :

Le : 05 /06/2016

SERBAH Nihad

MEDJMEDJ Malak

BOUKHECHEM Ahlem

Jury d'évaluation :

Président du jury : MENAD Ahmed Nom et prénom (Prof- UFM Constantine).

Rapporteur : BAALI Nacera (MAA- UFM Constantine).

Examineurs : BELMAHI M M (Prof- CHU Constantine).

AMRANI Amel (MCA- UFM Constantine).

*Année universitaire
2015- 2016*

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur M^{me} Nacera Baali son précieux conseil et son aide durant toute la période du travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury Mr A Menad, Mme A Amrani et Mr MH Belmahi M M pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail

Dédicace

Nous dédions ce modeste travail à :

Nos chers parents,

Nos familles,

Nos amis,

Nos collègues,

*Et à tous ceux qui nous ont aidés à réaliser ce
travail.*

Table des matieres

Introduction	1
CHAPITRE I : Rappel anatomo-physiologique sur le foie	
1. Embryologie du foie.....	3
2. Description anatomique.....	3
3. Organisation histologique.....	5
3.1. Lobules hépatiques.....	5
3.2. Segmentation.....	6
3.3. Vascularisation hépatique	8
3.4. Vascularisation biliaires.....	8
A /Les voies biliaires intra-hépatiques	8
B/Les voies biliaires extra-hépatiques.....	10
3.5. Innervation du foie	10
4. Composants cellulaires du foie.....	11
4.1. Hépatocytes.....	11
4.2. Cellules sinusoidales	11
4.3. Cellules de Kupffer	13
4.4. Cellules stellaires (les cellules de Ito / les cellules étoilées)	13
4.5. Cellules (Natural killer) ou Pit cells	13
5. Fonctions hépatiques.....	13
5 .1. Synthèse de la Bile.....	14

5.2. Métabolisme des glucides	14
5.3. Métabolisme des protéines	14
5.4. Métabolisme des lipides	16
5.5. Rôles immunitaires.....	16
5.6. Rôles dans la détoxification.....	16
5.6. 1. Métabolisme des xénobiotiques	17
A. Réactions de la phase I.....	17
B. Réactions de la phase II.....	19
 CHAPITRE II : Alcool et mécanismes de la toxicité hépatique	
1. Alcool.....	21
2. Classes de l'alcool	21
3. Caractères physico-chimiques de l'alcool.....	22
4. Synthèse de l'éthanol.....	23
5. Utilisation de l'éthanol	24
5.1. Usage industriel	24
5.2. Usage thérapeutique	24
5.3. Boissons alcoolisées	24
6. Pharmacocinétique de l'éthanol	25
6.1. Voies d'administration.....	26
6.2. Absorption	26

6.3. Distribution	26
6.4. Métabolisme de l'alcool	27
6.4. 1. Voie de l'alcool déshydrogénase	27
6.4. 2. Voie du MEOS cytochrome P450 dépendant.....	29
6.4. 4. Voie de la catalase	29
6.5.Élimination	30
7. Mécanismes de la toxicité par l'alcool.....	30
7. 1. Alcool et radicaux libres	32
7. 2. Peroxydation lipidique et l'alcool	34
7.3. Alcool et inflammation	36
7.4. Altération d'ADN et l'alcool.....	36
8. Conséquences physiopathologiques.....	36
8. 1. Stéatose hépatique	37
8.2. Hépatite alcoolique	37
8.3. Cirrhose alcoolique	38
8.4. Cancer du foie.....	39
9. Évaluation de la sévérité de l'hépatite alcoolique.....	39
CHAPITRE III : Systèmes de protection et traitements	
1. Systèmes de protection	41
1 .1. Antioxydants non enzymatiques	41
1 .1. 1. Glutathion (GSH)	41

1 .1. 2. Vitamine E	42
1 .1. 3. Vitamine C.....	42
1 .1. 4. Caroténoïdes.....	43
1 .1. 5. Polyphénols.....	43
1.2. Antioxydants enzymatiques	44
1.2.1. Superoxyde dismutase	44
1.2.2. Catalase	44
1.2.3. Glutathion peroxydase (GPx)	45
1.2.4. Glutathione réductase	45
2 .Traitements.....	47
CONCLUSION	48

Liste des figures

Figure 1: Evolution du foie durant la vie fœtale.....	4
Figure 2: Face vésicale du foie.....	4
Figure 3: Structure histologique de tissu hépatique.....	7
Figure 4: Vascularisation du foie.....	9
Figure 5: Les cellules du foie.....	12
Figure 6: Phénomènes métaboliques ayant lieu dans le foie au cours des fluctuations de la glycémie.....	15
Figure 7: Rôle du foie dans le devenir métabolique des protéines ingérées.....	15
Figure 8: Biotransformation des xénobiotiques.....	18
Figure 9: Voies du métabolisme de l'alcool.....	28
Figure 10: Mécanisme général du stress oxydatif induit par divers facteurs sur la maladie du foie.....	31
Figure 11: Différents types des radicaux libres.....	33
Figure 12: Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés	35
Figure 13: Evolution de la maladie alcoolique du foie.....	40
Figure 14: Détoxification des radicaux libres oxygénés par le système antioxydants.....	46

Liste des tableaux

Tableau 1: Principales réactions de phase I.....	18
Tableau 2: Principales réactions de phase II.....	20

Liste des abréviations

- ADH** : Alcool déshydrogénase
- ADNmt** : ADN mitochondrial
- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- ALDH** : Aldéhyde déshydrogénase
- CAT** : Catalase
- CO₂** : Dioxyde de carbone
- Cu** : Cuivre
- G6PDH** : Glucose-6-phosphate déshydrogénase
- GPx** : Glutathion peroxydase
- GR** : Glutathion réductase
- GSH** : Glutathionréduit
- GSSG** : Glutathion disulfure ou oxydé
- GST** : GutathionS-transférases
- H₂O** : Eau
- H₂O₂** : Peroxyde d'hydrogène
- HDL** : Lipoprotéine de haute densité
- HO** : Hémes oxygénases
- LDL** : Lipoprotéine de basse densité
- MDA** : Malon di-aldéhyde
- MEOS** : Système microsomal d'oxydation de l'éthanol
- Mg** : Magnésium
- NAD** : Nicotinamide adénine dinucléotide
- NADPH** : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
- NAT** : N-acétyltransférases
- NO°** : Monoxyde d'azote
- O₂^{•-}** : Anion super oxyde
- OH** : Groupe hydroxyle
- °OH** : Radical hydroxyle
- NO₂** : Dioxyde d'azote
- ONOO-** : Anion peroxydinitrite
- RO°** : Radicaux alkoxydes

ROOH : Hydroperoxydes lipidiques

ROO°: Radicaux peroxydes

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

SULT : Sulfotransférases

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale-alpha

VLDL : Lipoprotéine de très basse densité

P4502E1 (CYP2E1) : Cytochrome P450 2E1

Se-Cys : Sélénocystéine

SOD : Superoxydedismutase

Zn : Zinc

Le Foie est l'organe qui enlève puis élimine les produits toxiques qui circulent dans le sang. Il métabolise tous les produits chimiques que le corps rencontre, y compris les médicaments et l'alcool. La santé du foie est essentielle parce que tout ce qui l'affecte se transmet très rapidement aux autres organes. Une personne avec un foie malade est une personne qui a un réel problème. Le foie, cible principale des effets de l'alcool (Ceni *et al.*, 2014).

OMS estime que l'usage nocif de l'alcool entraîne 2,5 millions de décès chaque année, en grande partie parmi les jeunes. La consommation d'alcool est le troisième facteur de risque de maladie dans le monde. L'alcool est à l'origine de problèmes très divers qui peuvent avoir des effets dévastateurs sur les individus et les familles et perturber gravement la vie des communautés. Tout d'abord, l'éthanol est une drogue psychoactive qui provoque de nombreux effets secondaires et qui altère donc grandement l'organisme. La maladie alcoolique du foie est un problème majeur de santé publique. L'atteinte hépatique est variable, s'étendant de la simple accumulation de graisse à l'hépatite alcoolique aiguë et à la cirrhose (OMS., 2006). La consommation d'alcool expose à de multiples risques pour la santé en fonction des quantités absorbées. Elle est responsable de plus de 200 maladies et atteintes diverses. Certaines de ces maladies sont exclusivement attribuables à l'alcool, notamment la cirrhose alcoolique ou certaines atteintes neurologiques comme le syndrome de Korsakoff. Pour d'autres pathologies, l'alcool constitue un facteur de risques. C'est le cas de certains cancers (bouche, pharynx, larynx, œsophage, foie, sein, cancer colorectal) et de maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle). Des troubles cognitifs sont en outre observés chez plus de 50% des personnes alcoolodépendantes : altération de la mémoire, inadaptation de certains mouvements... (Braban., 2002).

L'essentiel du métabolisme de l'éthanol a lieu dans le foie, mais d'autres tissus peuvent participer à son oxydation. Plus de 80 % de l'alcool ingéré pénètrent donc dans la circulation générale sous forme d'éthanol et sont ensuite métabolisés au niveau hépatique. L'éthanol ingéré est oxydé au niveau du foie en acétaldéhyde puis en acétate. Les voies du métabolisme les mieux établies sont celles de l'alcooldéshydrogénase (ADH) et du système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS) qui fait intervenir le CYP2E1. Les voies de la catalase (qui nécessite la présence de peroxyde d'hydrogène) et des radicaux libres (oxydation de l'éthanol par le radical hydroxyle $\cdot\text{OH}$) sont mineures. L'acétaldéhyde est oxydé en acétate

Introduction

par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH). L'acétate est libéré en grande partie dans la circulation générale et oxydé en CO₂ et H₂O dans les tissus extra-hépatiques (Mello *et al.*, 2008).

De nombreux progrès ont été récemment réalisés dans la compréhension des mécanismes impliqués dans les hépatopathies alcooliques. Il existe des effets toxiques directs de l'alcool. Une alcoolisation importante et régulière entraîne des lésions des différents organes, une augmentation du taux sanguin de graisses, ainsi que des carences nutritionnelles. Au premier stade le foie est le siège d'une accumulation de graisses (stéatose). L'alcoolisation massive et prolongée donne lieu à l'hépatite alcoolique subaiguë dont certains cas sont mortels. Enfin, à long terme, l'alcoolisation régulière donne lieu à une cirrhose.

Les recherches actuelles tentent de préciser les principales étapes dans l'évolution de la pathologie et de préciser les cibles thérapeutiques. Les produits du métabolisme de l'éthanol (NADH, acétaldéhyde), les radicaux libres dérivés de l'oxygène et les cytokines représentent les facteurs étiologiques importants (Louvet et Mathurin., 2015). Ces résultats suggèrent l'existence d'une relation causale entre le stress oxydant et le développement des alcoolopathies. Les cellules possèdent un ensemble de substrats et de systèmes enzymatiques qui participent à la défense antioxydante et empêchent les radicaux libres prooxydants d'altérer les constituants cellulaires. Or une diminution de la défense antioxydante, représentée par la baisse des activités d'enzymes antioxydants et des substrats tels que la vitamine E et le glutathion a souvent été décrite au cours de l'alcoolisation. Ce système de défense protège contre les toxiques et permet de conserver l'efficacité des systèmes antioxydants du foie (Sahnoun *et al.*, 1997).

Afin de mieux comprendre les mécanismes de la toxicité hépatique par l'alcool, cette recherche bibliographique est répartie en 3 chapitres :

- ✓ *Chapitre I : Rappel Anatomo-physiologique sur le foie.*
- ✓ *Chapitre II : Alcool et mécanismes de la toxicité hépatique.*
- ✓ *Chapitre III : Systèmes de protection et traitements.*

Chapitre I

Rappel anatomo-physiologique sur le foie

1. Embryologie du foie

Le foie est déjà visible au environ du 28^{ème} jour, sous la forme d'un épaissement épithélial endodermique à la transition entre les parties intra- et extra-embryonnaires de la vésicule vitelline, sous l'ébauche cardiaque(**Figure 1**). 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^{ème} semaine le foie assure une fonction hématopoïétique, les cellules souches sanguines se développant dans le mésenchyme environnant (Larse, 2011).

2. Description anatomique

Le foie est de couleur rouge-brun, homogène. Sa surface, recouverte en grande partie de péritoine et d'une capsule fibreuse, est lisse, il est de consistance ferme, discrètement élastique. Le foie pèse environ 2% du poids corporel (en moyenne 1,5Kg). Il est situé dans l'étage sous-mésocolique, dans l'hypochondre droit et une partie de l'épigastre, sous la coupole diaphragmatique droite et une partie de la gauche. Le foie est divisé en deux lobes séparés par le ligament falciforme(ou ligament suspenseur), le lobe droit (deux tiers du volume du foie) et le lobe gauche (un tiers du volume). On peut également individualiser deux autres lobes mineurs en taille; le lobe caudé(ou lobe de Spiegel) et le lobe carré (Marieb, 2008). Le foie est divisé en secteurs, eux-mêmes en divisé en segments. La face diaphragmatique, convexe lisse, épousant la forme du diaphragme, est divisée par l'insertion du ligament falciforme ; la face viscérale (est divisée en une partie antérieure dite caudale et une partie postérieure dite dorsale)(**Figure 2**).

Le foie est fixé au diaphragme et à la paroi postérieure par le ligament coronaire, large, centré sur l'orifice cave du diaphragme et s'étendant latéralement vers les ligaments triangulaires droit et gauche plus fins. Le foie est étroitement fixé à la veine cave inférieure par son adventice et les veines hépatiques (CDU-HGE,2014).

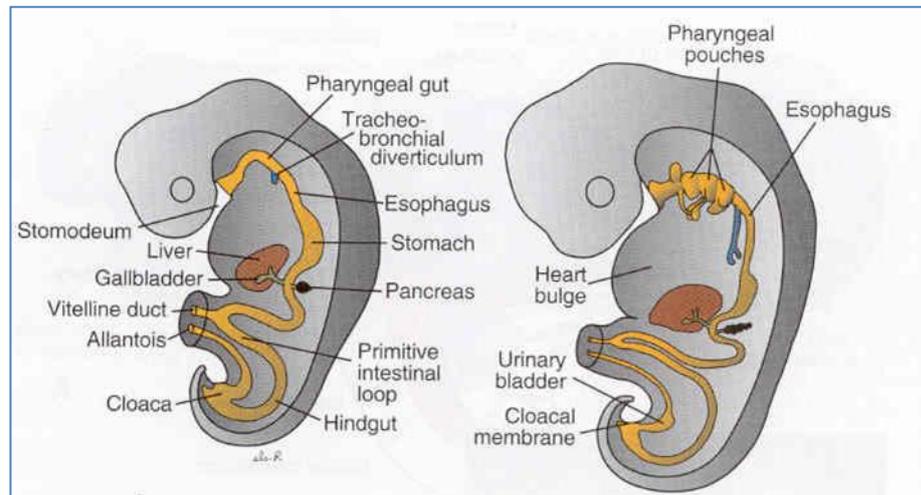


Figure 1 : Evolution du foie durant la vie fœtale(Larse, 2011).

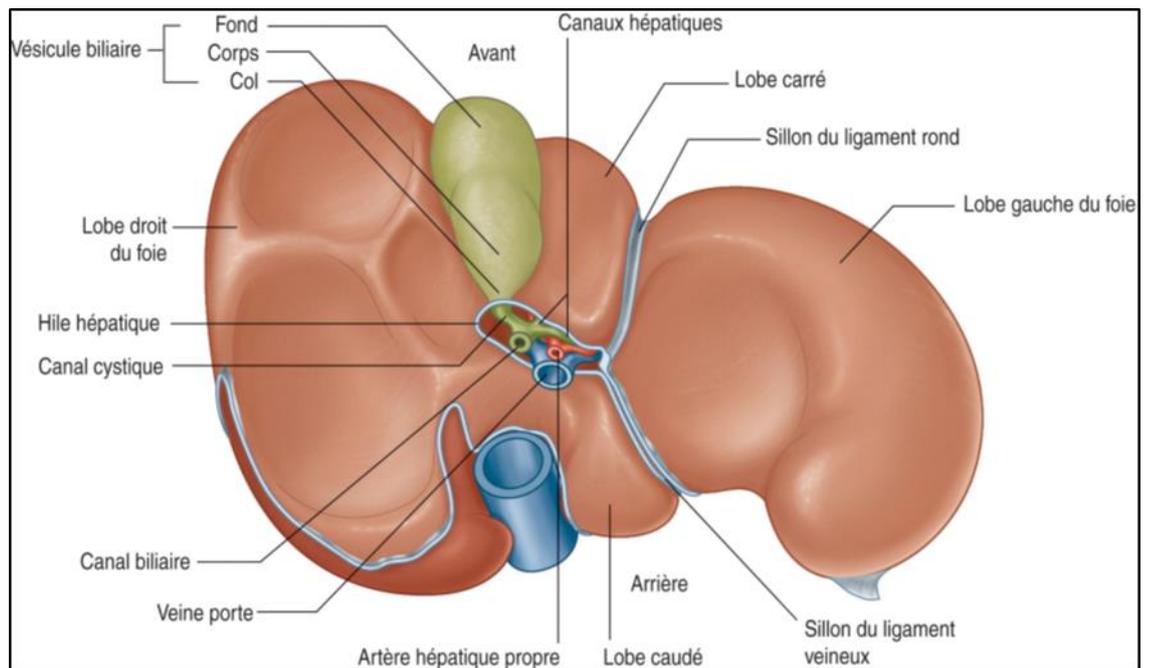


Figure 2: Face vésicale du foie (CDU-HGE,2014)

3. Organisation histologique

3.1. Lobules hépatiques

Sur le plan histologique, le foie est constitué d'unités fonctionnelles appelées lobules (Benhamou, 1993). L'unité fonctionnelle d'un organe donné peut être définie comme étant la plus petite structure distincte se suffisant à elle-même et qui peut de façon indépendante réaliser toutes les fonctions connues de cet organe.

Les lobules ont une forme hexagonale et sont constitués de travées cellulaires de 20 à 25 hépatocytes, reliées entre elles en délimitant des lacunes hépatiques à l'intérieur desquelles cheminent les sinusoides hépatiques. Chaque lacune est ainsi divisée en un sinusoides et un espace péri-sinusoidal (ou de Disse): la surface basale des hépatocytes est donc séparée des cellules endothéliales sinusoidales basales adjacentes par l'espace de Disse, lieu des échanges de substances entre le sérum et les hépatocytes (Benhamou, 1993 ; Marieb, 2008). Si on veut exprimer les composants cellulaires d'un lobule en pourcentage on trouve que 65% de la masse du lobule hépatique d'hépatocytes, 20% de cellules endothéliales et 10% de cellules stellaires (cellule de Kupffer), macrophages d'épuration. Finalement, 5 % de cellules d'Ito au niveau des espaces de Disse pour stocker les graisses et pour la synthèse de fibrinogène (Wolfgang, 2016).

Le foie est constitué de millions de lobules hépatiques entre lesquels circulent les vaisseaux sanguins qui alimentent les lobules et collectent les substances qu'ils produisent des canaux biliaires qui collectent la bile produite par les lobules. Au centre de chaque lobule hépatique, une veine centrolobulaire collecte le sang qui quitte le lobule. Chaque lobule est constitué de milliers de cellules hépatiques (Marieb, 2008). Elles sont organisées de façon complexe pour assurer d'une part la production et l'écoulement de la bile, et d'autre part les échanges avec le sang. À la périphérie, on trouve les espaces portes, dont chacun contient une triade portale : un petit canal biliaire, une artériole, branche de l'artère hépatique, et une veinule, branche de la veine porte (**Figure 3**). Les ramifications de la veinule porte et (dans une moindre mesure) celles de l'artériole hépatique assurent la vascularisation du lobule en se jetant dans les sinusoides ; ce sont des espaces vasculaires qui alternent avec les travées cellulaires (Bedossa, 1996; Wolfgang, 2016).

3.2.Segmentation

Claude Couinaud, chirurgien et anatomiste français, a décrit la segmentation du foie, fondée sur la distribution intrahépatique de la veine porte sur laquelle sont calquées les distributions artérielles et biliaires. Cette segmentation est déterminée par des plans virtuels. Les branches de la veine porte délimitent les secteurs du foie en huit segments numérotés de I à VIII (Dadoune *et al.*, 2000) :

- le segment I correspond au lobe de Spiegel et à la partie du foie en avant de la veine cave ;
- le segment II correspond au secteur postérieur gauche ;
- les segments III et IV correspondent au secteur antérieur gauche ;
- le segment V correspond à la partie inférieure et le segment VIII à la partie supérieure du segment antérieur droit ;
- le segment VI correspond à la partie inférieure et le segment VII à la partie supérieure du segment postérieur droit.

Le système de segmentation du foie est à ce jour le plus utilisé ; car mieux adapté à la chirurgie, et plus précis dans la localisation et le suivi des lésion intra-parenchymateuses (Germain *et al.*,2013).

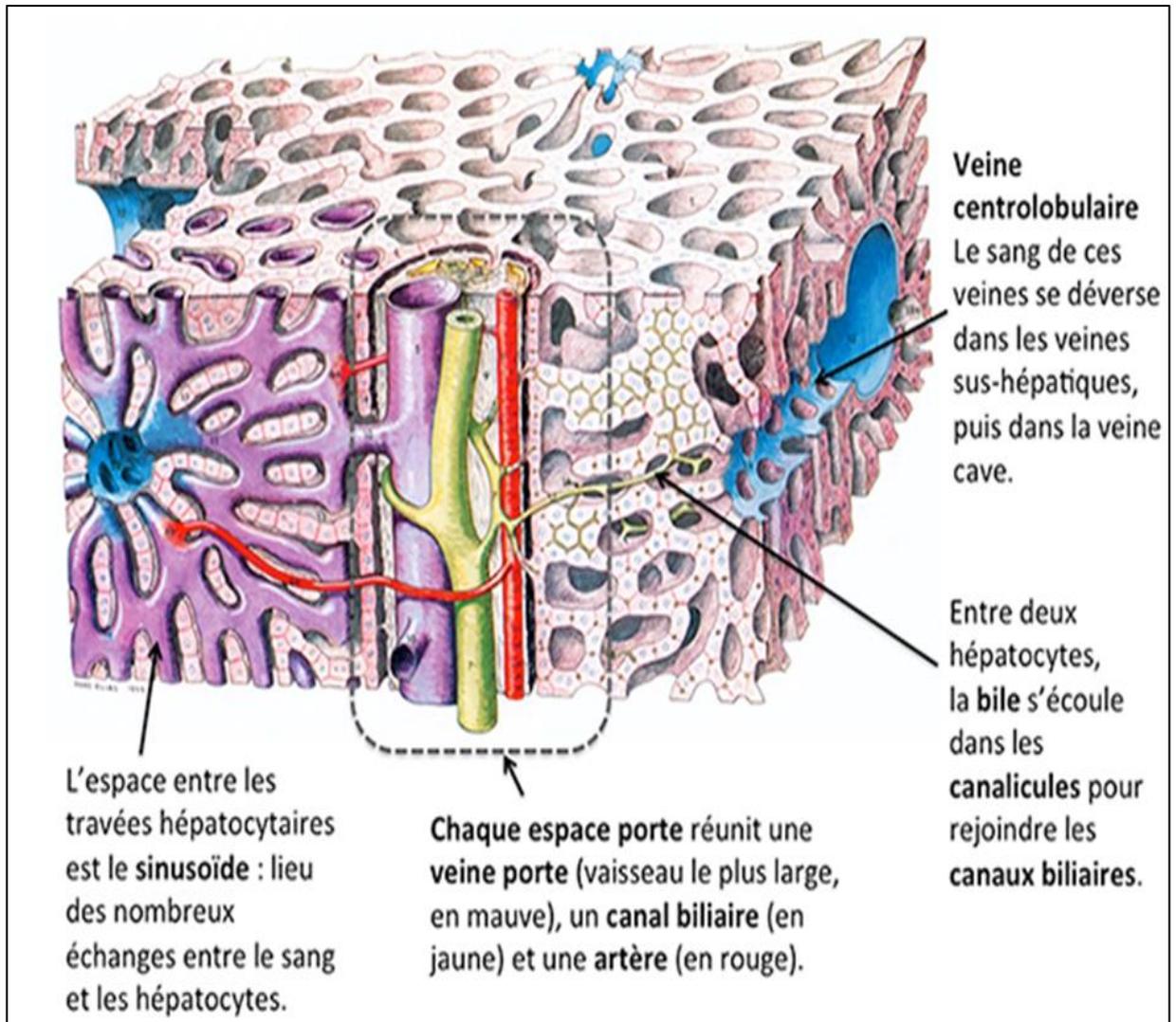


Figure 3 : Structure histologique de tissu hépatique (Ciaccio et Castaing., 2016)

3.3. Vascularisation hépatique

Le foie possède une double vascularisation afférente, artérielle et portale, et une vascularisation efférente par les veines sus-hépatiques. Donc, le foie reçoit du sang de deux sources : la circulation artérielle et le système veineux porte (**Figure 4**). Environ 75% de son flux sanguin de 15ml/min sont fournis par la veine porte qui transporte du sang pauvre en oxygène. Celui-ci a, en effet, déjà vascularisé l'intestin mais il est riche en nutriments absorbés. Les veines inter-lobulaires donnent naissance aux veinules porte, ramifications accompagnant les petites branches de l'artère hépatique et formant la vascularisation des espaces porte (Ciaccio et Castaing., 2016). De petites branches terminales de ces veines (les veines péri-lobulaires) parcourent la périphérie du lobule hépatique et donnent naissance à des branches appelées veinules d'entrée. Ces dernières se résolvent en sinusoides à la périphérie du lobule. Les sinusoides, à leur tour, convergent sur la veine centro-lobulaire. La paroi de la veine centro-lobulaire est mince, constituée par un endothélium soutenu par un réseau lâche de fibres de réticuline (Dadoune *et al.*, 2000; Wolfgang, 2016).

3.4. Vascularisation biliaires

Le système collecteur de la bile comprend plusieurs niveaux. Histologiquement, on distingue : Les voies biliaires intra et extra-hépatique.

A /Les voies biliaires intra-hépatiques : Canalicules biliaires situés entre deux hépatocytes, réalisant un réseau intra-lobulaire drainant la bile vers l'espace porte. Les passages de Hering, situés à la périphérie du lobule classique, reçoivent la bile des canalicules intralobulaires et l'acheminent vers les canaux biliaires de l'espace porte. Leur lumière est limitée par un épithélium cubique simple renfermant des cellules ovales souche. Les canaux biliaires inter-lobulaires (espaces porte), limités par un épithélium cubique simple qui devient prismatique simple lorsque la taille du canal augmente par confluence de plusieurs canaux (Bedossa, 1992).

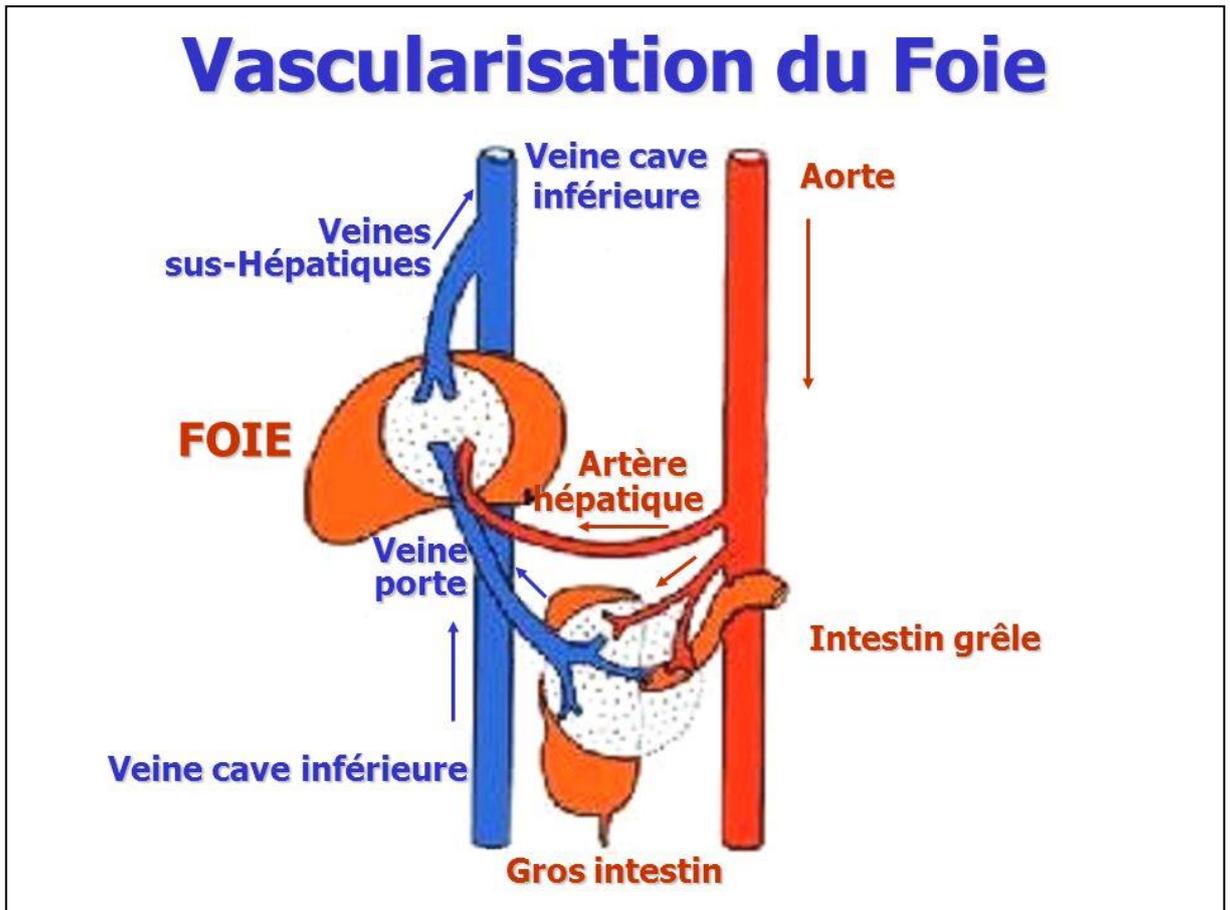


Figure 4 : Vascularisation du foie(Nataf,2016).

B/Les voies biliaires extra-hépatiques : Elles sont subdivisées en voies principales : canal hépatique et canal cholédoque (Benhamou *et al.*, 1993) :

- ✓ Les canaux hépatiques droite et gauche se rejoignent au niveau du hile du foie, pour former le canal hépatique commun qui devient par la suite le canal cholédoque.
- ✓ Le cholédoque mesure 6 à 7 cm de long, et s'ouvre dans le duodénum au niveau de l'ampoule de Vater, embouchure commune des canaux cholédoque et pancréatique. Il présente un épithélium identique à celui de la vésicule biliaire. Canal cholédoque
voies accessoires : canal cystique et vésicule biliaire. De 3 cm de longueur, le canal cystique relie le col de la vésicule au canal cholédoque.

La vésicule biliaire est un réservoir placé sous la face inférieure du foie, ayant une forme allongée de 8 à 10cm de long. Elle reçoit la bile aqueuse diluée du canal hépatique commun, l'emmagasine, la concentre et évacue une bile épaisse dans le canal cholédoque (Dadoune, 2000). La vidange de la vésicule biliaire met en jeu la contraction de la musculature et l'ouverture du sphincter d'Oddi. Ces canaux extra-hépatiques sont formés par une muqueuse avec épithélium prismatique simple, le chorion est très vascularisé et comporte quelques rares glandes muqueuses. Il est doublé d'une couche conjonctivo-musculaire avec cellules musculaires lisses diversement orientées. A l'extrémité du cholédoque, un renforcement musculaire lisse forme le sphincter d'Oddi (Marieb, 2008).

3.5. Innervation du foie

Des fibres parasymphatique du pneumogastrique sont destinées aux vaisseaux et aux canaux biliaires intrahépatiques. Le foie reçoit également des fibres parasymphatiques. 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 fibreuse sous-péritonéale (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 (Bedossa, 1992).

4. Composants cellulaires du foie

4.1. Hépatocytes

Ce sont des cellules polyédriques de grande taille qui forment les travées de Remak, situées entre les capillaires radiaires. Le noyau des cellules hépatiques est volumineux (fréquemment tetra ou polyploïde). Le cytoplasme est riche en organites : réticulum endoplasmique granuleux agencé en amas dispersés : mitochondries, appareil de Golgi, lysosomes et les peroxysomes (**Figure 5**). Ils sont responsables de la formation de la bile et des différentes transformations métaboliques. L'hépatocyte a une double polarité (Kohler, 2010 ; Benhamou, 1993):

✓ **Sa face sinusoidale** est en contact intime avec le sang portal via la cellule endothéliale. Elle présente une surface hérissée de nombreuses villosités qui plongent dans l'espace de Disse où elles sont en contact avec le plasma. Cette face est une zone d'échanges intenses où la cellule puise les éléments nécessaires à ses activités de synthèse (lipides, protéides et glucides) et de catabolisme (xénobiotiques, hormones...) et déverse les produits de ces activités.

✓ **Sa face biliaire** délimite le canalicule biliaire, espace sans paroi propre défini par le repli des membranes de deux hépatocytes adjacents. La bile sécrétée par l'hépatocyte chemine dans ce système canaliculaire puis est recueillie dans des ductules juxta-portaux qui se jettent dans le canal biliaire de l'espace porte. Il existe d'autres types cellulaires :

4.2. Cellules sinusoidales

Ce sont des cellules endothéliales et représentent environ 20 % de la totalité des cellules. Ils possèdent un diamètre large et reposent sur une lame basale discontinue (Kohler., 2010). Elles bordent la paroi d'un vaisseau sanguin (capillaire sinusoidal). Elles sont caractérisées par rapport à d'autres cellules endothéliales par le fait qu'elles ne reposent pas sur la membrane basale et qu'elles sont lâches: cela favorise les échanges entre le secteur sanguin et les cellules hépatiques (Benhamou, 1993 ; Bedossa, 1992).

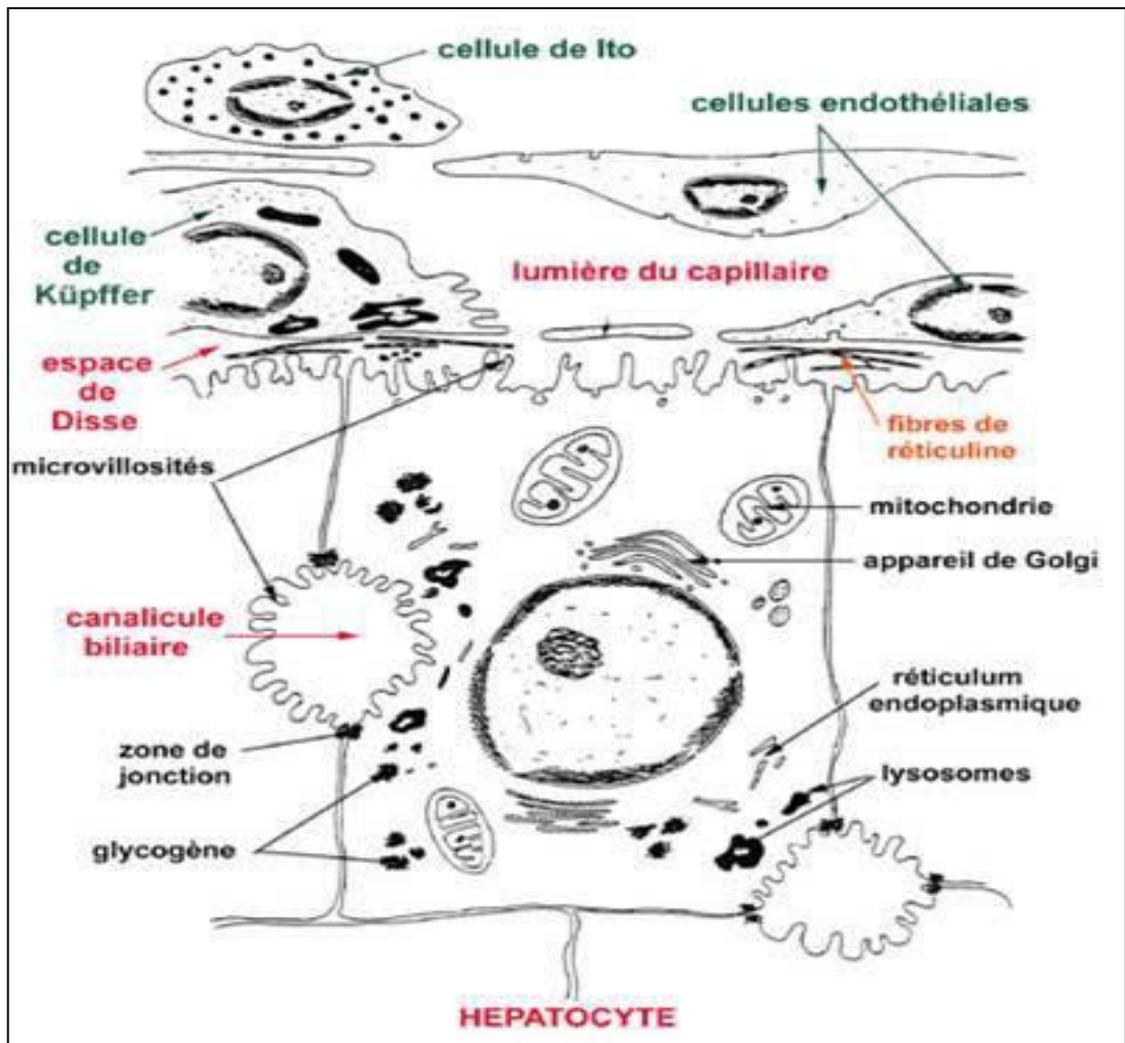


Figure 5 : les cellules du foie (Bedoussa,1992).

4.3. Cellules de Kupffer

Elles sont localisées dans la lumière des sinusoides. Ce sont des macrophages typique qui ont pour fonction de détruire les érythrocytes âgés, de dégrader l'hémoglobine, et de sécréter des protéines intervenant dans les réactions immunologiques (Bedoussa, 1992). Elles contribuent à former la paroi des capillaires sinusoides et recouvrent fréquemment par leurs prolongements la face endoluminale des cellules endothéliales. Elles représentent 10 % des cellules de foie (Malik *et al.*, 2002).

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

Elles sont localisées dans l'espace de Disse (situé entre les travées de Remak et les capillaires radiés). Ces cellules riches en ribosomes libres, liposoluble. Elles sont remplies de gouttelettes lipidique, et représentent vraisemblablement de site de stockage de la vitamine A. Elles représentent 5 % des cellules (Bedoussa, 1997).

4.5. Cellules (Natural killer) ou Pit cells

Ce sont des lymphocytes intrahépatiques donc résidents dans la lumière des capillaires sinusoidaux. Elles entrent en jeu dès que le foie subit une attaque par des virus, des bactéries ou des cancers. Leur rôle est probablement la défense contre les virus et les cellules tumorales (Gebhardt, 1992).

5. Fonctions hépatiques

Le foie exerce plusieurs fonctions physiologiques (métaboliques, immunitaires, digestive et biotransformation) essentielles au bon fonctionnement de l'organisme, et un dysfonctionnement de cet organe peut mener à la mortalité. La plupart s'avèrent prises en charge par les hépatocytes, mis à part les fonctions immunitaires, qui sont attribuées aux cellules de Pit et de Kupffer (Ader *et al.*, 2003).

5.1. Synthèse de la Bile

Le foie est une glande digestive exocrine. Les hépatocytes élaborent et sécrètent la bile, liquide jaunâtre et légèrement alcalin composé essentiellement d'eau, d'ions, d'acides et de sels biliaires, de cholestérol et de la bilirubine (Borg et Reeber ,2008). La bilirubine est un dérivé 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 (Benhamou, 1993).

5.2. Métabolisme des glucides

Le foie assure la régulation de la glycémie selon la **Figure 6** (Marieb, 2008) :

Si hyperglycémie, stockage des sucres alimentaires sous forme de glycogène (glycogénogénèse sous l'action de l'insuline par l'intermédiaire de récepteurs à insuline au niveau de la membrane de l'hépatocyte).

Si hypoglycémie, libération de glucose par glycogénolyse ou néoglucogénèse à partir de l'acide lactique et du glycérol par dégradation des triglycérides (récepteurs à glucagon sur membrane de l'hépatocyte).

5.3. Métabolisme des protéines

Le foie joue un rôle multiple dans le métabolisme protéique(**Figure7**). Unique organe possédant tout l'équipement enzymatique permettant l'uréogénèse, il est également impliqué dans le métabolisme de la glutamine et du bicarbonate. Le foie est extrêmement actif dans la synthèse des protéines, que ce soit des protéines de structure (enzymes et transporteurs) mais aussi et surtout des protéines à destinée plasmatique(Borg et Reeber ,2008 ;Gebhardt, 1992).

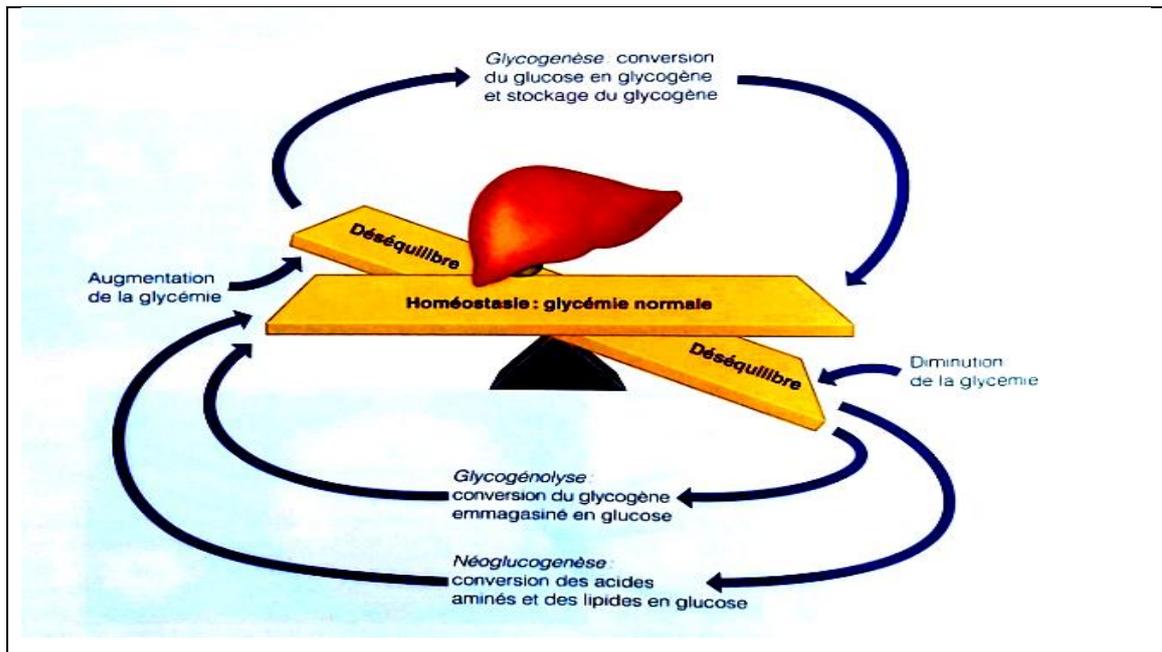


Figure 6: Phénomènes métaboliques ayant lieu dans le foie au cours des fluctuations de la glycémie (Marieb,2008).

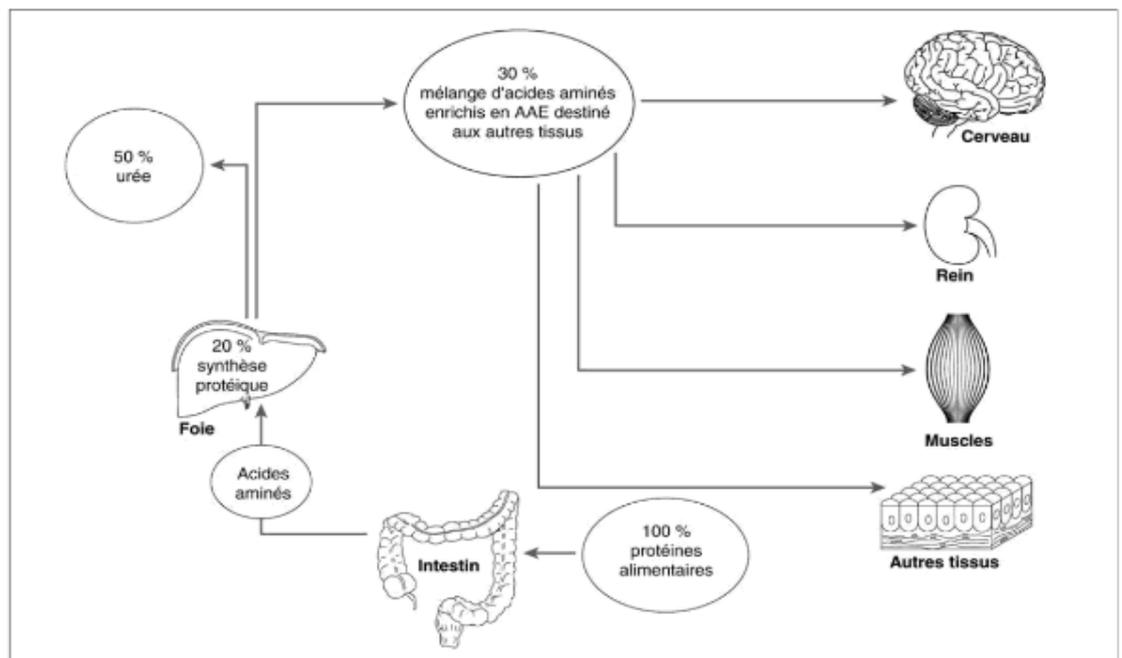


Figure 7: Rôle du foie dans le devenir métabolique des protéines ingérées (Cano *et al.*, 2007).

Enfin, sa situation privilégiée au plan anatomique (le système porte permet de contrôler tout substrat hydrosoluble pénétrant dans l'organisme par voie digestive) et métabolique (dégradation des acides aminés et uréogénèse) permet au foie de jouer un rôle majeur dans l'utilisation de l'azote ingéré en modulant les aspects quantitatifs et qualitatifs de la redistribution postprandiale des acides aminés vers les tissus périphériques (Cano *et al.*, 2007)

5.4. Métabolisme des lipides

Les hépatocytes se montrent très actifs dans le métabolisme des lipides. Ils captent ainsi les acides gras et les estérifient en triglycérides qu'ils emmagasinent, et synthétisent du cholestérol, des phospholipides et des lipoprotéines plasmatiques. Les hépatocytes synthétisent du cholestérol à partir de l'acétyl-CoA ; cette synthèse est contrôlée par l'apport alimentaire en cholestérol (Marieb, 2008). 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, incorporé dans les lipoprotéines HDL ou VLDL, ou éliminé directement dans la bile. Le foie possède les voies de synthèse et d'hydrolyse des triglycérides et des phospholipides (constitution des membranes cellulaires et grand nombre de réactions chimiques)(Ader *et al.*,2003).

5.5. Rôles immunitaires

Grace à l'activité macrophagique 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 capables 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(Dadoune*et al.* ,1990).

5.6. Rôles dans la détoxification

Les hépatocytes s'avèrent responsables de la biotransformation des composés potentiellement toxiques en composés non toxiques, excrétés dans les sécrétions biliaires et l'urine. C'est en fait principalement le système enzymatique monooxygénase du cytochrome p450 qui permet la conversion des xénobiotiques, c'est-à-dire, de toutes les substances naturelles ou artificielles de faible poids moléculaire étrangères à l'organisme (médicaments, produits de l'alimentation, substances polluantes de l'environnement) et souvent

hydrophobes, en composés hydrosolubles facilement éliminés (Benhamoun1993 ; Gebhardt,1992).

5.6. 1. Métabolisme des xénobiotiques

Les réactions du métabolisme des xénobiotiques peuvent être divisées en deux ensembles : les réactions de phase 1 et de phase 2. Les grands voies du métabolisme hépatique des xénobiotique sont illustrés dans la **Figure 8**.

A. Réactions de la phase I

Les réactions de phase I sont des réactions de fonctionnalisation catalysées majoritairement par des mono-oxygénases à cytochrome P450 (**Tableau 1**). Ces dernières sont des enzymes microsomaux surtout présentes dans le foie mais aussi dans d'autres tissus comme l'intestin ; elles assurent des réactions d'oxydation. Parmi les autres enzymes de phase 1, on trouve des déshydrogénases de type alcool déshydrogénase (ADH) et aldéhyde déshydrogénase (ALDH), des réductases comme les NAD(P) H-quinone oxydoréductases (Corsini , Bortolini,2013). 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. Cette première phase n'est pas obligatoire, certains médicaments peuvent subir immédiatement la phase II (Leszkowicz *et al.* ,2001)

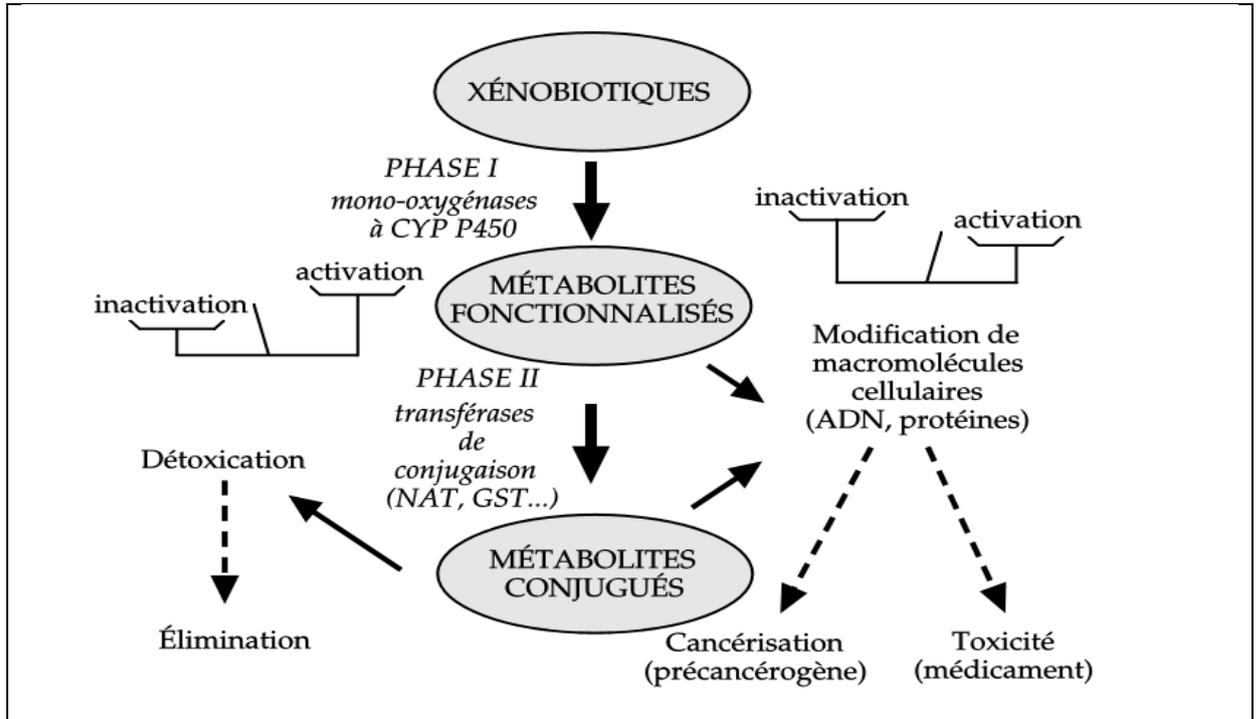


Figure 8 : Biotransformation des xénobiotiques(Leszkowicz *et al*,2001).

Tableau 1: Principales réactions de phase I (Batt *et al.*, 2007)

TYPE DE REACTION	ENZYMES	SUBSTRATS
Oxydation	Cytochrome P450	Xénobiotiques Composés endogènes
	Alcool déshydrogénases	Alcools
	Aldéhyde déshydrogénases	Aldéhydes
	Flavine Monooxygénases	Amines tertiaires
	Monoamine oxydase	Amines
Réduction	Cytochrome P450	Xénobiotiques Composés endogènes
	Alcool déshydrogénases	Aldéhydes, cétones
	Carbonyl réductases	Aldéhydes, cétones
Hydrolyse	Estérases	Esters
	Peptidases	Peptides
	Epoxyde hydrolases	Hydrocarbure aliphatiques polycycliques (HAP)

B. Réactions de la phase II

Les réactions de la phase 2 sont des réactions qui demandent un apport énergétique généralement fournit par l'hydrolyse de l'ATP, ce sont les réactions de conjugaison (**Tableau2**). Le processus de conjugaison consiste à établir un lien entre un groupement fonctionnel d'un principe actif ou d'un métabolite généré dans la phase I et une molécule polaire telle que l'acide glucuronique, un ion sulfate, du glutathion ou un acétate(Leszkowicz *et al*,2001).Les composés formés sont très souvent inactifs, hautement polaires et très hydrosolubles. Ils sont donc rapidement excrétés par le rein dans les urines et par la bile dans les fèces. Les réactions de phase II sont pour la plupart des réactions de conjugaison. Parmi les enzymes de conjugaison, figurent les *N*-acétyltransférases (NAT), les glutathion *S*-transférases (GST) et les sulfotransférases(SULT). Les enzymes de phase 2 sont généralement cytosoliques et sont exprimées dans le foie ainsi que dans de nombreux tissus périphériques (Benhamou,1993 ; Corsini , Bortolini,2013).

Tableau 2 : Principales réactions de phase II (Batt *et al.*, 2007)

REACTIONS	ENZYMES	TYPE DE SUBSTRATS
Glucuroconjugaison	UDP-glucuronyltransférases	Phénols, thiols, amines, acides
Sulfoconjugaison	Sulfotransférases	Phénols, thiols, amines
Mercaptoconjugaison	Glutathion S transférases	Tout substrat électrophile
Méthylation	Méthyltransférases (O, N, S)	Phénols, amines, thiols
Acétylation	N-acétyltransférases	Amines
Glycinoconjugaison	Aminoacyltransférases	Acides carboxyliques

Chapitre II

**Alcool et mécanismes de la toxicité
hépatique**

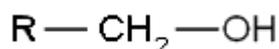
1. Alcool

Le substantif alcool lui-même est issu d'un terme arabe, "al-kohl", qui signifie "antimoine pulvérisé". Les alchimistes reprendront le radical latin "alko" pour tout produit d'une distillation complète, désignant donc une substance solide ou liquide, volatile, odorante, se dissipant facilement dans l'atmosphère (Wikipedia, 2016). Le Dictionnaire des Sciences Médicales publié en 1812 indique que la découverte de l'extraction d'alcool à partir de boissons fermentées est attribuée à Arnould de Villeneuve, alchimiste du XIV^{ème} siècle. En 1849, un médecin suédois, Magnus Huss, introduit le terme "d'alcoolisme" qui désigne, en langage courant, tout état pathologique lié à une consommation d'éthanol dont la fréquence ou l'intensité est dangereuse pour le sujet. L'ivresse appartient donc désormais au domaine médical et l'alcoolisme apparaît en France en tant que concept en 1866 (Barbier, 1997).

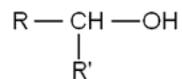
2. Classes de l'alcool

Tous les alcools possèdent des propriétés communes dues à la présence du groupe hydroxyle. Cet ensemble de propriétés communes définit la fonction alcool. Pour cette raison -OH est appelé aussi groupe fonctionnel alcool. Il est donc intéressant de classer les alcools en (Vogel, 2010):

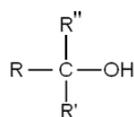
-**Alcools primaires** qui contiennent dans leur molécule au moins 2 atomes H reliés au carbone fonctionnel (exemple l'éthanol). Leur formule générale est donc :



-Alcools secondaires qui contiennent dans leur molécule 1 atome H relié au carbone fonctionnel (exemple l'alcool isopropylique). Leur formule générale est donc :

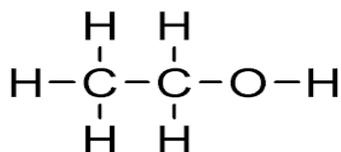


-Alcools tertiaires où il n'y a plus, dans leur molécule, d'atome H relié au carbone fonctionnel (exemple : le 2-méthylpropan-2-ol). Leur formule générale est donc :



3. Caractères physico-chimiques de l'alcool

Dans les molécules d'un alcool on rencontre toujours le groupe hydroxyle-OH. Ce groupe est relié à un atome de carbone appelé souvent carbone fonctionnel. Ce carbone fonctionnel est à son tour relié par trois liaisons covalentes simples à 3 autres atomes H ou C. On peut résumer ces conditions pour l'éthanol par structure suivante (Vogel, 2010):



L'éthanol ou alcool éthylique a été identifié au 19ème siècle. Il a pour numéro CAS 64-17-5. C'est un liquide, incolore, très mobile, volatil et inflammable, avec une odeur agréable caractéristique et une saveur brûlante. L'éthanol est un alcool primaire de formule brute $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$, dont voici-les principales caractéristiques physico-chimiques selon Merck (2016):

Formule chimique :	C ₂ H ₅ OH
Molar Mass :	46.07 g/mol
Point d'ébullition :	78.3 °C (1013 hPa)
Densité :	0.790 - 0.793 g/cm ³ (20 °C)
Limite d'explosion :	3.5 - 15 % (V)
Point d'éclair :	12 °C
Température d'inflammation :	425 °C
Point de fusion :	-114.5 °C
Valeur de pH :	7.0 (10 g/l, H ₂ O, 20 °C)
Pression de vapeur :	59 hPa (20 °C)
Indice de réfraction :	1.36
Solubilité :	(20 °C) complètement miscible

4. Synthèse de l'éthanol

Dans l'industrie, l'éthanol est essentiellement produit par hydratation de l'éthylène selon deux méthodes (Vogel, 2010):

- *la méthode directe*, en présence d'un catalyseur (acide phosphorique adsorbé sur un support poreux). On obtient une solution alcoolique diluée.
- *la méthode indirecte*, au cours de laquelle l'éthylène est d'abord estérifié par l'acide sulfurique concentré à 95%. Les esters sulfuriques d'éthyle sont ensuite hydrolysés en éthanol et acide sulfurique dilué.

5. Utilisation de l'éthanol

5.1. Usage industriel

L'éthanol est utilisé comme solvant dans des domaines variés tels que la parfumerie, la cosmétique, l'industrie pharmaceutique, mais aussi l'industrie des peintures, matières plastiques.... C'est aussi une matière première ou un intermédiaire de synthèse de nombreux composés organiques (acide acétique,...). Le bioéthanol, éthanol produit à partir de végétaux, est utilisé comme combustible pour des chauffages d'appoint. Il entre également dans la composition de carburants. Ainsi le superéthanol E85 commercialisé en France est composé à 85% (bioéthanol) et à 15% d'essence sans plomb(Barbier, 1997).

5.2. Usage thérapeutique

L'éthanol est utilisé comme médicament depuis l'antiquité. Hippocrate utilisait le vin en application externe pour soigner les plaies et per os contre la fièvre. Le vin entrainait également dans la composition de la thériaque, antidote à partir du Moyen-Âge le vin était également employé comme anesthésique. De nos jours l'éthanol est utilisé comme topique antiseptique, idéalement à une concentration de 70%. Il agit en dénaturant les protéines et en dissolvant les membranes lipidiques des microorganismes. Son spectre d'activité comprend les bactéries Gram positif et négatif, les virus, les champignons. Son délai d'action est rapide(moins d'une minute) mais sa rémanence est faible (inférieure à cinq minutes). Etant rubéifiant et astringent son utilisation est déconseillée sur les plaies et se limite à l'antisepsie de la peau saine avant injection ou prélèvement ainsi qu'à la désinfection du matériel (Colnort-Bodet, 1965).

5.3. Boissons alcoolisées

L'éthanol entre dans la composition des boissons alcoolisées. En langage usuel, l'expression « boisson alcoolisée » désigne une boisson contenant de l'éthanol. Seul l'éthanol obtenu par fermentation de matières premières végétales est autorisé dans les boissons alcoolisées(Apfelbaum et Romon .,2009). A l'issue de la fermentation, le degré alcoolique est au maximum de 16°, car au-delà les levures sont détruites sous l'effet biocide de l'éthanol. La distillation est une méthode de séparation par chauffage et condensation de deux liquides,

ayant des températures d'ébullition différentes. Il était alors utilisé pour préparer des parfums et des remèdes, puis également des boissons alcoolisées. La valeur énergétique d'un gramme d'éthanol est de 7.1 kilocalories(Gache., 2011).

Selon le procédé de fabrication, les boissons alcoolisées peuvent être classées en deux groupes selon les procédés de fabrication : les boissons fermentées non distillées et les spiritueux (Apfelbaum et Roman., 2009):

✓ Les boissons fermentées non distillées ont pour la plupart un degré d'alcool inférieur à 16°(le vin et la bière). Les spiritueux ont, d'après la réglementation européenne, un degré alcoolique minimum de 15° et sont obtenus :

- soit directement par distillation de produits fermentés naturellement,
- soit par mélange d'une boisson spiritueuse à d'autres boissons.

Les boissons alcoolisées ont été classées

✓ selon leur degré d'alcool selon réglementation française en 5 groupes, par exemple : L'article L3321-1 du Code de la santé publique (CSP) définit 5 catégories de boissons, conditionnant leur vente, par exemple la 1ère catégorie correspond aux « *boissons sans alcool* », définies comme étant des boissons dont le degré d'alcool est au maximum de 1.2°. La 2ème catégorie correspond aux « boissons fermentées non distillées », dont le vin, la bière,..etc , dont le titre est compris entre 1.2° et 3°. La 3ème catégorie regroupe entre autres les « vins de liqueur, apéritifs à base de vin et liqueurs de fraises, framboises, cassis ou cerises ». Leur titre ne peut dépasser 18° d'alcool pur » (Fouquet et De Borde., 1990).

6. Pharmacocinétique de l'éthanol

La toxicité de l'éthanol pour le foie vient du fait que c'est le principal organe de détoxification de l'alcool de l'organisme. Pharmacocinétique de l'éthanol comporte 3 étapes essentielles: absorption, distribution, métabolisme et l'élimination.

6.1. Voies d'administration

La voie orale constitue la principale voie d'entrée de l'éthanol dans l'organisme, par ingestion de boissons alcoolisées. L'éthanol peut également être administré par injection localisée pour un usage thérapeutique, la voie parentérale restant expérimentale. La voie cutanée, en dehors de l'antisepsie, est le plus souvent accidentelle et rare, l'absorption transcutanée de l'éthanol étant très faible (moins de 1%). La voie respiratoire, par inhalation de vapeurs d'éthanol, est également accidentelle et peu fréquent (Gache, 2011 ; Goullé et Guerbet, 2015).

6.2. Absorption

L'absorption d'éthanol par ingestion entraîne son passage par la cavité buccale, l'œsophage, l'estomac et le petit intestin. A chaque étape de son transit, l'éthanol peut être absorbé et passer dans la circulation sanguine. L'éthanol est une petite molécule absorbée par simple diffusion. Cette diffusion s'effectue au niveau gastrique et la majeure partie (70 % à 80 %) est absorbée au niveau de l'intestin grêle (Lands, 1998). Quand l'alcool est ingéré à jeûne, la concentration maximale plasmatique est atteinte rapidement, environ une demi-heure après l'ingestion. Cependant, l'absorption d'alcool fort (d'une concentration supérieure à 20%) entraîne un spasme pylorique qui retarde la vidange gastrique et donc ralentit l'absorption. L'ingestion de nourriture ralentit la vidange gastrique. En conséquence, l'ingestion de nourriture, en prolongeant le temps de séjour de l'éthanol dans l'estomac, va modifier la cinétique de l'absorption de l'éthanol (Jones et Jonsson ., 1994).

6.3. 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, 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 (Jones et Jonsson ., 2000).

6.4. Métabolisme de l'alcool

Le foie est particulièrement sensible aux lésions induites par l'alcool, étant le site primaire de son métabolisme, avec plus de 90% de l'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde intervenant dans cet organe; seuls 5% de l'éthanol, non oxydé, sont excrétés dans l'haleine ou dans l'urine (Preedy *et al.*, 1997). Les facteurs pouvant influencer la susceptibilité individuelle à l'alcool comprennent l'âge, le sexe, l'état de nutrition, la coexistence de certaines habitudes (tabagisme) ou pathologies (hépatite chronique virale B ou C) et l'origine ethnique (l'élimination de l'éthanol varierait d'un facteur 2 à 3 selon les populations considérées) (Delzenne et Verbeeck, 2010). L'hépatocyte contient 3 voies permettant le métabolisme de l'alcool (Goullé et Guerbet, 2015):

- ✓ la voie de l'alcool deshydrogénase (ADH).
- ✓ le système microsomal (MEOS : microsomal enzyme oxidizing system), représenté par l'enzyme P4502E1 (CYP2E1).
- ✓ la voie de la catalase.

Toutes trois résultent en une production d'acétaldéhyde, métabolite hautement toxique selon la **Figure 9**.

6.4. 1. Voie de l'alcool déshydrogénase

Il s'agit de la principale voie d'oxydation de l'éthanol. Dans un premier temps, l'alcool est transformé en acétaldéhyde par l'enzyme alcool déshydrogénase (ADH). L'ADH est une enzyme cytosolique NAD-dépendante qui joue un rôle prépondérant dans le métabolisme de l'éthanol. Elle appartient à une famille polygénique dans laquelle on peut identifier 7 gènes (ADH1 à ADH7). L'acétaldéhyde est une substance très toxique, qui provoque des dégâts dans l'ensemble de l'organisme. Il attaque les membranes cellulaires et cause des dommages indirects en inhibant le système des enzymes (Preedy *et al.*, 1997; Jones, 2011).

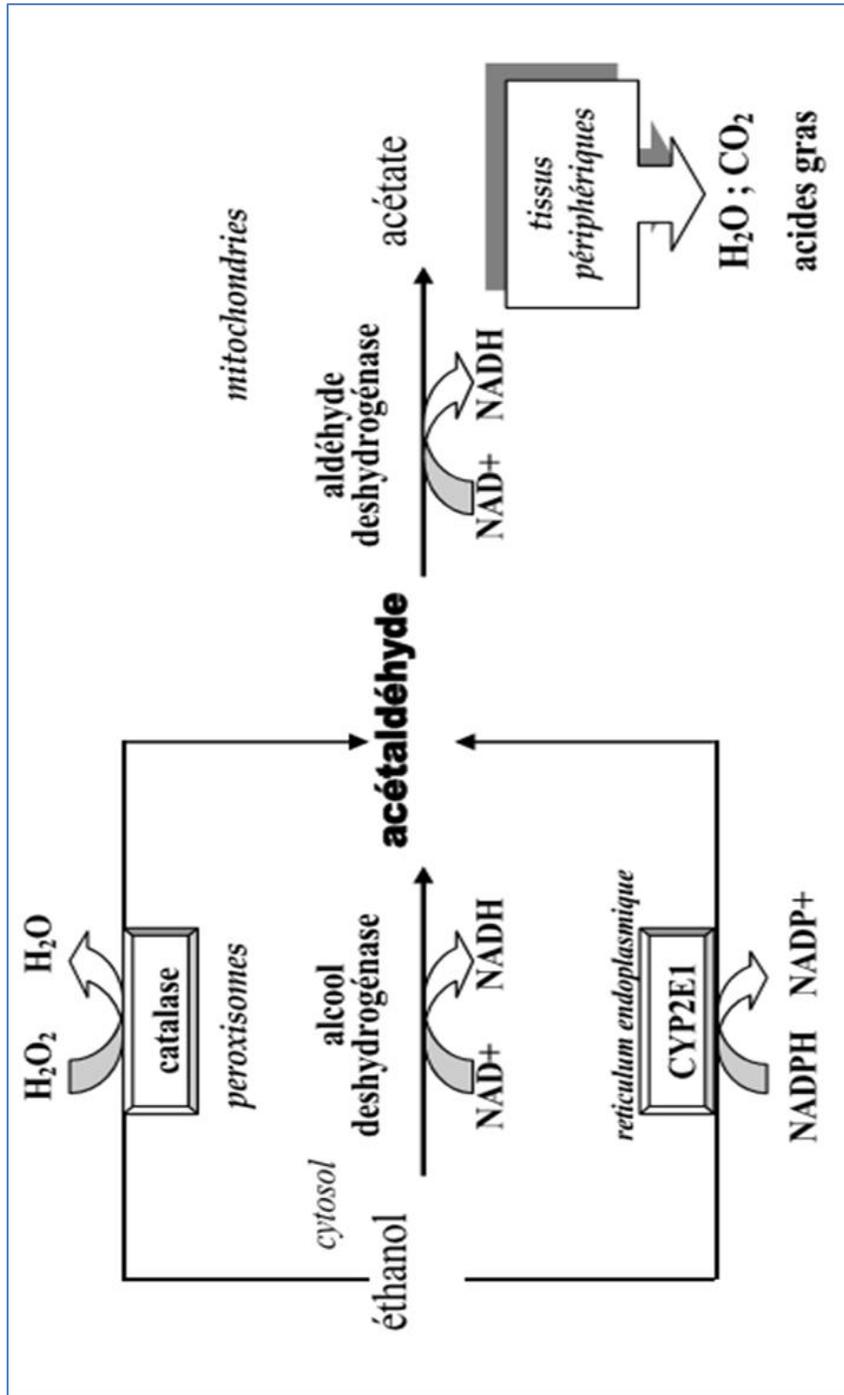


Figure 9 : Voies du métabolisme de l'alcool (Preedy *et al.*, 1997).

Dans un deuxième temps, l'acétaldéhyde est métabolisé en acétate (acide acétique) par l'enzyme acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH). Ensuite, les acétates sont transformées en acétylcoenzyme A. Cette coenzyme joue un rôle primordial dans le cycle des citrates, des acides gras et dans la synthèse du cholestérol. L'acétaldéhyde est oxydé en acétate par

l'ALDH, enzyme NAD-dépendante qui appartient à une superfamille comprenant 16 gènes chez l'homme. Deux isoenzymes, l'ALDH1 et l'ALDH2, sont impliquées dans le métabolisme de l'alcool (Agarwal, 2001) : l'ALDH1, cytosolique, possède des variants responsables de différences de sensibilité individuelle à l'éthanol. L'ALDH2, mitochondriale, a une affinité pour l'acétaldéhyde beaucoup plus forte que l'ALDH1 et est responsable de la majeure partie de l'oxydation de l'acétaldéhyde en acétate. La consommation excessive d'alcool diminue l'activité de l'ALDH chez l'homme (Kang *et al.*, 2009). En cas de consommation excessive d'alcool, une voie supplémentaire de dégradation est activée grâce au système microsomial d'oxydation de l'éthanol (MEOS).

6. 4. 2. Voie du MEOS cytochrome P450 dépendant

En présence de dioxygène, le système d'oxydation microsomal de l'éthanol (MEOS) oxyde l'éthanol en acétaldéhyde sous l'action catalytique du cytochrome P450, avec pour coenzyme le NADPH. Les cytochromes P450 intervenant dans cette voie sont les formes 1A2, 3A4 et 2E1, cette dernière étant prépondérante. Elles sont localisées dans le réticulum endoplasmique (microsomes) des hépatocytes (Jones, 2011 ; Agarwal, 2001).

6.4.3. Voie de la catalase

L'éthanol est oxydé en acétaldéhyde par la catalase en présence de peroxyde d'hydrogène. La catalase est une hémoprotéine localisée dans les peroxysomes de la plupart des tissus. La voie de la catalase est la plus nocive, elle est activée lors d'intoxications alcooliques prolongées (Thurman et Handler, 1989). Le métabolisme de l'alcool est l'un des déterminants biologiques qui peut significativement avoir une influence sur le comportement d'alcoolisation, sur le développement de l'alcoolisme et sur les dommages de l'alcool au niveau des organes (Larrey, 2001).

L'éthanol est en majeure partie éliminé grâce à son oxydation en acétaldéhyde puis en acétate, ces réactions étant catalysées principalement par l'alcool déshydrogénase (ADH) et l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH). D'autres voies d'oxydation de l'éthanol, telles que la catalase et le système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS/CYP2E1), de même que la voie non oxydative qui produit des esters éthyliques d'acide gras, semblent jouer un rôle mineur. La plupart des enzymes du métabolisme de l'alcool présentent un polymorphisme génétique et une variation ethnique (Preedy *et al.*, 1997 ; Agarwal,2001).

6.5.Elimination

L'éthanol est éliminé sous sa forme native par l'air expiré, les urines et la sueur, la contribution de ces différentes voies étant variable suivant les concentrations plasmatiques. L'estimation de l'éthanolémie à partir des concentrations dans l'air expiré repose ainsi sur l'élimination pulmonaire (Jones, 2011). La clairance pulmonaire est estimée à 0,16 L/h/70 kg. La clairance rénale est estimée 0,06 L/h/70 kg, et la clairance cutanée à 0,02 L/h/70 kg. L'éthanol est présent dans le lait maternel à des concentrations environ 10 % plus élevées que les concentrations plasmatiques, en raison de la teneur en eau supérieure du lait. Environ 3 % à 5 % de la quantité totale d'éthanol absorbée serait éliminée sous forme inchangée par le rein (Preedy *et al.*, 1997).

7. Mécanismes de la toxicité par l'alcool

La consommation d'alcool expose à des risques pour la santé pouvant aller dans certains cas jusqu'au décès. L'alcool est en effet directement à l'origine de certaines pathologies comme lacirrhose du foie, la névrite optique, la polynévrite, le syndrome d'alcoolisme fœtal ou la psychose alcoolique. La pancréatite chronique est également liée à un usage nocif de l'alcool neuf fois sur dix (Larrey, 2001). L'alcool intervient également de façon plus ou moins directe dans la survenue de certaines pathologies: cancers (cavité buccale et lèvres, pharynx, larynx, œsophage, colon et rectum, foie, mais aussi cancer du sein), maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, cardiopathie ischémique), maladies psychiatriques (Sarasa-Renedo *et al.*,2014). L'ensemble de mécanismes impliqués dans la toxicité par l'alcool sont illustrés dans la **Figure 10**.

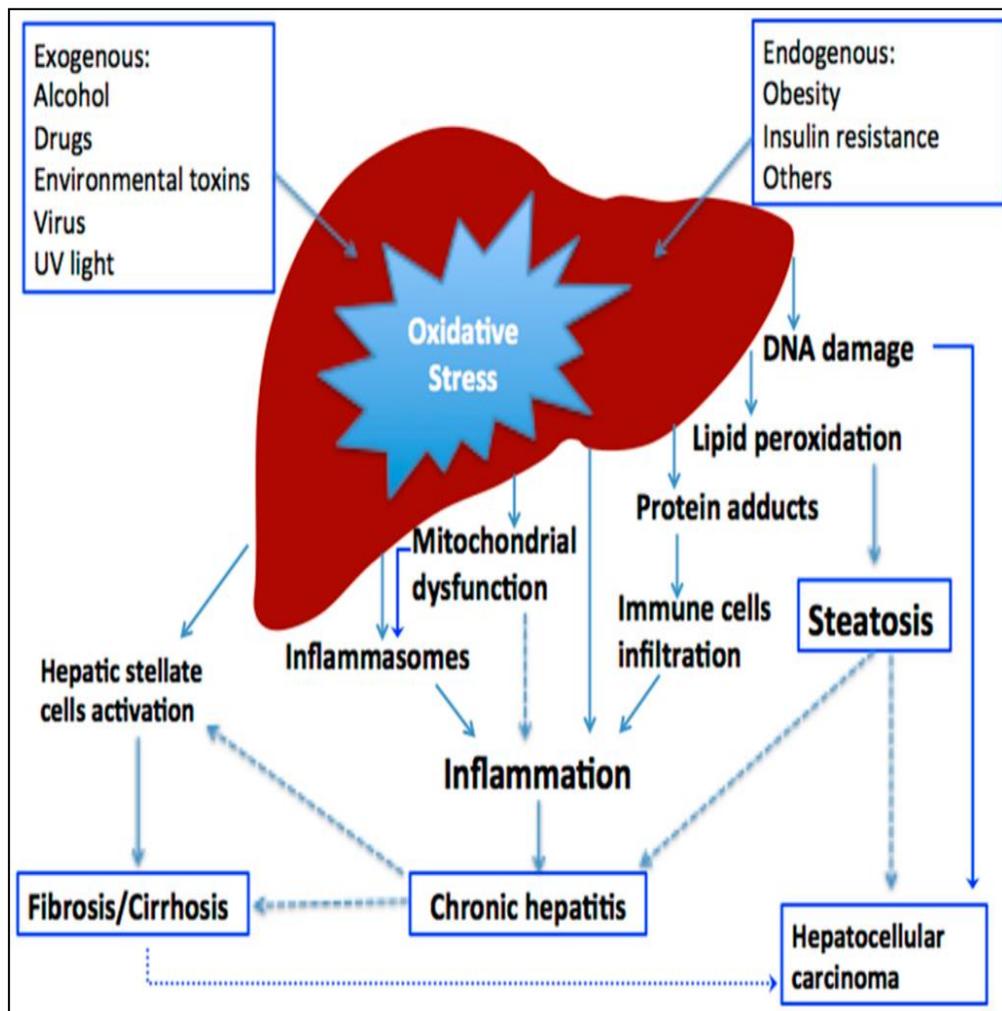


Figure 10: Mécanisme général du stress oxydatif induit par divers facteurs sur la maladie du foie (Sha *et al.*, 2015).

7. 1. Alcool et radicaux libres

Les radicaux les plus importants à considérer en biologie sont dérivés de l'oxygène et formés lors de la séquence de réduction monovalente de cet élément. L'addition d'un électron à l'oxygène conduit au radical superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), peu réactif par lui-même, mais représentant un précurseur d'espèces plus agressives. La dismutation du radical superoxyde catalysée par la superoxyde dismutase conduit en effet à la synthèse de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), qui peut participer à la biosynthèse du radical hydroxyle ($\cdot OH$). Ce dernier réagit avec de nombreuses espèces moléculaires se trouvant dans son voisinage immédiat. Le radical $\cdot OH$ apparaît ainsi comme l'espèce réactive ayant une responsabilité majeure dans la cytotoxicité des radicaux libres (Halliwell et Gutteridge, 1986). Ce radical $\cdot OH$ peut être formé à partir de H_2O_2 par la réaction de Fenton à laquelle participe un métal de transition tel que le fer. Les différents types et sources de radicaux libres sont rapportés dans la **Figure 11**. L'administration d'éthanol provoque une augmentation de la production hépatique des dérivés réduits de l'oxygène $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 et $\cdot OH$ au niveau de nombreux sites cellulaires, par différents systèmes enzymatiques. Ces espèces sont encore appelées «espèces réactives de l'oxygène» (ERO). Leurs principaux sites de production au cours de l'alcoolisation sont représentés par les microsomes, les mitochondries et les cellules de Kupffer. Les systèmes impliqués comportent les chaînes respiratoires microsomales et mitochondriales, et la NADPH oxydase (Ceni *et al.*, 2014).

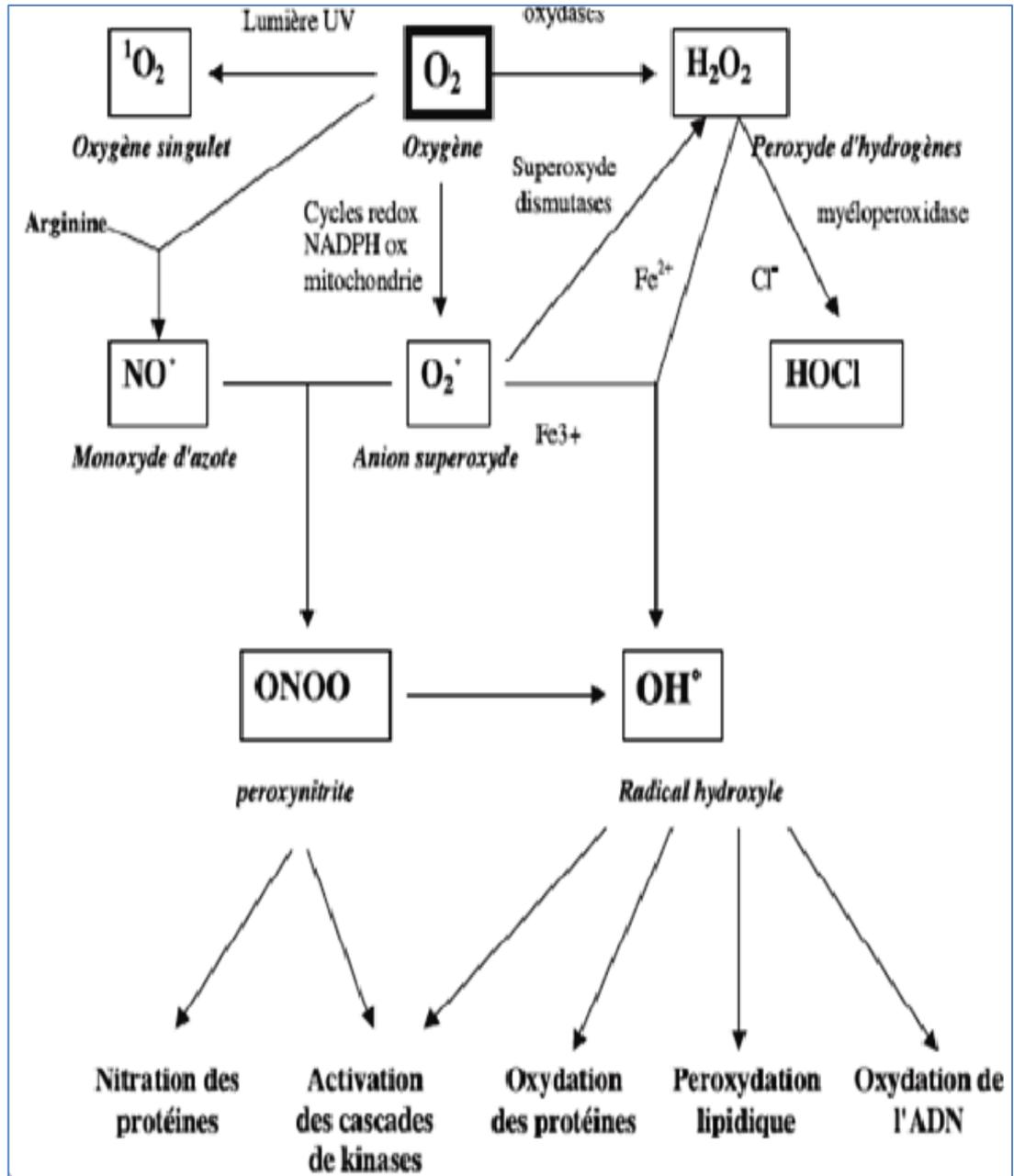


Figure 11 : Différents types des radicaux libres (Sahnoun *et al.*,1997).

L'hépatotoxicité de l'alcool se manifeste par un stress oxydatif dans le foie essentiellement par le biais de métabolites réactifs produits par le cytochrome P4502E1 et par l'inhibition de la phosphorylation oxydative mitochondriale, mais également à cause de la production d'acétaldéhyde. De plus, on a décrit chez l'alcoolique de multiples délétions dans l'ADN mitochondrial évoquant un phénomène de vieillissement précoce. Ce stress oxydatif entraîne une peroxydation des lipides membranaires une déplétion des stocks naturels d'antioxydant comme le glutathion, une nécrose hépatocytaire et favoriserait la fibrogenèse. Par ailleurs, la production d'acétaldéhyde semble altérer la fonction biologique de plusieurs protéines et les rendre immunogènes (Sha *et al.*, 2015;Mello *et al.*, 2008). La stéatose hépatique résulterait d'un dérèglement dans les processus d'oxydoréduction du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD). Le stress oxydant est impliqué dans la physiopathologie induit par l'alcool chez l'homme (cancers, maladies cardiovasculaires, maladies neuro-dégénératives)(Sarasa-Renedo *et al.*, 2014). De même, le stress oxydant pourrait représenter un facteur pathogénique essentiel dans la survenue des atteintes hépatiques liées à l'alcool (Larrey, 2001).

7. 2. Peroxydation lipidique et l'alcool

Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons, pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxy. Cette réaction appelée peroxydation lipidique forme une réaction en chaîne car le radical peroxy formé se transforme en peroxyde au contact d'un autre acide gras qui forme un nouveau radical diène conjugué. Le radical peroxy, après évolution en un peroxyde cyclique et coupure de la molécule, peut libérer différents aldéhydes toxiques dont le malondialdéhyde (MDA) ou l'hydroxynonéal **Figure12**. Cette attaque des lipides peut concerner les lipoprotéines circulantes ou les phospholipides membranaires (Favier, 2003) Une voie secondaire d'oxydation de l'éthanol impliquerait des radicaux libres, et plus particulièrement le radical hydroxyle OH^\bullet formé aux dépens d'anion superoxyde O_2^- en présence de fer actif. Chez l'animal entier, les chélateurs du fer diminuent l'oxydation de l'éthanol alors que la surcharge en fer l'augmente. Par ailleurs, l'éthanol stimule la production d'anion superoxyde, notamment au niveau hépatique, conduisant à une lipoperoxydation des membranes qui pourrait jouer un rôle essentiel dans la toxicité de l'alcool (Lieber, 1997).

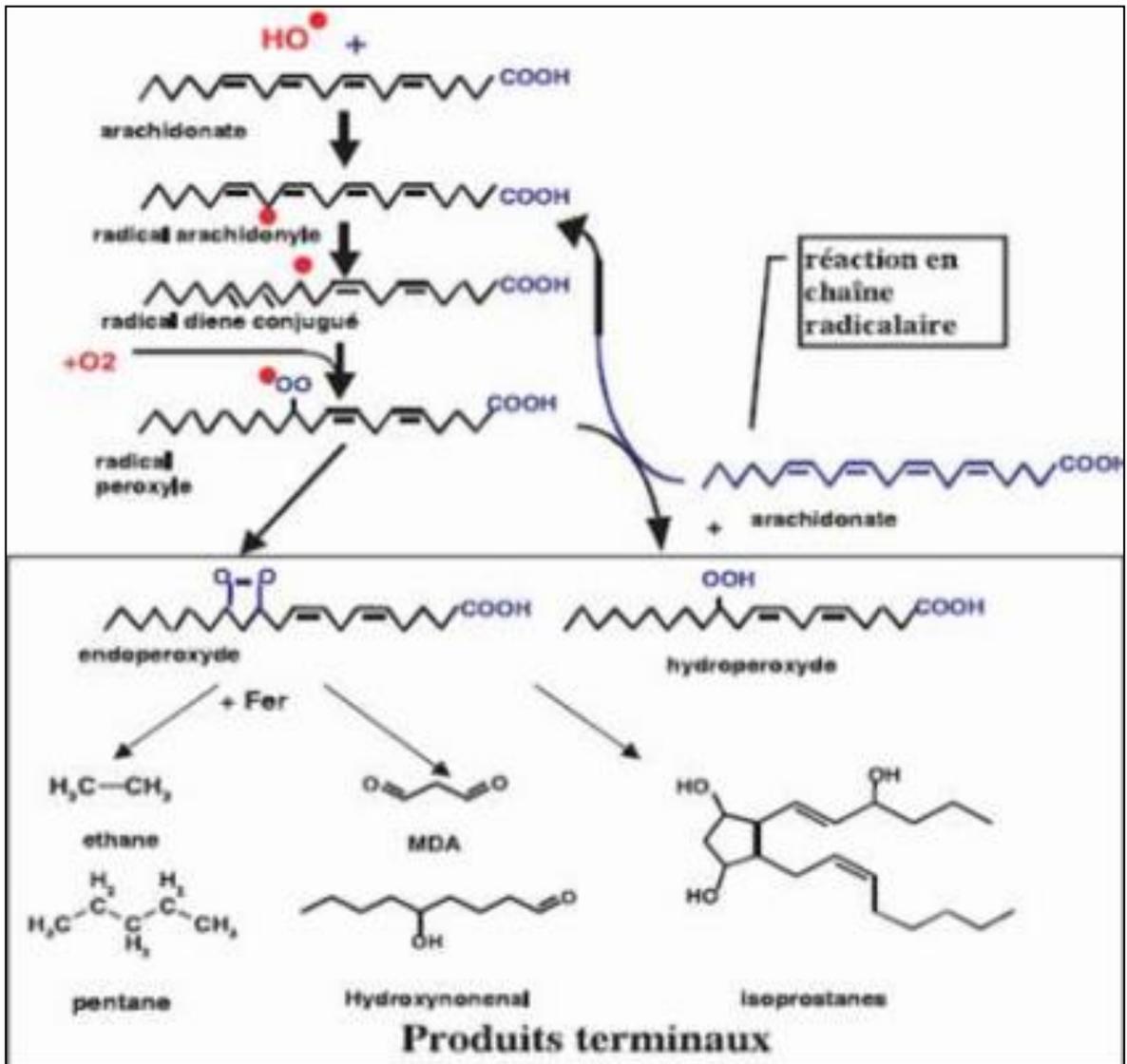


Figure 12: Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés (Favier, 2003).

7.3. Alcool et inflammation

En effet, la présence d'une accumulation lipidique sensibilise le foie à certains mécanismes induisant une inflammation et une nécrose, à savoir le stress oxydatif, les endotoxines, l'hypoxie et la réponse immune aux "protéine adduits" (Bedossa et Callard., 1995). Le caractère très inflammatoire de l'hépatite alcoolique est majoritairement attribué à la libération de nombreuses cytokines (Sha *et al.*, 2015). De cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α dans les cellules de Kupffer. Un mécanisme reconnu d'activation des CK conduisant à l'hépatite alcoolique est leur activation par les lipopolysaccharides, un composant des parois des bactéries Gram- présentes dans le tube digestif (Spahr *et al.*, 2001). Les lipopolysaccharide provoquent l'activation des cellules de Kupffer via deux types de récepteurs : le cluster of differentiation-14 (CD-14) et le toll-like receptor-4 (TLR-4), à l'origine de cascades de signalisation qui aboutissent à la production d'espèces réactives de l'oxygène et de cytokines (en particulier TNF α) capables d'activer la transition stéatose-stéatohépatite (González-Reimers *et al.*, 2014).

7.4. Altération d'ADN et l'alcool

Les adduits acétaldéhyde-ADN sont eux connus pour leur carcinogénicité (par leurs effets mutagènes et génotoxiques) L'acétaldéhyde est par ailleurs particulièrement toxique pour la mitochondrie : il favorise la mort cellulaire en diminuant le glutathion réduit et en augmentant la peroxydation lipidique et les effets toxiques des radicaux libres (Nodmann, 1983 ; Sha *et al.*, 2015). L'acétaldéhyde traverse le placenta et peut contribuer au syndrome d'alcoolisation fœtale. Ces réactions sont cependant limitées par le maintien de concentrations très basses en acétaldéhyde par l'ALDH (Balbo et Brooks, 2015).

8. Conséquences physiopathologiques

Les maladies hépatiques provoquées par une consommation excessive d'alcool comportent des atteintes de trois types : la stéatose, hépatite et la cirrhose alcoolique.

8. 1. Stéatose hépatique

La stéatose résulte d'une accumulation d'acides gras libres et de triglycérides dans le foie. Seuls les triglycérides intra cytoplasmiques sont visibles microscopiquement, sous la forme de vacuoles optiquement vides. La stéatose est macro-vacuolaire si les vacuoles sont de taille supérieure à celle du noyau, micro-vacuolaire si elles sont de taille inférieure. La stéatose se développe initialement dans les zones péri-centrolobulaires (Nodmann, 1983).

En général, les personnes atteintes d'une stéatose hépatique ne présentent pas de symptômes. Cependant, certaines personnes rapportent de l'inconfort dans l'abdomen au niveau du foie, de la fatigue, une sensation générale de malaise et un vague inconfort. La consommation excessive d'alcool altère les mécanismes de régulation impliqués dans l'équilibre lipidique. L'alcool est responsable d'une augmentation de la synthèse d'acides gras et de triglycérides hépatique. Les dépôts lipidiques intrahépatocytaires prennent soit un aspect macrovacuolaire, avec un unique globule intracellulaire pouvant induire un déplacement du noyau en périphérie, soit un aspect microvésiculaire, avec de multiples gouttelettes, habituellement disposées autour du noyau (Larrey, 2001). L'augmentation du rapport NADH/NAD consécutif au métabolisme de l'éthanol influence fortement le métabolisme des hydrates de carbone et des lipides. Plusieurs études prospectives ont conclu que la sévérité et la répartition de la stéatose sont prédictives du risque ultérieur de fibrose et de cirrhose; la stéatose pourrait ainsi avoir un rôle direct dans la progression vers une pathologie plus sévère (Bedossa et Callard ., 1995).

8.2. Hépatite alcoolique

Lorsque la stéatose s'installe et s'aggrave, une inflammation persistante du foie peut apparaître car les cellules hépatiques sont abîmées par l'alcool. C'est ce que l'on appelle l'hépatite alcoolique. Cette maladie grave peut présenter les symptômes suivants : fatigue, maux de ventre, nausées, vomissements et jaunisse. Elle précède, voire accompagne souvent une cirrhose du foie. L'hépatite est une affection du foie caractérisée par un état inflammatoire résultant en des dommages allant jusqu'à la destruction des hépatocytes. Selon la gravité et la fréquence des symptômes, l'hépatite peut être aiguë ou chronique. Elle est considérée comme chronique dès lors que la durée de l'affection excède six mois. Les causes de l'hépatite sont multiples et peuvent être la conséquence d'une infection virale ou bactérienne, d'un désordre

auto-immun ou métabolique, ou d'une intoxication suite à la prise de diverses drogues. L'alcool est une des drogues dont la surconsommation entraîne l'apparition d'une hépatite qualifiée d'alcoolique (Groebli *et al.*, 2011). L'hépatite alcoolique peut être considérée comme l'affection intermédiaire des trois maladies alcooliques du foie. Elle se caractérise, d'un point de vue histologique, par une inflammation du parenchyme lobulaire consécutive à une infiltration leucocytaire à prédominance neutrophile. Les dommages cellulaires observés affectent, en majeure partie, les hépatocytes (Larrey, 2001).

Le caractère très inflammatoire de l'hépatite alcoolique est majoritairement attribué à la libération de nombreuses cytokines (Groebli *et al.*, 2011). En réponse à ces cytokines, le foie va synthétiser des protéines de l'inflammation et les leucocytes circulant vont être attirés dans les sinusoides hépatiques, y adhérer puis pénétrer dans le lobule pour y créer un infiltrat inflammatoire caractéristique de l'hépatite alcoolique (Mathurin *et al.*, 2012).

8.3. Cirrhose alcoolique

Quand la consommation d'alcool perdure, une cirrhose du foie peut survenir. En cas de souffrance prolongée des cellules du foie, celles qui sont mortes ou endommagées sont remplacées par un tissu cicatriciel (appelé fibrose). En s'aggravant, la fibrose modifie totalement le tissu hépatique, le foie devient dur, pierreux : c'est la cirrhose (Bedossa, 1992). Le foie atteint de cirrhose perd progressivement ses capacités de synthèse de substances indispensables telles que les protéines et les facteurs de la coagulation sanguine. Il perd aussi sa capacité à éliminer les éléments toxiques pour l'organisme (dont l'alcool). La cirrhose du foie se développe petit à petit, de façon insidieuse. Au début, il arrive souvent que le patient ne se plaigne d'aucun trouble particulier. À un stade avancé, la cirrhose peut entraîner une jaunisse, des œdèmes des membres inférieurs et des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma profond. La cirrhose du foie est irréversible (Walsh et Alexander., 2000). Si la cirrhose a atteint un stade avancé et qu'elle est accompagnée d'une insuffisance hépatique (le foie ne fonctionne plus), le patient peut avoir besoin d'une greffe du foie (Groebli *et al.*, 2011).

8.4. Cancer du foie

Le cancer du foie consiste en un développement anormal de cellules cancéreuses au niveau du foie, qui forment une excroissance appelée tumeur hépatique. Elle est souvent maligne, soit nocive pour l'organisme, et se développe au détriment de la bonne structure du foie. Le cancer du foie s'accompagne des mêmes symptômes que la cirrhose, et peut s'avérer mortelle (Balbo et Brooks, 2015). Au cours de la maladie alcoolique du foie, la pathologie hépatique évolue selon plusieurs stades, caractérisant une atteinte hépatique croissante : la stéatose, la stéatohépatite, la fibrose et le stade final, la cirrhose, avec ou sans hépatocarcinome (**Figure 13**).

9. Évaluation de la sévérité de l'hépatite alcoolique

Le développement de l'indice de Maddrey a constitué un progrès majeur dans la prise en charge thérapeutique des malades atteints d'hépatite alcoolique car cet indice (indice de Maddrey ≥ 32), conçu au moyen de variables biologiques, identifie les formes sévères associées à un risque élevé de décès à court terme. L'indice de Maddrey est calculé en utilisant le taux de bilirubine et le temps de Quick. En l'absence de traitement par corticoïdes ou pentoxifylline, 40-50 % des malades atteints d'hépatite alcoolique sévère avec un score de Maddrey ≥ 32 décèdent dans les deux mois suivant l'hospitalisation (Mathurin *et al.*, 2012).

L'hépatite alcoolique isolée c'est-à-dire sans cirrhose est rare. Elle s'observe chez environ 1 à 3 % des personnes consommant de l'alcool de façon excessive. Généralement l'hépatite alcoolique est associée à une cirrhose du foie. Quand l'hépatite alcoolique ne s'accompagne pas d'une cirrhose du foie elle est quelquefois asymptomatique. Les symptômes associés à l'hépatite alcoolique sont anorexie, amaigrissement, douleurs de l'hypochondre, Asthénie et présence de vomissements contenant du sang. D'un point de vue biologique, on retient comme paramètres évocateurs de l'hépatite alcoolique sévère une cytolyse modérée, ne dépassant que très rarement 300 UI/L, et prédominant sur les glutamate-oxaloacetate-transaminase. La bilirubine totale est élevée, avec une prédominance fréquente sur la bilirubine conjuguée. Le taux de prothrombine est altéré de manière proportionnelle à l'insuffisance hépatique. L'hyperleucocytose avec une prédominance de polynucléaires neutrophiles (Louvet *et al.*, 2012 ; Mathurin *et al.*, 2012).

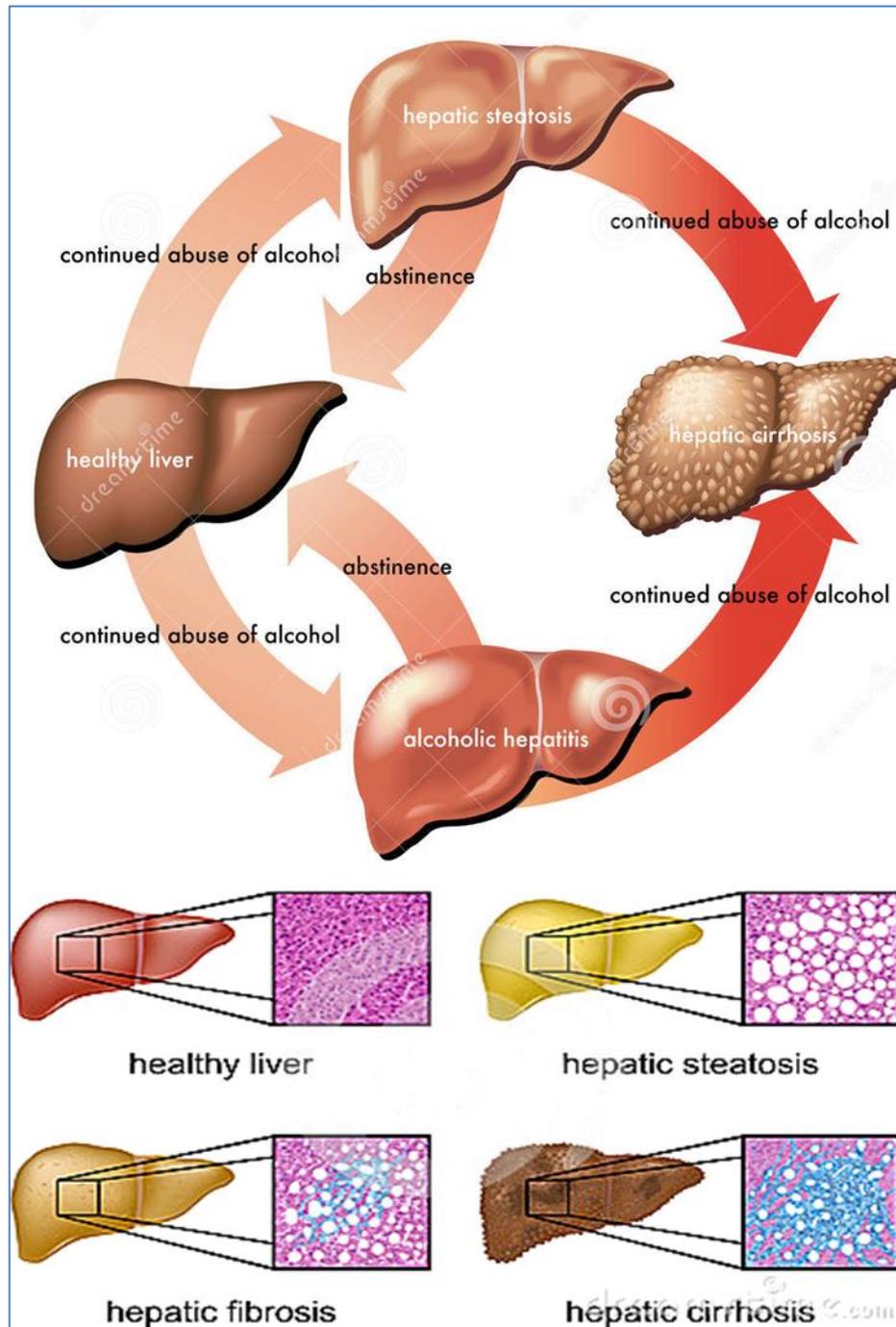


Figure 13: Evolution de la maladie alcoolique du foie et les différents aspects histologiques (Dreamstime, 2016)

Chapitre III

Systemes de protection et traitements

1. Systèmes de protection

Les cellules possèdent un ensemble de substrats et de systèmes enzymatiques qui participent à la défense antioxydante et empêchent les radicaux libres prooxydants d'altérer les constituants cellulaires. Une nouvelle vieille définition tente de définir un antioxydant comme « toute substance qui, une fois présentée à une concentration faible en comparaison avec celle d'un substrat oxydé, considérablement retarde ou empêche l'oxydation du substrat ». Au fil des ans, cette définition est venue être reconnue comme "clairement imparfaite", alors, un nouveau concept beaucoup plus général a défini un antioxydant comme "une substance qui retarde, empêche ou élimine les dommages oxydatifs à une molécule cible" (Medina-Navarro *et al.*, 2010). Les antioxydants peuvent empêcher ou retarder les processus d'oxydation causés par les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Sahnoun *et al.*, 1997). Le stress oxydatif subit lors d'une atteinte hépatique peut entraîner la mort cellulaire par nécrose ou apoptose. La présence de molécules antioxydantes comme le glutathion permet de réduire l'importance de l'effet des espèces réactives oxygénées (Yuan *et al.*, 2009). Les antioxydants peuvent être classés en deux groupes principaux: les antioxydants enzymatique et non enzymatique.

1.1. Antioxydants non enzymatiques

1.1.1. Glutathion (GSH)

Le GSH est un antioxydant multifactoriel intracellulaire et il est considéré comme le majeur thiol disulfure représentant la solution tampon du redox de la cellule. Le GSH est synthétisé à partir de la glutamate, la cysteine, et la glycine. Le foie est la principale source de la synthèse du glutathion, il est également abondant dans le cytosol, les noyaux et les mitochondries. Il est le principal antioxydant soluble dans ces compartiments cellulaires. Le groupement actif de glutathion est le sulfhydryle (-SH) de la cystéine et qui peut aisément accommoder la perte de l'électron unique (Rahman, 2007). Le glutathion disulfure ou oxydé (GSSG) est formé par l'oxydation de GSH, il est accumulé à l'intérieur de la cellule et le rapport de GSH/GSSG représente un bon indice du stress oxydant d'un organisme (Nguyen-Khac *et al.*, 2011).

Les rôles principaux de protection de glutathion contre le stress oxydant sont : il peut agir comme cofacteur de plusieurs enzymes de détoxification ; il participe dans le transport des acides aminés à travers la membrane plasmique ; il piège les radicaux hydroxyles et l'oxygène singulet directement, et régénère les vitamines (C et E) à leurs formes actives (Rahman, 2007). La glutathion peroxydase catalyse l'oxydation du glutathion dans laquelle deux molécules de glutathion sont reliées par leurs groupements sulfhydriles en formant un pont disulfure. Ce dernier est ensuite réduit par la glutathion réductase avec l'utilisation de NADPH+H (Sahnoun *et al.*,1998). Le glutathion réduit peut ainsi avoir un effet hépatoprotecteur. L'utilisation d'agents hépatoprotecteurs pourrait permettre d'améliorer le pronostic de patients souffrant d'atteinte hépatique aigüe alcoolique. L'administration de N-acétylcystéine, un précurseur du glutathion, stimule la production de glutathion et augmente ainsi les réserves de cet agent détoxifiant (Nguyen-Khac *et al.*,2011).

1.1.2. Vitamine E

La vitamine E ou α -tocophérol est le principal antioxydant de la famille des tocophérols. Sa structure moléculaire comporte une extrémité hydrophile, correspondant au noyau chromanol et une extrémité hydrophobe. L' α -tocophérol est le principal antioxydant contenu dans les LDL. Chaque particule LDL contient en moyenne de 6 à 12 molécules d' α -tocophérol. L' α -tocophérol est incorporé dans les particules de LDLs au cours de leur métabolisme, grâce à une protéine appelée (α -tocophérol transfer protein) (lopez *et al.*,2005).Une supplémentation en vitamine E prévient l'élévation de la lipoperoxydation consécutive à l'alcoolisation chez l'animal (Kaur *et al.*, 2010)

1.1.3. Vitamine C

Il s'agit d'un important et puissant antioxydant hydrosoluble qui ainsi fonctionne dans les milieux aqueux de l'organisme. Une vaste gamme d'ERO (hydroxyles, radicaux peroxydes, anions superoxydes, acides hypochloreux), les espèces réactives du nitrogène (peroxynitrite) et les radicaux dérivés des antioxydants (radicaux α -tocophéroxyl et l'urate) sont éliminés par l'acide ascorbique (Delattre *et al.*, 2005). Ses principaux antioxydants partenaires sont la

vitamine E et les caroténoïdes. La vitamine C peut également contribuer avec les enzymes antioxydants (Rahman, 2007).

1.1.4. Caroténoïdes

Ce sont également des molécules liposolubles produites par les organismes photo autotrophes et qui doivent être acquis par l'alimentation chez les animaux. Leur potentiel antioxydant pour lutter contre la peroxydation lipidique a été démontré très tôt et ils sont capables de réagir avec les radicaux libres de trois manières : par le transfert d'électron, d'hydrogène ou la liaison avec le radical. Ils sont également capables de régénérer la vitamine E et sont eux-mêmes régénérés par la vitamine C (Medina-Navarro *et al.*, 2010). Les caroténoïdes protègent les hépatocytes des dommages induits par l'alcool chez le rats (Peng *et al.*, 2013).

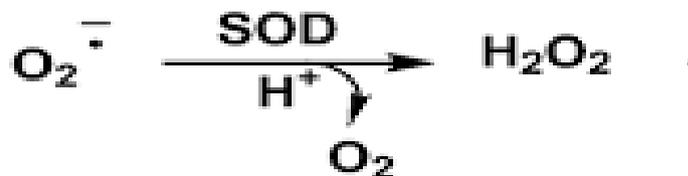
1.1.5. Polyphénols

Ils sont un groupe de molécules chimiques produites par des plantes, caractérisées par la présence d'unités phénoliques dans leur structure moléculaire. Les polyphénols comprennent une multitude de structures chimiques, à partir de molécules simples comme les acides phénoliques, aux composés hautement polymérisés, tels que les tannins condensés. L'activité antioxydant des composés phénoliques est principalement attribuable à leurs propriétés redox, qui leur permettent d'agir comme agents réducteurs, des donneurs d'hydrogène et extincteurs de l'oxygène singlet (Silva *et al.*, 2015). En outre, ils peuvent également posséder des propriétés de chélation métallique. La famille la plus abondante de polyphénols présents dans l'alimentation humaine, est les flavonoïdes. Les flavonoïdes sont constitués de deux noyaux aromatiques, le phénol et la pyridine, reliés par trois atomes de carbone qui proviennent souvent d'un hétérocycle oxygéné (Manach *et al.*, 2004). Les polyphénols ont montré un rôle dans la protection de l'intoxication alcoolique (Silva *et al.*, 2015).

1.2. Antioxydants enzymatiques

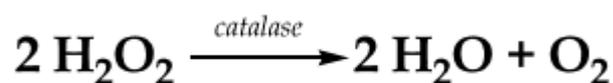
1.2.1. Superoxyde dismutase

La superoxyde dismutase (SOD) est l'un des antioxydants enzymatiques intracellulaires les plus efficaces, elle est répandue dans la nature dans les organismes eucaryotes et procaryotes. Ces enzymes sont localisées dans le cytosol et mitochondries (Cu et Zn-SOD et Mn-SOD respectivement) (Rahman., 2007). Ces types diffèrent par la nature du métal du site actif, la composition en acides aminés, les cofacteurs et d'autres caractéristiques. Chez l'homme, les plus hauts niveaux de la superoxyde dismutase se trouvent dans le foie, la glande surrénale, les reins et la rate (Favier, 2003). La SOD catalyse de la dismutation du superoxyde ($O_2^{\circ -}$) en dioxygène et peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) selon la réaction suivante :



1.2.2. Catalase

La catalase (CAT) est une enzyme héminique à cofacteur fer, localisée dans les peroxysomes, en particulier dans les hépatocytes et les érythrocytes (Sahnoun *et al.*, 1997). La réaction catalysée par cette enzyme est une dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire (Delattre *et al.*, 2005) :



Elle n'élimine pas la totalité du peroxyde d'hydrogène, mais son rôle est très important, surtout en présence d'ions ferreux, en permettant d'éliminer l'excès de peroxyde d'hydrogène afin que la réaction de Fenton ne puisse pas s'amplifier (Favier, 2003). Son affinité pour le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) reste cependant inférieure à celle de la glutathion peroxydase (Sahnoun *et al.*, 1997).

1.2.3. Glutathion peroxydase (GPx)

La glutathion peroxydase (GPx) est une enzyme dépendante du sélénium. Elle contient un seul résidu séléno-cystéine dans chacune de ces quatre sous-unités identiques, ce qui est essentiel pour l'activité enzymatique. Il existe plusieurs isoenzymes de la GPx trouvées chez les mammifères. Bien que leur expression soit ubiquitaire, les niveaux de chaque isoforme varient selon le type de tissu (Akbas *et al.*, 2005). La GPx utilise le glutathion comme un donneur de proton (H), et le GSH sera oxydé en glutathion oxydé (GSSG). La régénération du GSH est catalysée par la glutathion réductase (GR). La GPx catalyse la réduction d'une variété d'hydroperoxydes organiques (ROOH) ou inorganique (H₂O₂), en utilisant le glutathion (Sahnoun *et al.*, 1997) :



1.2.4. Glutathion réductase

La glutathion réductase (GR) est une oxydoréductase. Cette enzyme permet de réduire le disulfure de glutathion en glutathion à l'aide de NADPH provenant notamment de la voie des pentoses phosphates (Favier, 2003). La détoxification des radicaux libres oxygénés par les enzymes antioxydants est illustrés dans la **Figure 14**.

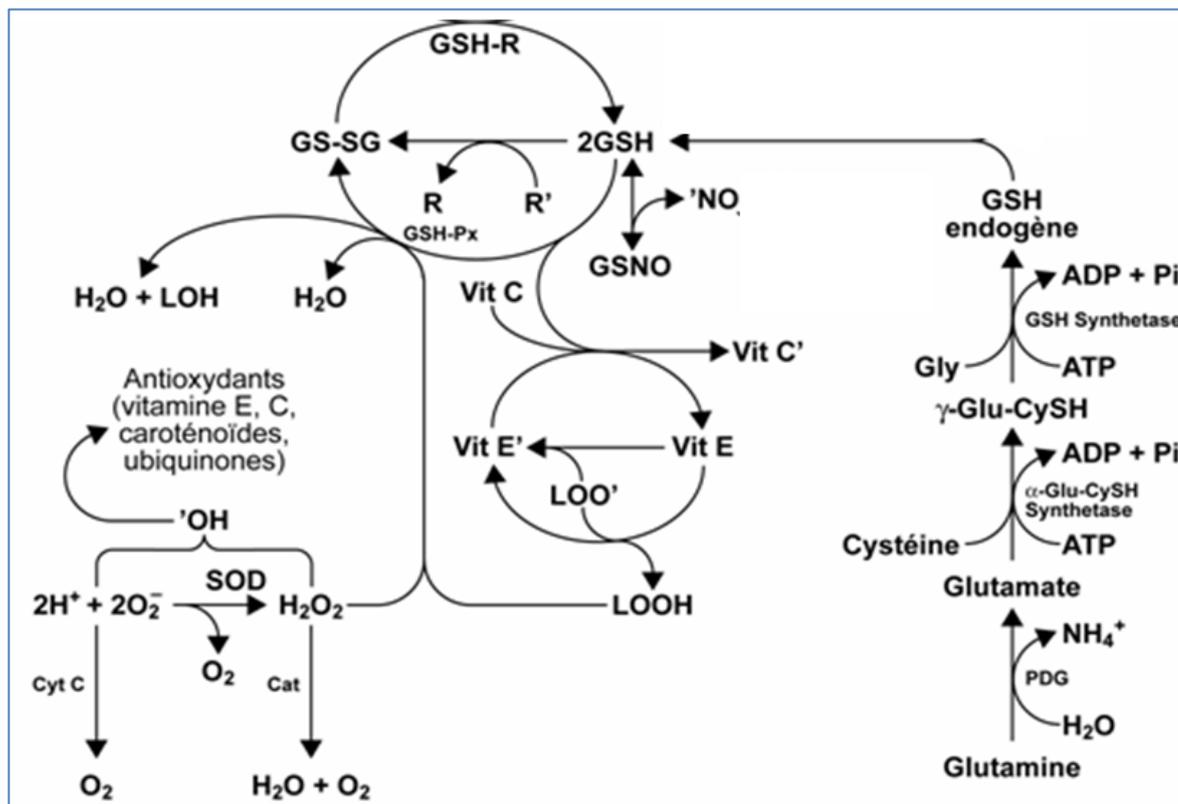


Figure 14 : Détoxification des radicaux libres oxygénés par le systèmeantioxydants (Sahnoun et al.,1997).

2. Traitements

L'hépatite alcoolique aiguë est une maladie fréquente dont la mortalité à 1 an, toutes formes confondues, est d'environ 20 %. L'abstinence, bien que toujours recommandée, n'est pas suffisante chez certains patients pour améliorer leur survie et permettre leur guérison. C'est particulièrement le cas des patients présentant une hépatite alcoolique aiguë grave. Plusieurs molécules ont été expérimentées comme traitement de l'hépatite et de la cirrhose alcooliques (Larrey, 2001). Le mode d'action de traitements est centré sur les principaux processus physiopathologiques de l'hépatite alcoolique, en particulier l'hypercatabolisme, l'inflammation, les anomalies des cytokines, le stress oxydatif (Larrey, 2001; Spahr *et al.*, 2000).

La corticothérapie est le traitement le plus efficace chez les patients ayant une hépatite alcoolique aiguë grave. Cependant, ses résultats ne sont pas homogènes et la réalité de son efficacité clinique demeure controversée. Même si les corticostéroïdes sont bénéfiques en cas d'hépatite alcoolique aiguë grave, ils ne peuvent pas être utilisés chez tous les patients. D'autres recherches s'orientent vers des molécules diminuant les lésions histologiques inflammatoires d'hépatite chronique ou de cirrhose alcooliques, en particulier les agents antioxydants ou les anti-tumour necrosis factor alpha. La transplantation hépatique est parfois le seul traitement des hépatites alcooliques aiguës sévères (Traissac *et al.*, 2003).

Une étude randomisée chez 174 patients ayant une hépatite alcoolique sévère a comparé la survie de 89 malades traités par corticoïdes en monothérapie à 85 malades traités par l'association corticoïdes et N-acétylcystéine. Les malades traités par l'association corticoïdes et N-acétylcystéine avaient une meilleure survie à 1 mois que chez ceux traités par corticoïdes en monothérapie. Une amélioration précoce de la fonction hépatique était plus fréquemment observée chez les malades traités par l'association qui, par ailleurs, développaient moins d'infections (Nguyen-Khac *et al.*, 2011).

Conclusion

Il ressort de notre recherche bibliographique que le foie joue un rôle essentiel dans la transformation de l'alcool. Il est aussi une cible potentielle pour un effet toxique. L'alcool est un produit dont les effets varient en fonction de la quantité absorbée et de son mode de consommation. Les opérations d'oxydation de l'alcool s'accompagnent d'une augmentation importante de la production de radicaux libres et d'acétaldéhyde. L'existence d'un stress oxydant au niveau hépatique, traduite notamment par une exacerbation de la lipoperoxydation, est couramment décelée dans diverses conditions d'alcoolisation expérimentale ou humaine. L'atteinte hépatique débute par une stéatose (accumulation de triglycérides dans les hépatocytes) qui peut évoluer vers un état inflammatoire (hépatite alcoolique) lors d'une consommation chronique d'alcool. La maladie peut ensuite évoluer vers la cirrhose, maladie chronique dont les conséquences peuvent être mortelles. La plupart des études montrent une association entre stigmates biologiques du stress oxydant et intensité des atteintes hépatiques secondaires à l'alcoolisation; il est donc probable que le stress oxydant représente un facteur pathogénique essentiel dans les hépatopathies alcooliques. Ceci suggère que des supplémentations en antioxydants pourraient présenter un intérêt dans la réduction du stress oxydant et la limitation de l'évolution ces atteintes hépatiques.

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

- ✓ Le contrôle de la vente d'alcool.
- ✓ La prise en charge psychologique et médicale des consommateurs d'alcool (soit l'alcoolisme occasionnelle ou chronique) et faire un sondage.
- ✓ La prise des suppléments alimentaires riche en antioxydants naturelles pourrait améliorer le statut antioxydant du foie et par conséquences empêche la progression de la pathologie liée à l'alcool.

Maladies alcooliques du foie

Résumé

La maladie alcoolique du foie est des dommages au foie et sa fonction en raison de l'abus d'alcool. L'alcool (plus précisément de l'éthanol) est presque entièrement absorbé par le tube digestif. Une très faible partie (moins de 10%) est éliminée directement par le rein (dans les urines) et les poumons (dans l'air expiré); la plus grande partie est conduite au foie, où la molécule est oxydée. L'hépatocyte contient les principales voies métaboliques de l'éthanol. L'éthanol y est transformé en acétaldéhyde, un métabolite hautement toxique. L'acétaldéhyde se fixe ensuite aux protéines, aux lipides et à l'ADN, et forme ainsi des produits qui vont altérer le fonctionnement des cellules. L'acétaldéhyde peut ainsi affecter les fonctions de nombreux tissus mais ses effets sont plus marqués au niveau hépatique. L'atteinte hépatique débute par une stéatose (accumulation de triglycérides dans les hépatocytes) qui peut évoluer vers un état inflammatoire (hépatite alcoolique) lors d'une consommation chronique d'alcool. La maladie peut ensuite évoluer vers la fibrose, la cirrhose et jusqu'à l'hépatocarcinome.

La plupart des études montrent une association entre stigmates biologiques du stress oxydant et 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 supplémentations en antioxydants pourraient présenter un intérêt dans la réduction du stress oxydant et la limitation de l'évolution des hépatopathies alcooliques

Mots clés: Foie, alcool, mécanismes de la toxicité, pathologie, antioxydants.

Alcoholic liver diseases

Abstract

Alcoholic liver disease is damage to the liver and its function due to alcohol abuse. Ethanol (specifically ethanol) is almost completely absorbed from the gastrointestinal tract. A very small proportion (less than 10%) is removed by the kidneys (in urine) and the lungs (in the exhaled air); the greater part is carried to the liver, where the molecule is oxidized. The hepatocyte contains the main metabolic pathways of ethanol. The ethanol is turned into acetaldehyde, a highly toxic metabolite. Acetaldehyde then binds to proteins, lipids and DNA, and thus forms products that will alter cell function. Acetaldehyde can thus affect the functions of many tissues, but its effects are more pronounced in the liver. Liver disease begins with steatosis (accumulation of triglycerides in hepatocytes) that can progress to an inflammatory state (alcoholic hepatitis) during chronic alcohol consumption. The disease can then progress to fibrosis, cirrhosis and up to hepatocellular carcinoma.

Most studies show an association between biological stigmata of oxidative stress and intensity of secondary liver damage in alcohol; therefore it is likely that the oxidative stress is a key pathogenic factor in the alcohol related diseases. This suggests that supplementation with antioxidants may be relevant in reducing oxidative stress and limiting the evolution of alcoholic liver disease.

Key word: Liver, alcohol, toxicity mechanisms, pathology, antioxidants.

أمراض الكبد الكحولية

ملخص

مرض الكبد الكحولي هو إحداث ضرر للكبد ووظيفته بسبب تعاطي الكحول. تقريبا يمتص الكحول (الإيثانول على وجه التحديد) بشكل كامل على مستوى القناة الهضمية. تتم إزالة جزء صغير جدا (أقل من 10٪) عن طريق الكلى (في البول) والرتتين (في هواء الزفير). الجزء الأكبر منه يتم توجيهه للكبد، أين يتم أكسدة هذه الجزيئة. الخلايا الكبدية تحتوي على المسارات الأساسية لأيض الإيثانول. يتم تحويل الإيثانول إلى الأسيتالديهيد، وهو مستقلب شديد السمية. ثم يتم إرتباطه لاحقا بالبروتينات والدهون والحمض النووي، ويكون بذلك نواتج تعمل على إصابة الوظيفة الخلوية. وعليه يمكن للأسيتالديهيد إصابة الوظائف الحيوية للعديد من الأنسجة، ولكن تأثيره أكثر وضوحا في الكبد. تبدأ الإصابة الكبدية بالتشمع (تراكم الدهون الثلاثية في خلايا الكبد) التي يمكن أن تتطور نحو حالة إتهاب (إتهاب الكبد الكحولي) وهذا خلال التعاطي المزمن للكحول. يمكن للمرض أن يتطور نحو التليف التشمع الكبدي إلى أن يصل إلى سرطان الكبد.

وتشير معظم الدراسات إلى وجود إرتباط بين الآثار البيولوجية للإجهاد التأكسدي و شدة الإصابات الكبدية الناجمة عن تعاطي الكحول. وعليه من المحتمل أن يكون الإجهاد التأكسدي عامل أساسي في الأمراض المتعلقة بتعاطي الكحول. وهذا يدل على أن التزود بمضادات الأكسدة يمكن أن يكون له فائدة في التقليل من الإجهاد التأكسدي والحد من تطور الأمراض الكبدية الكحولية.

الكلمات المفتاحية: الكبد، الكحول، آليات السمية، علم الأمراض، ومضادات الأكسدة.

Références bibliographiques

- Ader JL , Carré F , Tuan Dinh-Xuan A , Duclos M, Kubis N , Mercier J, Mion F , Préfaut C, Roman S.** Physiologie général. Masson, Paris. 2003. Pp : 277.
- Agarwal DP.** Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes.*Pathol Biol.*2001;49(9):703-9
- Akbas SH, Yegin A, Ozben T.** Effect of pentylenetetrazol-induced epileptic seizure on the antioxidant enzyme activities.*Clin Biochem.* 2005; 38(11): 1009-1014.
- Apfelbaum M, Romon M.** Ethanol et boissons alcoolisées. Diététique et nutrition. Elsevier-Masson, Paris. 2009. Pp: 248-266.
- Balbo S, Brooks PJ.** Implications of acetaldehyde-derived DNA adducts for understanding alcohol-related carcinogenesis. *AdvExp Med Biol.* 2015; 815:71-88.
- Barbier D.** Alcool et alcoolisme: définitions, rappel historique. *Soins.* 1997;617:6-8.
- Batt AM, Livertoux MH, Ferrari L.** Les biotransformations des médicaments et des toxiques. *In* : Vanbourdolle M. Toxicologie, sciences, mathématiques, physiques et chimiques.Paris :WoltersKhumer SA. 2007 : 25-53.
- BedossaP.** Foie et médicaments. *Thérapie.*1996: 34-40.
- Bedossa P, Callard P.**Alcoholicliverdisease. *Ann Pathol.* 1995;(15):324-331.
- BedossaP.** Aspects morphologiques du foie normal et pathologique. *Path Biol.*1992.47(9):879-885.
- Benhamou JP.** Hépatologie clinique. Médecine Sciences, Paris. 1993. Pp : 259-298.
- Borg J, ReeberA .** Biochimie métabolique. Ellipses, Paris. 2008 , Pp150-156.
- BrabanM.**La maladie hépatique alcoolique. *Le Médecin du Québec.*2002 ; 37(10):41
- Cano Noel, Didier Barnoud , Stéphane Schneider, Marie-PaulVasson , Michel Hasselamann , Xavier Leverage.** Traité de nutrition Artificielle de l'adulte ; Springer-Verlage, Paris. 2007. Pp : 314.
- CDU-HGE.** Les fondamentaux de la pathologie digestive. Elsevier Masson, Paris. 2015 .Pp :1-39.
- Ceni E, Mello T, Galli A.** Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism. *World J Gastr.*2014; 20(47):17756-72.
- Ciaccio O and Castaing D.** Le Foie et les Voies biliaires : Anatomie. Centre Hépato-Biliaire, France.2015.<http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html>.

Colnort-Bodet S. Légendes ou histoire de la thérapeutique alcoolique. *Revue d'histoire de la pharmacie*. 1965,187:452-460.

Corsini A, Bortolini M. Drug-induced liver injury: the role of drug metabolism and transport. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(5):463-74.

Dadoune J P, Hadjiisky P, Siffroi JP, EricVendrely. Histologie. Flammarion , Paris. 2000; Pp: 286-287.

Delattre J, Beauex JL, Bonnefont Rousselot D. Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier, Paris.2005.Pp:549-553.

Delzenne NM, Verbeeck RK. Interactions of food and drug metabolism. *J Pharm Belg*. 2001;56(2):33-7.

Dreamstime. Damage of alcohol abuse on liver .2016 (<http://www.dreamstime.com/royalty-free-stock-photography-liver-alcohol-image23090587> mise à jour 20 Mai2016).

Favier A. Le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actu chim*.2003:108-115.

Fouquet P, De Borde M. Histoire de l'alcool. Presse universitaire de France.1990. n°2521.

Gache P. Alcool, alcoolisation excessive et alcoolisme. Nutrition clinique pratique. . Masson, Paris ; 2011.Pp 205-212.

Gebhardt R. Metabolic zonation of the liver: regulation and implications for the liver function .*Pharmacol Ther*.1992; 53:275-354 .

Germain G, FavelierS , Cercueil JP. La segmentation hépatique. *Journal de radiologie diagnostique*. 2013 : 134-138.

González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, Martín-González MC1, Fernández-Rodríguez CM1, Quintero-Platt G. Alcoholism. *World J Gast*. 2014;20(40):14660-14671.

Goullé JP, Guerbet M. Pharmacokinetics, metabolism, and analytical methods of ethanol.*Ann Pharm* .2015;73(5):313-22.

Groebli F, Garin N, Spahr L. Prise en charge de la stéato-hépatite alcoolique aiguë .*Rev Med Suisse*. 2011; 2030-2036.

Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Arch BiochemBiophys*. 1986;246(2):501-14.

Jones AW, Jonsson KA. Between subject and within subject variations in the pharmacokinetics of ethanol.*Br J Clin Pharmacol*.1994; 37: 443-427.

- Jones AW.** Aspects of *in vivo* pharmacokinetics of ethanol. *Alcohol ClinExp Res.* 2000,**24** : 400-402.
- Jones AW.** Pharmacokinetics of Ethanol - Issues of Forensic Importance. *Forensic Sci Rev.* 2011 ; 23(2):125-136.
- Kang TS, Woo SW, Park HJ, Lee Y, Roh J.** Comparison of genetic polymorphisms of CYP2E1, ADH2, and ALDH2 genes involved in alcohol metabolism in Koreans and four other ethnic groups. *J Clin Pharm Ther.* 2009; 34(2):225-230.
- Kaur J, Shalini S, Bansal MP.** Influence of vitamin E on alcohol-induced changes in antioxidant defenses in mice liver. *ToxicolMech Methods.*2010; 20:82-89.
- Lands W.**A review of alcohol clearance in humans. *Alcohol.*1998, 15: 147-160.
- Larrey D .** Pathologies hépatiques mitochondriales. *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 2001;25: 117-122.
- Larse W.** Embryologie humaine. De Boeck, Paris.2011. Pp: 244-245.
- LeszkowiczA , Benhamou S, Demonais F , Dupret JM, Haguenoer JM, Auzeville-Tolosane I.**Susceptibilités génétiques et expositions professionnelle. INSERM , Paris.2001. Pp:2-6.
- Lieber CS.** Role of oxidative stress and antioxidant therapy in alcoholic and nonalcoholic liver diseases. *AdvPharmacol.* 1997;38:601-628.
- Lopez GV, Batthyany C, Blanco F, Botti H, Trostchansky A, Migliaro E, Radi R, Gonzalez M, Cerecetto H, Rubbo H.** Design ,synthesis and biological characterization of potential antiatherogenic nitric oxide releasing tocopherol analogs. *Bioorg Med Chem.*2005;(13):5787–5796.
- Louvet A, Mathurin P.** Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nat Rev Gastro Hepat.*2015; 12:231–242.
- Malik R , Selden C , Hodgson H.** The role of non-parenchymal cells in liver growth. *Semin Cell Develop Biol.*2002; 13:425-431.
- Manach C, Scalber A, Morand C, Rémésy C, Jime´nez L.** Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J ClinNutr .*2004; 79:727–747.
- Marieb N.** Biologie humaine (8^{ème} édition). Pearson Education, Paris.2008. Pp : 495-513.
- Mathurin P, Louvet A, Dharancy S.** Prise en charge de l'hépatite alcoolique sévère. *Post'U.*2012. Pp:185-190.
- Medina-Navarro R, Durán-Reyes G, Díaz-Flores M, Vilar-Rojas C.** Protein antioxidant response to the stress and the relationship between molecular structure and antioxidant function. *PLoS ONE.* 2010; 5(1): e8971.

Mello T, Ceni E, Surrenti C, Galli A. Alcohol induced hepatic fibrosis: role of acetaldehyde. *Mol Aspects Med.* 2008;29(1-2):17-21.

Mello T, Ceni E, Surrenti C, Galli A. Alcohol induced hepatic fibrosis: role of acetaldehyde. *Mol Aspects Med.* 2008;29(1-2):17-21.

Merck. Ethanol.2016(<http://www.merckmillipore.com> mise à jour 3Mai2016).

Nataf S. Histologie. 2016 (<http://histoblog.viabloga.com/texts/le-foie-et-les-voies-biliaires> mise à jour 26 Avril2016).

Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, Tramier B, Dewaele F, Ghrib S, Rudler M, Carbonell N, Tossou H, Bental A, Bernard-Chabert B, Dupas JL. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2011; 365:1781-17819.

Nordmann R. Le métabolisme de l'alcool et ses variations au cours de l'alcoolisme aigu et de l'alcoolisme chronique. *EncyclMedChir.* 1983; 1 0384(A10-9): 1-8.

OMS. Deuxième rapport / Comité Organisation Mondiale de la Santé d'experts des problèmes liés à la consommation d'alcool. 2006 (OMS Série de rapports techniques ; N°. 944).

Peng HC, Chen YL, Yang SY, Ho PY, Yang SS, Hu JT, Yang SC. The antiapoptotic effects of different doses of β -carotene in chronic ethanol-fed rats. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2013;2(3):132-141.

Preedy VR, Peters TJ, Why H. Metabolic consequences of alcohol dependency. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 1997; 16:235-256.

Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Interv Aging.* 2007; 2(2): 219–236.

Sahnoun Z, Jamoussi K, Zeghal KM. Free radicals and antioxidants: physiology, human pathology and therapeutic aspects (II). *Therapie.* 1998; 53(4):315-339.

Sahnoun Z, Jamoussi K, Zeghal KM. Free radicals and antioxidants: human physiology, pathology and therapeutic aspects(I). *Therapie.* 1997; 52(4):251-270.

Sarasa-Renedo A, Sordo L, Molist G, Hoyos J, Guitart AM, Barrio G. Health and social harm related alcohol. *Rev Esp Salud Publica.* 2014;88(4):469-491.

Sha L, Hor-Yue T, Ning W, Zhang-Jin Z, Lixing L, Chi-Woon W and Yibin F. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *Int J Mol Sci.* 2015, 16(11): 26087-26124.

Silva P, Fernandes E, Carvalho F. Dual effect of red wine on liver redox status: a concise and mechanistic review. *Arch Toxicol.* 2015; 89(10):1681-1693.

Spahr LB, Burckhardt B, Hadengue A. La maladie alcoolique du foie. *Rev Med Suisse.* 2000. N° 2286.

Thurman RG, Handler JA. New perspectives in catalase-dependent ethanol metabolism.*Drug MetabRev.* 1989; 20(2-4):679-88.

Traissac L; Nahon S; Lahmek P. Nouveaux traitements de l'hépatite alcoolique aiguë. 2003; 7-036-A-12.

Vogel P. Chimie organique. Méthodes et modèles. De Boeck, Paris.2010 .Pp65-67.

Walsh K and Alexender G. Alcoholic liver disease.*Postgra Med J.* 2000:76-79.

Wikipedia. Alcool. 2016(<https://fr.wikipedia.org/wiki/Alcool> (mise à jour le 16 Mars 2016).

Wolfgang K. Atlas de poche en histologie(5^{ème} Edition).Lavoisier, Paris.2016. Pp: 318-350.

Yuan L, Kaplowitz N. Glutathione in liver diseases and hepatotoxicity.*Mol Aspects Med.*2009;30:29-241.

Serbah nihad

Medjmedj malak

Boukhechem ahlem

Soutenue le : 05/06/2016

Thème : Maladies alcooliques du foie

Résumé

La maladie alcoolique du foie est des dommages au foie et sa fonction en raison de l'abus d'alcool. L'alcool (plus précisément de l'éthanol) est presque entièrement absorbé par le tube digestif. Une très faible partie (moins de 10%) est éliminée directement par le rein (dans les urines) et les poumons (dans l'air expiré); la plus grande partie est conduite au foie, où la molécule est oxydée. L'hépatocyte contient les principales voies métaboliques de l'éthanol. L'éthanol y est transformé en acétaldéhyde, un métabolite hautement toxique. L'acétaldéhyde se fixe ensuite aux protéines, aux lipides et à l'ADN, et forme ainsi des produits qui vont altérer le fonctionnement des cellules. L'acétaldéhyde peut ainsi affecter les fonctions de nombreux tissus mais ses effets sont plus marqués au niveau hépatique. L'atteinte hépatique débute par une stéatose (accumulation de triglycérides dans les hépatocytes) qui peut évoluer vers un état inflammatoire (hépatite alcoolique) lors d'une consommation chronique d'alcool. La maladie peut ensuite évoluer vers la fibrose, la cirrhose et jusqu'à l'hépatocarcinome.

La plupart des études montrent une association entre stigmates biologiques du stress oxydant et 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 supplémentations en antioxydants pourraient présenter un intérêt dans la réduction du stress oxydant et la limitation de l'évolution des hépatopathies alcooliques.

Mots clés: Foie, alcool, mécanismes de la toxicité, pathologie, antioxydants.

Président du jury : MENAD Ahmed Nom et prénom (Prof- UFM Constantine).

Rapporteur : BAALI Nacera (MAA- UFM Constantine).

Examineurs : BELMAHI M M (Prof- CHU Constantine).

AMRANI Amel (MCA- UFM Constantine).