



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***

Intitulé :

---

**Le statut oxydant et la lésion nécrotique hépatocytaire induite  
Par le paracétamol**

---

Présenté et soutenu par : **DOUS FAIROUZ**

Le : **01 /07/2017**

**DERBAL CHOUAIB**

**GUERROUDJ ROUMAÏSSA**

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury : Mme ZAAMA DJ.** (Prof- UFM Constantine).

**Rapporteur : Mr BOULKANDOUL R.** (MA- UFM Constantine).

**Examineurs : Mme AMRANI A.** (MA- UFM Constantine).

**Mme TOUR H.** (MA- UFM Constantine).

*Année universitaire  
2016- 2017*

## *Remerciements*

En premier lieu, nous tenons à remercier notre DIEU, notre créateur pour nous avoir donné la force pour accomplir ce travail.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à tous les professeurs qui nous ont aidés tout au long de notre cursus

universitaire en particulier notre encadreur : *Mr*

***BOULKANDOUL RAMZI*** pour ses conseils et l'aide qu'il nous a apportés.

Nous remercions vivement les membres de jury qui nous ont fait

l'honneur de juger ce travail, notamment :

*Mme ZAAMA DJAMILA* (Président de jury)

*Mme AMRANI AMAL* (Examineur).

*Mme TOUR HANIFA* (Examineur)

Nos derniers remerciements, vont à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour l'aboutissement de ce travail.

## *Dédicace*

*Je dédie ce travail à:*

*A celles qui a inséré le gout de la vie et  
le sens de la Responsabilité .....merci*

*MERE*

*A celui qui a été toujours la source  
d'inscription et de courage .....merci*

*PERE*

*A mes frères*

*A ma grande mère*

*A mes tantes et mes tantons, à mes  
oncles*

*A mes cousins et cousines Et a tout ma  
famille*

*A Mr **R. BOULKANDOU** pour son  
aide*

*A toutes mes amis de près ou de loin  
A la promotion Master II*

*Derbal Chouaib*

# *Dédicace*

Je dédie ce travail a :

**A mes chers parents :**

Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur,

Ma chère mère **HABOUBA**

A l'homme de ma vie, mon soutien moral, mon source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir,

Mon cher père **RACHID**

A celui que j'aime beaucoup, *qui a su m'épauler, me pousser dans mes choix, et qui m'encourage toujours à aller plus loin. Ta patience m'a toujours égayé même dans les moments les plus durs.*

A mon cher mari **FARES,**

Mes chères sœurs,

AMINA, ASSIA et IBTISSEM pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

Mes chers frères,

SABER, HAMZA, SAID et AYMEN pour leur aide, conseils, appui et leur encouragement.

Mes proches,

Notamment, ma belle famille **DOUS**, mes belles amies : **FATIMA, ROUMAÏSSA, BESMA, MOUNTAHA** et **KANZA** pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

**Merci d'être toujours là pour moi.**

***FAIROUZ***

♥ Je remercie en premier lieu 'ALLAH' le Miséricordieux de ma avoir donné la force, Volonté, et la patience durant toutes mes années d'étude.

Je décide ce travail à :

A mes chers parents, ma mère FARIDA et mon père SLIMANE, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,

A mes chères sœurs HOUDA et OMAIMA, pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,

A mes chers frères, HAMZA et SAIF ELDINE, pour leur appui et leur encouragement,

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

À mes collègues : Fairouz et Yasser.

A tous qui m'a toujours soutenu, supporté et était toujours présenté, même dans les pires moments.

*Je vous dédie ce travail tout en espérant le succès dans votre vie familiale et professionnelle.*

**ROUMAÏSSA**

## Liste des abréviations

<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ADNmt</b>	ADN mitochondriale
<b>AGPI</b>	Acides gras polyinsaturés
<b>AIF</b>	Apoptosis inducing factor (Facteur inducteur d'apoptose)
<b>AM404</b>	N-arachidonyl-phénolamine
<b>AINS</b>	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>ANT</b>	Adenine Nucleotide Translocase
<b>APAP</b>	N-acétyl-para-aminophénol
<b>ASK-1</b>	Apoptosis Signal-regulating Kinase 1 (Apoptose kinase régulatrice de signal 1)
<b>ATP</b>	Adénosine triphosphate
<b>Bax</b>	La protéine Bcl-2-associated X
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	Ions de calcium
<b>CAT</b>	Catalase
<b>CO</b>	Monoxyde de carbone
<b>COX</b>	Cyclo-oxygénases
<b>COX1</b>	Cyclo-oxygénases constitutive
<b>COX2</b>	Cyclo-oxygénases inductible
<b>Cu</b>	Cuivre
<b>CYP2E1</b>	Cytochromes P450 2E1
<b>CYP3A4</b>	Cytochromes P450 3A4
<b>CYP450</b>	Cytochromes P450
<b>ERO</b>	Espèces réactive de l'oxygène
<b>ERN</b>	Espèces réactives de l'azote
<b>Fe</b>	fer
<b>Fe<sup>2+</sup></b>	Ions ferreux
<b>Fe<sup>3+</sup></b>	Ions ferriques
<b>GPX</b>	Glutathion peroxydase
<b>GSH</b>	Glutathion réduit
<b>GSK3β</b>	Glycogen Synthase Kinase 3β
<b>GSSG</b>	Glutathion Oxydé
<b>HOCl</b>	L'acide hypochlorique

<b>HO•</b>	Radical Hydroxyl
<b>HMGB1</b>	High-Mobility Group Box 1(Boite de groupe a forte mobilité 1)
<b>HSPs</b>	Les heat shock proteins (Les proteines de choc thermique)
<b>H<sub>2</sub>O</b>	Eau
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peroxyde d'hydrogène
<b>IgA</b>	Immunoglobuline de type A
<b>IL-1</b>	Interleukine 1
<b>IL-6</b>	Interleukine-6
<b>JNK</b>	C-jun-N-terminal kinase
<b>LDL</b>	Low density lipoprotein ( lipoprotéines de basse densité )
<b>MCP1</b>	Monocyte Chemotactic Protein 1(proteine chimiotactique Monocytaire1)
<b>MDR1</b>	Multi Drug résistance 1 (La résistance multi médicamenteuse)
<b>MIP-2</b>	Macrophage-inflammatory protein 2(macrophage-proteine inflammatoire 2)
<b>Mn</b>	Manganèse
<b>MnSOD</b>	La superoxyde dismutase a manganèse
<b>Na<sup>+</sup></b>	Ions de sodium
<b>NADPH</b>	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
<b>NAPQI</b>	Le N-acétyl-p-benzo-quinone imine
<b>NO•</b>	Radical oxyde nitrique
<b>NO<sub>2</sub>•</b>	Dioxyde d'azote
<b>O<sub>2</sub><sup>•-</sup></b>	L'anion superoxyde
<b>O<sub>2</sub></b>	Dioxygène
<b>PFG</b>	Produits finaux de glycosylation
<b>pJNK</b>	C-jun-N-terminal kinase phosphorylé
<b>PGHS</b>	Les prostaglandines H2 synthétases
<b>POX</b>	Peroxydase
<b>PTP</b>	Pore de transition de permeabilité
<b>PTPM</b>	Pore de transition de perméabilité mitochondriale
<b>Q10</b>	l'ubiquinone
<b>R•</b>	Radical
<b>RH</b>	Substrat
<b>RL</b>	Radicaux libres
<b>RO•</b>	Radical Alkoxyde
<b>ROO•</b>	Radical Peroxyle

<b>ROS</b>	Reactive Oxygen Species (Espèces réactives de l'oxygène)
<b>Se</b>	Sélénium
<b>SNC</b>	Système nerveux central
<b>SOD</b>	Super Oxyde Dismutase
<b>TAS</b>	Statut antioxydant plasmatique total
<b>TNF<sub>α</sub></b>	Facteur de Nécrose Tumorale α
<b>VDAC</b>	Voltage-dependent anion channel (Les canaux ionique voltage dependante)
<b>XO</b>	Xanthine oxydase
<b>Zn</b>	Zinc
<b>α-Toch</b>	Alpha-tocophérol



## Liste de figures

<b>Figure 1</b> : position du foie dans le corps (23).....	3
<b>Figure. 2</b> : Organisation structurale et anatomique du foie (24).....	4
<b>Figure 3</b> : le foie, voies biliaires, le pancréas (23).....	6
<b>Figure 4</b> : Architecture hépatique (28).....	7
<b>Figure 5</b> : Le processus de détoxification (46).....	10
<b>Figure 6</b> : Déséquilibre de la balance entre pro-oxydant et antioxydant (81).....	17
<b>Figure 7</b> : Principales sources des espèces réactives de l'oxygène et enzymes(99).....	21
<b>Figure 8</b> : Site de production intracellulaire des radicaux libre (102).....	22
<b>Figure 9</b> : le transfert d'électrons à travers les trois complexes enzymatiques respiratoires de la membrane mitochondriale interne (111).....	24
<b>Figure 10</b> : génération extracellulaire des radicaux libres (116-117).....	25
<b>Figure 11</b> : Conséquences pathogènes du stress oxydant (94).....	26
<b>Figure 12</b> : Peroxydation des acides gras polyinsaturés (122).....	27
<b>Figure 13</b> : Attaque radicalaire aux protéines (113).....	28
<b>Figure 14</b> : Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules (113).....	29
<b>Figure 15</b> : Différentes sources d'antioxydants dont dispose l'organisme pour répondre aux situations de stress oxydant (85).....	31
<b>Figure 16</b> : Principaux systèmes enzymatiques antioxydants impliqués dans le contrôle des ERO (119).....	35
<b>Figure 17</b> : Les espèces réactives, le dommage oxydatif et les réponses cellulaires au stress oxydatif (87).....	38
<b>Figure 18</b> : structure chimique du paracétamol (165).....	40
<b>Figure 19</b> : Voies métaboliques impliquées dans la dégradation du paracétamol (175).....	41
<b>Figure 20</b> : Le métabolisme toxicocinétique du paracétamol (198).....	44

<b>Figure 21:</b> Activation de la voie de la c-jun-N-terminal kinase (JNK) par les ERO suite a une intoxication au paracetamol (229).....	50
<b>Figure 22 :</b> Induction du pore de transition de perméabilité mitochondriale par toxicité directe des métabolites réactifs (243).....	51
<b>Figure 23 :</b> lésions moléculaires induit par des métabolites réactifs électrophiles (244).....	52
<b>Figure 24:</b> Réponse innée au cours de l'intoxication hépatique au paracétamol (242).....	53

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Médicaments hépatotoxiques et leurs effets délétères sur différentes fonctions et le génome des mitochondries ( <b>62-63-64</b> ).....	14
<b>Tableau 2:</b> Les principales espèces ERO et ERA générées dans les systèmes biologiques( <b>88</b> ).....	19
<b>Tableau 3:</b> Espèces réactives de l'azote(ERN) ( <b>101</b> ).....	22

# Sommaire

<b>Remercîment</b>	
<b>Dédicace</b>	
<b>Liste des abréviations</b>	
<b>Liste des figures</b>	
<b>Liste des tableaux</b>	
<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>

## Chapitre 1: Hépatotoxicité médicamenteuse :

<b>I- Le foie .....</b>	<b>3</b>
<b>I-1-Définition.....</b>	<b>3</b>
<b>I-2-Anatomie.....</b>	<b>3</b>
<b>I-2-1-Localisation .....</b>	<b>3</b>
<b>I-2-2-Lobes .....</b>	<b>4</b>
<b>I-2-3-La segmentation hépatique.....</b>	<b>4</b>
<b>I-2-4-Vascularisation hépatique.....</b>	<b>5</b>
<b>I-2-5-Voies Biliaires .....</b>	<b>5</b>
<b>I-2-6-Les cellules .....</b>	<b>6</b>
<b>II- La physiologie du foie .....</b>	<b>8</b>
<b>II-1-Les Fonctions du Foie .....</b>	<b>8</b>
<b>III- Les pathologies du foie .....</b>	<b>11</b>
<b>IV-Hépatotoxicité.....</b>	<b>12</b>
<b>IV-1-Définition de l'hépatotoxicité .....</b>	<b>12</b>

IV-2-principaux mécanismes favorisant l'hépatotoxicité par les xénobiotiques .....	12
V-Les agents provoquant l'hépatotoxicité.....	12
V-1-Les produits industriels .....	12
V-2-Les pesticides .....	13
V-3-Les métaux lourds.....	13
V-4-Les médicaments .....	13
V-4-1-Hépatotoxicité médicamenteuse .....	13
V-4-2-Cellules cibles et mécanismes de l'hépatotoxicité médicamenteuse .....	15
V-4-3-Médicaments hépatotoxiques .....	15

## Chapitre 2: Stress oxydatif :

I-Définition.....	17
I-1- Les radicaux libres dans la biologie.....	18
I-2- Les principales espèces réactives de l'oxygène.....	18
I-3- Formation de l'espèce réactive oxydante ERO.....	19
II- Sources métaboliques des ERO et ERN.....	22
II-1- Sources endogène.....	22
II-2- Sources exogène.....	24
III- Les conséquences du stress oxydant.....	25
III-1 -Oxydation des composés lipidiques.....	26
III-2- Oxydation des composés protéiques.....	27
III-3 -Oxydation de l'ADN.....	28
III-4- Oxydation des lipoprotéines.....	29

III-5-Oxydation des glucides.....	30
IV- les systèmes des défenses antioxydants .....	30
IV -1-Systèmes antioxydants non enzymatiques.....	31
IV -2-Systèmes antioxydants enzymatiques.....	34

### Chapitre 3: Nécrose induit par le paracétamol :

I-Paracétamol.....	39
I-1- définition du paracétamol.....	39
I-2-Structure et Propriétés chimiques.....	39
II-Pharmacocinétique.....	40
II-1- Absorption.....	40
II-2- Distribution.....	40
II-3-Métabolisation.....	41
II-4- Elimination.....	42
II-5-Variabilité cinétique .....	42
III-Pharmacodynamique.....	43
III-1-Mécanismes d'action du paracétamol.....	43
IV- Toxicocinétique.....	43
IV-1- Hépatotoxicité du paracétamol .....	43
IV-2-Facteurs de risque de l'hépatotoxicité du paracétamol .....	45
V-Physiopathologie de l'intoxication au paracétamol.....	46
V-1-Introduction.....	46
V-2-Seuil de toxicité.....	46

<b>V-3-le risque d'atteinte hépatique.....</b>	<b>46</b>
<b>VI-mécanisme de nécrose .....</b>	<b>47</b>
<b>VI-1- Le nécrose.....</b>	<b>47</b>
<b>VII-Nécrose hépatocytaire par le paracétamol .....</b>	<b>47</b>
<b>VII-1-Le dysfonctionnement mitochondrial.....</b>	<b>47</b>
<b>VII-2- Déséquilibre de l'homéostasie calcique dans le cytosol.....</b>	<b>50</b>
<b>. VII-2-1 La régulation du calcium cytosolique .....</b>	<b>50</b>
<b>VII-3-Rôle de l'immunité innée dans la régénération tissulaire.....</b>	<b>53</b>
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>54</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>55</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>58</b>

## Introduction

---

Le foie est le plus important des glandes annexes du tube digestif **(1)**. Il est principalement constitué des hépatocytes organisée en travée sinusoides **(2)**. Il est très riche en enzymes qui sont spécifique. Il assure des fonctions complexes indispensables à la vie de l'être humain **(3)**. Dont elle la fonction métabolique et la fonction de détoxification**(4)**. Le paysage de l'hépatotoxicité médicamenteuse est en perpétuelle évolution et les deux dernières années l'ont bien confirmé. La contribution hépatique, sans être la plus fréquente, est importante à prendre en considération par sa gravité**(5)**. En effet l'intoxication à l'origine de l'hépatite médicamenteuse et toxique est difficilement distinguable, l'hépatotoxicité induite par des médicaments peut engendrer plusieurs pathologies hépatique aigué et chroniques (Stéatose, Fibrose, Cytolyse, carcinome, Choléstase, Nécrose) **(6) (7)**.

Ces défaillances hépatocellulaire peuvent être provoqué à cause d'un stress oxydant qui est un événement physiopathologique; et un type d'attaque aux constituants de la cellule du aux espèces réactives de l'oxygène et aux espèces réactives azotées oxydantes.ces espèces sont des radicaux libres **(8)**. Heureusement l'organisme est accordé d'un système antioxydant qui nous protège en éliminant les radicaux libres et/ou les métabolites toxiques des médicaments, ce sont des systèmes des antioxydants enzymatiques ou non enzymatiques **(9)**.

Selon les médicaments qui conduisent à une défaillance hépatique on dénomme l'acétaminophéne (le paracétamol), qui est l'un des analgésiques et antipyrétique les plus vendus **(10)**. Et qui subit a une métabolisation hépatique au niveau du cytosol des hépatocytes **(11)**. Bien que plus le plus grand parti du paracétamol est métabolisé en glucuro et sulfato conjugués non toxiques, le reste est oxydé en métabolite toxique (NAPQI) par le système cytochrome P450 (surtout CYP2E1) **(12)**.



## Introduction

---

Le paracétamol est hépatotoxique en fonction de la dose **(13)**. Il n'est pas toxique par lui-même. La lésion cellulaire est le fait de son métabolite instable (NAPQI) qui normalement à dose thérapeutique, n'est présent qu'en quantité minime, est rapidement conjugué par le glutathion et ainsi détoxiqué **(14)**. Mais le cas de surdosage en paracétamol conduit à une saturation des deux voies principales de métabolisation (glucurono- et sulfoconjugaison). Il s'ensuit une hyperproduction de NAPQI par la voie du cytochrome P450. Son excès de production conduit à une saturation du glutathion. Le NAPQI s'amasse et s'attache aux protéines cellulaires hépatiques menant à des lésions cellulaires et qui entraînent une nécrose hépatocytaire centro-lobulaire **(15)**.

Dans notre travail, nous sommes intéressés de connaître l'effet du stress oxydatif induit par le paracétamol dans la lésion nécrotique hépatocytaire .

## I- Le foie :

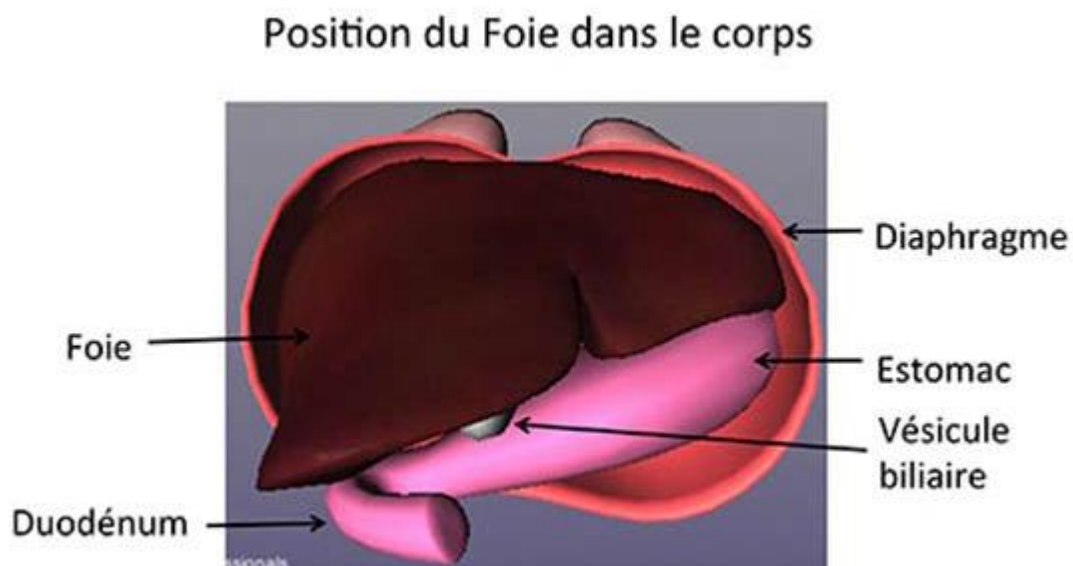
### I-1-Définition :

Il représente l'organe le plus volumineux du corps humain. Il est essentiellement constitué des cellules hépatiques (les hépatocytes) qui représentent environ 60% de la population cellulaire totale (16) (17) (18). Il intervient dans la régulation de nombreux processus métaboliques (de triage, de stockage, de synthèse, d'épuration et de distribution) (19).

### I-2-Anatomie :

#### I-2-1- Localisation :

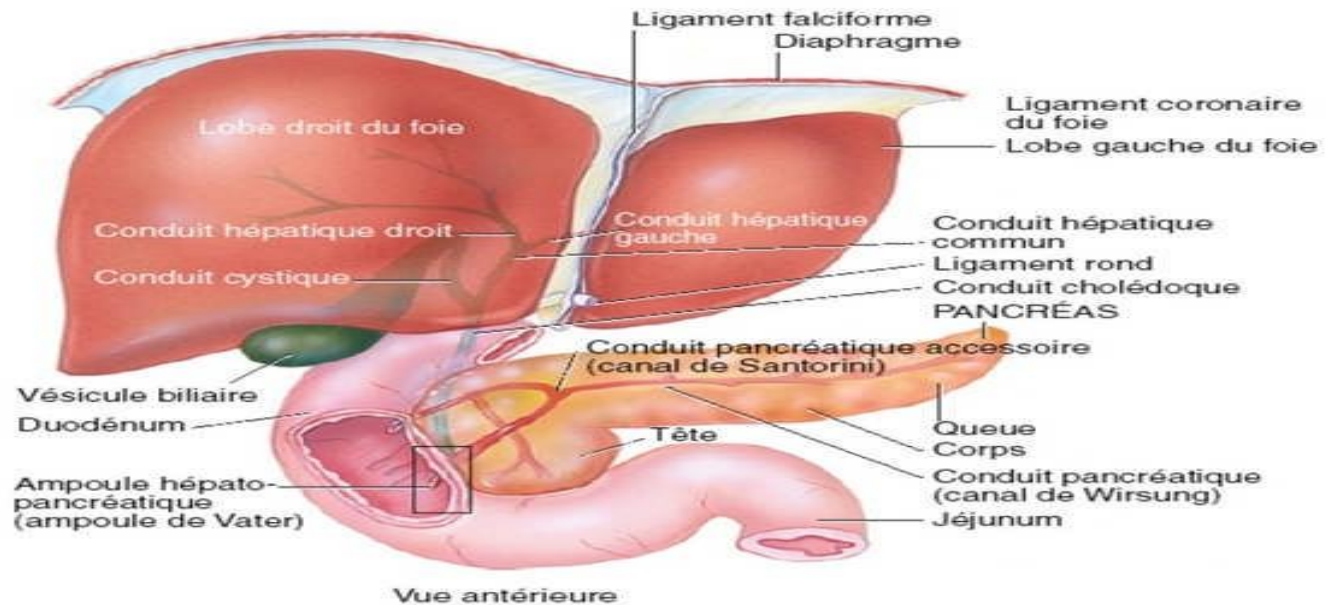
Il est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen : cet organe est partiellement protégé par les côtes. il est séparé des poumons et du cœur par le diaphragme. Il est localisé à droite de l'estomac, au dessus du duodénum et de l'angle colique droit (Figure 1) (20).



**Figure 1 : position du foie dans le corps (20).**

## I-2-2- Lobes :

Le foie adulte est séparé en deux lobes anatomiques par l'insertion du ligament falciforme, en outre, sur la face postéro-inférieure du lobe droit, on connaît en avant le lobe carré et en arrière le lobe caudé (**Figure 2**) (21).



**Figure. 2 : Organisation structurale et anatomique du foie (21).**

## I-2-3- La segmentation hépatique :

La segmentation hépatique est une segmentation fonctionnelle basée sur la distribution intra-hépatique des éléments du pédicule hépatique, dont la veine porte constitue l'élément directeur. Elle peut être portale ou sus-hépatique.

- ✓ **Segmentation portale :** c'est une division du foie en plusieurs territoires Parenchymateux correspondant aux ramifications de la veine porte.
- ✓ **Segmentation sus-hépatique :** basée sur la disposition des veines sus-hépatiques(22).

Les tranches de division de la veine porte délimitent les secteurs du foie en huit segments numérotés de I à VII sur la face inférieure du foie dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (24).

### **I-2-4- Vascularisation hépatique :**

Le foie possède une double vascularisation affrènte. Artérielle et portale, et une vascularisation efférente par les veines sus-hépatique, les deux se disposent les capillaires sinusoides, en étroite relation avec les hépatocytes(26).

La veine porte draine le sang veineux provenant de la cavité abdominal. Elle pénètre dans le foie par le hile et se ramifie pour former les branches de la veine porte qui sont situées dans les espaces portes. L'artère hépatique approvisionne le foie en sang oxygéné provenant des branches du tronc coélique issu de l'aorte. Elle pénètre par le hile hépatique et se ramifie en branches progressivement plus petites qui cheminent avec celle de la veine porte avant de se déverse dans les sinusoides par leur branches courtes artério-sinusoides (26) (27).

Une portion de 25% du sang qui arrive au foie est oxygénée et provient de l'artère hépatique. Le foie reçoit 75% de sang par la veine porte. Elle recueille le sang veineux des organes intra-abdominaux et se divise en de nombreuses branches immédiatement après son entrée dans le foie. Les veines sus- hépatiques débutent dans le foie par les veines Centro-lobulaire, qui reçoit le sang des sinusoides. Ces veines confluent en veines sub-lobulaire qui se réunissent et forment des vaisseaux de plus en plus volumineux auxquels font suite les veines sus-hépatiques (27).

### **I-2-5- Voies Biliaires :**

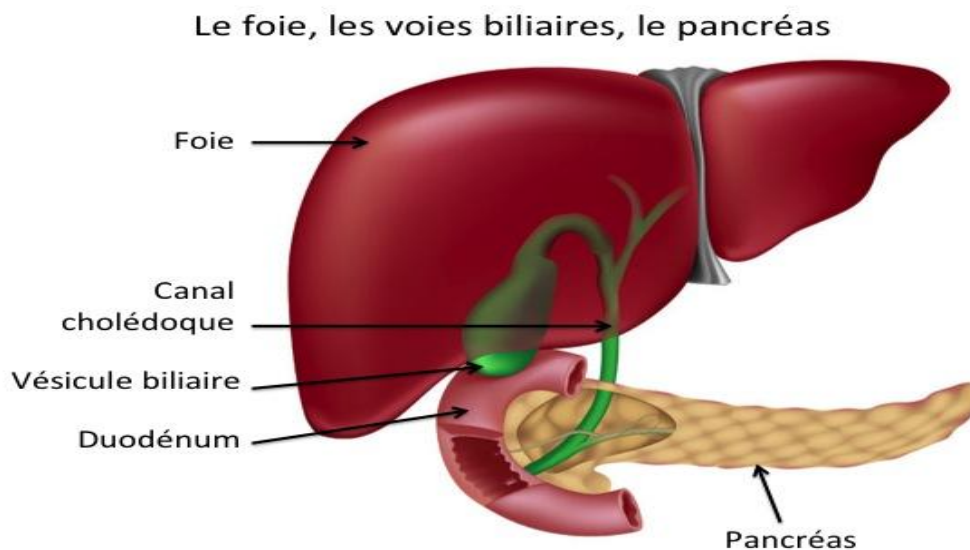
L'une des fonctions des cellules du foie (hépatocytes) est de fabriquer la bile, liquide jaune verdâtre qui aide à digérer les graisses. La vésicule biliaire, le foie et l'intestin grêle sont reliés par une série de tubes minces appelés canaux, dans lesquels la bile va circuler (23) (28).

La bile est sécrétée par les cellules du foie et s'écoule dans le duodénum via le cholédoque, la couleur jaune dorée de la bile est due aux glucoronide des pigments biliaires, bilirubine et biliverdine, la formation de ces pigments qui sont des produits de la dégradation de l'hémoglobine. Le stockage de la bile se fait au niveau de la vésicule biliaire. Cette dernière est un réservoir placé sous la face inférieure du foie, ayant une forme allongée de 8 à

10 cm de longueur. Les principales fonctions de la vésicule sont le stockage, la concentration et la libération de la bile (**Figure 3**) (26).

La bile possède quatre fonctions principales (29).

- ✓ Excrétion du cholestérol, de phospholipides et de sels biliaires.
- ✓ Contribution à l'absorption des graisses dans la lumière intestinale.
- ✓ Transport d'IgA.
- ✓ Excrétion de produits métaboliques des médicaments et des métaux lourds.



**Figure 3: le foie, voies biliaires, le pancréas (20).**

### **I-2-6- Les cellules :**

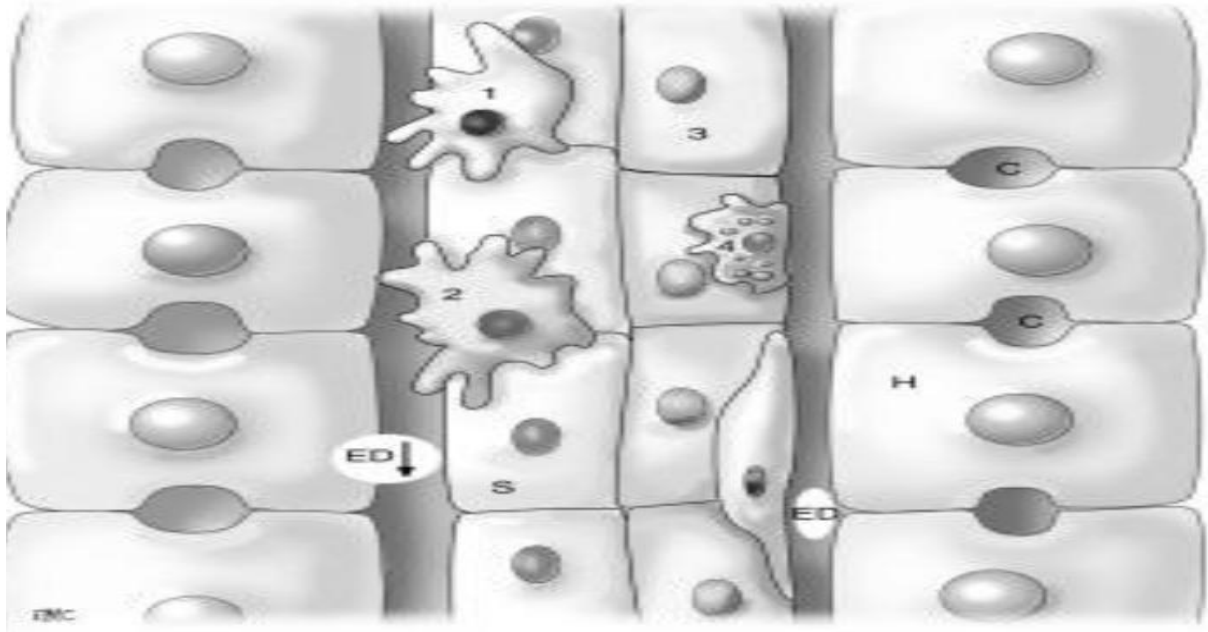
Le foie est constitué de nombreuses cellules (**Figure 4**) :

#### **a. Les Hépatocytes :**

- Représentent environ 65 % des cellules du foie. Sont des cellules particulières comportent parfois plusieurs noyaux (sauf à l'état de base), mais la plupart des cellules eucaryotes n'en ont qu'un.
- Les cellules principales assurant de nombreuses fonctions métaboliques du foie. Ils sont en lieu étroit soit avec les sinusoides permettant des échanges avec le sang par l'espace de Disse et forment à une de leurs pôles avec un hépatocytes adjacent le canalicule Biliaire (30).

### b. Cellules endothéliales sinusoidales :

Sont des cellules endothéliales et représentent environ 20 % de la totalité des cellules. Ces cellules bordent la sinusoïde et permettant les échanges de petites molécules entre le sang et les hépatocytes (31).



**Figure 4 : Architecture hépatique (25).**

1. Cellule de Pit.
  2. cellule de Kupffer.
  3. cellule endothéliale.
  4. cellule d'Ito.
- C. canalicule biliaire.  
H : hépatocytes.  
S : sinusoïde.  
ED : espace de Disse.

### c. Les cellules de Küpffer :

Les parois des sinusoides contiennent des macrophages du foie ou cellules Kupffer, ces cellules ont une forme irrégulière et sont situées soit au-dessus des cellules endothéliales soit entre ces cellules (28) (32) (33).

Elles constituent une partie importante du système réticulo-endothélial. Parmi leurs principales fonctions trouvent la phagocytose de particules étrangères, l'élimination d'endotoxines et d'autres substances nocives, la modulation de la réponse immunitaire par la libération de médiateurs et d'agents cytotoxiques et la présentation de l'antigène (34).

### d. Cellules périsinusoïdales stellaires ou cellules d'Ito :

Représentent environ 5 % des cellules riches en graisses sont des réserves de dérivés rétinoides tels que la vitamine A (35).

Ces cellules sont dans des espaces compris entre les cellules sinusoidales et les cellules hépatiques appelé espace de Disse (36).

### e. Les cellules épithéliales biliaires :

Ce sont les cellules polarisées qui constituent le canal biliaire. elles concourent à la sécrétion de la bile. (31).

### f. Les cellules de Pit :

Situées dans la lumière des capillaires, les cellules de Pit sont les moins nombreuses de la paroi sinusoidale. Il s'agit de lymphocytes volumineux et granuleux agissant comme des cellules tueuses naturelles à activités antivirales et anti-tumorales (37).

## II- La physiologie du foie :

### II-1-Les Fonctions du Foie :

Le sang de la veine porte parvient au foie chargé de très nombreuses substances issues de la digestion ou de l'activité des organes du système digestif. Ces molécules sont absorbées par les cellules du foie qui sont dotées d'enzymes spécifiques et permettent leur transformation chimique. Ces modifications effectuées par le foie sont vitales pour l'organisme; elles ont pour objectifs principaux :

- le stockage et la répartition des nutriments issus de la digestion.
- la dégradation des substances toxiques.

- la synthèse de la plupart des protéines du sang.
- la production de la bile (38).

### a. Métabolisme des glucides et lipides :

Les glucides (glucose, fructose, galactose) sont transformés en glycogènes et stockés au sein des hépatocytes.

En fonction des besoins de l'organisme, le foie retransforme ensuite ce glycogène en glucose, et le libère dans la circulation sanguine. Si les réserves de glycogène sont épuisées, les cellules hépatiques peuvent aussi synthétiser du glucose à partir d'acides aminés notamment. On parle alors de néo-glucogénèse. (38).

Le foie a une importance capitale dans le métabolisme des lipides de la manière intégrée avec les organes et les tissus du corps .Il synthétise un certain nombre de lipides, comme les lipoprotéines, le cholestérol ; il dégrade le cholestérol en acides biliaires et production des triglycérides (39) (40).

### b. Synthèse des protéines sanguines :

A partir des protéines et acides aminés issus de la digestion, les cellules du foie synthétisent la majorité des protéines sanguines : (41)

- l'albumine.
- toutes les globines (hémoglobine, globuline...).
- et les facteurs de la coagulation (41) (42).

### c. Métabolisme des protéines :

Le foie fût une place centrale dans le métabolisme des protéines et des acides aminés, le foie synthétise en particulier la plupart des protéines nécessaires dans le sang dont les plus importantes sont : L'albumine et de nombreuse autres protéines sanguins (globines) (41).



### d. Détoxification :

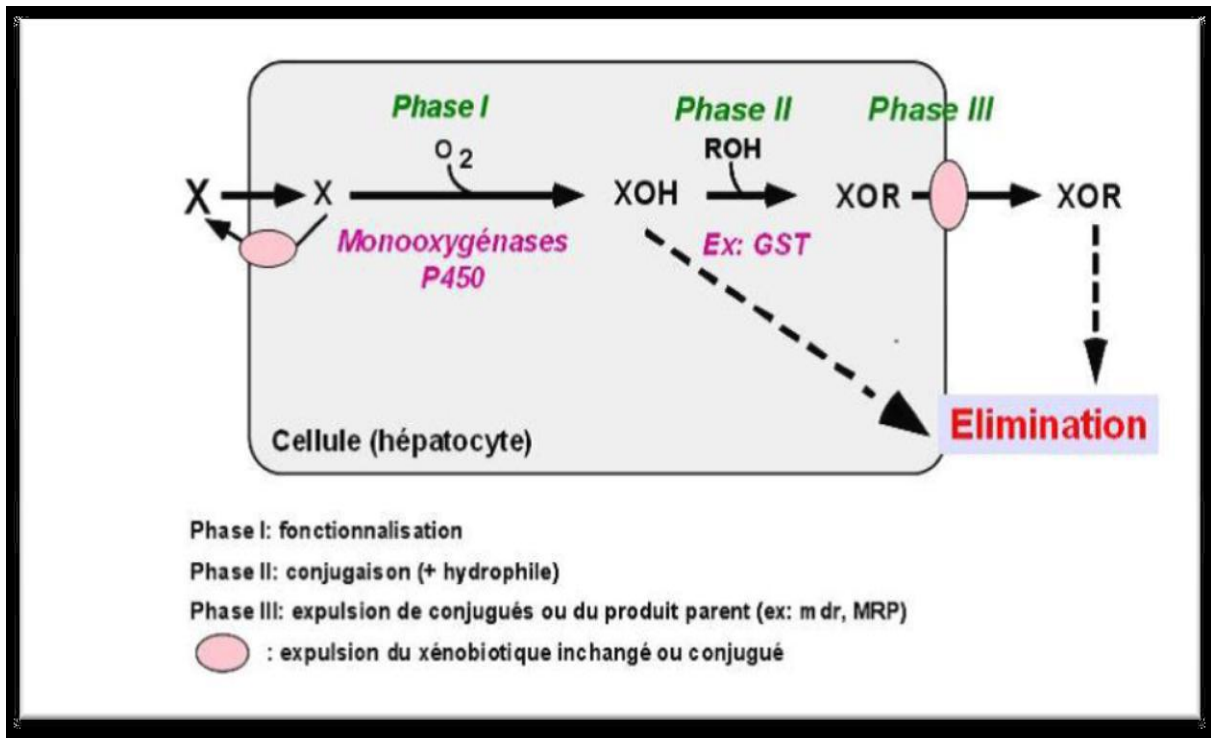
Le foie joue un rôle crucial dans la détoxification des substances qui sont nuisibles pour le corps, notamment l'alcool, les drogues, les solvants, les pesticides et les métaux lourds (**Figure 5**) (**42**).

Les systèmes de détoxification assurent une biotransformation des substances étrangères (xénobiotiques) pour diminuer leur lipophilie, augmenter leur polarité et favoriser leur Élimination (**43**).

Les hépatocytes assurent le traitement des déchets toxiques du catabolisme des protéines, ammoniacque et le convertit en urée, grâce à deux systèmes enzymatiques hépatocytaires impliqués dans son élimination rénale (**44**) (**45**).

Le réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes, et dans une moindre mesure des cellules Kupffer, contient un grand nombre d'enzymes d'hydroxylation comme les cytochromes P450 (**Fig. 4**).

- ✓ Les enzymes de phase I (dites de "fonctionnalisation") induisent l'introduction d'une fonction chimique nouvelle qui rend la molécule plus polaire.
- ✓ Les enzymes de phase II (dites de "conjugaison") permettent le transfert d'un radical hydrophile sur les métabolites " fonctionnalisés" générés par la phase I, pour les rendre hydrophiles; UDP-glucuronyltransférases, Sulfotransférases, Glutathion S transférases, Acétyltransférases.
- ✓ Les enzymes de phase III (dites d'"élimination") permettent l'exportation active desconjugués de la phase II hors des cellules (Multi drug resistance 1, MDR1) (**43**).



**Figure 5: Le processus de détoxification (43).**

### e. Production de la bile :

Les cellules hépatiques sécrètent quotidiennement de 800 à 1000 ml de bile, liquide jaunâtre et légèrement alcalin composé essentiellement d'eau, d'ions, d'acides et de sels biliaires, de cholestérol et de la bilirubine (pigment provenant surtout de la dégradation des hématies) (46).

Les acides biliaires et d'autres composants de la bile interviennent dans la digestion des graisses qui se déroule dans l'intestin grêle. La bile a aussi pour fonction de transporter jusqu'à l'intestin les produits liposolubles à éliminer après leur passage dans le foie (38).

## III- les pathologies du foie :

### a. Stéatose :

La stéatose est une lésion histologique fréquemment observée et définie par l'accumulation d'acides gras sous forme de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes, se traduisant le plus souvent par de larges vacuoles refoulant le noyau en périphérie. Un foie stéatose contient plus de 50% de lipides (47).

### b. Cirrhose :

La cirrhose est le stade majeur du développement de la fibrose hépatique induite par la plupart des maladies chroniques (des causes diverses peuvent être d'origine virale, alcoolique, toxique, auto-immunes, métaboliques, les maladies des voies biliaires ou ischémiques) du foie (48).

C'est la conséquence de maladies hépatites chroniques qui est caractérisée par un remplacement progressif des tissus sains du foie par des nodules et du tissu fibreux (fibrose) qui altèrent peu à peu la fonction hépatique (38).

### **b. Hépatite :**

Inflammation du foie, généralement causée par l'infection d'un virus. D'autres facteurs (alcoolisme, intoxication médicamenteuse, produit chimique) peuvent déclencher une hépatite. Les hépatites sont le plus souvent d'origine virale. Le virus peut se transmettre via de l'eau contaminée (hépatites A et E), des transfusions sanguines (B et C) ou sexuellement (hépatite B) (38).

### **IV-Hépatotoxicité :**

#### **IV-1-Définition de l'hépatotoxicité :**

L'hépatotoxicité est définie comme le pouvoir qu'a une substance de provoquer des dommages au foie. (49). La toxicité au foie se manifeste sous forme d'inflammation (on parlera d'hépatite) ou encore de nécrose (mort des cellules du foie), dans les cas plus sévères (50).

#### **IV-2-Principaux mécanismes favorisant l'hépatotoxicité par les xénobiotiques :**

Les principaux mécanismes par lesquels les xénobiotiques peuvent être toxiques pour le foie sont la génération de métabolites toxiques par les cytochromes P450 (CYPs), le stress oxydant, la dysfonction mitochondriale et plus généralement la perturbation du métabolisme glucidolipidique (51).

### **V-Les agents provoquant l'hépatotoxicité :**

L'exposition à des produits chimiques est un problème croissant dans les sociétés industrielles. Le risque est plus difficile à apprécier que pour les médicaments car il n'existe

pas de réseaux spécifiques qui recueillent les effets secondaires. De plus, les effets à long terme à des expositions à doses variables, susceptibles de produire des maladies chroniques du foie et des cancers, restent peu connus. La période de latence entre l'exposition et l'événement peut durer des années (52).

### V-1- Les produits industriels :

#### ➤ Trichlorométhane (Chloroforme) :

L'utilisation du trichlorométhane est actuellement très limitée. Le chloroforme n'est plus employé comme anesthésique du fait du risque d'atteinte hépatique et d'hyperexcitabilité cardiaque Chez l'homme (53). Les décès résultant d'une intoxication aux chloroformes observent le plus souvent dans des cas de suicides, d'accidents et quelquefois d'homicides. Une nécrose centrolobulaire et une stéatose sont observées lors d'une intoxication aiguë (54).

### V-2-Les pesticides :

#### ➤ Paraquat :

Est un herbicide de contact largement utilisé en agriculture. Sa toxicité, en particulier respiratoire, L'intoxication aiguë, qui est le plus souvent due à l'ingestion volontaire ou accidentelle de cette substance, est souvent mortelle (55). L'atteinte hépatique apparaît modérée à type généralement de cytolysse (56).

### V-3-Les métaux lourds :

#### ➤ ARSENIC :

L'arsenic a été utilisé dans le secteur agricole pendant longtemps. Depuis l'avènement des pesticides organochlorés et organophosphorés, l'emploi d'arsenic comme insecticide a diminué, mais l'utilisation de préparations arsenicales comme herbicides subsiste (53).

L'arsenic en intoxication aiguë chez l'animal provoque des cytolyses hépatiques (57). Une fibrose hépatique entraînant une hypertension portale mais n'évoluant pas vers la cirrhose a été observée lors d'intoxication chronique chez des souris (58).

### ➤ **PLOMB :**

Le plomb était traditionnellement utilisé dans le secteur de l'imprimerie. De nouvelles applications existent comme pigments et stabilisants de certaines matières plastiques **(53)**.

Chez l'homme, les observations d'atteinte hépatique liée à l'intoxication au plomb sont très rares, du fait des mesures de prévention prises.

La physiopathologie est incertaine : le plomb serait à l'origine de lésions mitochondriales, avec blocage de la phosphorylation oxydative et du cycle de Krebs, et de perturbations vasculaires hépatiques **(59)**.

### **V-4-Les médicaments :**

#### **V-4-1-Hépatotoxicité médicamenteuse :**

Le foie exerce un rôle central dans le métabolisme et l'élimination des médicaments. De ce fait, l'hépatotoxicité des xénobiotiques qui incluent les médicaments, et les agents chimique, qui provoquent des maladies hépatiques **(60)**.

La difficulté pour le pathologiste est de rattacher à un ou plusieurs médicaments les lésions hépatiques observées sur une biopsie hépatique. L'attitude recommandée est de toujours garder en mémoire la possibilité d'une hépatotoxicité médicamenteuse et d'y penser devant toute lésion inexpliquée **(61)**.

**Tableau 1 : Médicaments hépatotoxiques et leurs effets délétères sur différentes fonctions et le génome des mitochondries (62-63-64).**

Médicament	Ouverture de pore de PTPM	Inhibition de l'oxydation des acides gras	Inhibition de la chaîne respiratoire	Inhibition de l'ADN mitochondriale
Abacavir				+
Acide salicylique	+	+		
Acide valproïque	+	+		
Alpidem	+		+	
Amineptine		+		
Amiodarone		+	+	
Buprénorphine		+	+	
Diclofénac	+	+		
Didanosine (ddI)				+
Fialuridine (FIAU)				+
Ibuprofène		+		
Lamivudine				+
Metformine	+		+	
Nilutamide			+	
Nimésulide	+			
Panadiplon		+		
Paracétamol	+		+	
Perhexiline		+	+	
Phenformine	+		+	
Pirprofène		+		
Stavudine (d4T)				+
Tacrine				+
Tamoxifène		+	+	+
Tétracycline		+		
Troglitazone	+		+	+
Zalcitabine				+
Zidovudine (AZT)				+

### V-4-2-Cellules cibles et mécanismes de l'hépatotoxicité médicamenteuse :

Toutes les cellules du foie, hépatocytes, cellules biliaires, cellules endothéliales, cellules étoilées du foie et myofibroblastes portaux, cellules de Kupffer, peuvent être intéressées.

Les mécanismes responsables des lésions hépatocytaires impliquent principalement le système du cytochrome P450 avec formation d'adduits immunogènes et réaction de type cytolytique ou activation de l'apoptose. D'autres mécanismes ont pu également être incriminés, tel le dysfonctionnement dans l'homéostasie calcique intracellulaire à l'origine de la perte de l'intégrité de la membrane plasmique avec pour conséquence la lyse cellulaire, des anomalies du transport canaliculaire de la bile avec cholestase associée ou non à des

modifications morphologiques, ou encore une altération de la chaîne respiratoire mitochondriale avec formation d'espèces réactives de l'oxygène. Une atteinte toxique directe, en particulier sur l'épithélium canalaire biliaire, peut enfin observée (65).

### V-4-3-Médicaments hépatotoxiques :

#### ➤ Sulfamides :

Les sulfamides utilisés actuellement sont peu nombreux et classés en fonction de leurs indications. Ils sont principalement administrés par voie orale (66).chez l'Homme, l'hépatite cholestatique apparait comme un effet indésirable rare mais potentiellement grave des sulfamides potentialises et une Cholestase intrahépatique, dégénérescence hépatocellulaire centrolobulaire modérée et inflammation a prédominance periportale sont observés chez les patients humains affectes (67).

#### ➤ Antidépresseurs Tricycliques (ATC) :

Le traitement au long cours par les tricycliques peut entraîner une élévation modérée et transitoire des enzymes hépatiques. Des cas d'hépatite et de cholestase ont été décrits, exceptionnellement associés à une hyperéosinophilie ou une agranulocytose (68).

#### ➤ Antituberculeux :

L'INH est l'un des antituberculeux les plus toxiques pour le foi (69). Fréquemment responsable d'hépatites cytolytiques, et d'hépatites aiguës mixte (70).Il est métabolisé par le foie par acétylation dans un premier temps, le métabolite ainsi formé (acétylisoniazide) étant par la suite scindé en monoacétylhydrazine et acide isonicotinique. La monoacétylhydrazine sera par la suite acétylée en diacétylhydrazinequi est toxique. La toxicité est majorée par l'association de l'isoniazide à des inducteurs enzymatiques (71).

#### ➤ Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS):

Les AINS sont des médicaments dépourvus de noyau stéroïde, ayant une action anti inflammatoire, antalgique et antipyrétique (72) (73). Ils peuvent être à l'origine d'hépatites médicamenteuses (74).Tous les AINS, quelle que soit leur structure chimique, sont

hépatotoxiques, avec une fréquence plus importante chez le sujet âgé ( en raison du vieillissement hépatique: ) et une gravité variable (75). Un des mécanismes impliqués serait une induction directe du Pore de Transition de Perméabilité Mitochondriale (PTPM) des hépatocytes, provoquant une augmentation du volume des mitochondries et la rupture de la membrane mitochondriale externe, entraînant la libération dans le cytosol de facteurs apoptotiques. Cela se traduit à terme par une nécrose hépatocytaire(76). Parmi les AINS il ya le paracétamol :

### ➤ **Paracétamol :**

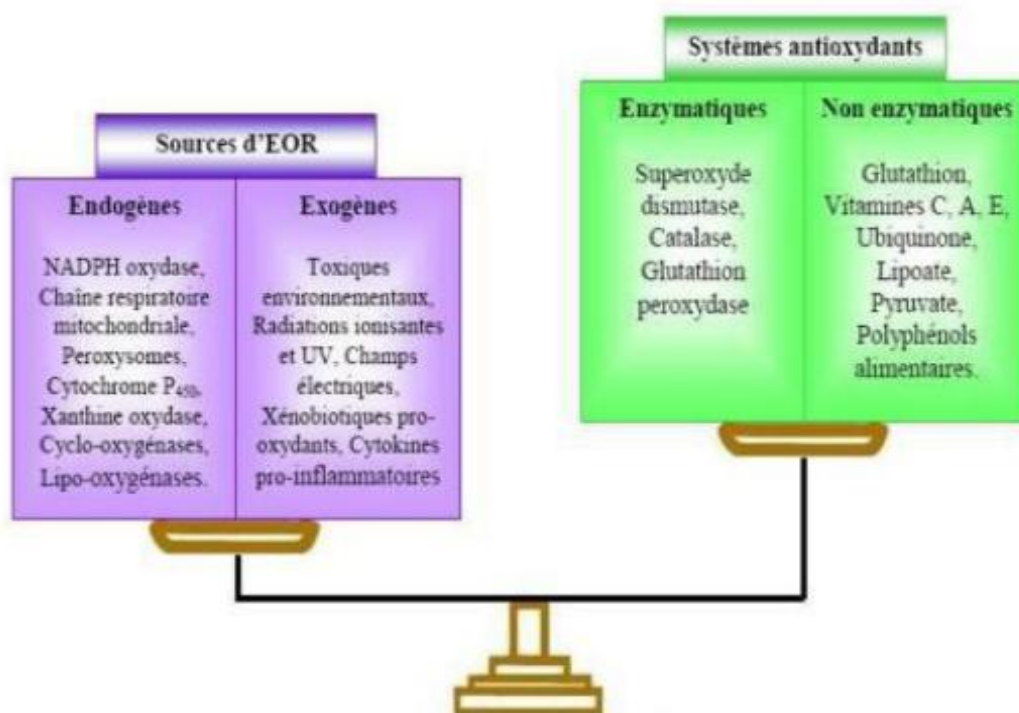
Le paracétamol (N-acétyl-para-aminophénol APAP) est l'analgésique/l'antipyrétique le plus communément utilisé de par le monde depuis sa mise en vente libre vers les années 1950. Malgré son utilisation longtemps et largement reconnue comme sans danger à dose thérapeutique (jusqu'à 4 g/jour pour les adultes), les cas d'hépatotoxicité sévère sont plus fréquents chaque année, de sorte que le paracétamol représente actuellement la première cause d'insuffisance hépato-cellulaire aiguë observée dans les centres d'urgences aux Etats-Unis et en Europe (77).



### I-Définition

Le stress oxydant résulte du déséquilibre entre les systèmes pro-oxydants et antioxydants en faveur des oxydants (**Figure 6**) (78).

Le système pro-oxydant comprend les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN). Celles-ci sont composées en grande partie de radicaux libres, et de molécules non-radicalaires mais néanmoins oxydantes, qui comme les RL sont hautement réactives. Une augmentation de la présence des ERO et ERN est le résultat d'une augmentation de leur production et ou d'une diminution du système antioxydant chargé de les neutraliser (79) (80).



**Figure 6 : Déséquilibre de la balance entre pro-oxydant et antioxydant (81).**

### Qu'est-ce qu'un radical libre ?

La matière vivante est composée d'atomes qui comprennent respectivement des éléments appartenant au noyau et d'autres, les électrons, qui forment un nuage orbital autour de celui-ci. Ces électrons sont animés d'un mouvement de rotation à la fois autour du noyau et sur eux-mêmes. On appelle ce dernier le spin. Ces mouvements correspondent à une énergie

## Chapitre II : Stress oxydatif

---

importante qui rend ces composés instables, c'est-à-dire très réactifs avec les éléments voisins. (82).

Dans la matière, ces électrons sont le plus souvent stabilisés grâce à la formation de couples ou paires d'électrons. On appelle radical libre tout corps qui contient un ou plusieurs, électrons libres (célibataires) le rendant très réactif (83).

### I-1-Les radicaux libres dans la biologie

Ils sont produits dans l'organisme de manière physiologique, ils peuvent également être générés dans des circonstances pathologiques (84). Ils peuvent être formés par trois procédés (85):

1. Arrachement d'un électron ex. :  $\text{OH}^\bullet + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^-$
2. Arrachement d'un atome d'hydrogène sur un substrat organique RH ex. :  $\text{OH}^\bullet + \text{RH} \rightarrow \text{R}^\bullet + \text{H}_2\text{O}$  (réaction qui a lieu au cours de la lipoperoxydation).
3. Addition sur une double liaison ex. :  $\text{OH}^\bullet + >\text{C}=\text{C}< \rightarrow >\text{CC}^\bullet(\text{OH})$ .

### I-2-Les principales espèces réactives de l'oxygène

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont des radicaux libres issus de l'oxygène moléculaire. Elles représentent la plus importante classe d'espèces réactives générées dans les organismes vivants à cause de l'importance du métabolisme aérobie (86) (Tableau 2).

En effet, la toxicité des espèces oxygénées réactives n'est pas nécessairement corrélée avec leur réactivité, dans plusieurs cas des espèces peu réactives peuvent être à l'origine d'une grande toxicité en raison de leur demi vie longue qui leur permet de se diffuser et gagner des locations sensibles où elles peuvent interagir et causer des dommages à longue distance de leurs sites de production (87).

## Chapitre II : Stress oxydatif

**Tableau 2 : Les principales espèces ERO et ERA générées dans les systèmes biologiques (88).**

Nom	Symbole
Anion superoxyde	$O_2^{\bullet-}$
Radical hydroxyle	$OH^{\bullet}$
Monoxyde d'azote	$NO^{\bullet}$
Acide hypochlorique	$HOCl$
Peroxyde d'hydrogène	$H_2O_2$
Oxygène singulet	$^1O_2$
Peroxynitrite	$ONOO^-$
Radical alcoyle	$RO^{\bullet}$
Radical peroxyde	$ROO^-$

### I-3-Formation de l'espèce réactive oxydante ERO

#### ERO Radicalaire :

➤ **L'anion super oxyde  $O_2^{\bullet-}$**

C'est une ERO primaire, formée par l'acquisition d'un électron par l'oxygène moléculaire. Radical ayant la réactivité la plus faible parmi les radicaux libres du stress oxydant, il est généré à partir de différentes sources dans les conditions physiologiques et physiopathologiques (89) où la mitochondrie est considérée comme source principale(90). Chaque molécule d'oxygène sera réduite par un seul électron, aboutissant ainsi à la formation d'anion super oxyde  $O_2^{\bullet-}$  (91).

➤ **Le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$**

Le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$  n'est pas une espèce radicalaire, il n'est pas chargé et peut donc diffuser très facilement à travers les membranes. De ce fait son action n'est pas restreinte à son lieu de production mais peut se dérouler dans différents compartiments

## Chapitre II : Stress oxydatif

---

cellulaires tel que le noyau, ce qui en fait un ERO assez toxique. C'est un oxydant impliqué notamment dans la voie de l'apoptose (92).

Cependant, il a été montré que les dommages attribués à  $H_2O_2$  sont en fait causés, pour la plupart, par sa réduction en radical hydroxyle via la réaction de Fenton (93).

### ➤ L'acide hypochloreux HOCl

Comme le peroxyde d'hydrogène, l'acide hypochloreux ne rentre pas dans la définition stricte du radical. Cependant, au cours de l'inflammation, la métabolisation du peroxyde d'hydrogène en acide hypochloreux par l'enzyme, myéloperoxydase est élevée, est un agent chlorant et un oxydant fort (94).

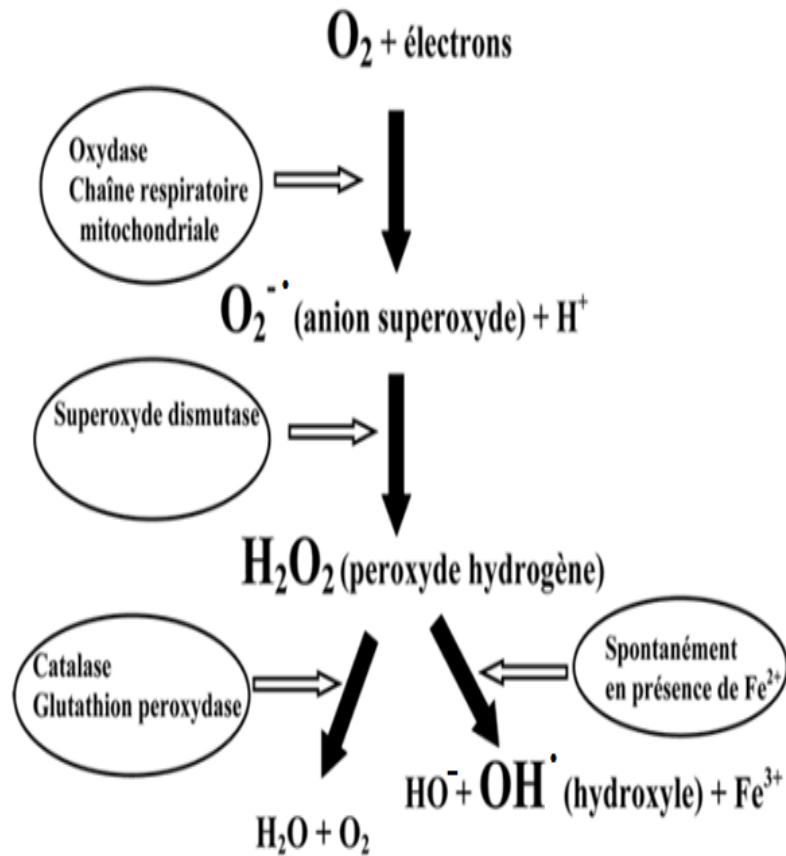
### ➤ Le radical hydroxyle $HO^\bullet$

Le radical hydroxyle est produit durant l'inflammation en grande quantité lors des interactions entre l'anion super oxyde et l'acide hypochloreux, entre l'acide hypochloreux et les ions ferreux ( $Fe^{2+}$ ) ou entre le peroxyde d'hydrogène et le monoxyde d'azote (95). Le radical hydroxyle est formé à partir du peroxyde d'hydrogène au cours de la réaction de Fenton ou à partir de l'anion super oxyde dans la réaction d'Haber-Weiss (95). (96). Il oxyde pratiquement toutes les macromolécules dans son entourage telles que les protéines, les acides nucléiques, les acides gras poly-insaturés et les glucides (97).

### ➤ Les radicaux peroxyde

Sont des radicaux secondaires issus de l'addition de l'oxygène sur les radicaux centrés sur le carbone ( $R^\bullet$ ). Les radicaux  $R^\bullet$  sont issus de l'action des radicaux hydroxyles sur les substrats biologiques (par arrachement d'atome d'hydrogène ou addition sur les doubles liaisons) (98).

Ils sont les résultats de l'action oxydante d' $OH^\bullet$  sur les chaînes d'acides gras polyinsaturés (RH).  $R^\bullet$  et  $ROO^\bullet$  sont à l'origine des processus radicalaires en chaîne et en particulier de la peroxydation lipidique (97).



**Figure 7 : Principales sources des espèces réactives de l'oxygène et enzymes (99).**

### Les espèces réactives de l'azote

Par analogie avec les espèces réactives de l'oxygène, les métabolites dérivés de l'azote sont nommés espèces réactives de l'azote (100). Il existe plusieurs types des espèces réactives de l'azote (tableau 3).

## Chapitre II : Stress oxydatif

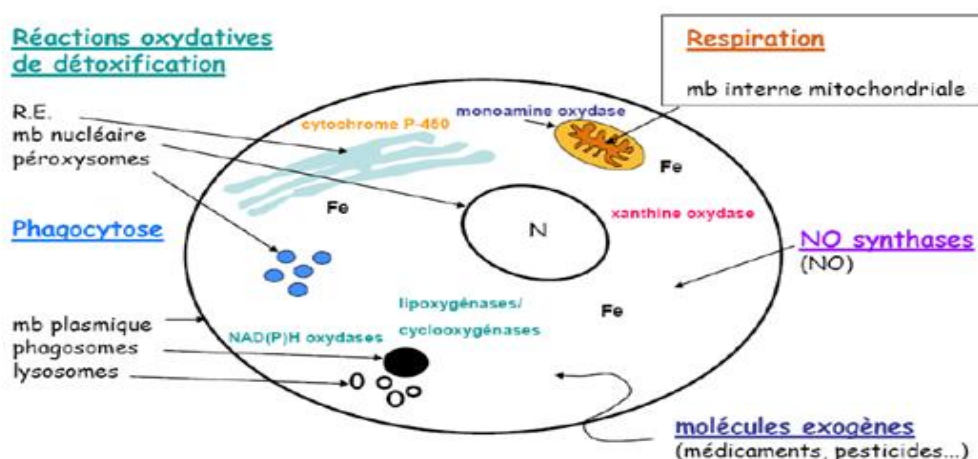
**Tableau 3:Espèces réactives de l'azote(ERN) (101).**

Radicalaire	Non radicalaire
Oxyde nitrique $\text{NO}^\bullet$	Acide nitreux ( $\text{HNO}_2$ )
Dioxyde d'azote $\text{NO}_2^\bullet$	Tétraoxyde d'azote( $\text{N}_2\text{O}_4$ )
	Trioxyde d'azote ( $\text{N}_2\text{O}_3$ )
	Peroxynitrite ( $\text{ONOO}^-$ )
	Nitroperoxyde( $\text{ONOOH}$ )

### II-Sources métaboliques des ERO et ERN

La production intracellulaire :

#### II-1-Sources endogène



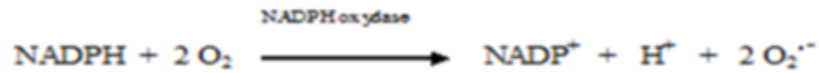
**Figure 8 : Site de production intracellulaire des radicaux libre (102).**

#### ➤ NADPH oxydase

Les NADPH oxydases sont des enzymes présentes dans la paroi vasculaire et qui génèrent  $\text{O}_2^{\bullet-}$  en utilisant NADH ou NADPH comme substrat (103). La NADPH oxydase est présente de façon constitutionnelle dans toutes les cellules sous une forme inactive dans les phagocytes quiescents, (104-105).

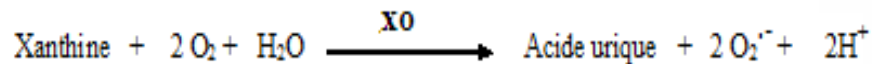
## Chapitre II : Stress oxydatif

---



### ➤ Xanthine oxydase (XO)

La xanthine oxydase qui joue un rôle très important dans la production des RL tel que l'anion super oxyde et le Peroxyde d'hydrogène lors de la perfusion ou de l'ischémie (106-107).

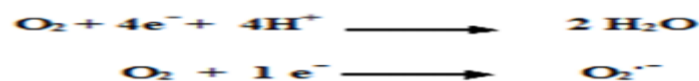


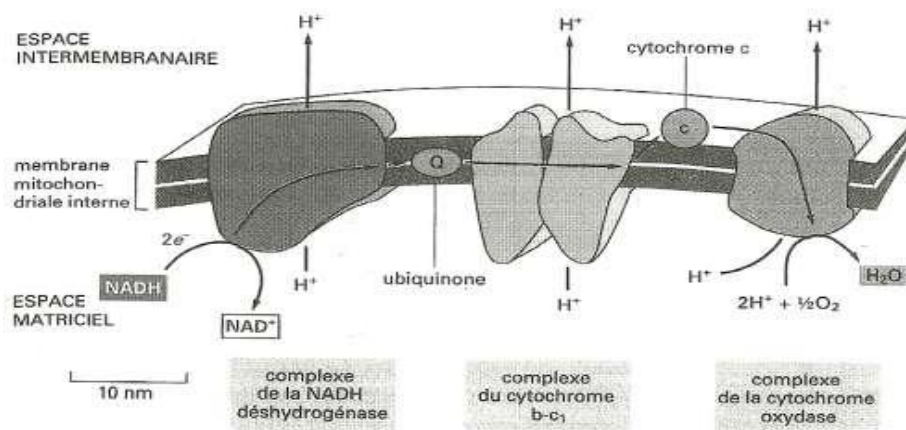
### ➤ Lipoxygénase et l'acide arachidonique

L'acide arachidonique, provenant de l'hydrolyse des phospholipides par des Phospholipases A2, est le substrat de la lipoxygénase pour la synthèse des leucotriènes. cette synthèse met en jeu une série d'oxydations qui implique la production des ERO qui pourrait jouer un rôle important dans le cadre de l'initiation de la réponse inflammatoire pulmonaire (106).

### ➤ mitochondrie

De plus, au niveau de la mitochondrie la réduction de l'oxygène par les voies Enzymatiques permet la formation de l'H<sub>2</sub>O qui subit une réduction mono-électronique qui conduit à la production de l'O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, Ce dernier intervient dans d'autres réactions en produisant le OH<sup>•</sup> (Figure 9) (108-109-110).

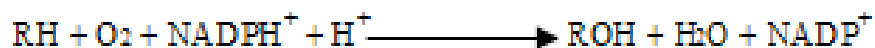




**Figure 9 : le transfert d'électrons à travers les trois complexes enzymatiques respiratoires de la membrane mitochondriale interne (111).**

### ➤ Cytochromes P450

Les cytochromes P450 (CYP) sont des enzymes qui catalysent l'hydroxylation de leur substrat (RH), en utilisant le NADPH comme donneur d'électrons. La majorité des CYP450 est localisée dans le réticulum endoplasmique alors que d'autres se localisent au niveau de la mitochondrie (112).



### ➤ les peroxyosomes

Le peroxyosome est une source importante dans la production cellulaire de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> car cet organite contient de nombreuses enzymes générant du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Toute fois ce dernier est utilisé comme substrat par la catalase peroxyosomale afin de réaliser des réactions de peroxydation d'autre substrat (108).

## II-2- Sources exogène

Les être humains sont constamment exposés aux radicaux libres. En effet, les sources de radicaux libres sont variées: comme la pollution, l'absorption d'alcool ou de médicaments,



## Chapitre II : Stress oxydatif

l'exposition prolongée au soleil, l'effort intense et prolongé ainsi que le tabagisme Toutes ces situations sont considérés comme les principales sources exogènes de radicaux libres. (Figure 10) (113-114 -115).

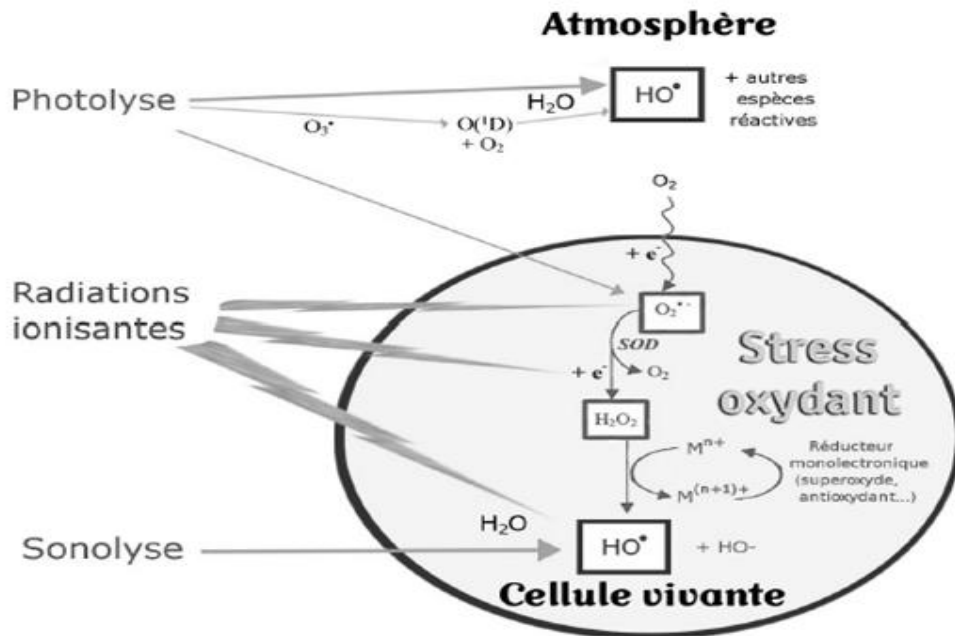


Figure 10 : génération extracellulaire des radicaux libres (116-117).

### III-Les conséquences du stress oxydant

Les radicaux libres s'attaquent à la plupart des molécules organiques et inorganiques présentes dans les cellules, parmi lesquelles l'ADN, les protéines, les lipides, les acides aminés, les sucres et les métaux. Les ERO et ERA induisent des atteintes oxydatives sur des composés cellulaires et extracellulaires en général proches de leur site de production du fait de leur demi-vie relativement courte (Figure 11) (118)

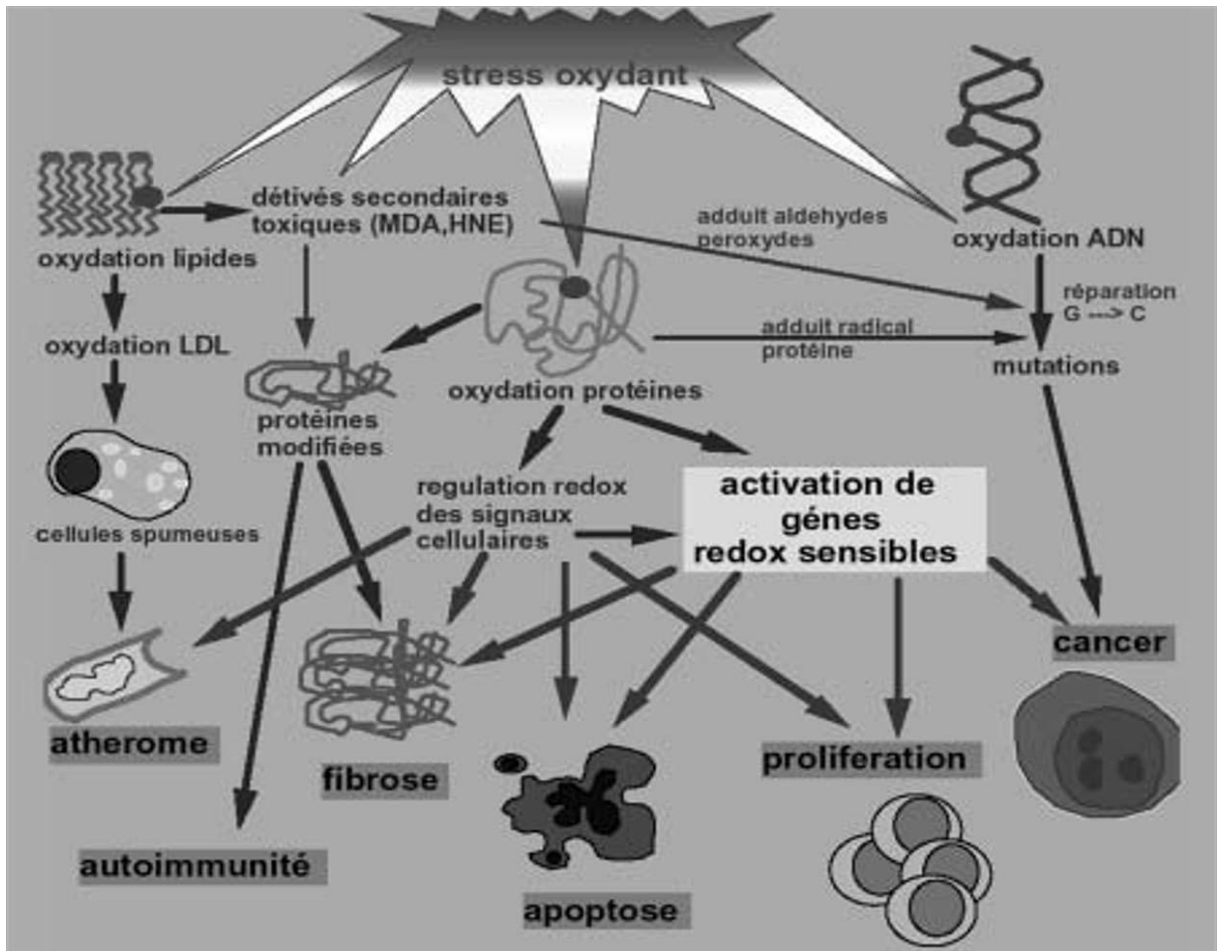


Figure 11 : Conséquences pathogènes du stress oxydant. (94)

### III-1-Oxydation des composés lipidiques

La peroxydation lipidique causée par les ERO, est un phénomène général qui concerne tous les lipides contenant des acides gras polyinsaturés, quelle que soit leur origine (huiles, graisses, membranes cellulaires, lipoprotéines (**Figure 12**). La lipoperoxydation est impliquée dans de nombreuses pathologies notamment les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives (**113-120**). Dans les mitochondries elle entraîne des dysfonctionnements de la production d.ATP mais peut également induire l'apoptose (**121**).

## Chapitre II : Stress oxydatif

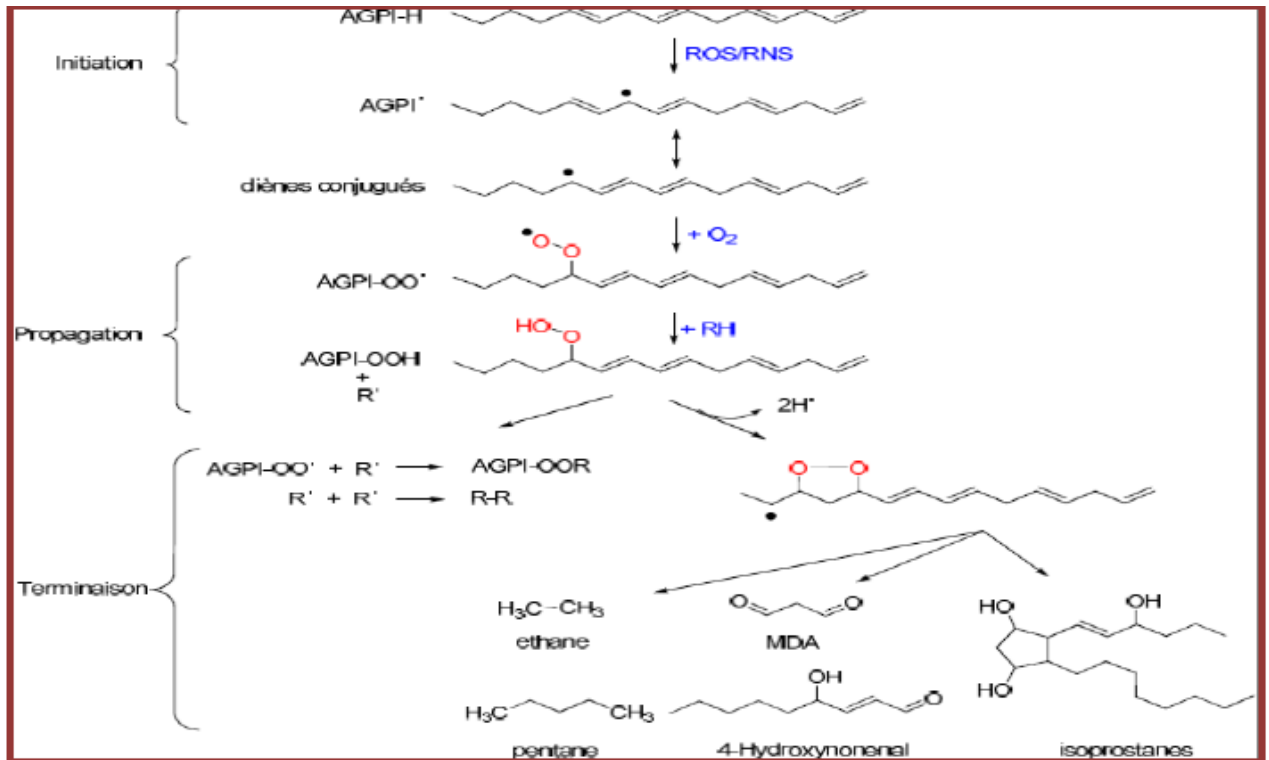
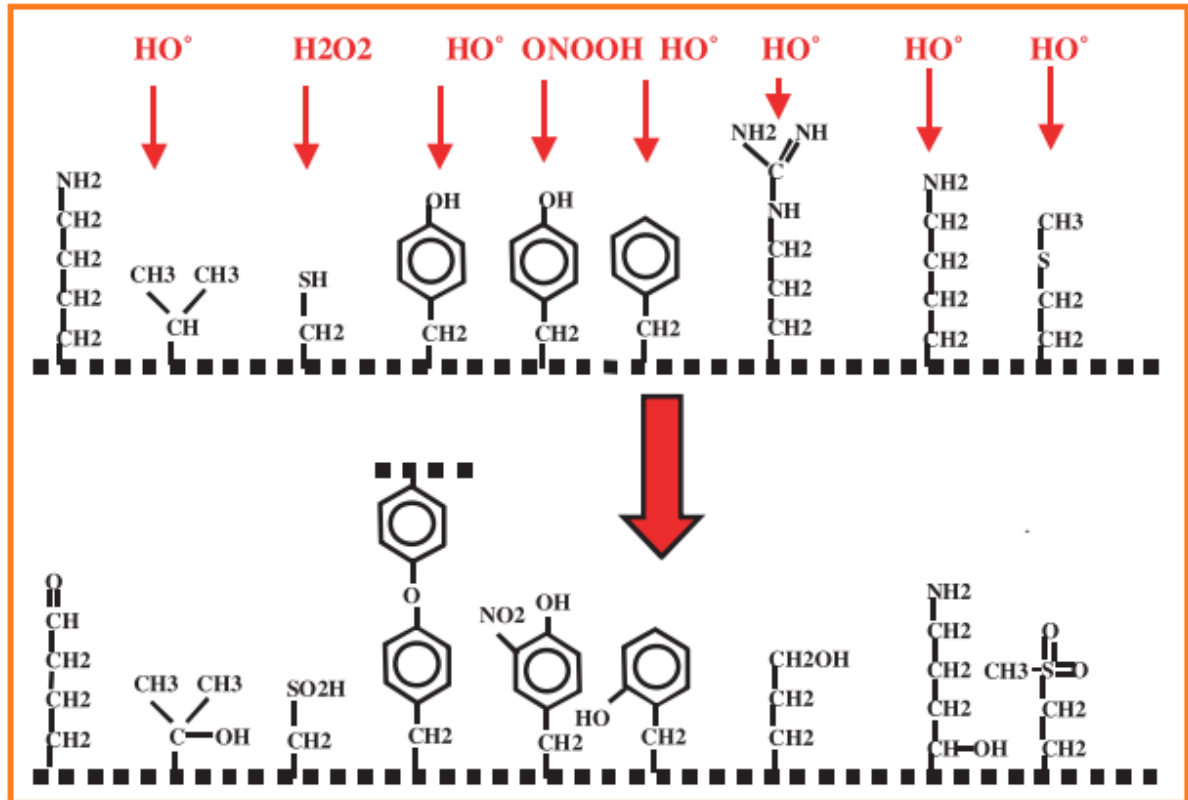


Figure 12: Peroxydation des acides gras polyinsaturés (122).

### III-2-Oxydation des composés protéiques

Les ERO sont en effet capables de réagir avec différents acides aminés des chaînes de protéines, altérant également leur fonction. Les plus sensibles à leur action sont les acides aminés aromatiques comme le tryptophane, la tyrosine, l'histidine, sur lesquels le radical OH° s'additionne, modifiant la conformation de la protéine (123) (82). Sur les acides aminés contenant un atome de soufre tels que la cystéine et la méthionine, l'oxydation par les radicaux libres conduit à la formation de ponts disulfures, donc à l'agrégation de plusieurs molécules de protéines (Figure 13) (82).

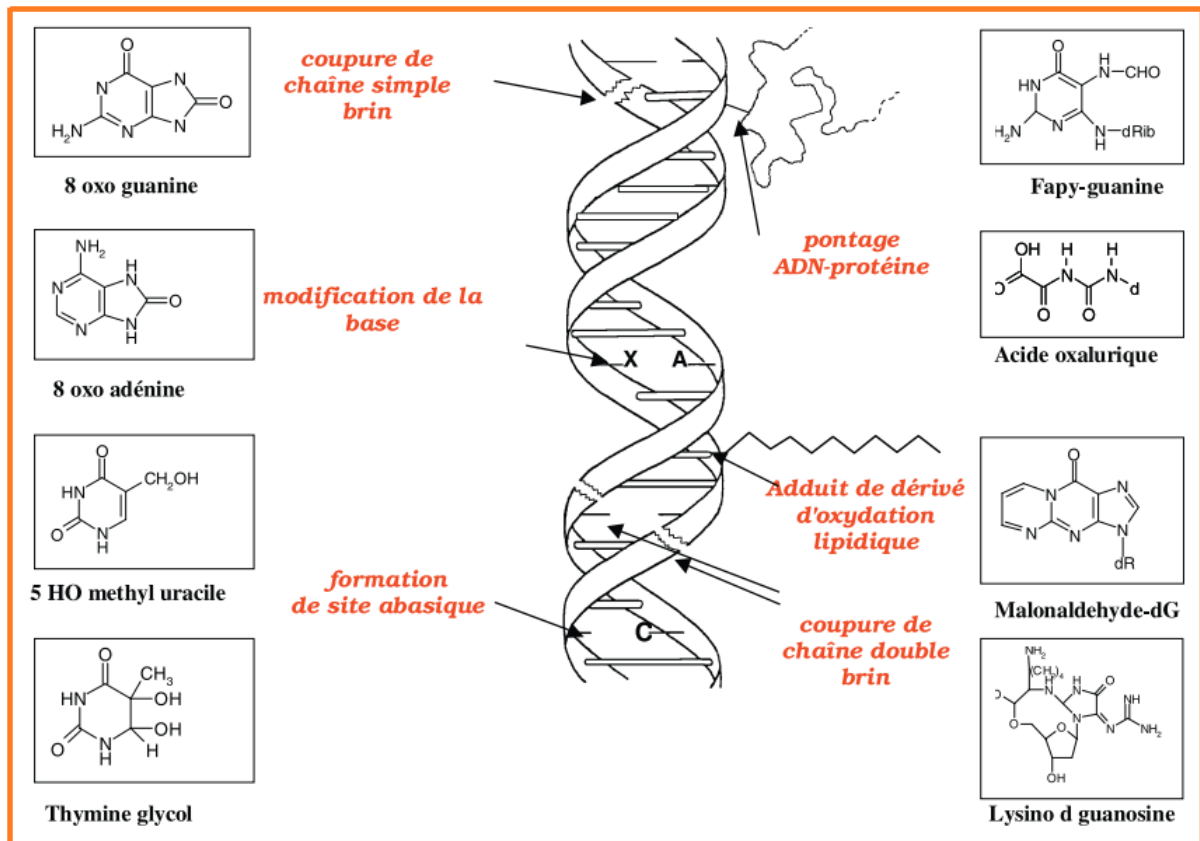


**Figure 13: Attaque radicalaire aux protéines (113).**

### III-3-Oxydation de l'ADN

Bien que l'ADN soit la mémoire de toute la composition biochimique des êtres vivants, il s'agit d'une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux de l'oxygène. Au minimum, cinq classes principales de dommages oxydatifs médités par  $\cdot\text{OH}$  peuvent être générées, parmi elles, les bases oxydées, les sites abasiques, des adduits intra-caténaires, des cassures de brins et des pontages ADN-protéines (113) (124). Il altère à la fois les bases des purines et des pyrimidines et également le squelette désoxyribose (Figure 14) (125).

## Chapitre II : Stress oxydatif



**Figure 14 : Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules (113).**

### Les dommages oxydatifs aux protéines :

#### III-4- Oxydation des lipoprotéines

L'attaque radicalaire des lipoprotéines circulantes aboutit à la formation de LDL oxydées, qui seront captées par des récepteurs spécifiques des macrophages. L'activité de ces récepteurs n'étant pas régulée par la concentration intracellulaire en cholestérol, les macrophages se transforment petit à petit en cellules spumeuses (rôle important dans les premières étapes de l'athérosclérose) (126) (127). En outre, ces LDL oxydées sont immunogènes et les immuns complexes formés peuvent activer la voie classique du complément et générer la sécrétion de cytokines pro inflammatoires par les macrophages (127) (128).

## Chapitre II : Stress oxydatif

---

### III-5-Oxydation des glucides

Le glucose peut s'oxyder dans les conditions physiologique en présence de traces métalliques en libérant des cèto-aldéhydes,  $H_2O_2$  et  $OH^\bullet$  (129). L'oxydation du glucose ou glycosoxydation s'effectue par deux mécanismes qui aboutissent tous deux à la formation de produits finaux de glycosylation (PFG) :

- Oxydation stricto sensu du glucose en dérivés carbonyles qui donnent des PFG en réagissant avec une protéine.

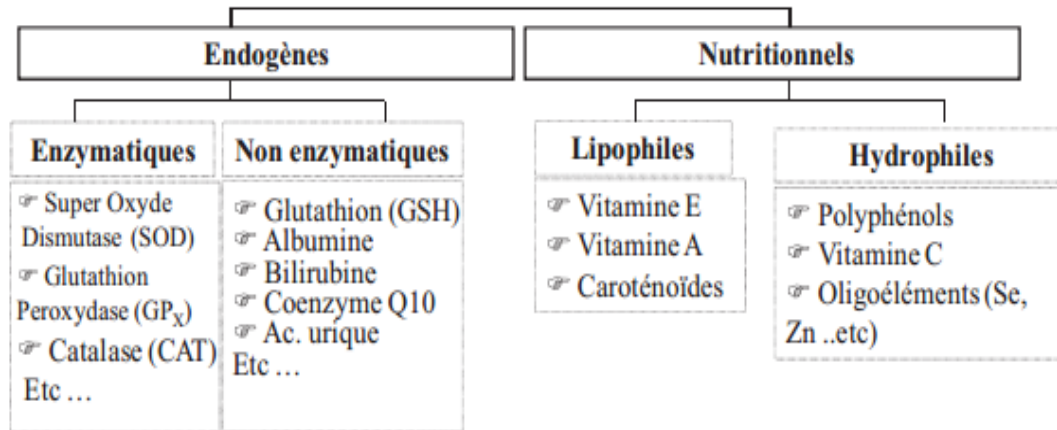
- Glycosylation non enzymatique des protéines (ou « réaction de Maillard »): formation d'une liaison covalente entre un ose et des groupements aminés libres d'une protéine aboutissant à la formation de PFG après attaque de cette protéine glyquée par des EOR ( $OH^\bullet$  et  $NO_3^-$  surtout) (130).

### IV- les systèmes des défenses antioxydants

Les effets potentiellement délétères des espèces radicalaires sont contrôlés par la présence des systèmes de protection efficaces, qui maintiennent les ERO à des faibles concentrations ; ces systèmes appelés les antioxydants (131). Le terme d'antioxydant désigne toute substance qui, présente à faible concentration par rapport à celle du substrat oxydable, retarde ou inhibe significativement l'oxydation de ce substrat (132) (85). On distingue deux types de systèmes de défense antioxydants (Figure 15):

Le système endogène est constitué d'enzymes ou d'agents réducteurs (SOD, CAT, Gpx, complexe enzymatique de la thiorédoxine) dont l'action est de neutraliser les ERO par leur transformation en molécules stables et non réactives (85) (82). L'organisme possède une seconde ligne de défense « les piègeurs de radicaux libres » qui sont des composés pour la plupart apportés par l'alimentation et dont le rôle essentiel est de neutraliser les effets toxiques des ERO, limitant ainsi toute atteinte de l'intégrité cellulaire (82).

## Chapitre II : Stress oxydatif



**Figure 15: Différentes sources d'antioxydants dont dispose l'organisme pour répondre aux situations de stress oxydant (85).**

### IV-1- Systèmes antioxydants non enzymatiques

C'est le statut antioxydant plasmatique total (TAS) représenté par l'albumine, l'acide urique, la vitamine C ainsi que d'autres vitamines et oligo- éléments (133).

#### ➤ **Glutathion (GSH)**

Le glutathion (GSH) est un tripeptide (acide glutamique-cystéine-glycine) (134). Avec son groupement sulfhydryle, il est le thiol majoritaire au niveau intracellulaire (113).

Il est essentiellement présent sous forme réduite (la concentration de la forme oxydée dissulfure GSSG est au moins 10 fois plus faible). Le GSH joue son rôle d'antioxydant en tant que substrat d'enzymes antioxydantes telles que les glutathion peroxydases (GPx) (134). En effet, le glutathion prévient l'oxydation des groupements thiols grâce à son pouvoir réducteur. Il doit son pouvoir antioxydant à son caractère nucléophile et radicalaire (135) (136).



#### ➤ **Ubiquinones et cytochrome c**

Le coenzyme Q10, appelé ubiquinone en raison de son ubiquité dans les cellules, est un dérivé benzoquinolique avec une longue chaîne latérale isoprénique. Cette chaîne latérale confère à la molécule un caractère lipophile qui lui permet de s'insérer dans les membranes et

## Chapitre II : Stress oxydatif

---

les lipoprotéines. Il joue un rôle essentiel dans la chaîne mitochondriale de transport d'électrons et est un puissant inhibiteur de peroxydation lipidique, en synergie avec la vitamine E (127). Le cytochrome c présent dans l'espace intermembranaire a un rôle de détoxification en captant l'électron libre d'O<sub>2</sub>•- produit au niveau de la chaîne respiratoire. Ainsi réduit, il cède cet électron au complexe IV formant du cytochrome c oxydé et de l'H<sub>2</sub>O (137).

### Les vitamines

#### ➤ La vitamine E :

La vitamine E est le nom commun utilisé pour toutes les molécules possédant des activités biologiques identiques à celles de la famille des tocophérols. La forme naturelle de la vitamine E inclut quatre tocophérols isomères  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , avec une activité antioxydante variable. L'alphatocophérol ( $\alpha$ -TocH) est la forme la plus active de la classe des tocophérols. (136). Elle est très active contre la peroxydation lipidique (127) (138). Est une vitamine liposoluble antioxydante majeure, essentielle au fonctionnement des cellules. Elle est présente dans toutes les membranes dont elle préserve l'intégrité en protégeant les AGPI contre les attaques des radicaux libres (139). Il est admis que les radicaux tocophéryles sont régénérés par l'acide ascorbique et que, sans cette synergie, les tocophérols sont inactifs(136).

#### ➤ La vitamine C

L'acide L-ascorbique ou vitamine C est considéré comme le plus important antioxydant dans les fluides extracellulaires (140). Elle est hydrosoluble à la concentration physiologique. Elle empêche l'oxydation des LDL produites par divers systèmes générateurs d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) (neutrophiles activés, cellules endothéliales activées, myéloperoxydase). Lors de son oxydation en acide déhydroascorbique, elle passe par une forme radicalaire intermédiaire (radical ascorbyl) qui joue un rôle essentiel dans la régénération de la vitamine E oxydée (137).

#### ➤ l'acide urique :

L'acide urique est produit au cours de la dégradation de composés puriques(157). Chez la plupart des mammifères excepté l'homme, il est dégradé par l'urate oxydase. Il



## Chapitre II : Stress oxydatif

---

possède une fonction antioxydante en inhibant l'oxydation de l'acide ascorbique catalysée par le fer. En effet, il capture le fer et inactive des ERO telles que l'acide hypochloreux, le radical hydroxyl et le dioxyde d'azote (141).

### ➤ polyphénol :

Les polyphénols donnent un électron aux radicaux qui deviennent stables grâce à leurs électrons appariés, et aident à prévenir les dommages cellulaires et tissulaires liés au stress oxydant. Parmi les flavonoïdes, appartenant à la famille des polyphénols, les anthocyanes sont des pigments hydrosolubles naturels présents dans certains fruits et plantes. Des études ont montré que les anthocyanes sont de puissants antioxydants, ils possèdent également des propriétés anti-inflammatoires, neuroprotectrices et cardioprotectrices (142) (143).

### ➤ La bilirubine :

La bilirubine est un pigment biliaire endogène non hydrosoluble. Il s'agit d'un produit de dégradation de l'hème obtenu au cours d'une réaction catalysée par l'hème oxygénase (144). Concernant sa fonction antioxydante, in vitro, la bilirubine peut dégrader les radicaux alkoxy ( $RO\cdot$ ) et peroxy ( $RO_2\cdot$ ) et l'oxygène singulet. La bilirubine est oxydée par certaines ERO en biliverdine, pouvant alors être recyclée par la biliverdine réductase (145).

### ➤ Albumine :

L'albumine est la protéine la plus abondante du plasma. Synthétisée par le foie, Elle est d'un poids moléculaire de 66 kDa et représente environ 50 % des protéines plasmatiques (146). Elle possède de nombreux groupements thiols qui lui permettent, tout comme le GSH, de jouer le rôle de trappe radicalaire; même si la vitesse des réactions dans lesquelles elle est impliquée est plus lente, elle constitue un important antioxydant plasmatique (147).

## Chapitre II : Stress oxydatif

---

### ➤ Flavonoïdes :

La propriété des flavonoïdes la mieux décrite est leur activité antioxydante et leur capacité à piéger les radicaux libres : (OH<sup>•</sup>) (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) et radicaux peroxylipidiques, selon la réaction suivante :



Les flavonoïdes inactivent et stabilisent les radicaux libres grâce à leur groupement hydroxyle (C3-OH) fortement réactif (**148**). Ils sont également capables de chélater les ions métalliques (largués à partir de leurs protéines de fixation ou de transport) qui peuvent renforcer ces effets délétères par la production des radicaux hydroxyles (OH<sup>•</sup>) (**149**) (**150**) (**151**).

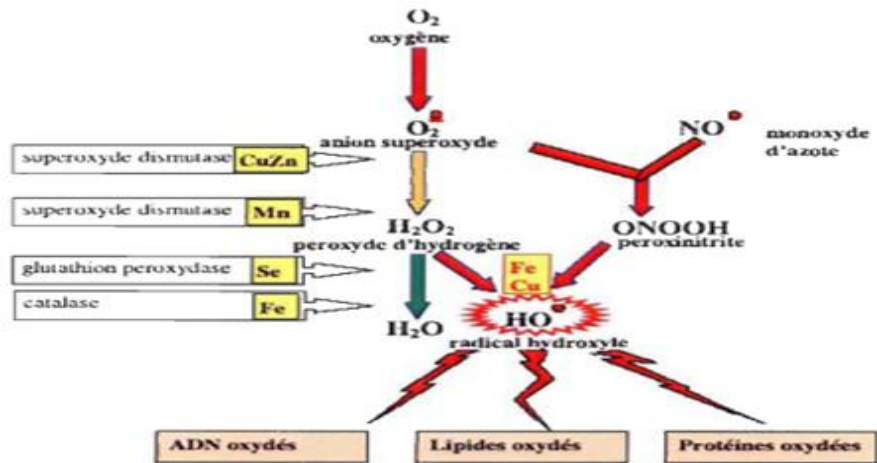
### ➤ Oligoéléments :

Le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le fer (Fe) sont des métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant. Toutes les enzymes antioxydantes Requièrent un cofacteur pour maintenir leur activité catalytique (**158**) (**152**). Ainsi, la SOD mitochondriale a besoin de manganèse, la SOD cytosolique de cuivre et de zinc, la catalase de fer et la GPx de sélénium. Cependant, certains oligoéléments, notamment le fer, lorsqu'ils sont en excès dans l'organisme et sous leur forme réduite, peuvent avoir une action prooxydante (réaction de Fenton, d'Haber-Weiss) (**152**).

## Chapitre II : Stress oxydatif

### IV-2-Systèmes antioxydants enzymatiques

Les antioxydants enzymatiques reposent sur superoxyde dismutase SOD, catalases et glutathion peroxydases (83).



**Figure16 :Principaux systèmes enzymatiques antioxydants impliqués dans le contrôle des ERO (119).**

#### ➤ Le superoxyde dismutase :

Le superoxyde dismutase (SOD) est surtout localisé au niveau mitochondrial et dans le cytosol. Il s'agit d'une enzyme clef des processus antioxydants intracellulaires, molécule antioxydante très efficace au sein de la cellule supérieure. Elle assure la conversion du radical superoxyde en eau oxygénée comme suit (141) :



Dans la plupart des cellules de l'organisme des mammifères, on distingue deux isoformes de la superoxyde dismutase : la Mn-SOD, principalement retrouvée au niveau mitochondrial, et la CuZn-SOD, retrouvée dans le cytosol, le noyau et au niveau mitochondrial (85-141).

## Chapitre II : Stress oxydatif

---

### Glutathion peroxydase (GPx) et réductase (GR) :

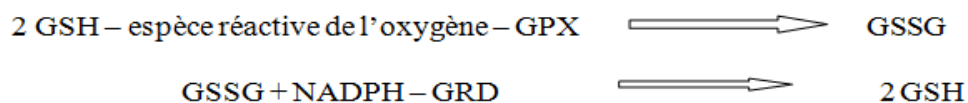
#### ➤ Les glutathion peroxydases

Les glutathion peroxydases (GPX) constituent le réservoir cellulaire de cystéine et contiennent toutes, dans leurs sous unités (1 ou 4 selon l'isoenzyme) un atome de sélénium (140).

Elles détruisent le peroxyde d'hydrogène et la plupart des hydroperoxydes organiques dans le cytosol, le plasma et la membrane cellulaire (153).



Au cours de son action anti-oxydante, le glutathion réduit (GSH) est oxydé en glutathion disulfide ou glutathion oxydé (GSSG). Puis, sous l'action de la glutathion réductase (GRD) et aux dépens du NADPH, le glutathion disulfide est réduite en GSH (154). La glutathion réductase permet de restaurer le pool de glutathion réduit. En effet, l'accumulation de glutathion disulfide est toxique pour la cellule.



L'activité des glutathion peroxydases est plus importante au niveau des fibres musculaires de type I (141).

#### ➤ La glutathion réductase

Quant à elle, a pour rôle de régénérer le GSH à partir du GSSG grâce au NADPH qui est utilisé comme donneur d'électrons (141-152). En effet, la concentration cellulaire en glutathion étant limitée, il est nécessaire de le réduire constamment pour que la GPx maintienne sa fonction.

Ces deux enzymes sont présentes dans le cytosol et dans les mitochondries. (152-159).

#### ➤ Catalase (CAT) :

Les catalases (CAT) sont principalement des enzymes cytoplasmiques, localisées dans les peroxysomes et au niveau mitochondrial (141). Elles ont, pour cofacteur, le fer et agissent

## Chapitre II : Stress oxydatif

---

au niveau intra-érythrocytaire et au sein des cellules hépatiques. Elles décomposent le peroxyde d'hydrogène ou l'utilisent dans l'oxydation du méthanol ou de l'éthanol (154).



De la même façon que les glutathion peroxydases et que la superoxyde dismutase, l'activité des catalases est plus importante au niveau des fibres musculaires de type I (141). Au niveau de l'oeil, la catalase joue un rôle très important dans la protection des tissus uvéaux antérieurs contre l'effet des radicaux libres de l'oxygène (155).

### ➤ La thiorédoxine :

Les thiorédoxines possèdent une fonction réparatrice des groupements thiol oxydés, en particulier des protéines intracellulaires, et détruisent le peroxyde d'hydrogène. Elles sont aussi impliquées dans la régénération de l'acide ascorbique oxydé. La classe des thiorédoxines regroupe la thiorédoxine, la thiorédoxine réductase et la thiorédoxine peroxydase (141).

### ➤ Les Hèmes oxygénases :

La hème-oxygénase-1, ou protéine de choc thermique 32, dégrade l'hème de l'hémoglobine en fer en présence de NADPH et d'oxygène. Il y a production de monoxyde de carbone (CO). L'expression de cette enzyme est favorisée en cas de stress oxydant ou de stress thermique (156).

## Chapitre II : Stress oxydatif

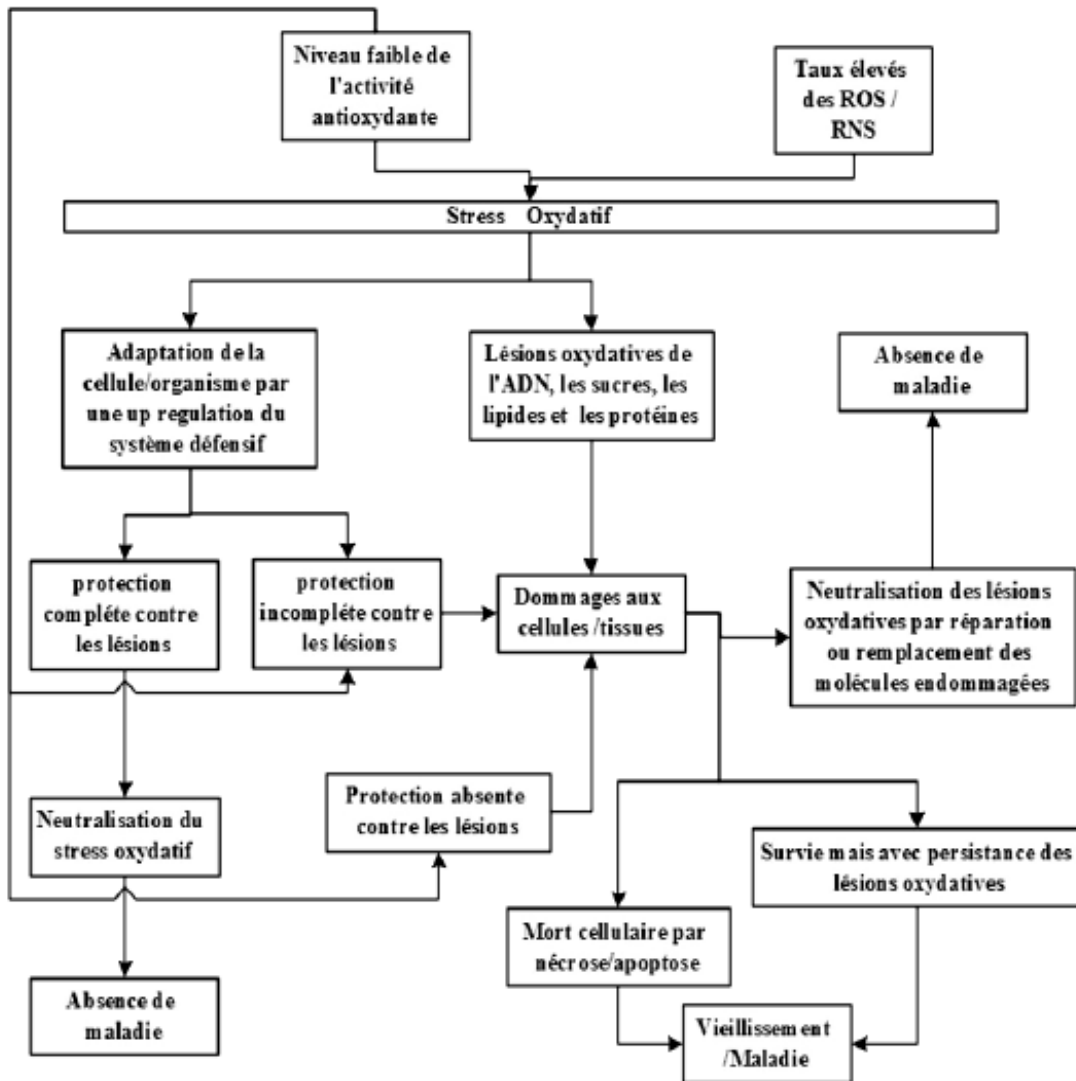


Figure 17: Les espèces réactives, le dommage oxydatif et les réponses cellulaires au stress oxydatif (87).

### I-Paracétamol :

#### I-1- définition du paracétamol :

Est un dérivé du N-acétyl para-aminophénol, médicament faisant partie de la classe des antalgiques antipyrétiques non salicylés (77). Il est couramment utilisé en raison notamment de sa bonne tolérance (160) (161). Lors de son utilisation à des doses thérapeutiques, il possède moins d'effets indésirables (163).

C'est un aminophénol. Sur le noyau benzénique de la molécule se substitue un groupement hydroxyle et un groupement amide en position para. La molécule de paracétamol ne contient pas de carbone asymétrique ni de stéréo-isomère (162) (164).

#### I-2-Structure et Propriétés chimiques :

- La molécule N- acétyl-p-aminophénol a donné deux noms :
- le paracétamol (**para-acéthyl-amino-phénol**).
- Acetaminophen (**N-acetyl-para-aminophenol**).
- Le nom chimique est **N-acétyl-para-aminophénol** (en abrégé NAPAP ou APAP) (**Figure 18**) (164).

Il est caractérisé par :

- La formule chimique : (CONHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OH) (165) (166).
- forme: poudre cristalline blanche inodore (167).
- Demi-vie : 1-4 heure.
- classification chimique : Acétanilide.
- classification pharmacologique : Analgésique, Antipyrétique.

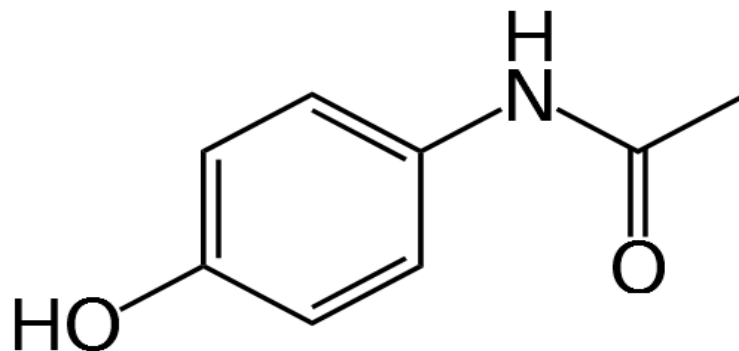


Figure 18 : structure chimique du paracétamol (165).

## **Chapitre III : Nécrose hépatocytaire induit par le paracétamol**

---

### **II-Pharmacocinétique :**

#### **II-1-Absorption :**

La substance active est rapidement absorbée à 90-98% au niveau de l'intestin grêle. Le pic plasmatique est atteint en 30 à 60 min après l'ingestion (168). L'absorption du paracétamol est diminuée avec la prise concomitante du bol alimentaire. La forme galénique intervient également dans l'absorption : les formes effervescentes et lyophilisées vont augmenter la vitesse d'absorption (164).

#### **II-2-Distribution :**

La concentration plasmatique est maximale 1h à 1h30 après la prise orale de comprimés contre moins de 30 min pour la forme effervescente. Le temps de demi-vie plasmatique est rapide de 2h à 2h30 aux doses thérapeutiques (169). La demi-vie augmente lors d'intoxication au paracétamol avec une concentration maximale atteinte 4h après l'ingestion (170).

La liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible de 10 à 25% à des concentrations thérapeutiques et est de 8 à 43 % à des concentrations toxiques. Cette capacité de fixation peut avoir une incidence lors d'une intoxication poly médicamenteuse ou d'un traitement en cours, en augmentant la fraction libre d'un produit se liant fortement aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est de l'ordre de 1L/kg à des doses thérapeutiques (171).

#### **II-3- Métabolisation :**

Aux doses thérapeutiques habituelles, 90% du paracétamol subit une métabolisation hépatique au niveau du cytosol des hépatocytes (12). Cette conjugaison s'effectue sur le groupement OH phénolique et mobilise l'acide glucuronique ou l'acide sulfurique (172). Le paracétamol est ainsi transformé en dérivés glucuro- ou sulfoconjugués non toxiques qui seront éliminés dans les urines. Les 10% restant sont métabolisés par les cytochromes P450 (CYP2E1 et CYP3A4) en un intermédiaire électrophile fortement réactif, le N-acétyl-p-benzo-quinone imine (NAPQI) (173). En conditions normales d'utilisation, ce dernier est neutralisé par conjugaison avec le glutathion et rapidement inactivé en cystéine non toxique et en métabolite de l'acide mercapturique (174) (Figure 19).



## Chapitre III : Nécrose hépatocytaire induit par le paracétamol

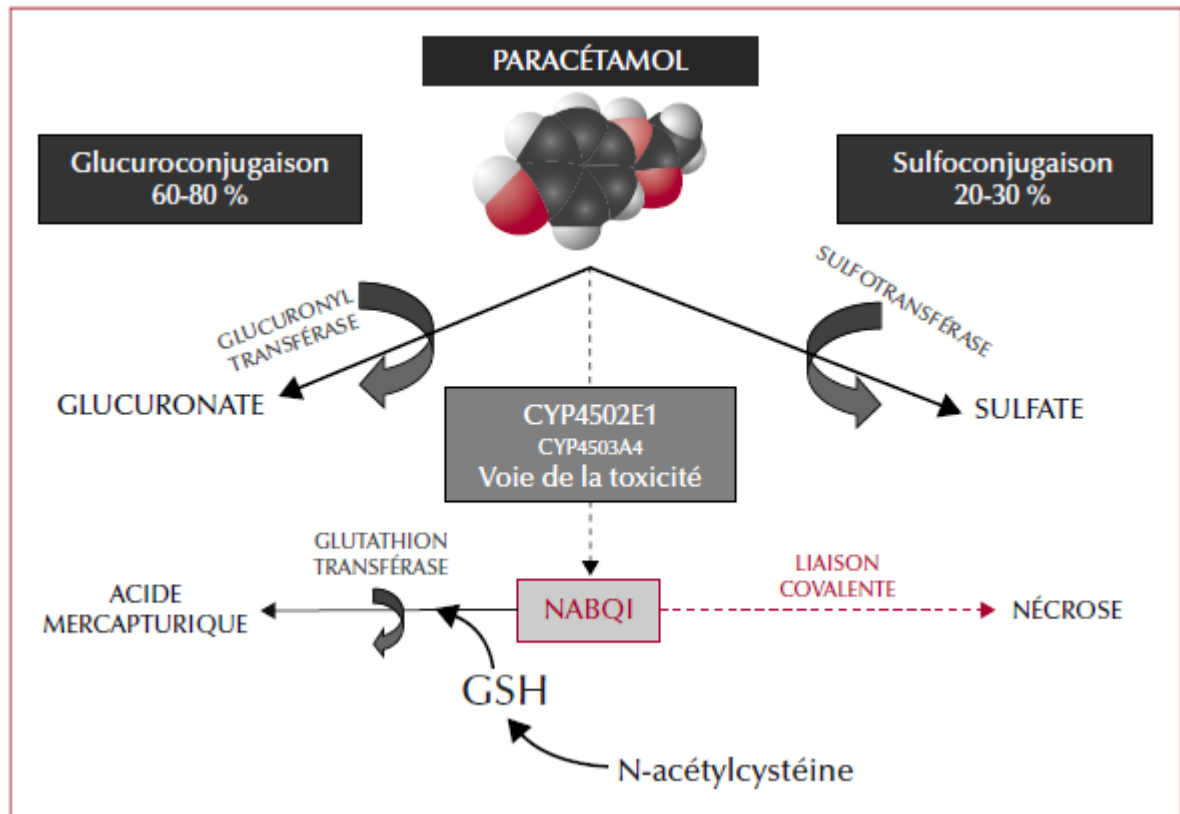


Figure 19 : Voies métaboliques impliquées dans la dégradation du paracétamol (175).

### II-4- Elimination :

L'élimination des métabolites du paracétamol se fait par voie urinaire, à savoir : moins de 5% du paracétamol sous forme inchangée, 5% sous forme de cystéine et de métabolites de l'acide mercapturique (176). 55% sous forme de métabolites glucuronides, 30% sous forme de métabolite sulfates (177).

La demi-vie d'élimination est prolongée suivant la dose toxique pouvant occasionner la survenue d'une insuffisance rénale organique (169). Elle est variée de 2 heures à 2 heures 30. Il existe peu de variabilité interindividuelle. La demi-vie ne diminue qu'en cas de clairance inférieure à 10 ml/min. Dans ce cas, il est recommandé d'espacer les prises de 8 heures minimum sans dépasser 3 g par jour. Pour les formes suppositoires, la  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination est de 4 à 6 heures (177). En cas d'insuffisance rénale, l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée (176).

## **Chapitre III : Nécrose hépatocytaire induit par le paracétamol**

---

### **II-5-Variabilité cinétique :**

Le paracétamol est une molécule dont les propriétés pharmacocinétiques sont relativement stables. Toutefois, on note de légères variations sans que celles-ci ne nécessitent d'adaptation de doses (178).

#### ➤ **Selon la forme galénique :**

Des différences de solubilité ont été observées selon La galénique utilisée, sans que cela ne modifie la biodisponibilité in vivo du paracétamol. Une étude a ainsi conclu à cinétiques d'absorption des variations entre les formes orales ou intraveineuses, d'une part, et la forme suppositoire, plus lente (179).

#### ➤ **Selon les modalités d'administration:**

Le moment de l'administration dans la journée, la posture au moment de la prise et la composition de l'alimentation sont des facteurs faisant varier la vitesse de résorption du paracétamol. Ainsi, cette vitesse plus grande si le sujet ingère les comprimés de paracétamol en position debout ou assise et à jeun (178).

#### ➤ **Selon l'âge:**

Aux doses thérapeutiques, le nouveau-né et le jeune d'enfant forment plus de dérivés sulfoconjugués que l'adulte, afin de compenser l'immaturité de leur système de glucuroconjugaison, sans que cela n'engendre de conséquences sur le plan thérapeutique (180).

### **III-Pharmacodynamique :**

#### **III-1-Mécanismes d'action du paracétamol :**

Avec la découverte du mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les recherches sur le paracétamol visent à explorer l'hypothèse d'une inhibition de l'activité des prostaglandines H2 synthétases (PGHS), appelées (COX) par abus (181) (182).

## **Chapitre III : Nécrose hépatocytaire induit par le paracétamol**

---

Ces PGHS présentent un site COX et un site peroxydase (POX). Les isoenzymes COX1 (constitutive) et COX2 (inductible) catalysent la transformation d'acide arachidonique en prostaglandines, principaux médiateurs impliqués dans la fièvre, la douleur et l'inflammation. En 1972, l'équipe de Flower et Vane émet l'action antipyrétique du paracétamol est consécutive à l'inhibition des COX au niveau cérébral (183). Secondairement, ce mécanisme est confirmé par de nombreux auteurs, sous réserve d'une faible quantité de peroxydes au niveau du site d'action (184).

L'APAP serait métabolisé en p-aminophénol au niveau du cerveau. Le p-aminophénol serait par la suite conjugué à l'acide arachidonique pour former de la N-arachidonyl-phénolamine. C'est cette molécule qui serait pharmacologiquement active au cerveau en inhibant la synthèse de prostaglandines (185) (186).

Une autre hypothèse explique que le paracétamol exercerait son effet analgésique au niveau du SNC (système nerveux central) par une potentialisation des neurones sérotoninergiques descendants de la moelle épinière, ceci ayant pour effet d'exercer un contrôle inhibiteur sur les voies nociceptives (187).

### **IV- Toxicocinétique :**

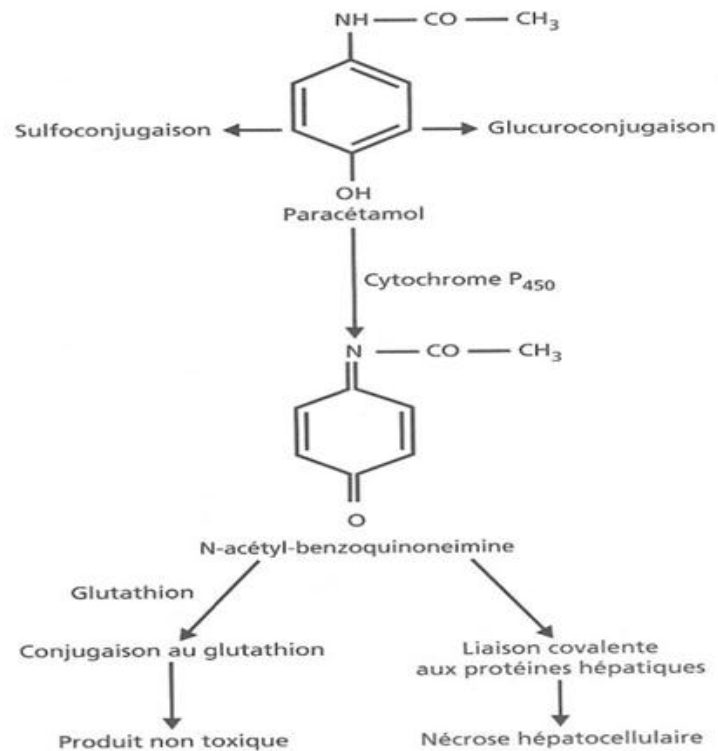
#### **IV-1- Hépatotoxicité du paracétamol :**

En cas d'administration de faibles quantités de paracétamol, plus de 90 % du médicament sont conjugués en composés non toxiques par sulfo- et glucurono-conjugaison qui sont ensuite éliminés par le rein (188) (189). La fraction du paracétamol non conjuguée va être métabolisée par différents systèmes enzymatiques hépatiques oxydatifs, principalement le cytochrome P 450 2E1, et les cytochromes P 450 1A2 et 3A4 (190) (191) (192). Le résultat de cette oxydation est la formation de métabolites intermédiaires hautement réactifs au premier rang desquels figure la (NAPBQI) (192) (193) (194). Mais il existe probablement d'autres composés électrophiles issus d'une telle oxydation (198) (199). Ces composés sont alors rapidement éliminés par liaison covalente au glutathion réduit puis excrétés dans les urines en dérivés soufrés de la cystéine et de l'acide mercapturique (188) (195).

Lors d'un surdosage, les niveaux de glutathion sont faibles car surconsommés et la voie est saturée par de fortes doses de paracétamol. L'intermédiaire réactif, le NAPQI s'accumule et se lie aux protéines cellulaires hépatiques conduisant à des lésions

## Chapitre III : Nécrose hépatocytaire induit par le paracétamol

cellulaires(61) (174) (196).Provoquant l'apoptose, et aboutissant à une nécrose hépatocytaire centrolobulaire (61) (195) (Figure 20).



**Figure 20 : Le métabolisme toxicocinétique du paracétamol (198).**

D'autres mécanismes, souvent associés, sont à l'origine de la toxicité hépatique. (197). En effet, la forte présence de NAPQI provoque la dégradation des lipides membranaires à l'origine d'altérations de la membrane des hépatocytes (192). Ces derniers perturbent également l'homéostasie calcique responsable de l'activation d'enzymes cytolytiques.

Concernant le mécanisme lésionnel retardé du paracétamol, cela est peu documenté à ce jour. La synthèse de cytokines et la présence d'espèces réactives de l'oxygène, activent les cellules inflammatoires présentes, les cellules de Küpfer (macrophages hépatiques) et macrophages, jouant certainement un rôle essentiel dans le processus d'apoptose (61).

Une hypothèse soulèverait un lien entre la toxicité hépatique retardée du paracétamol et la production d'Interleukine 1(IL-1) et de Facteur de Nécrose Tumorale  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) (61).

## **Chapitre III : Nécrose hépatocytaire induit par le paracétamol**

---

### **IV-2-Facteurs de risque de l'hépatotoxicité du paracétamol :**

Plusieurs facteurs de risque isolés ou combinés, affectent la susceptibilité individuelle au paracétamol et le risque d'hépatotoxicité. Le prescripteur doit les rechercher avant toute administration à dose élevée et/ou prolongée, ainsi que devant une élévation inexpliquée des Transaminases chez les consommateurs de paracétamol (199) (200).

#### **➤ Le jeûne, la malnutrition**

Les facteurs qui augmentent le métabolisme du paracétamol par le système du cytochrome P450 (certains médicaments, l'éthylisme chronique) ou qui diminuent la disponibilité du glutathion (jeûne, malnutrition) peuvent prédisposer à la toxicité du paracétamol (77).

En absence d'autres facteurs de risque, un jeûne prolongé ou une dénutrition est associée à une déplétion majeure des réserves en glutathion. Celui-ci est nécessaire à la détoxification et l'élimination du NAPQI, le métabolite toxique du paracétamol. Outre son effet sur le stock de glutathion, le jeûne réduit les réserves hépatocytaires en hydrates de carbone et altère la glucuro- et la sulfo-conjugaison, toutes deux dépendantes de ces réserves. Il en résulte un shunt du métabolisme du paracétamol vers la voie microsomale oxydative (via le CYP-2E1) qui induit la formation de l'intermédiaire toxique NAPQI (201).

#### **➤ L'alcool**

La consommation excessive d'alcool induit un des cytochromes P450 qui métabolisent

le paracétamol. Elle favorise donc la production de métabolite réactif du paracétamol. De plus, elle s'accompagne d'une diminution des réserves hépatiques de glutathion. Elle diminue donc, également, les capacités de défense vis-à-vis des métabolites réactifs (168).

### **V-Physiopathologie de l'intoxication au paracétamol**

Dans de nombreux pays, l'intoxication au paracétamol est un réel problème de santé Publique. Elle représente la principale cause d'insuffisance hépatique aigüe : 36% des cas en Australie, 42% en Suède, 57% au Royaume-Uni 39 à 46% aux Etats-Unis (202) (203). Pour ces derniers, on dénombre plus de 100 000 intoxications par an, responsables en moyenne de 56 000 prises en charge médicales et de 500 décès (204) (205). En France, le paracétamol est le médicament le plus fréquemment impliqué dans les tentatives de suicide (206).

## **Chapitre III : Nécrose hépatocytaire induit par le paracétamol**

---

### **V-1-Seuil de toxicité :**

La toxicité hépatique lors d'une intoxication au paracétamol, elle survient à une dose absorbée Supérieure à 150 mg/kg (177) (77) :

- Si le paracétamolémie est  $\geq$  à 200 mg/l à H4,  $\geq$  à 30 mg/l à H15 ou  $\geq$  à 5mg/l à H24, la Probabilité d'avoir une hépatite aiguë est de 60 %.
- Si le paracétamolémie est  $\geq$  à 300 mg/l à H4,  $\geq$  à 45 mg/l à H15, la probabilité de faire

Une hépatite aiguë est inévitable (177) (77).

En cas de facteur de risque, le paracétamol est toxique pour une dose de 75 mg/kg (207).

### **V-2-le risque d'atteinte hépatique**

- Les facteurs déterminants le risque d'atteinte hépatique sont (208) :
- La quantité totale de paracétamol absorbée.
- La concentration de paracétamol entre H4 et H16.
- L'activité métabolique du système oxydase du CYP450.
- La cinétique du paracétamol (toxique ou non).
- La réserve en glutathion.
- La vitesse de régénération du stock en glutathion.

## **VI-mécanisme de nécrose :**

### **VI-1-La nécrose :**

La nécrose est un mécanisme de mort typiquement non programmé. Elle est caractérisée morphologiquement par un gonflement de la mitochondrie et du noyau, une dissolution des organelles (209). Une condensation périnucléaire de la chromatine puis par la rupture des membranes nucléaires et cytoplasmiques concomitantes à la dégradation de l'ADN (210) (211). Elle s'accompagne généralement d'une inflammation, conséquence de la libération du contenu cytosolique des cellules (195) (211). Le processus nécrotique est mis en

## **Chapitre III : Nécrose hépatocytaire induit par le paracétamol**

---

évidence en mesurant plusieurs paramètres caractéristiques tels que la perméabilisation des membranes plasmiques et la déplétion en ATP (195) (212).

### **VII-Nécrose hépatocytaire par le paracétamol :**

La toxicité hépatique du paracétamol est caractérisée par une nécrose centrolobulaire accompagnée d'une hypoxie liée à la congestion des vaisseaux hépatiques (213) (15).

Et l'étendue de la nécrose est proportionnelle à la dose administrée (214). Dans les cas extrêmes, lorsque la nécrose touche une trop grande quantité de parenchyme hépatique, l'intoxication au paracétamol peut conduire à une hépatite fulminante et engager le pronostic vital.

#### **VII-1-Le dysfonctionnement mitochondrial :**

Les protéines mitochondriales sont des cibles privilégiées du NAPQI. La mitochondrie semble donc jouer un rôle important dans le processus d'amplification et de propagation des lésions induites par le paracétamol (62) (215).

La dysfonction mitochondriale observée au cours d'une intoxication au paracétamol associe plusieurs événements intervenant en 3 étapes :

##### **➤ Etape 1 : Initiation des lésions mitochondriales et augmentation de la production d'ERO :**

Cette première étape est la conséquence directe de la bioactivation du paracétamol en NAPQI. Ce métabolite entraîne une déplétion des stocks de glutathion dans le cytosol, mais également au niveau mitochondrial (15) (216) (217).

À dose toxique, les adduits NAPQI-protéines ainsi que la déplétion en glutathion mitochondrial entraînent une inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale et favorisent la production d'ERO par la mitochondrie (218) (219) (220).

En effet, comme le glutathion est un cofacteur essentiel à la GSH-péroxydase qui détoxifie le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) en eau dans la matrice mitochondriale (221).

Sa déplétion favorise l'accumulation mitochondriale d'ERO. Les ERO ont une action directe sur la mitochondrie. Par exemple, ( $O_2^{\cdot-}$ ) réagit rapidement avec l'oxyde d'azote (NO) pour former ( $ONOO^{\cdot-}$ ) (163) (217) (222). Qui est capable d'inhiber la chaîne respiratoire (223). Il est important de noter que l'inhibition de la chaîne respiratoire, qu'elle soit directe

## Chapitre III : Nécrose hépatocytaire induit par le paracétamol

---

via le NAPQI ou indirecte par les ERO, est capable d'entraîner elle-même une production plus importante d'ERO par certains constituants de cette chaîne, notamment par les complexes I et III (224). L'anion peroxy-nitrite peut également endommager d'autres composants mitochondriaux tels que les membranes, des protéines anti-oxydantes comme la MnSOD et (ADNmt) (216) (222) (225)

### ➤ Etape 2 : Activation des voies cytosoliques de stress, en particulier la voie de la c-jun-N-terminal kinase (JNK) par la génération d'ERO :

Le stress oxydant génère dans la mitochondrie par la production d'ERO est capable d'activer des voies de signalisation de stress cellulaire. C'est notamment le cas de la voie JNK (c-Jun-N-terminal) (195). Avec un pic d'activation qui se situe environ deux heures après l'intoxication au paracétamol (221) (227).

Cette activation de JNK pourrait se faire par l'intermédiaire de la kinase ASK-1 (Apoptosis Signal-regulating Kinase 1). De plus, les ERO produites par les mitochondries semblent activer plus précocement la GSK3 $\beta$  (Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$ ), une kinase capable d'initier également l'activation de JNK. Ainsi, les ERO mitochondriales pourraient activer JNK via deux voies de signalisation : ASK-1 et GSK3 $\beta$  (Figure 4) (227) (228).

Lorsque JNK est active, il est capable de phosphoryler différentes protéines qui favorise la mort cellulaire (195) (229).

### ➤ 3<sup>ème</sup> partie : Transitions de perméabilité mitochondriale (PTPM) :

Ces pores, dont la structure exacte n'est pas encore totalement connue, sont constitués notamment des protéines voltage-dépendant anion channel (VDAC), adénine nucléotide translocase (ANT) et cyclophiline D. Certaines molécules exogènes (médicaments ou toxiques), mais aussi des dérivés endogènes en excès (calcium, acides gras, acides biliaires) peuvent entraîner l'ouverture de ces pores mitochondriaux, ce qui est susceptible d'induire la mort cellulaire par apoptose ou par nécrose en fonction du nombre de mitochondries impliquées (63) (64). L'augmentation de la production d'ERO et de peroxy-nitrite conduit à l'ouverture du PTPM et à un découplage de la phosphorylation oxydative (Figure 4) (230). L'ouverture du PTPM provoque également un déséquilibre osmotique entre le cytosol et la matrice mitochondriale, entraînant une entrée d'eau massive dans la mitochondrie. Ceci a pour conséquence une augmentation du volume de la matrice mitochondriale, un déploiement



## Chapitre III : Nécrose hépatocytaire induit par le paracétamol

de la membrane interne et a la rupture de la membrane externe de la mitochondrie (231) (232).

En effet, les protons présents dans l'espace inter-membranaire peuvent entrer librement dans la matrice mitochondriale sans transiter par le complexe de l'ATP synthase Ce découplage de la phosphorylation oxydative, associe a la chute du potentiel de membrane, provoque l'arrêt de la synthèse d'ATP (217) (233) (234). Ce qui entraîne une augmentation des concentrations intracellulaires de calcium. Celui-ci active alors de nombreuses enzymes (protéases, endonucléases, phospholipases) qui détruisent ou désorganisent divers constituants cellulaires dont la membrane plasmique et le cytosquelette, aboutissant alors à une nécrose cellulaire (231) (232).

Le stress oxydant mitochondrial favorise l'activation de JNK via ASK-1 et GSK3 $\beta$ , l'ouverture du pore de transition de perméabilité, la dégradation de l'ADN nucléaire et mitochondrial. Ces événements conduisent a la mort de l'hépatocyte par nécrose (Figure 21) (229).

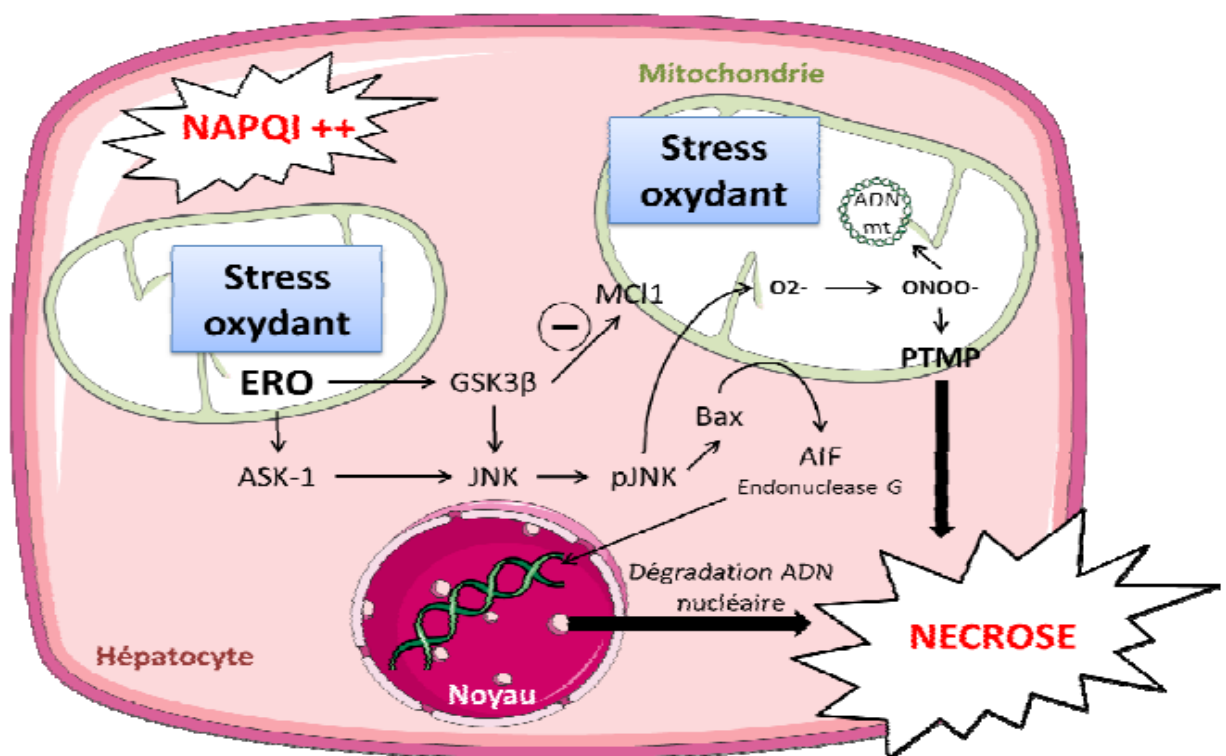


Figure 21: Activation de la voie de la c-jun-N-terminal kinase (JNK) par les ERO suite a une intoxication au paracétamol (228).

## **Chapitre III : Nécrose hépatocytaire induit par le paracétamol**

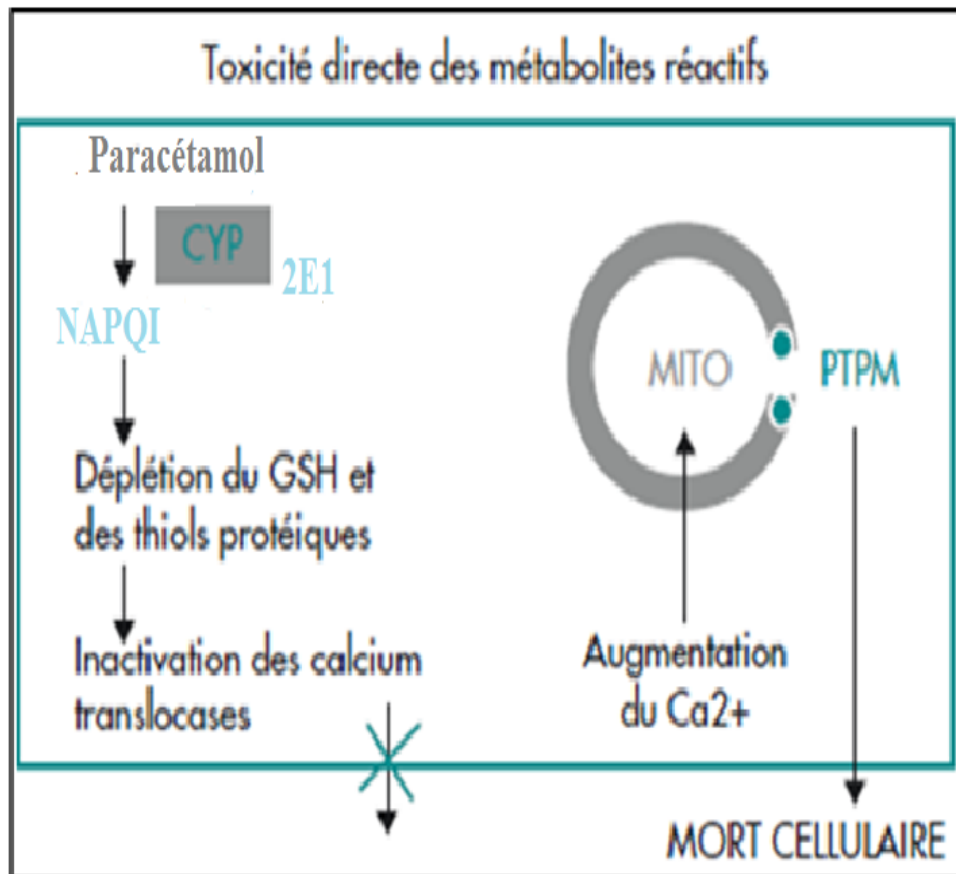
---

### **VII-2-Déséquilibre de l'homéostasie calcique dans le cytosol :**

#### **VII-2-1- La régulation du calcium cytosolique :**

La mitochondrie intervient de façon déterminante dans l'homéostasie cellulaire de nombreux cations, en particulier du calcium (235). Elle est dotée de mécanisme de transport du calcium, localisés dans la membrane interne, il s'agit des canaux ioniques, des échangeurs  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  et de PTP (237). Seuls ou en interaction avec l'ATP ou les ROS, les flux calciques cytoplasmiques sont cruciaux dans le maintien des fonctions cellulaires, et la régulation du processus apoptotiques (236).

En cas de surdosage en paracétamol, on assiste à une production accrue et rapide de NAPBQI qui dépasse les capacités de conjugaison au glutathion conduisant à la formation de liaisons covalentes entre ce réactif électrophile et les résidus cystéine des protéines cellulaires, y compris à ceux de la membrane plasmique des mitochondries, causant ainsi l'arylation de ces protéines (238) (239). Ceci mène à l'inhibition du calcium translocases de la membrane plasmique (Figure22) (240).



**Figure 22 : Induction du pore de transition de perméabilité mitochondriale par toxicité directe des métabolites réactifs (240) (198).**

L'activation métabolique d'une substance par les CYP-450 forme un métabolite réactif consommant le glutathion et les groupes thiols des protéines. La consommation des thiols protéiques inhibe les calciumtranslocases membranaires, provoquant l'augmentation du calcium cytosolique. Le calcium est un puissant inducteur du PTPM (240).

Le rôle de ces enzymes est le maintien dans la cellule d'une faible concentration de calcium ionisé. Leur inhibition va causer une augmentation de calcium ionisé intracellulaire résultant en une activation de protéases (type calpaïne) et d'endonucléases calcium-dépendantes. L'activation de ces enzymes contribue à l'altération du réseau microfilamentaire et à une coupure internucléosomale de l'ADN. L'augmentation du calcium intracellulaire

## Chapitre III : Nécrose hépatocytaire induit par le paracétamol

conduit également à une perte de perméabilité des membranes mitochondriales entraînant, d'une part, un effondrement du potentiel de membrane et des taux d'ATP aboutissant à un phénomène de nécrose et d'autre part, une libération de facteurs proapoptotiques (cytochrome C, « apoptosis inducing factor ») aboutissant à un phénomène d'apoptose (**figure23**) (241).

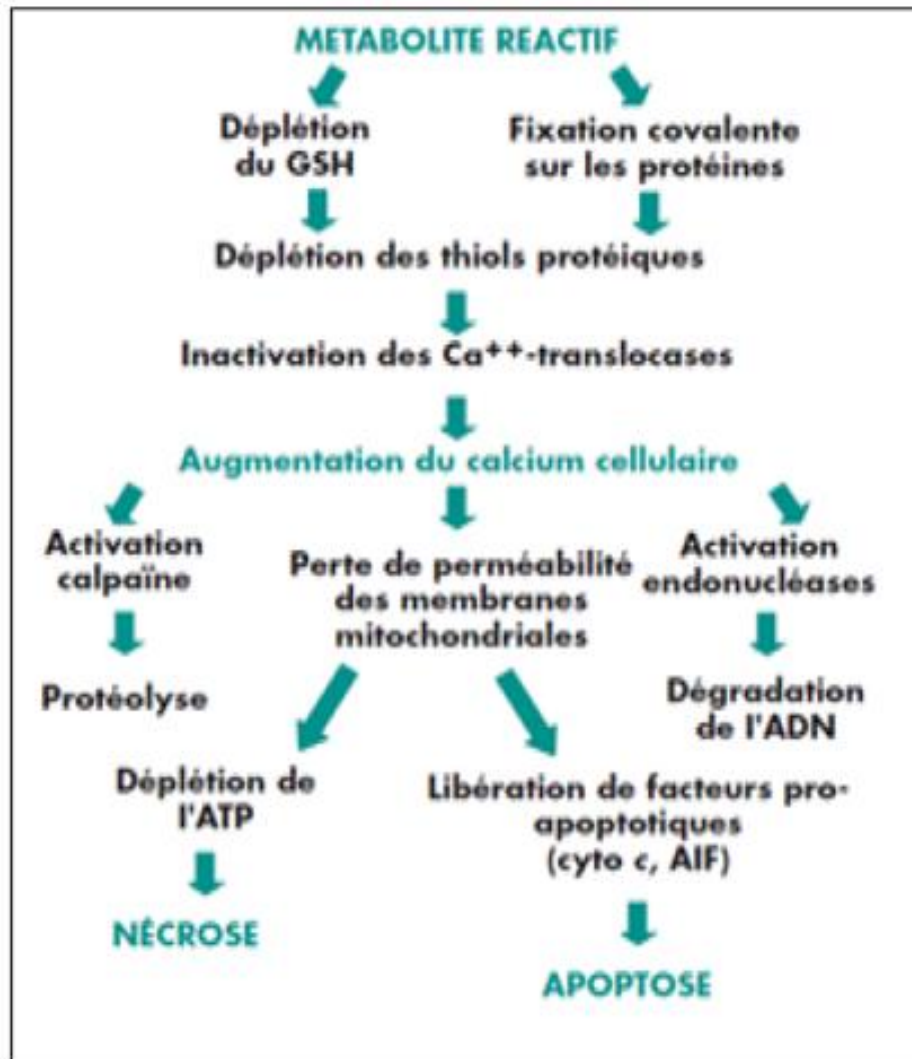
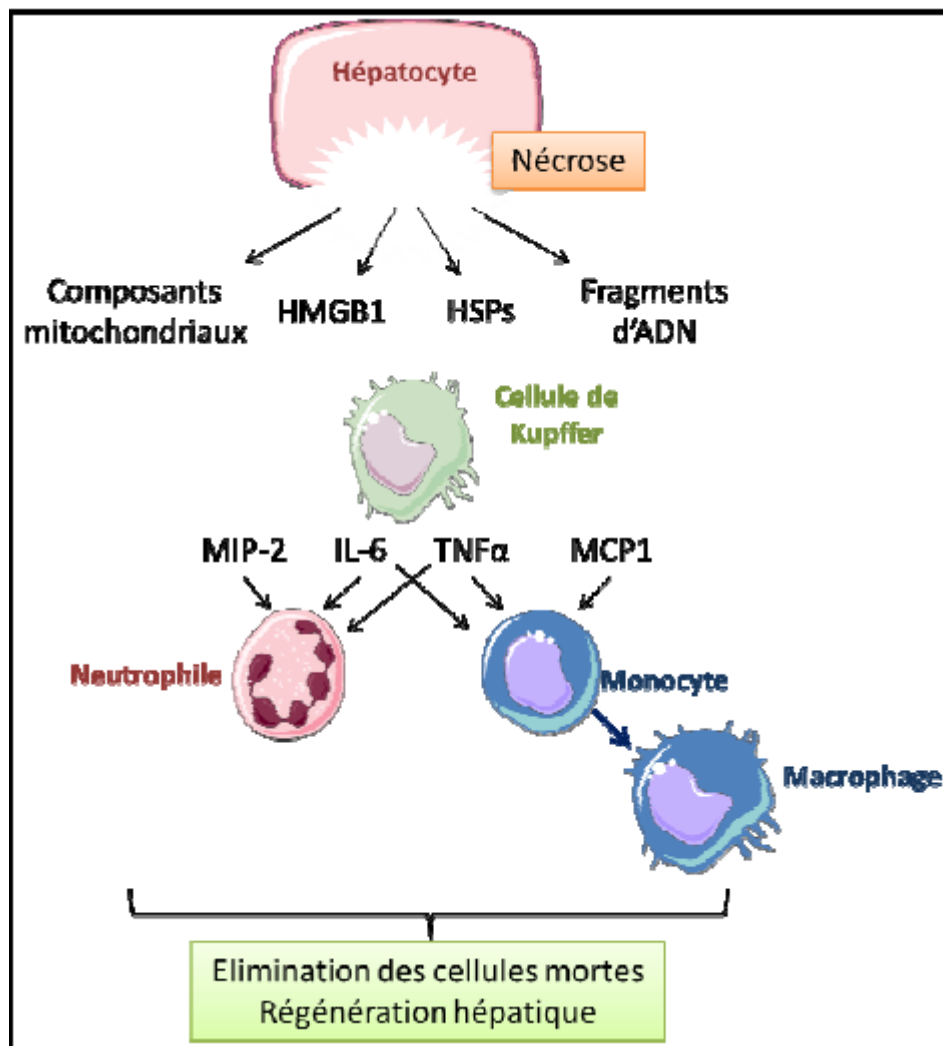


Figure 23 : lésions moléculaires induit par des métabolites réactifs électrophiles (241).

### VII/3. Rôle de l'immunité innée dans la régénération tissulaire :



**Figure 24:** Réponse innée au cours de l'intoxication hépatique au paracétamol (242).

La nécrose des hépatocytes suite à l'intoxication au paracétamol entraîne la libération de différentes molécules capable d'activer les cellules de Kupffer. Cette activation est responsable d'une libération de cytokines et chémokines (**Figure 24**) (MIP-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP1), générant une réponse inflammatoire stérile afin de nettoyer le foie des cellules mortes et d'activer la régénération tissulaire (242).

### Conclusion et perspectives

Lors de notre étude, nous avons fait des recherches et nous nous sommes intéressés à l'évaluation des risques de l'hépatotoxicité lié a l'ingestion du paracétamol (ou acétaminophène) qui est un médicament analgésique non morphinique et un antipyrétique non salicylés.

Le Foie est l'un des organes le plus grand et le plus important du corps humain. Il est indispensable car il remplit des fonctions essentielles à la vie. Il va agir sur les toxines produites par l'organisme en les filtrant puis en les modifiant chimiquement. Ainsi, on assiste à une détoxification des substances nocives. De plus, certains médicaments pris en dose excessive vont être la cause d'une hépatotoxicité et vont venir endommager le foie, Par production des ERO habituellement transformées par les enzymes antioxydants et/ou neutralisées par des molécules par anti-oxydantes.

Le paracétamol est métabolisé par le foie. A doses thérapeutiques, il subit une glucuro et une sulfoconjugaison. Une faible fraction est oxydée en N-Acétyle-p-benzo-quinoneimine (NAPQI), cette fraction est réduite par le glutathion.

Lors d'un surdosage, les niveaux de glutathion sont faibles car surconsommés et la voie est saturée par de fortes doses de paracétamol. L'intermédiaire réactif, Les capacités de neutralisation du NAPQI par le glutathion étant dépassées, Les ERO ont une action directe sur la mitochondrie.

Un stress oxydant est produit à l'origine d'une dysfonction mitochondriale, médiée par l'activation d'une cascade de kinases cytosoliques C'est notamment le cas de la voie JNK (c-Jun-N-terminal), et aussi L'ouverture du PTPM qui provoque également un déséquilibre osmotique entre le cytosol et la matrice mitochondriale ce qui entraîne une augmentation des concentrations intracellulaires de calcium. Ces mécanismes jouants certainement un rôle essentiel dans le processus de necrose centro-lobulaire.

Cependant, ce travail reste assez vaste et mérite d'être étudié plus en profondeur. C'est pourquoi, il est nécessaire d'y combiner d'autres études afin de mieux en comprendre les effets révélés et de pouvoir caractérisé avec précision la nécrose centro-lobulaire.

## Références

---

### Références

(01) **Bouchet A ; Cillert J. (1983).** Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle.

Lyon: SIMEP.

(02) **Jakson A; Tenhaken RK; Roberston JM; et al. (1995).** Analysis of chemical Complication data for radation hepatitis using a parallel architecture model. *Int J Radiat Oncol biol phys*, 31: 91-833.

(03) **Casing D ; Veilhan L. (2008).** A -Anatomie du foie et des voies biliaires. EMC; Hépatologie, 7-001-A-10.

(4) **Bates B, Bickley LS. (2014).** Guide de l'examen clinique-nouvelle édition Arnette – John LibbeyEurotext.

(5) **Larrey D.(2002).** Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Sem Liv Dis*; 22: 55-145.

(6) **Wallace AD & Meyer SA (2010).** Hepatotoxicity. In: *A Textbook of Modern Toxicology*.4th ed. *John Wiley & Sons. Inc*(Hoboken, New Jersey), 277-290.

(7) **Biour M (2011).** Hépatotoxicité médicamenteuse, quoi de neuf. 18(5):480-4.

(8) **Current Medicinal Chemistry (2005).** Toxicity and oxidative stress. Volume 12, Number 10:1161-1208(48) Metals.

(9) **Droge W (2002).** Free radicals in the physiological control of cell function. *PhysiolRev*. 82: 47-95.

(10) **Larson AM. (2007).** Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.*; 11(3): 48–525.

(11) **McGill, M. R., & Jaeschke, H. (2013).** Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharmaceutical Research*, 30(9), 2174–87.

## Références

---

- (12) **Katrin Faber, Christine Rauber-Lüthy, Hugo Kupfer Schmidt, Alessandro Ceschi (2010)** - Intoxication aiguë au paracétamol Clinique, diagnostic et traitement ; SchweizerischesToxikologisches Informationszentrum, Zürich ; Forum Med Suisse 10(38):647-651
- (13) **Lee WM.(2003)**. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med.; 349(5):474– 85
- (14) **Donahower BC, McCullough SS, Hennings L, Simpson PM, Stowe CD, Saad AG.(2010)**.Human recombinant vascular endothelial growth factor reduces necrosis and enhances hepatocyte regeneration in a mouse model of acetaminophen toxicity. J Pharmacol Exp Ther.
- (15) **B MEGARBANE. (2016)**. Intoxication par le paracétamol : mécanismes de toxicité, facteurs prédictifs et modalités de prise en charge.- Réanimation médicale et toxicologique, hôpital Lariboisière, université Paris-Diderot, Inserm U1144, p11. 54e Congrès de la Société de toxicologie clinique — Nancy p240.
- (16) **Meeks RG, Harrison SD, Bull RJ. (1991)**. Hepatotoxicology.Boca Raton (Florida): CRC Press, p: 700.
- (17) **Kamina P ; Di marino V .(1998)**. Anatomie, introduction à la clinique,8, Abdomen, Appareil digestif et rein, Tome 2 ; p (23-24) ; Maloine. Paris
- (18) **Mallet VO, Mitchell C, MezeyE, Fabre M, Guidotti JE, Renia L, Coulombell, Khn A, GilgenkrantzH .(2002)**. Bone marrow transplantation in mice leads to a minor population of hepatocytes that can be selectively amplified in vivo.Hepatology 35:799-804
- (19) **j watlet .(2008)**. Foie et sport. Gastroentérologie Clinique et Biologique 32, 960— 972
- (20) **Dr. Oriana Ciacio, Pr. Denis Castaing. (2015)**. Le Foie et les Voies Biliaires: Anatomie. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse. Hôpital Universitaire Paul Brousse.
- (21) **Marchall, W.J., Bangert, S.K. (2004)** .Biochimie médicale: physiopathologie et diagnostic.5ème édition. Française. France. Elsevier. pp. 59-87.



## Références

---

- (22) **Mellal A. (2010)**. Application pratique de l'anatomie humaine. publiobook.p :.174-181.
- (23) **Pr. Gérard ABADJIAN, Université St Joseph, Beyrouth, LIBAN(2015)**. Epathologie. [En ligne] [Citation : 1 Septembre 2015.]
- (24) **Casting D, Adam R, Azonlay P. (2006)**. Chirurgie du foie et de l'hypertension portale. ISBN 22940-14979
- (25) **Schlienger JL et Borg J. (1999)**. Métabolismes hépatiques. EMC, Hépatologie, 7-005-B-10, 12 p.
- (26) **Dadoune J,siffroi J ,hadjik P .(2000)** .Histologie 2 ème édition. flammarion(Ed).Paris, 330
- (27) **Germain T. (2013)**. La segmentation hépatique,Journal de radiologie diagnostique,134-138
- (28) **Myer P. (1982)** .Physiologie humaine .Masson. Paris.p :113-118.
- (29) **Lullmann – Rauch R. (2008)**. Histologie De boeck supérieur. P : 404.
- (30) **Stevens, A et Lowe, J. (2006)**. Histologie humaine. 3ème édition. Paris: Elsevier. Page: 123.
- (31) **Benhamou J et Erlanger S. (2008)**. Maladie du foie et des voies biliaires. 5ème édition. Paris: Flammarion médecine science. Page: 220.
- (32) **Kuhnel W. (2003)**. Color atlas of cytology, Histology, and microscopic Anatomy; Thieme P: 318
- (33) **Merieb .E . (2005)**. Anatomie et physiologie humaine. Éditions du Renouveau pédagogique. Inc. Paris. P: 237-241.
- (34) **Crispe I N. (2003)**. Hepatic t cells and liver tolerance. Nat Rev Immunol. Page:76, 123

## Références

---

- (35) **Senoo H. (2004).** Structure and function of hepatic stellate cells. Med Electron Microsc. P: 16.
- (36) **Bedossa,P (1992).** Aspects morphologiques du foie normal et pathologique. Path. Biol. 47(9). Page : 879-885.
- (37) **Thomson A.B. R., Shaffer E. A(2005).**Principes fondamentaux de gastro-entérologie Étatspathologiques et démarches thérapeutiques, Association canadienne de gastroentérologie, AstraZeneca Inc, p 972.
- (38) **Claire Mony, Pr. Jean-Charles Duclos-Vallée. (2014).** Les fonctions du foie. Centre Hépatobiliaire - Hôpital Universitaire Paul Brousse.
- (39) **Leverve, X. (2001).** Traité de nutrition artificielle de l'adulte .Springer Science et Business media, page: 262.
- (40) **Molinier A. (2007).** Pathologie médicale et pratique infirmière : Hépatologie , gastro-entérologie, nutrition, endocrinologie , urologie- néphrologie , gynécologie , obstétrique pédiatrie néonatale, pédiatrie du nourrisson et du jeune enfant pédopsychiatrie ; wolters kluwer France,page :28.
- (41) **Ader L. (2006).** Anatomie et physiologie. Masson .Bruxelles . P : 256-260
- (42) **Highlyman, L et franciscus A. (2004).** Introduction au foie. HCSP publications version Page: 145-148.
- (43) **Jocelyn C. (2011).** Gènes, environnement et cancérogenèse. UdS/Faculté de Médecine/EA 4438.
- (44) **Ganong W F; Barrett K E; Barman S M; Boitano S; Brooks H (2012).** Physiologie médicale. Page: 479-487.
- (45) **Ader J L ; Carré F ; Dinh-Xuan A T. ; Duclos M ; Kubis N ; Mercier J ;Mion F ; Préfaut C ;Rooman S (2006).** Physiologie. Elsevier ,Masson

## Références

---

- (46) **Jacquemin E. (1998)**. Sécrétion biliaire .MT Pédiat. Page : 179-185.
- (47) **Maud, Lawrence. (2011)**. Les 5 fonctions vitales du corps humain : anatomo-physiopathologie .Ed .Lamarre. Paris. Page : 265-270.
- (48) **Damirco G; Garcia Tsaoc G; Pagliaro N L(2006)**. Histoire naturelle et facteurs pronostiques de survie dans la cirrhose. Une revue systématique 118 étude. Page: 44, 217-231.
- (49) **Rachel.T(2009)**. Pharmacist, Bpharm, Msc Unité Hospitalière De Recherche Et D'enseignement VIH/Sida Centre Hospitalier De l'Université De Montréal.
- (50) **Dana G,Benichou C (1993)**. Causality assessment of adverse reactions to drugs\_I.A novel method based on the conclusions of international consensus meetings :aplication to drug induced liver injuries.jclinEpidemiol 46 :13-23-30.
- (51) **B. Fromenty (Dr) (2014)**. hepatotoxicite des xenobiotiques principaux mecanisme et modulation par l'obesite : INSERM U991, Rennes, France Annales d'Endocrinologie 75 (2014) 248–249 SFE Lyon
- (52) **Tolman KG, Dalpiaz AS. (2007)**. Occupational and environmental hepatotoxicity. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, editors. Drug-induced liver disease. New-York, London: Informa Healthcare; p. 755-70.
- (53) **Lauwerys RR. (1999)**. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 149 4e ed. Paris: Masson.
- (54) **Ribe M, Erdmann F, Schütz H, Weiler G. (2001)**. Multiple homicides as a result of chloroform poisoning: case report and experimental study. Forensic Sci Int;124:209-13.
- (55) **Garnier R, Bazire A, Chataigner D.(2003)**. Effets sur la santé de l'utilisation professionnelle du paraquat. Arch Mal Prof; 64(5):310-24.
- (56) **Erickson T, Brown KM, Wigder H, Gillespie M (1997)**. A case of paraquat poisoning and subsequent fatality presenting to an emergency department. J Emerg Med;15(5):649-52.

## Références

---

- (57) **Calmus Y, Poupon R. (1982).** Foie et arsenic. *Gastroenterol Clin Biol*;6:933-41.
- (58) **Santra A, Maiti A, Das S, Lahiri S, Charkaborty SK, Mazumder DN.( 2000).** Hepatic damage caused by chronic arsenic toxicity in experimental animals. *J Toxicol Clin Toxicol*;38(4):395-405.
- (59) **D'Alteroche L, PiconL,Dorval ED, Fimbel B, Raabe JJ, Metman EH (1995).**Hépatite aiguë par exposition au plomb. *Gastroenterol Clin Biol*; 19:962-3.
- (60) **Ostapowicz G. (2000).** Lee WM. Acute hepatic failure: a western perspective. *J Gastroenterol Hepatol .P*; 15: 480–8.
- (61) **Mégarbane, B., Deye, N., Baud, F. (2007).**Toxic hepatitis: mechanisms of toxicity and specific pharmacological agents. *Réanimation*.16:632-642.
- (62) **B. Fromenty. (2010).** Toxicité mitochondriale et métabolique des médicaments : mécanismes et conséquences au niveau du foie -Équipe hépatotoxicité des xénobiotiques, Inserm, U 991, foie, métabolismes et cancer, , *Réanimation* 19, 552—567)
- (63) **Labbe G, Pessayre D, Fromenty B.** Drug-induced liver injury through mitochondrial dysfunction: mechanisms and detection during preclinical safety studies. *Fundam Clin Pharmacol* 2008;22: 53-335.
- (64) **Pessayre D, Mansouri A, Berson A, Fromenty B.** Mitochondrial involvement in drug-induced liver injury. *Handb Exp Pharmacol* 2010;196: 65 —311
- (65) **ZAFRANIES. (2004).**Toxicité médicamenteuse en pathologie hépatique, digestive et pancréatique, *Ann Pathol* ; 24 : 1 S47 - 1 S54.
- (66) **Faure S (2009).** Les sulfamides. *Act Pharm.*; 48(481):45-8.
- (67). **ROWLANDPH, CENTERSA, DOUGHERTY SA. (1992).** Presumptive trimethoprim-sulfadiazinerelated hepatotoxicosis in a dog.*J. Am. Vet. Med. Assoc.* 200(3):348-350.

## Références

---

- (68) **W. Pitchot, G. Scantamburlo , M. Anseau , (2011).**Les antidépresseurs tricycliques et les IMAO ont-ils encore une place dans le traitement de la dépression ? , Rev Med Liège; 66 5
- (69) **Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI et al .(1995).** Antituberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. Eur Respir J; 8:1384-8.)
- (70) **MALLAT, Ariane. (1999).** Hépatites médicamenteuses: diagnostic et prise en charge. Gastroentérologie Clinique et Biologique., Vol. 23.
- (71) **J. PERRIOT, É. CHAMBONNET, A. ESCHALIER. (2011).** Les effets indésirables des antituberculeux: prise en charge. Revue des maladies respiratoires. Vol. 28, 4.
- (72) **Larrey D (2002).** Prédiposition génétique à l'hépatotoxicité des médicaments. EMC, Hépatologie, 7-015-M-44, 5p.
- (73) **Werck-Reichhart D. FeyereisenR.(2000).** Cytochromes P450: a success story. Genome Biol ; 1 : S3003.
- (74) **Doucet I, Massol I., Leonc J-L., Mottier D., Queneau P.(1998).** APNET (Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique). Thérapeutique de la personne âgée. Ed. Paris Maloine,
- (75) **Castot A, Netter P., Larrey D., Cm'lier P., Gaire M., Bannwarth B .(1988).** Hépatites aux antiinflammatoires non stéroïdiens. Thérapie ; 43 : 229-33.
- (76) **BAB, Hanane MOULEL.(2009).** L'hépatotoxicité des anti-inflammatoires non stéroïdiens.Rabat : s.n. 76.
- (77) **Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. (2005).** Acetaminophen-induced acute liver Failure results of a US multicenter, prospective study. Hepatology P: 42: 1364-72.
- (78) **Almasiova V, Holovska K, Tarabova L, Cigankova V, Lukacinova A,Nistiar F (2012).**Structural and ultrastructural study of the rabbit testes exposed to carbamate insecticide. Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering. 47 :1319-1328.

## Références

---

- (79) **Djellouli F. (2013).** Aspect qualitatif et quantitatif des lipoprotéines sériques chez les agriculteurs utilisant les pesticides. Mémoire pour l'obtention du diplôme de magister en Biologie.
- (80) **Sies H, Jones DP. (2007).** Oxidative stress and redox signalling: an update. Polish Journal of Food and Nutrition Science: 1230-0322.
- (81) **Pincemail J, Siquet J, Chapelle JP. et al (2000).** Evaluation des concentrations plasmatiques en antioxydants, anticorps contre les LDL oxydées et homocystéine dans un échantillon de la population liégeoise. Ann. Biol. Clin., 58 :178-185.
- (82) **Christelle Koechlin-Ramonatxo.(2006).** Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydants ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. , université Montpellier-I, France Page 168.
- (83) **Xavier Leverage. (2009).** Stress oxydant et antioxydants Page 220. cahiers de nutrition et de diététique .44.219-224
- (84) **CAMARA C.M, DJESSOU P, MONDÉ A.A, LOHOUES E.C, DJOHAN Y. F, AKA A, SESS ED. (2006).** Evaluation des marqueurs. Du stress oxydant dans une population de Hanseniens en Côte d'Ivoire. Sciences et Médecine .CAMES - Série A. vol. 4 : 40-43.
- (85) **Denys Durand, Marie Damon, Mylène Gobert. (2013).** Cahiers de nutrition et de diététique, 48, 218—22, NUTRITION ANIMALE. Le stress oxydant chez les animaux de rente : principes généraux P : 219.
- (86) **Valko, M., Leibfritz, D, Moncol, J, Cronin, M.T.D, Mazur, M, Telser, J (2007).** Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol 39:44-84.

## Références

---

- (87) **Kohen R. and Nyska A. (2002)**. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, Antioxidants redox reactions and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*, 30, 620-650.
- (88) **Bartosz G. (2003)**. Generation of reactive oxygen species in biological systems. *Comments on Toxicology* 9.5-21
- (89) **Gardès-Albert M. and Jore D. (2005)**. "Aspects physicochimiques des radicaux libres centrés sur l'oxygène." *Radicaux libres et stress oxydant*. Paris, Lavoisier: pp 1-23.
- (90) **Lambert J., Heath S., Even G., Campion D., Slegers K., Hiltunen M., Combarros O., et al. (2009)**. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, 41, 1094–1099.
- (91) **Dawson, T.L., Gores, G.J, Nieminen, A.L, Herman, B Lemasters, J.J. (1993)**. Mitochondria as a source of reactive oxygen species during reductive stress in rat hepatocytes. *Am J Physiol* 264:C961-7.
- (92) **Barouki R (2006)**. Stress oxydant et vieillissement. *Médecine/Sciences*, 22, 72-266.
- (93) **Wardman P. and Candeias L.P. (1996)**. Fenton Chemistry: An Introduction. *Radiation Research*, 145, 523-531.
- (94) **Deby-Dupont G., Deby C., Lamy M. (1999)**. Neutrophil myeloperoxidase : its role in health and disease. *Intensivmed*. 36, 500-13.
- (95) **Kruidenier L. and Verspaget H.W. (2002)**. Oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease - radicals or ridiculous? *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 16, 1997-2015.
- (96) **GOLDSTEIN S., MEYERSTEIN D., CZAPSKI G. (1994)**. The Fenton reagents. *Free Rad Biol Med*, 15: 435 - 445.

## Références

---

- (97) **Gutteridge, J.M. (1994).** Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem Biol Interact* 91:133-140.
- (98) **Gardès-Albert M. and Jore D. (2005).** "Aspects physicochimiques des radicaux libres centrés sur l'oxygène." *Radicaux libres et stress oxydant*. Paris, Lavoisier: pp 1-23.
- (99) **CHAI C., QUINTARD H., ORBAN J.-C. (2011).** Désordres métaboliques et réanimation: De la physiopathologie au traitement. Ed. Springer Science & Business Media, France. 520p.
- (100) **Bartosz G. (2003).** Generation of reactive oxygen species in biological systems. *Comments on Toxicology*, 9, 5-21.
- (101). **HALLIWELL B. (1996).** Antioxidants in human health and disease. *Annu.Rev Nutr.*Vol. 16:33-50.
- (102) **Serteyn D., Grulke S., Franck T., Mouithys-Mickalad A. and Deby-Dupont G. (2003).** La myéloperoxydase des neutrophiles, une enzyme de défense aux capacités oxydantes. *Annale de Médecine Vétérinaire*, 147, 79-93
- (103) **Maghzal GJ, Krause KH, Stocker R, Jaquet V (2012).** Detection of reactive oxygen species derived from the family of NOX NADPH oxidases. *Free RadicBiol Med.* 53:1903-1918.
- (104) **Krause KH. (2004).** Tissue distribution and putative physiological function of NOX family NADPH oxidases. *Jpn J Infect Dis*; 57: S28-9.
- (105) **Bengtsson SH, Gulluyan LM, Dusting GJ, Drummond GR. (2003).** Novel isoforms of NADPH oxidase in vascular physiology and pathophysiology. *Clin Exp Pharmacol Physiol* ; 30: 849-54.



## Références

---

- (106) **Salvayre R, Auge N, Nègre-Salvayre A, Toussaint MP, Jacob L, Lagrost J. (2003).** Rôle de l'oxydation dans la genèse et la progression de l'athérosclérose. *L'athérosclérose : Physiopathologie, Diagnostics, Thérapeutiques.*, Chapman, Eds. Masson: Paris, 14, 269-290.
- (107) **Da Sliva SL, De Silva A, Homorio KM, Marangoni S, Toyama MH, Da Silva ABF (2004).** The influence of electronic, steric and hydrophobic properties of flavonoid Compounds
- (108) **Monique Gardès-Albert, Dominique Bonnefont-Rousselot, Zohreh Abedinzadeh et Daniel Jore. (2003).** Espèces réactives de l'oxygène. *L'actualité chimique* : 91-95
- (109) **Mabile L, Meilhac O, Escargueil-Blanc I, Troly M, Pieraggi MT, Salvayre R, Nègre-Salvayre A. (1997).** *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 17, 1575-1582.
- (110) **Cadenas E, Davies JA. (2000).** *Free Radic. Biol. Med.*, 29, p. 222.
- (111) **ALBERTS, BRAY, JOHNSON, LEWIS, RAFF, ROBERTS, WALTER. (1999).** *L'essentiel de la biologie cellulaire, Introduction à la biologie moléculaire de la cellule*, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, page 84
- (112) **Slaughter RL, Edwards DJ. (1995).** Recent advances: the cytochrome P450 enzymes. *Ann Pharmacother.*: 29:619-624.
- (113) **FAVIER A. (2003).** Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*. Ed. Centre d'Étude Nucléaire de Grenoble, Grenoble. 8p.
- (114) **Alexeyev MF, Ledoux SP & Wilson GL. (2004).** Review: Mitochondrial DNA and aging. *Clinical Science*, 107, 355–364.

## Références

---

- (115) **Mena S., Ortega A. and Estrela J. M. (2009)**. Oxidative stress in environmental-induced carcinogenesis. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 674(1-2), 36-44.
- (116) **Martínez-Cayuela M. (1995)**. Oxygen free radicals and human disease. *Biochimie*, 77, 147-161.
- (117) **Chen L., HU J.Y. and Wang S.Q. (2012)**. The rôle of antioxdants in photoprotection : a critical review. *Journal of American Academy of Dermatology*, 67(5), 1013-1024
- (118) **Jacob R.A. (1995)**. The integrated antioxidant system. *Nutrition Research*, 15 (5), 755-66.
- (119) **A. Favier. Ann Pharm Fr .(2006)**. Oxidative stress in humandiseases. 64 390-396.
- (120) **Atawodi SE .(2005)**. Antioxidant potential of african medicinal plants, *African Journal of Biotechnology* 4 (2), 128 – 133.
- (121) **Green, D.R., Reed, J.C.( 1998)**. Mitochondria and apoptosis. *Science* 281, 1309-1312
- (122) **TOUSSAINT J.F., JACOB M.P., LAGROST L., CHAPMAN J., (2003)**. *L'athérosclérose: physiopathologie, diagnòstics, thérapeutiques*. Ed.Elsevier Masson, Paris. 776 p.
- (123) **C. PASQUIER. (1995)**. Stress oxydatif et inflammation *Revue française des laboratoires*, N ° 276 PAGE : 89
- (124) **Von Sonntag C (1987)**. Enzymes (chap. 14), *the Chemical Basis of Radiation Biology*, Taylor & Francis, Londres 429.

## Références

---

(125) **Halliwell B., Gutteridge J. (1986)** .oxygene free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Arch .Biochem.Biophys* .246.501-514

(126) **Nakajima K, Nakano T, Tanaka A (2006.)**. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: The comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma .*CliChim Acta*, 367, 36-47.

(127) **J. Haleng, J. Pincemail , J.O. Defraigne , c. cHarlier , J.P. cHaPelle (2007)**. Le stress oxydant *Rev Med Liege*; 62 : 10 : 628-638 page629

(128) **Saad A, Virella G, Chassereau Ch, et al. (2006)**. OxLDL immune complexes activate complement and induce cytokine production by MonoMac 6 cells and human macrophages. *J Lipi Res*, 47, 1975-1983.

(129) **HUNT J., WOLF S.(1991)**. Oxidative glycation and free radical production: a causal mechanism of diabetic complication. *Free Rad Res Comm*. Vol.12(1):115-123.

(130) **LENZI F(2011)**. Contribution à l'étude du stress oxydant cellulaire chez le chien de traineau en course de sprint. Thèse Méd. Vét., Lyon.

(131) **Catherine Vergely et Luc Rochette. (2005)**.Le stress oxydatif : Les radicaux libres, des composés à fonction biologique méconnue : à côté de leur action physiopathologique, ce sont des régulateurs avant d'être des destructeurs Affections métaboliques (LPPCE-Faculté de médecine, Dijon) *AMCpratique* / no 141.

(132) **Thérond P, Bonnefont-Rousselot D. (2005)**.Systèmes antioxydants endogènes. In: Radicaux libres et stress oxydant. Aspect biologiques et pathologiques. 1re éd Paris, France:Edt Tech and Doc et Edts Médicales Internationales.

## Références

---

- (133) **C. FENDRI, A. MECHRI, G. KHIARI, A. OTHMAN, A. KERKENI, L. GAHA. ( 2006).** Implication du stress oxydant dans la physiopathologie de la schizophrénie : revue de la littérature L'Encéphale ; 32 : 244-52, cahier 1.
- (134) **Couto N., Malys N., Gaskell S. and Barber J. (2013).** Partition and Turnover of Glutathione Reductase from *Saccharomyces cerevisiae*: a Proteomic Approach. *Journal of Proteome Research*, 12 (6), 2885–94.
- (135) **Jump up- Hughes, R.E. (1964)** Reduction of dehydroascorbic acid by animal tissues. *Nature*, 203 (4949), 1068–9.
- (136) **Scholz R.W., Graham K.S., Gumpricht E. and Reddy C.C. (1989)** Mechanism of interaction of vitamin E and glutathione in the protection against membrane lipid peroxidation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 570, 514–7.
- (137) **Skulachev VP. (1998).** Cytochrome c in the apoptotic and antioxidant cascades. *FEBS Lett* 423, 275-280.
- (138) **Machlin LJ, Bendich A. (1987).** Free radical tissue damage: protective rôle of antioxydant nutrients. *FASEB J*;1:441-5.
- (139) **F Tessier, P Marconnet .(1995).** Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice *Science & Sports* 10.1-13 C Elsevier, Paris
- (140) **DELATTRE J., BEAUDEUX J.L., BONNEFONT-ROUSSELOT. (2005).** Radicauxlibres et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier edition TEC & DOC éditions medicales internationales Paris, 1 - 405.
- (141) **DEATON C.M., MARLIN D.J. (2003).** Exercise-associated oxidative stress, *Clinical Techniques in Equine Practice*, Vol. 2, N°3, 278 – 291
- (142) **Zafra-Stone S, Yasmin T, Bagchi M, Chatterjee A, Vinson JA, Bagchi D (2007).** Berry anthocyanins as novel antioxidants in human health and disease prevention. *Mol Nutr Food Res*, 51:675-83.
- (143) **Fraga CG (2007).** Plant polyphenols: how to translate their in vitro antioxidant actions to in vivo conditions. *IUBMB Life*, 59:308-15.

## Références

---

- (144) **DUNLAP K.L., REYNOLDS A.J., DUFFY L.K.( 2006)** .Total antioxidant power in sled dogs supplemented with blueberries and the comparison of blood parameters associated with exercise, *Comparative Biochemistry and Physiology, Part A* 143 , 429 – 434
- (145) **HALLIWELL B., GUTTERIDGE J.M.C. (2007)**. Free radicals in biology and medicine, Fourth Edition, New York, Oxford University Press , 851 p.
- (146) **Jean.-Paul. Mira. (2008)**. L'albumine endogène : un pouvoir anti-oxydant majeur (Reanimation hors serie 3, 7-9)-Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France.
- (147) **Yzydorkzyk C. (2011)**. Rôle du stress oxydant en période néonatale dans l'hypertension artérielle et la dysfonction vasculaire et métabolique de l'adulte.
- (148) **Ghedira,K.(2005)**.Les flavonoides :structure,propriétés biologiques, role prpphylactique et emplois en thérapeutique .*Phytothérapie*3. 162-169.
- (149) **Korkina LG, Afanas'ev IB. (1997)**. Antioxidant and chelating properties of flavonoids. *Adv Pharmacol* 38: 63-151
- (150) **Miller AL. (1996)**. Antioxidant Flavonoids: Structure, Function and Clinical Usage. *Alt Med Rev* 1996 1 (2): 11-103.
- (151) **Montoro P, Braca A, Pizza C, et al. (2005)**. Structure–antioxidant activity relationships of flavonoids isolated from different plant species. *Food Chem* 92: 55-349
- (152) **Blandine Garait. (2006)**. le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie)et effet de la glisodin R, biologie cellulaire. Université Joseph-Fourier - Grenoble I. Français.
- (153) **HERMES-LIMA M., ZENTENO-SAVIN T. (2002)**. Animal response to drastic changes in oxygen availability and physiological oxidative stress, *Comparative Biochemistry and Physiology Part C* 133, 537 – 556.
- (154) **CHANDAN K. SEN.(1995)**. Oxidants and antioxidants in exercise. *Journal of applied physiology*, 79 (3), 86–675.

## Références

---

- (155) OHIA S.E., OPERE C.A., LeDAY A.M.( 2005) Pharmacological consequences of oxidative stress in ocular tissues, Mutation Research 579 , 22 -36
- (156) WYSE C., CATHCART A., SUTHERLAND R., WARD S., Mc MILLAN L., GIBSON G., PADGETT M., SKELDON K.( 2005). Effect of maximal dynamic exercise on exhaled ethane and carbon monoxide levels in human, equine, and canine athletes, Comparative Biochemistry and Physiology, Part A 141, 239 – 246
- (157) Ba illie JK ,Bates MGD ,Thompson AAR ,Waring WS, partridge RW, SchnoppMF,Simpson A,Gulliver-Sloan F, Maxwell SRJ,Webb DJ.(2007).Lowland SubjectsExposed to High Altitude Plasma Antioxidant Capacity in Healthy Endogenous.Urate Production Auments. Chest. 131 :1473-8.
- (158) FAVIER M., HININGER-FAVIER I. (2005) Zinc et grossesse. Gynécologie Obstétrique & Fertilité .Vol. 33(4):253-258.
- (159) BUTTERFIELD D.A., POCERNICH C.B., DRAKE J.( 2002). Elevated glutathione as a therapeutic strategy in Alzheimer's disease. Drug. Disc.Res. Vol. 56: 428-37.
- (160) WOODWARD KN. (2009). Adverse drug reactions in dogs – toxic hepatic responses. Veterinary pharmacovigilance: adverse reactions to veterinary medicinal products. pp 423-452.
- (161) VILLAR D, BUCK W, GONZALEZ JM. (1998). Ibuprofen, aspirin and acetaminophen toxicosis and treatment in dogs and cats. Vet Human Toxicol 40 (3): 156-162.
- (162) CLAYDEN J, WAREN S, GREEVES N, WOTHERS P. (2003). Chimie organique. De Boeck. 2ème Ed. Paris.

## Références

---

- (163) **Jun-Nan Hu, Zhi Liu, Zi Wang, Xin-Dian Li, Lian-Xue Zhang, Wei Li and Ying-Ping Wang. (2017).** Ameliorative Effects and Possible Molecular Mechanism of Action of Black Ginseng (*Panax ginseng*) on Acetaminophen-Mediated Liver Injury *Molecules*, 22, 664; College of Chinese Medicinal Materials, Jilin Agricultural University, Changchun, China;
- (164) **CRAIG RC, STITZEL R (1994).** Modern pharmacology. 4ème éd. - Boston: Little Brown and company, Chap.39, Opiod and nonopioid analgesics 431-437.
- (165) **BOUCHER Y, PIONCHON P (2006).** Douleurs oro-faciales : diagnostic et traitement, Paris : Editions CdP 159 p.
- (166) **Prescott LF (2000).** Paracetamol: past, present, and future. *Am J Ther* 7 (2) : 143-147.
- (167) **Lechat P ; Lagier G ; Boiteau J (1978).** Le paracétamol. In : Clement-guercia S M M 2003 : Les intoxications des animaux de compagnie par les médicaments à usages humains ; p (99-100). Ecole nationale vétérinaire d'Alfort.
- (168) **DANEL V., BARRIOT P. (1999).** Intoxications aiguës en réanimation. - 2ème éd.- Rueil Malmaison,. Intoxications par antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens.- p. 355-378
- (169) **ROUJAS F., SORKINE M. (1989).** Intoxications aiguës. - Paris : Masson,. Intoxications médicamenteuses : Le paracétamol. p. 72-77
- (170) **CAMUT L. (1989).** Intoxication aiguë par le paracétamol, étude de 162 observations Doctorat Med : Angers. N°1906. 62p.
- (171) **GIMENEZ F., CALOP J., LIMAT S., et al. (2012).** Pharmacie clinique et thérapeutique.- 4ème éd.- Issy Les Moulineaux : Elsevier Masson,. Chap.30, traitement de la douleur, p. 575-602
- (172) **LUMANN H. MOHR K. (2003).** Atlas de poche de pharmacologie. - 3ème éd. - Paris : Médecine Sciences Publications,. 381p.

## Références

---

(173) **BOUCHER A .(2011)**. Exposition chronique à doses excessives de paracétamol au cours des dépendances aux antalgiques associant opiacés et paracétamol. - Vigitox46, p.1-2

(174) **Fen Jin, Chungpeng Wan, Weifang Li1, Liangliang Yao, Hongqian Zhao, Yuan Zou1, Dewei Peng, Weifeng Huang ( 2017)**. Formononetin protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity through enhanced NRF2 activity , PLOS ONE; journal.pone.12(2):

(175) **Alexandre Louvet, Amélie Cannesson, Marie Colin, Philippe Mathurin, Sébastien Dharancy (2010)**.Paracétamol : risque hépatique (dose thérapeutique et surdosage) , Maladies de l'appareil digestif et de la nutrition Pôle Médecine, Hôpital Claude Huriez, CHRU Lille,, HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive vol. 17 no 5, p439

(176) **Driad Y (2009)**. Stabilité du paracétamol : application à un sachet produit en industrie pharmaceutique. In : Collin C 2012 : Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire. Enquête épidémiologique et revue de littérature ; p 47, 49, 58. Université de Lorraine.

(177) **Makin A J; Wendon J; Williams R A (1995)**. 7-year experience of severe acetaminopheninduced hepatotoxicity (1987-1993).In: Bidoult M 2011 : Prise en charge des intoxications au paracétamol : Etude Respective sur troie ANS dans le servise des urgences Adultes du chu de Limoges ; 16. Universite de Limoges.

(178) **Lechat P.,Kisch R ( 1989)**. Le paracétamol-actualisation des connaissances en Thérapie ; 44:337-54

(179) **Kahela P., Laine E., Anttila M. (1987)**. A comparison of the bioavailability of paracetamol from a fatty and a hydrous suppository base and the effect of storage on the absorption in man Drug Dev Indust Pharm ; 13:213-24

(180) **Clements J.A., Critchley J.A.J.H., Prescott L.F (1984)**. The role of sulfate conjugation in the metabolism and disposition of oral and intraveinuous paracetamol in man. Br J Clin Pharmac ; 18:481-5



## Références

---

- (181) **Vane J.R. (1971)**. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat. New Biol.*;231(25):232-5.- 159 .
- (182) **Aronoff D.M., Oates J.A., Boutaud O. (2006)**.New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin. Pharmacol. Ther.*79(1):9-19.
- (183) **Flower R.J., Vane J.R. (1972)**. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature*. 15; 240(5381): 1-410.
- (184) **Hanel A.M., Lands W.E (1982)**. Modification of anti-inflammatory drug effectiveness by ambient lipid peroxides. *Biochem. Pharmacol.* 15;31(20):3307-11.
- (185) **Hogestatt ED, Jonsson BA, Ermund A, Andersson DA, Bjork H, Alexander J, Cravatt B F, Basbaum AI, Zygmunt PM (2005)**. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem* 280(36): 12-31405.
- (186) **Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S (2006)**. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 12 (3-4):250-75.
- (187) **Tjolsen A, Lund A, Hole K (1991)**. Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems. *Eur J Pharmacol* Feb 7; 193(2):193-201.
- (188) **Maddrey WC. (1987)**. Hepatic effects of acetaminophen. Enhanced toxicity in alcoholics. *J Clin Gastroenterol* ; 9 : 5-180.
- (189) **Zimmerman HJ, Maddrey WC. (1995)**. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol : analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* ; 22 : 73-767.
- (190) **Prescott LF. (2000)**.Therapeutic misadventure with paracetamol : fact or fiction ? *Am J Ther*; 7 : 99-114.

## Références

---

- (191) **Prescott LF (2000)**. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol*; 49: 301-291.
- (192) **Samy Abdelfatah Abdel Azim, Mohamed Taha Abdelrahem, Mostafa Mohamed Said, Alshaimaa khattab. (2017)**. Protective effect of moringa pergrina leaves extract on acétaminophéne- induced liver toxicity in albino rats. National Organization for Drug Control and Research Cairo, *Afr J Tradit Complement Altern Med.*, 14 (2): 206-216
- (193) **Rosen GM, Singletary WV Jr., Rauckman EJ, Killenberg PG. (1983)**. Acetaminophen hepatotoxicity. An alternative mechanism. *Biochem Pharmacol* ; 32 : 9-2053.
- (194) **Reiter R, Wendel A.(1983)**. Drug-induced lipid peroxidation in mice--IV. In vitro hydrocarbon evolution, reduction of oxygen and covalent binding of acetaminophen. *Biochem Pharmacol*; 32 :70- 665.
- (195) **Andrea Iorga , Lily Dara , and Neil Kaplowitz , (2017)**. Drug-Induced Liver Injury: Cascade of Events Leading to Cell Death, Apoptosis or Necrosis. *International Journal of Molecular Sciences*. Academic Editors: Rolf Teschke and Gaby Danan.
- (196): **Kazuhisa Miyakawa, Nikita Joshi, Bradley P. Sullivan<sup>1</sup>, Ryan Albee, Christina Brandenberger<sup>1</sup> , Hartmut Jaeschke, Mitchell R. McGill, Michael A. Scott<sup>1</sup>, Patricia E. Ganey, James P. Luyendyk , Robert A. Roth.(2017)**.Platelets and protease-activated receptor-4 contribute to acetaminophen-induced liver injury in mice *Blood First Edition Paper*, From [www.bloodjournal.org](http://www.bloodjournal.org)., American Society of Hematology.
- (197) **BISMUTH C. (1998)**. Toxicologie clinique. - 5ème éd. - Paris: Médecine Sciences Flammarion,., 1092p.
- (198) **CLAVERIE I., HEDDE H. (2008)**. Pharmacologie générale et toxicologie. - 2ème éd. - Rueil Malmaison : Porphyre,., 100p.
- (199) **Millington DJ, Villanueva C, Obirek J, Kaufman J, Smith C. (2010)**. This article has been retracted : Safety Pharmacology, Acute Toxicity and Pharmacokinetics of SCP-123 and Acetaminophen. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*

## Références

---

- (200) **Gregory B, Larson AM, Reisch J, Lee WM. (2010).** Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen dose does not predict outcome in acetaminophen-induced acute liver failure. *J Investig Med*.
- (201) **Whitcomb DC, Block GD. (1994).** Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA* 272 (23) : 1845-1850.
- (202) **Bernal, W., Auzinger, G., Dhawan, A., & Wendon, J. (2010).** Acute liver failure. *Lancet*, 376(9736), 190–201. prospective study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 42(6), 72–1364.
- (203) **Lee, W. M. (2008).** Acetaminophen-related acute liver failure in the United States. *Hepatology Research : The Official Journal of the Japan Society of Hepatology*, 38 Suppl 1, S3–8.
- (204) **Lee, W. M. (2007).** Acetaminophen toxicity: changing perceptions on a social/medical issue. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 46(4), 966–70.
- (205) **Nourjah, P., Ahmad, S. R., Karwoski, C., & Willy, M. (2006).** Estimates of acetaminophen (Paracetamol)-associated overdoses in the United States. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 15(6), 398–405.
- (206) **Villa, A., Cochet, A., & Guyodo, G. (2008).** Poison episodes reported to French poison control centers in 2006. *La Revue Du Praticien*, 58(8), 31–825.
- (207) **Greene SL, Dargan PI, Jones AL (2005).** Acute poisoning: understanding 90 % of cases in a nutshell. *Post grad Med J* 81 : 204-216.
- (208) **Jones AL, Lheureux P (1998).** Progrès récents dans le traitement des intoxications au paracétamol. *RéanUrg* 7 : 643-658.
- (209) **Okada, H. and Mak, T. W. (2004).** Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumour cells. *Nat Rev Cancer*, 4, 592-603

## Références

---

- (210) **Friedlander R. M. (2003)** Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. *N Engl J Med* 348, 1365-1375.
- (211) **Liu X., Van Vleet T. and Schnellmann R. G. (2004)**. The role of calpain in oncotic cell death. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 44, 349-370.
- (212) **Jaeschke, H. and J. J. Lemasters (2003)**. "Apoptosis versus oncotic necrosis in hepatic ischemia/reperfusion injury." *Gastroenterology* 125(4): 57-1246.
- (213) **Walker, R. M., Racz, W. J., & McElligott, T. F. (1983)**. Scanning electron microscopic examination of acetaminophen-induced hepatotoxicity and congestion in mice. *The American Journal of Pathology*, 113(3), 30–321.
- (214) **Lee, W. M. (2003)**. Acute liver failure in the United States. *Seminars in Liver Disease*, 23(3), 26–217.
- (215) **Cheng, Q., Aleksunes, L. M., Manautou, J. E., Cherrington, N. J., Scheffer, G. L., Yamasaki, H., & Slitt, A. L. (2008)**. Drug-metabolizing enzyme and transporter expression in a mouse model of diabetes and obesity. *Molecular Pharmaceutics*, 5(1), 77–91.
- (216) **Cover, C., Mansouri, A., Knight, T. R., Bajt, M. L., Lemasters, J. J., Pessayre, D., & Jaeschke, H. (2005)**. Peroxynitrite-induced mitochondrial and endonuclease-mediated nuclear DNA damage in acetaminophen hepatotoxicity. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 315(2), 87–879.
- (217) **Ramachandran, A., Lebofsky, M., Weinman, S. A., & Jaeschke, H. (2011)**. The impact of partial manganese superoxide dismutase (SOD2)-deficiency on mitochondrial oxidant stress, DNA fragmentation and liver injury during acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 251(3), 33–226.
- (218) **Burcham, P. C., & Harman, A. W. (1991)**. Acetaminophen toxicity results in site-specific mitochondrial damage in isolated mouse hepatocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 266(8), 54–5049.

## Références

---

- (219) **Donnelly, P. J., Walker, R. M., & Racz, W. J. (1994).** Inhibition of mitochondrial respiration in vivo is an early event in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Archives of Toxicology*, 68(2), 8–110.
- (220) **Hanawa, N., Shinohara, M., Saberi, B., Gaarde, W. A., Han, D., & Kaplowitz, N. (2008).** Role of JNK translocation to mitochondria leading to inhibition of mitochondria bioenergetics in acetaminophen-induced liver injury. *The Journal of Biological Chemistry*, 283(20), 77–13565.
- (221) **Han, D., Canali, R., Rettori, D., & Kaplowitz, N. (2003).** Effect of glutathione depletion on sites and topology of superoxide and hydrogen peroxide production in mitochondria. *Molecular Pharmacology*, 64(5), 44–1136.
- (222) **Hinson, J. A., Pike, S. L., Pumford, N. R., & Mayeux, P. R. (1998).** Nitrotyrosine-protein adducts in hepatic centrilobular areas following toxic doses of acetaminophen in mice. *Chemical Research in Toxicology*, 11(6), 7–604.
- (223) **Schopfer, F., Riobo, N., Carreras, M. C., Alvarez, B., Radi, R., Boveris, a, Poderoso, J. J. (2000).** Oxidation of ubiquinol by peroxynitrite: implications for protection of mitochondria against nitrosative damage. *The Biochemical Journal*, 349(Pt 1), 35–42.
- (224) **Begrache, K., Massart, J., Robin, M.-A., Borgne-Sanchez, A., & Fromenty, B. (2011).** Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *Journal of Hepatology*, 54(4), 94–773.
- (225) **Agarwal, R., MacMillan-Crow, L. A., Rafferty, T. M., Saba, H., Roberts, D. W., Fifer, E. K., ... Hinson, J. A. (2011).** Acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice occurs with inhibition of activity and nitration of mitochondrial manganese superoxide dismutase. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 337(1), 6–110.
- (226) **Xie, Y., McGill, M. R., Dorko, K., Kumer, S. C., Schmitt, T. M., Forster, J., & Jaeschke, H. (2014).** Mechanisms of acetaminophen-induced cell death in primary human hepatocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 279(3), 74–266.

## Références

---

- (227) **Gunawan, B. K., Liu, Z.-X., Han, D., Hanawa, N., Gaarde, W. A., & Kaplowitz, N. (2006).** C-Jun Nterminal kinase plays a major role in murine acetaminophen hepatotoxicity. *Gastroenterology*, 131(1), 78–165.
- (228) **Shinohara, M., Ybanez, M. D., Win, S., Than, T. A., Jain, S., Gaarde, W. A., & Kaplowitz, N. (2010).** Silencing glycogen synthase kinase-3beta inhibits acetaminophen hepatotoxicity and attenuates JNK activation and loss of glutamate cysteine ligase and myeloid cell leukemia sequence 1. *The Journal of Biological Chemistry*, 285(11), 55–8244.
- (229) **Saito, C., Lemasters, J. J., & Jaeschke, H. (2010).** C-Jun N-terminal kinase modulates oxidant stress and peroxynitrite formation independent of inducible nitric oxide synthase in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 246(1-2), 8–17.
- (230) **Jaeschke, H., Williams, C. D., Ramachandran, A., & Bajt, M. L. (2012).** Acetaminophen hepatotoxicity and repair: the role of sterile inflammation and innate immunity. *Liver International : Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 32(1), 8–20.
- (231) **Dong Z, Saikumar P, Weinberg JM, Venkatachalam MA. (1997).** Internucleosomal DNA cleavage triggered by plasma membrane damage during necrotic cell death. Involvement of serine but not cysteine proteases. *Am J Pathol*;151: 13—1205.
- (232) **Pessayre D, Haouzi D, Fau D, Robin MA, Mansouri A, Berson A. (1999).** Withdrawal of life support, altruistic suicide, fratricidal killing and euthanasia by lymphocytes: different forms of drug-induced hepatic apoptosis. *J Hepatol*; 31: 70—760.
- (233) **Kon, K., Kim, J.-S., Jaeschke, H., & Lemasters, J. J. (2004).** Mitochondrial permeability transition in acetaminophen-induced necrosis and apoptosis of cultured mouse hepatocytes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 40(5), 9–1170.
- (234) **Masubuchi, Y., Suda, C., & Horie, T. (2005).** Involvement of mitochondrial permeability transition in acetaminophen-induced liver injury in mice. *Journal of Hepatology*, 42(1), 6–110.

## Références

---

- (235) **Rötig A., Cormier V., Blanche S., Bonnefont J. P., Ledeist F., Romero N. (1990).** Pearson's marrow-pancreas syndrome. A multisystem mitochondrial disorder in infancy. 86, 1601-1608.
- (236) **André N., Rome A., Carré M. (2006).** Les agents antimitochondriaux: Une nouvelle classe d'agents anticancéreux. Archives de pédiatrie. 13, 69-75.
- (237) **Maillet M. (2006).** Biologie cellulaire. Masson, Paris. ISBN : 2-294-01994-6. P : 352.
- (238) **Park B. K., Kitteringham N. R., Maggs 1. L., Pirmohamed M., Williams D. P. (2005).**The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45, 177-202.
- (239) **Jaeschke H., Bajt M. L. (2006).** Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen-induced liver cell death. Toxicol. Sci. 89, 31-41.
- (240) **Berson A. (2005).** Hépatotoxicité médicamenteuse par atteinte mitochondriale. Hépatogastro. 12 (3).
- (241) **Robin M. A. (2005).** Implications physiopathologiques des cytochromes P450. Hépatogastro. 12 (4), 241-249.
- (242) **Jaeschke, H., McGill, M. R., Williams, C. D., & Ramachandran, A. (2011).** Current issues with acetaminophen hepatotoxicity--a clinically relevant model to test the efficacy of natural products. Life Sciences, 88(17-18), 45-737.

## Résumé

---

### Résumé :

Le foie, est l'organe le plus important de l'organisme, il intervient dans la biotransformation des xénobiotiques tel que les médicaments. Le métabolisme des médicaments aboutit à la formation d'un métabolite réactif et des ERO résultant du stress oxydatif dont le système de défense anti-oxydant intracellulaire est capable de les neutraliser et assurer le retour à un équilibre redox de la cellule. En cas du paracétamol, lorsqu'il est administré à des doses supratherapeutiques, il provoque une hépatotoxicité, par la formation de son métabolite réactif la N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), produit par le cytochrome P4502E1.

Les capacités de neutralisation du NAPQI par le glutathion étant dépassées ; un stress oxydant qui résulte, une peroxydation des lipides et des altérations de la perméabilité des membranes mitochondriales suivie par une perturbation de l'hémostase calcique en raison d'une chute d'ATP qui induiront une nécrose hépatocytaire centrolubulaire .

**Mots clés :** hépatotoxicité, stress oxydatif, Paracétamol, nécrose hépatocytaire.



## Résumé

### الملخص:

الكبد ، إحدى أهم الأعضاء المكونة للعضوية فهو المسؤول عن عملية الأيض للعديد من المواد الغريبة مثل الأدوية. يؤدي التحول الحيوي للأدوية إلى تشكل مستقلب نشط و جذور حرة ناتجة عن الإجهاد التأكسدي، فيما يكون النظام المضاد للأكسدة الداخل خلوي قادرا على اختزالها وبالتالي تأمين العودة إلى التوازن في النظام الوردوكسي للخلية .

في حالة الباراسيتامول و عند اخذ جرعة عالية منه ، يسبب سمية كبدية و ذلك بتشكيل المستقلب النشط

(NAPQI) ناتج الإستقلاب بواسطة السيتوكروم P450 2E1 .

عند تجاوز قدرات اختزال الـ NAPQI بواسطة الـ GSH ينتج عنه إجهاد تأكسدي ، تحدث أكسدة فوقية للبيبات

مما يؤدي إلى تغيير في نفاذية الأغشية الميتوكوندرية ، يتبع بحدوث اضطرابات في هيموستازيا الكالسيوم و ذلك سببه

انخفاض في كمية الـ ATP ، مما يؤدي إلى نكزرة الخلايا الكبدية.

**الكلمات المفتاحية:** التسمم الكبدية ، الإجهاد التأكسدي ، الباراسيتامول ، نكزرة الخلايا الكبدية.

## Résumé

---

### **Abstract:**

The liver, is one of the most important tissues of the organisme, it intervenes in the biotransformation of the xenobiotics such as the drugs. The metabolism of the drugs results in the formation of a reactive metabolite and the ROS resulting from the oxidative stress whose intracellular anti-oxydant defense system is capable of neutralizing them and ensuring the return to a redox equilibrium of the cell.

In the case of Paracetamol , when administrated in supra-therapeutic doses, it produces hepatotoxicity by the formation of its reactive metabolite N-acetyl-p-benzoquinone imine(NAPQI)produced by cytochrome P450 2E1. The ability to neutralize NAPQI by glutathione being outdated . An oxidative stress that results ,then a peroxidation of lipids and alteration in the permeability of mitochondrial membranes followed by disturbance of calcium haemostasis due to a drop in ATP that will induce centrolobular hepatocyte necrosis.

### **Key words :**

Hepatotoxicity , oxidative stress ,Paracetamol,hepatocyte necrosis.

Mlle DOUS FAIROUZ

Encadreur : BOULKANDOUL RAMZI

Mlle GUERROUGJ ROUMAÏSSA

Mr DERBAL CHOUAIB

**Thème : Le statut oxydant et la lésion nécrotique hépatocytaire induite par le paracétamol.**

**Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de master 2**

### **Résumé**

Le foie, est un des tissus les plus importants de l'organisme, il intervient dans la biotransformation des xénobiotiques tel que les médicaments.

Le métabolisme des médicaments aboutit à la formation d'un métabolite réactif et des ERO résultant du stress oxydatif dont le système de défense anti-oxydant intracellulaire est capable de les neutraliser et assurer le retour à un équilibre redox de la cellule.

En cas du paracétamol, lorsqu'il est administré à des doses supratherapeutiques, il provoque une hépatotoxicité, par la formation de son métabolite réactif la N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), produit par le cytochrome P450 2E1.

Les capacités de neutralisation du NAPQI par le glutathion étant dépassées ; un stress oxydant qui résulte, une peroxydation des lipides et des altérations de la perméabilité des membranes mitochondriales suivie par une perturbation de l'hémostase calcique en raison d'une chute d'ATP qui induiront une nécrose hépatocytaire centrolubulaire.

### **Mots clés**

hépatotoxicité, stress oxydatif, Paracétamol, nécrose hépatocytaire.

### **Membre de jury**

**Président : Mme ZAAMA DJ.** Université des frères Mentouri

**Rapporteur : Mr BOULKANDOUL R.** Université des frères Mentouri

**Examineur : Mme AMRANI A.** Université des frères Mentouri

**Examineur : Mme TOUR H.** Université des frères Mentouri

**Promotion : 2016-2017**