



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQ



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

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire

Intitulé :

Etude de l'effet hépatoprotecteur d'un extrait de lichen

Présenté et soutenu par : *BENHADDAD Chahinez*

Le : 12/07/2018

KACIMI Nassima

Jury d'évaluation :

Président du jury : *AGGOUNE Cherifa* MCB UFM Constantine.

Rapporteur : *EL OUAR Ibtissem* MCA UFM Constantine.

Examineur : *MESSOUDI Saber* MAA UFM Constantine.

Année universitaire
2017 – 2018



REMERCIEMENT

En préambule à ce mémoire nous remercions ALLAH qui nous a aidé et nous a donné la patience et le courage durant toute la période du travail.

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur « melle Elouar Ibtissem » qui s'est dévoué pour nous dispenser de tous conseils et directives utiles pour la réalisation de ce modeste travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury Mme Aggoun Chrifa, Messoudi Saber pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire, ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Nos vifs remerciements vont également à nos parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience.

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

Merci à tous et à toutes.

« Nassima » et « Chahinez



DEDICACES



En premier lieu je remercie Allah le tous puissant de m'avoir donné la volonté, la santé et le courage pour réaliser ce travail

Je dédie ce mémoire à :

Ma mère wassila , qui a œuvré pour ma réussite, par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon père samir, pour sa patience, sa confiance et son respect de mes choix, rien au monde ne vout les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Mes chères sœurs : Sarah et chourouk .

Mon cher et seul frère Adel .

Ma meilleure amie qui a partagé toutes les bons et les mauvais moments avec moi Imen .

Mes chères cousines zineb et Romeissa à qui je considérées comme mes soeurs.

Mon binôme : Nassima .

Tous mes collègues de la promotion et à ceux qui me connaissent à l'université de Constantine

Tous ceux qui m'aiment.

Tous ce que j'aime.

Chahinez



DEDICACE

*Je dédie ce travail à :
À mes chers parents*

*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,
que dieu te garde dans son vaste paradis*

Mon cher père Rabah

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts la flamme de mon cœur, ma
vie et mon bonheur,
Ma chère mère Ouarda*

À mes frères :

Adel, Sid ali, Said et Fares pour leur aide, conseils, appui et leur encouragement.

*À ma seule sœur Meriem,
pour leur encouragement permanent, et leur soutien moral.*

*À mon binôme Chahinez,
qui m'a aidé à compléter ce mémoire*

*Et à tous mes amis de la promotion de mastre de immunologie
Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce
projet soit possible, je vous dis merci*

Nassima



Sommaire

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS

Liste des figures

Introduction 1

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE 3

1. Le Foie..... 3

1.1. Définition :..... 3

1.2. La fonction du foie : 4

12.1 Fonctions métaboliques des hépatocytes :..... 4

1.2.1. La Détoxification..... 6

1.2.3. Le rôle immunitaire 7

1.2.4. La Formation et excrétion de la bile..... 7

2. Le piroxicam 8

2.1. Définition :..... 8

2.2. Structure et propriétés chimiques :..... 8

2.3. Utilisations cliniques :..... 9

2.4. Propriétés pharmacocinétiques :..... 9

2.5. Mode de liaison du piroxicam :..... 10

2.6. Le mécanisme d'action des AINS : 11

2.7. Les effets indésirables : 12

3. L'hépatotoxicité médicamenteuse..... 14

3.1. Définition de lésion hépatique induites par un médicament (LHM) :..... 14

3.2. Mécanisme généraux des médicaments :..... 14

3.2.1. Hépatotoxicité intrinsèque (prévésible) :	14
3.2.2. Hépatotoxicité idiosyncratique :	14
3.3. Les symptômes de l'hépatotoxicité :	15
3.4. Les facteurs de risques impliqués dans l'hépatotoxicité médicamenteuse:	15
3.5. Mécanismes de l'hépatotoxicité :	16
3.5.1. Mort cellulaire (apoptose et nécrose) :	17
3.5.2 - Formation de métabolite réactive (bioactivation) :	18
3.5.3 - Réaction immunitaire et lésions hépatiques :	18
3.5.4. Dysfonction mitochondriale :	18
Partie Pratique	21
1. Matériels et méthodes	21
1.1. Matériel biologique :	21
1.1.1 Les rats :	21
1.1.2 Le lichen:	22
1.2. Traitement des rats :	23
1.2.1- Prélèvement sanguin	24
1.3. Effet des différents traitements sur les marqueurs des lésions hépatiques :	24
1.3.1. Dosage de l'activité glutamyltransférase : (γ -GT)	24
1.3.2. Dosage de l'activité de l'alanine-amino transférase (ALT/ TGP) :	25
1.3.3. Dosage de l'activité de l'aspartate-aminotransférase (AST/ TGO)	26
1.4 . Etude statistique :	27
2. Résultats	28
2.1. Changements morphologique et comportementaux :	28

2.2. Effet de traitements sur la croissance et le poids des rats :	28
2.3. Effet de traitements sur les lésions hépatiques.....	29
2.3.1 Effet de l'extrait de lichen sur l'activité de l'enzyme γ GT	29
2.3.2 Effet de lichen sur l'activité de l'enzyme TGP (ALAT) :.....	30
2.3.3 Effet du traitement sur l'activité de l'enzyme (TGO/ASAT) :	31
3. Discussion	32
4. Conclusion et perspective.....	34
référence	35

الملخص

Résumé

Liste des figures

Liste des figures

Figure 1 : position du foie dans le corps. (Bartlett et al ., 2008)	3
Figure 2: les fonctions hépatiques (Savary , 2014)	4
Figure 3 : le métabolisme des glucides. (Traynard , 2010)	5
Figure 4: biotransformation des xénobiotiques dans un hépatocyte (Savary ,2014).....	7
Figure 5: vue schématique des interactions entre COX-1 (A), COX-2 (B) et PXM (Pyr1). (Campion <i>et al</i> .,2015).....	11
Figure 6 : mécanisme d'action des AINS et effet secondaire. (Meunier et Larrey , 2018).....	12
Figure 7: facteurs de risques impliqués dans l'hépatotoxicité médicamenteuse.....	16
Figure 8: les différents mécanismes impliqués dans la mort cellulaire par l'hépatotoxicité médicamenteuse (Shehu et al ., 2016).....	17
Figure 9 : pore de transition de perméabilité mitochondriale. (Berson,2005)	19
Figure 10: les différents mécanismes impliqués dans hépatotoxicité médicamenteuse. (Lee , 2003)	20
Figure 11: photo prise d'une cage de rats.....	21
Figure 12: photo qui illustre le lichen	22
Figure 13 : lichens broyés en poudre (10g).....	23
Figure 14 : chauffage de la solution éthanolique.	23
Figure 15 : macération en milieu éthanolique	23
Figure 16 : filtration	23
Figure 17: injection intra péritonéal du piroxicam.....	24
Figure 18: administration de l'extrait par le gavage.	24
Figure 19: effet des différents traitements sur les poids des animaux.....	28
Figure 20: effet de l'extrait de lichen sur l'activité de l'enzyme YGT (exprimé en UI/L, ** très significatif comparativement au contrôle, ** très significatif comparativement au piroxicam).	29
Figure 21: effet de l'extrait de lichen sur l'activité de l'enzyme (exprimé en UI/L, ** très significatif comparativement au contrôle, ** très significatif comparativement au piroxicam)	30

Figure 22: effet de l'extrait de lichen sur l'activité de l'enzyme TGO l'enzyme (exprimé en UI/L, *significatif comparativement au contrôle, ** très significatif comparativement au piroxicam) 31

Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AINS :Anti Inflammatoire Non Stériodien

ALT/ALAT : Alanine AminoTransférase

AST /ASAT: Aspartate AminoTransférase

ATP : Adénosine TriPhosphate,

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BCS : Biopharmaceutics Classification System

COX : Cyclo-OXygénase

CYPs : Cytochromes P450

ECT : Electron Chain Transport

ER : Endoplasmique Réticulum

IL : Interleukine

γ-GT : Gamma Glutamyl-Transpeptidases / Gamma Glutamyl-Transférase

LB : Lymphocytes B

LDH : Lactate-DesHydrogenase

LHM : Lésion Hépatique Médicamenteuse

LT : Lymphocytes T

MDH : Malate-DesHydrogenase

mPGES-1 : prostaglandine E2 synthase 1microsomal

MPT : Mitochondrial Permeability Transition

MPTP : Mitochondrial Permeability of Transition Pores

NAD+ : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Réduit

NK : Natural Killer

PG : Prostaglandine

PRX :Piroxicam

RM : Reactive Metabolite

ROS : Reactive Oxygen Species

TGO : Transféras- Glutamyl-Oxaloacétate

TGP : Ttransaminase Glutamyl-Pyruvate

TNF : Tumor Necrosis Factor

UICPA : Union International of Pure and Applied chemistry

Introduction

Introduction

L'automédication est un problème de santé publique qui a pris de l'ampleur dans le monde entier dans ces dernières années. En Algérie, plus de 52% de la population ont recours à l'automédication selon le syndicat national des pharmaciens. Récemment, un grand nombre des médicaments sont connus par leur toxicité sur divers organes.

Le foie est le siège principal de la clairance des médicaments, de leur biotransformation et de leur excrétion (**Moul el bab, 2009**). Les médicaments constituent une cause importante et courante d'atteinte hépatique. De nombreux médicaments peuvent entraîner des lésions hépatiques graves, voire mortelles. Mais malheureusement, les mécanismes de cette hépatotoxicité ne sont pas connus pour toutes les molécules incriminées. En revanche, de nombreux travaux expérimentaux ont été réalisés avec quelques médicaments comme le paracétamol, l'acide valproïque, l'halothane et les analogues nucléosidiques antirétroviraux, ces investigations ont permis d'identifier plusieurs mécanismes d'hépatotoxicité (**Fromenty, 2010**).

Les médicaments pouvant endommager le foie sont catégorisés comme des agents hépatotoxiques intrinsèques ou des composés idiosyncrasiques selon que la toxicité provoquée s'avère respectivement prévisible ou imprévisible (**Björnsson, 2016**). Parmi les médicaments qui conduisent à une insuffisance hépatique, on a sélectionné pour notre étude le piroxicam, un anti-inflammatoire non stéroïdien, inhibiteur de la cyclooxygénase, fréquemment prescrit pour réduire la douleur, la fièvre, l'inflammation et dans le traitement de différentes conditions cliniques comme les troubles rhumatismaux. Il est commercialisé sous différents noms : Piroxicam, Feldène, Brexidol, Brexin, Durapirox, Flexase. (**Lereim et Gabor, 1985 Akogwu, 2017 ; Meunier et Larrey, 2018**).

Par ailleurs, pendant longtemps, les remèdes naturels et surtout les plantes médicinales furent le principal, voire l'unique recours de la médecine traditionnelle. Cependant, bien que le développement de l'industrie pharmaceutique a permis à la médecine moderne de traiter un grand nombre de maladies, les plantes médicinales et les remèdes qu'on pouvait en tirer ne furent jamais totalement abandonnés et les gens ne cessèrent jamais de faire appel à la médecine traditionnelle (**El rhaffari et Zaid, 2004**).

D'autre part, les lichens représentent une catégorie de plante qui a été utilisée depuis longtemps dans la médecine. Récemment, de nombreux composés chimiques qui leur sont propres et qui sont susceptibles d'avoir des applications pharmaceutiques ont été identifiés. Ainsi, certaines de ces molécules ont une activité antibiotique et anti-inflammatoire. (Crawford, 2015).

Dans ce contexte, notre travail vise à évaluer l'effet hépatoprotecteur d'un extrait de lichen contre les lésions induites par le piroxicam, un des médicaments les plus concernés par l'automédication en Algérie. Tout d'abord nous testons l'effet de ce médicament sur les enzymes marqueurs de lésions hépatiques gamma glutamyl- transpeptidase ou gamma glutamyl-tranférase (γ GT), de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT). Ensuite, nous évaluons l'effet de l'extrait de lichen sur ces paramètres.

Partie bibliographique

1. Le foie :

1.1. Définition :

Le foie un organe de couleur brune et de surface externe lisse, c'est le plus volumineux organe interne, se trouvant sous le diaphragme dans le quadrant supérieur droit de la cavité abdominale (fig.1). Il représente environ 2 % du poids corporel chez l'adulte, ce qui est équivalent à environ 1400 g chez la femme et 1800 g chez l'homme (**Ciaccio et Mayes, 2015 ; Dufour, 2016**). Le foie reçoit un double apport sanguin, environ 80 % de son sang provenant du tractus gastro-intestinal via la veine porte et les 20 % restants sont fournis par l'artère hépatique (**Sibulesky, 2013 ; Kanel, 2017**).

Le foie est l'organe principal de clairance, de biotransformation et d'excrétion des médicaments ce qui le rend une cible privilégiée de la toxicité médicamenteuse (**Moul el bab, 2009**).

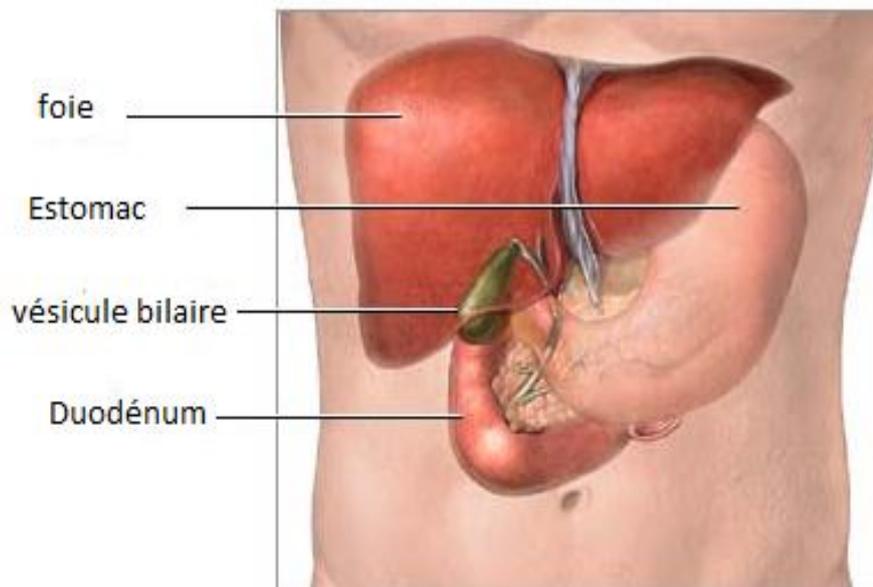


Figure 1 : position du foie dans le corps (**Bartlett *et al.*, 2008**)

1.2. La fonction du foie :

Le foie est un organe vital qui exerce plusieurs fonctions physiologiques essentielles au bon fonctionnement de l'organisme, et un dysfonctionnement de cet organe peut mener à la mortalité.

Les principales fonctions du foie sont :

- 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 fonction immunitaire
- la production de la bile.

(Peng *et al.*, 2016; Verneti *et al.*, 2017 ;Baudine, 2017; Sadeq, 2018a)

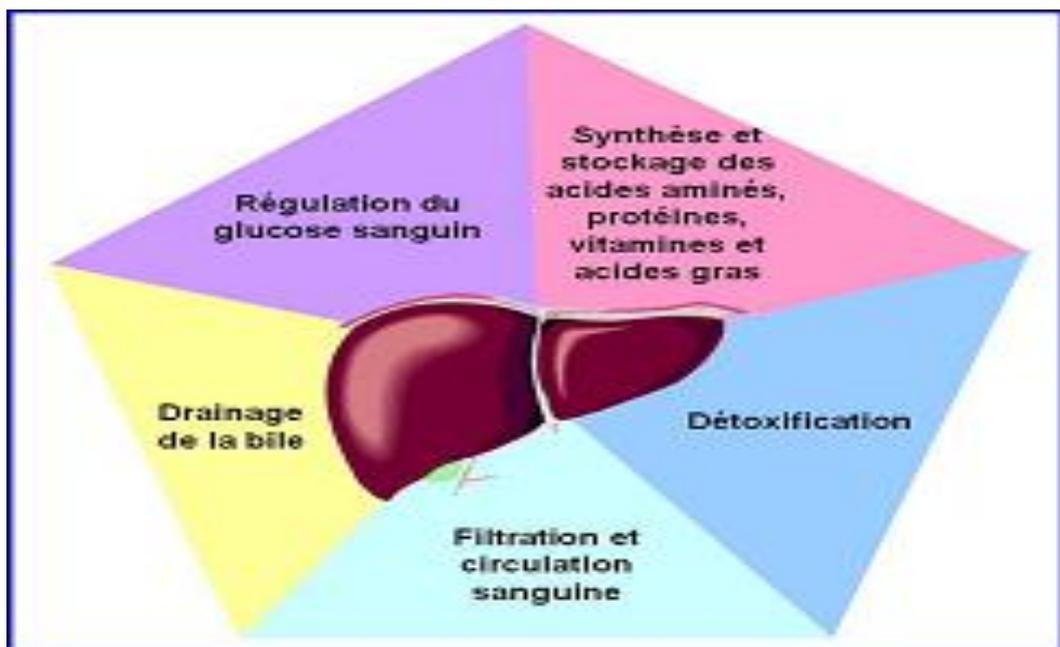


Figure 2 : les fonctions hépatiques (Savary, 2014)

1. 2.1. Fonctions métaboliques des hépatocytes :

Le foie est le premier organe traversé par les substances absorbées par l'intestin : nutriments, vitamines, médicaments et toxines. Ces substances sont ensuite extraites de circulation sanguine et pénètrent dans les hépatocytes afin d'y être stockées, métabolisées ou excrétées dans la bile (Monfort, 2016).

1.2.1.1. Métabolisme glucidique :

Les hépatocytes jouent un rôle important dans le métabolisme des glucides en assurant le maintien d'une glycémie normale (Lonlay *et al.*, 2013). Cependant, lorsque la concentration sanguine en glucose atteint un niveau trop élevé, celui-ci est converti en glycogène (glycogénèse) et stocké dans les hépatocytes ; quand, au contraire, cette concentration devient trop faible, les cellules hépatiques dégradent les réserves de glycogène (glycogénolyse) (Bender et Castaing, 2017). Les hépatocytes peuvent synthétiser le glycogène à partir des lipides ou des protides (néoglycogénèse) et convertir en glucose différentes substances non glucidiques telles que les acides aminés (Dadoun, 2012).

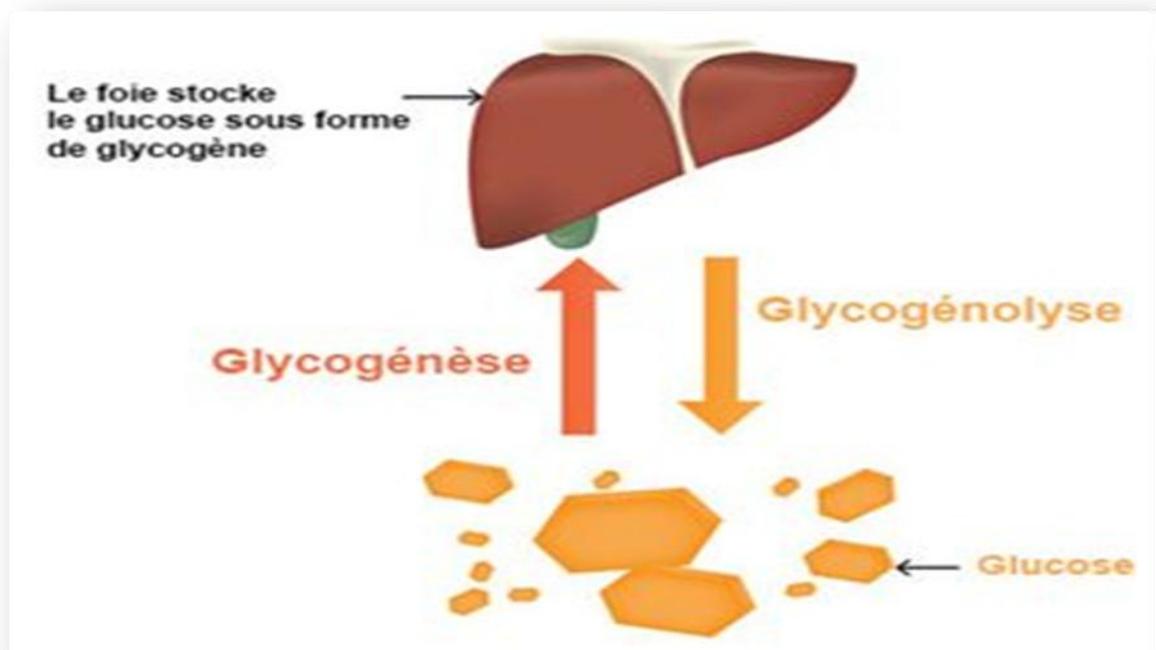


Figure 3 : le métabolisme des glucides (Traynard, 2010)

1.2.1.2. Le métabolisme lipidique :

Les hépatocytes se montrent très actifs dans le métabolisme des lipides. Ils captent ainsi les acides gras et les estérifient en triglycérides qu'ils stockent. Ils synthétisent également du cholestérol, des phospholipides et des lipoprotéines plasmatiques (Vors *et al.*, 2014). Les hépatocytes constituent aussi un site de stockage des vitamines et d'oligo-éléments (ex. : fer, cuivre) en plus de leur implication dans le métabolisme de certaines hormones (Carip, 2014).

1.2.1.3. Le métabolisme protéique :

À partir des acides aminés issus de la digestion, les hépatocytes synthétisent de façon continue la plupart des protéines plasmatiques, y compris l'albumine et la majorité des globulines (hémoglobine, globuline...) et les facteurs de la coagulation (**Mony et Duclos-Vallée, 2014**).

1.2.2. La détoxification :

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

La détoxification se déroule en trois phases :

- **La phase I est dite de fonctionnalisation** : correspond principalement à des réactions d'oxydation, mais aussi à des réactions de réduction et d'hydrolyse, catalysées par les cytochromes P450 (CYPs). (**Buxeraud *et al.*, 2016, Pankewich, 2016**)
- **La phase II est dite de conjugaison** : transforme les substances oxydées issues de la première phase en molécules hydrosolubles par différents mécanismes. On parle alors de sulfoconjugaison, de glucurono-conjugaison, de détoxification par méthylation ou par acétylation. (**Rowland *et al.*, 2013; Blaurock-Busch, 2014**) .
- **Une dernière phase dite de solubilisation** : prend en charge d'éliminer enfin les métabolites de l'organisme alors devenus hydrosolubles, grâce à la bile (**Berthou, 2014 ; Guérineau, 2010**)

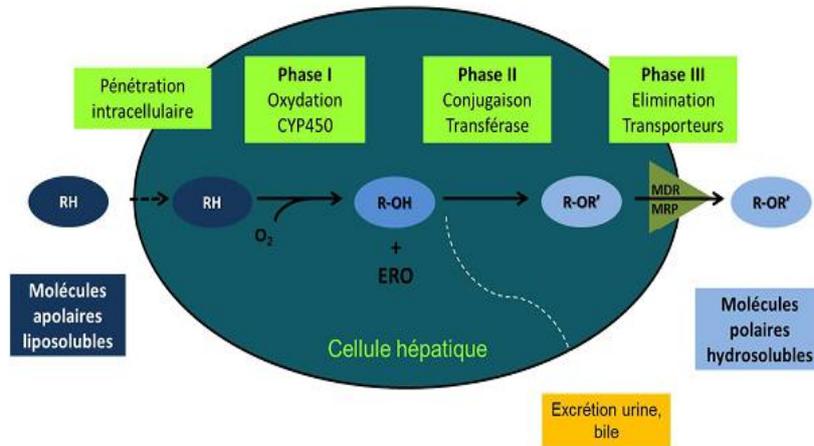


Figure 4 : biotransformation des xénobiotiques dans un hépatocyte (Savary, 2014)

1.2.3. Le rôle immunitaire :

Le foie joue un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire grâce au vaste réseau de vaisseaux lymphatiques qui le draine ainsi qu'aux macrophages hépatiques (cellules de Kupffer). Les cellules de Kupffer interviennent dans les fonctions immunitaires par leur propriété de phagocytose (Moul el bab, 2009).

1.2.4. La formation et excrétion de la bile :

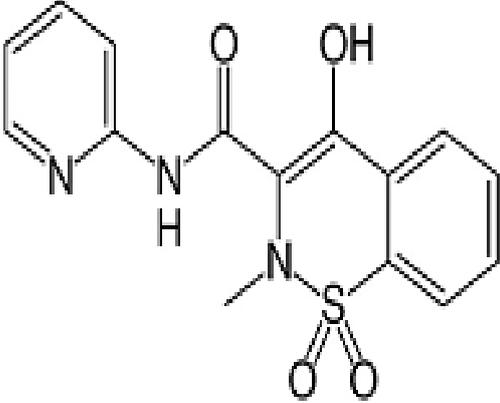
La formation de la bile est un mode d'élimination par le foie de produits du catabolisme qui ne sont pas éliminés par le rein. La sécrétion biliaire intervient principalement dans l'excrétion des produits de dégradation de l'hémoglobine (bilirubine) et de dérivés du cholestérol (acides biliaries). Elle intervient également dans l'élimination de nombreux métabolites des médicaments, après leur transformation au sein des hépatocytes (Beaugerie et Sokol, 2014 ; Jaeschke, 2008).

2. Le piroxicam :

2.1. Définition :

Le piroxicam (PRX) est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien avec une activité antipyrétique (Akogwu *et al.*, 2017). C'est un membre de la famille des oxicam, appartenant à la classe II selon le Biopharmaceutics Classification System (BCS) ; ce qui signifie que PRX présente une faible solubilité aqueuse et une perméabilité membranaire élevée (Emami *et al.*, 2018 ; Lin *et al.*, 2015).

2.2. Structure et propriétés chimiques :

<ul style="list-style-type: none"> les noms commerciaux ----- nom de l'UICPA (international union of pure and applied chemistry) 	<p>Feldène , Brexin , cycladol, pirosol , pirocam -----</p> <p>(8E)-8-[hydroxy-(pyridin-2-ylamino)méthylidène]-9-méthyl-10,10-dioxo-10λ6-thia-9-azabicyclo[4.4.0]déca-1,3,5-trién-7-one. (Shohin <i>et al.</i>, 2014)</p>
<ul style="list-style-type: none"> composé chimique 	<p>(PRX, 4-hydroxy-2-méthyl-N- (2-pyridinyl) -2H-1,2-benzothiazine-3- carboxamide 1,1-dioxyde)</p>
<ul style="list-style-type: none"> formule structurale de piroxicam 	 <p>The image shows the chemical structure of piroxicam. It consists of a pyridine ring connected via an amide bond to a 1,2-benzothiazine-3-carboxamide core. The benzothiazine core has a methyl group on the nitrogen, a hydroxyl group at the 4-position, and a 2-pyridinyl group at the 8-position. The sulfur atom in the benzothiazine ring is double-bonded to two oxygen atoms.</p>

• Formule moléculaire	C15-H13-N3-O4-S
• La masse moléculaire	331,35 g/mol
• point de fusion	198 à 200 °C
• demi-vie plasmatique	environ 2 jours
• la demi-vie d'élimination	30-86 heures

Les caractéristiques de piroxicam :

Le piroxicam se présente comme un inodore, blanc à poudre jaune clair sous forme de monohydrate. (Vieira *et al.*, 2018) ; Il a une activité inhibitrice non sélective sur COX-1 et COX-2. (Garofalo *et al.*, 2017)

2.3. Utilisations cliniques :

Le piroxicam est principalement utilisé pour traiter les maladies inflammatoires sévères telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose, la spondylarthrite ankylosante (maladie de Bechterew), la tendinite, la bursite et pour les douleurs non liées au système musculo-squelettique, par ex. dysménorrhée primaire et douleur post-opératoire. Il réduit la douleur, l'enflure des articulations, raideur matinale, et améliore la fonctionnalité des articulations pendant la polyarthrite chronique. (Sadeq , 2018 a).

2.4. Propriétés pharmacocinétiques :

La pharmacocinétique correspond au sort du médicament (appelé aussi principe actif) dans l'organisme. Elle a pour but de définir la dose, le rythme d'administration et la durée de traitement. Elle explique qu'il est nécessaire d'adapter les traitements dans certaines situations particulières comme l'insuffisance rénale, la grossesse...etc.

La pharmacocinétique est composée de 4 étapes qui forment l'acronyme ADME pour :

1 • l'absorption, appelée aussi résorption 2 • la distribution ; 3 • la métabolisation, appelée aussi biotransformation ; 4 • l'élimination. (Caruba et Jaccoulrt, 2015)

1/Absorption

Le piroxicam est absorbé rapidement et complètement après administration orale, il présente une pharmacocinétique linéaire dans la plage thérapeutique et a une demi-vie varie entre 30 et 60h.

2/Distribution

Le piroxicam se lie à environ 99 % aux protéines plasmatiques, sa distribution principalement à l'espace plasmatique et extracellulaire.

3/Métabolisme

Le piroxicam est métabolisé de diverses façons, y compris : l'hydroxylation en 5' - hydroxyl-piroxicam qui peut être encore conjugué pour former le glucuronide, la cyclodéshydratation, la décarboxylation, la N-déméthylation, le cycle la contraction, l'hydrolyse du groupe amide et la conjugaison subséquente des produits hydroxylés (Scarpignato, 2013).

4/Élimination

Le piroxicam et ses métabolites sont excrétés principalement dans l'urine et la bile dans les excréments (seulement environ 5 % -10 % de la dose administrée), Ils subissent un recyclage entéro-hépatique, puis réabsorbé dans l'intestin grêle (Shohine *et al.*, 2014).

2.5. Mode de liaison du piroxicam :

L'ancrage moléculaire protéine-ligand a été utilisé pour évaluer les modes de liaison et les énergies entre COX-1 ou COX-2 et le médicament PRX.

Dans COX-1 (Figures 5), le résidu Ser530 forme une liaison hydrogène avec le groupe carboxamide de la PRX, tandis qu'une deuxième liaison hydrogène implique le Tyr355 groupe hydroxyle et la fraction benzothiazine du médicament.

Dans COX-2 (figures 5), la même liaison hydrogène se produit entre Tyr355 et le groupe benzothiazine, tandis que la L'interaction Ser530-carboxamide est perdue et une nouvelle liaison hydrogène, impliquant la chaîne latérale Arg120 et le groupe benzothiazine, se produit.

Ainsi, Arg120 est la clé restante pour l'inhibition sélective de la COX-2, avec Ser530 et Tyr355 identifiées comme déterminants liés non spécifiés.

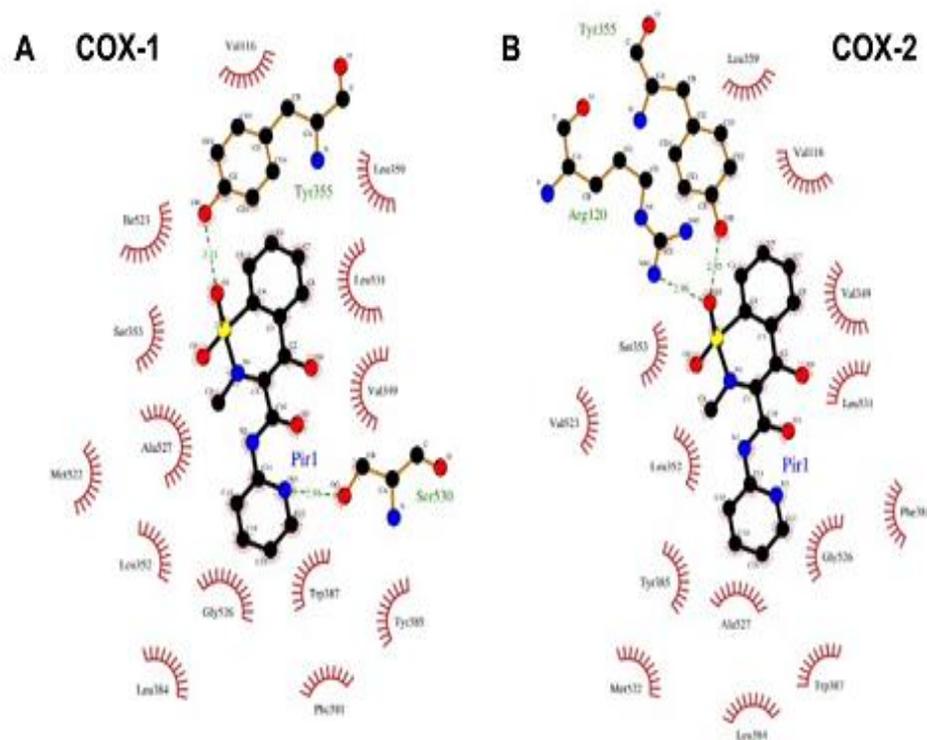


Figure 5: vue schématique des interactions entre COX-1 (A), COX-2 (B) et PXM (Pyr1).

(*Campion et al., 2015*)

2.6. Le mécanisme d'action des AINS :

Le mécanisme d'action des AINS repose principalement sur l'inhibition de la cyclo-oxygénase, enzymes qui permettent la production de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. Il existe deux isoenzymes de la cyclo-oxygénase (**Geffroy et Friocourt, 2015 ; Divadi et Yuliani, 2015**).

La COX-1 constitutive a un rôle physiologique. Elle permet la synthèse des prostaglandines (PG) intervenant dans l'estomac (cytoprotection), les reins (maintien du flux sanguin rénal) et la synthèse du thromboxane A2 plaquettaire (vasoconstriction et agrégation plaquettaire). Son inhibition est donc responsable des effets indésirables des AINS (toxicité gastrique, diminution du flux sanguin rénal et effet antiagrégant plaquettaire).

La COX -2 essentiellement inductible conduit à la libération de prostaglandines ayant un rôle dans la fièvre, la douleur, l'inflammation, la prolifération cellulaire, mais aussi la cicatrisation et la fonction rénale. Elle gouverne la synthèse de prostacycline ou PGI₂ (prostaglandine vasodilatatrice et anti-agrégante) par les cellules endothéliales (**Bouvenot et Caulin, 2012** ; **Descroix et Serrie, 2013** ; **Nuhrich, 2015** ; **Slim *et al.*, 2016**).

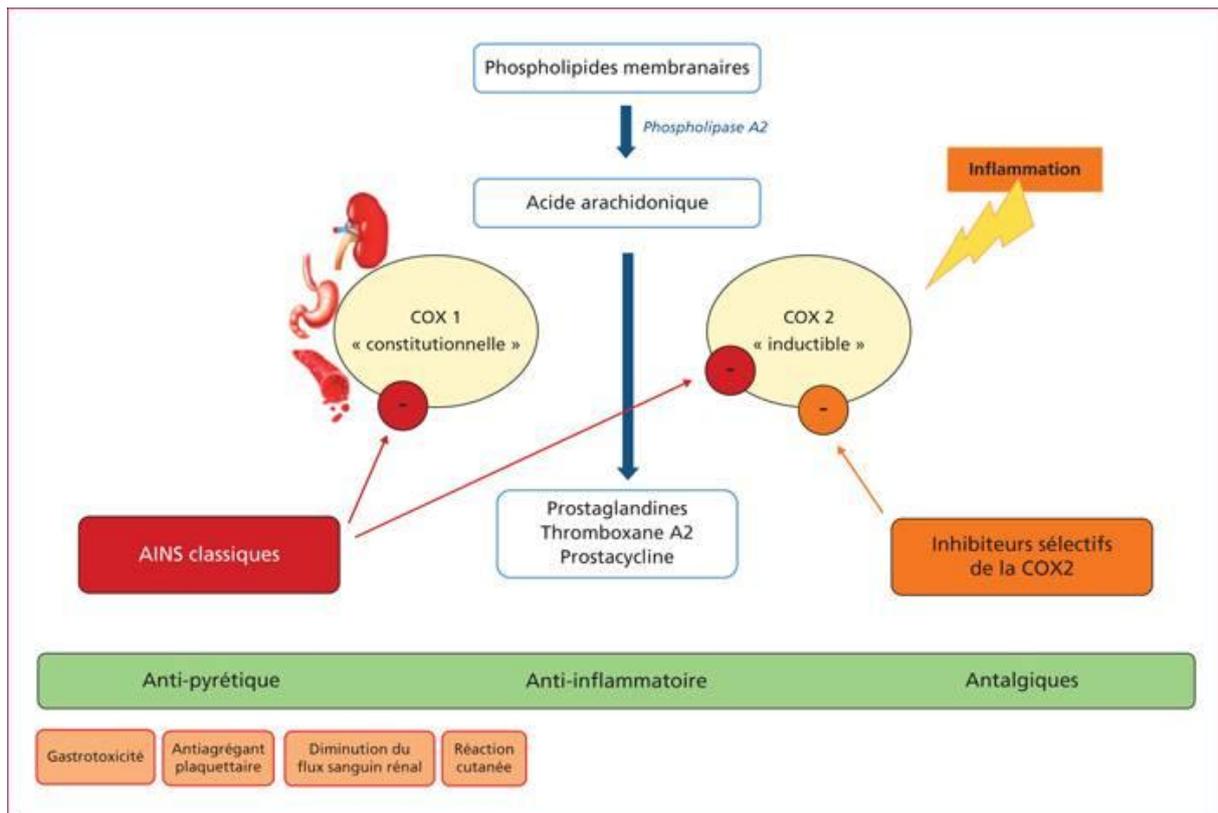


Figure 6: mécanisme d'action des AINS et effet secondaire. (**Meunier et Larrey, 2018**)

2.7. Les effets indésirables :

Bien que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) soient très efficaces, leur utilisation est associée à un large spectre d'effets secondaires (**Bortolon *et al.*, 2008**) :

a/Des dommages gastro-intestinaux : des ulcérations et des perforations de l'intestin et de l'estomac qui peuvent également être fatal, des constipations ; des diarrhées ; des douleurs abdominales (**Lyn et al., 2011**).

b/ Des effets cardiovasculaires : l'infarctus du myocarde, AVC, et les événements thrombotiques qui peuvent tous conduire à la mort.

c/ Respiratoire : des infiltrats pulmonaires et éosinophiles.

d/ Système nerveux : mal de tête, vertiges, somnolence, fatigue et transpiration.

e/ Systèmes sensoriels : une vision floue et des yeux qui brûlent avec perte auditive neurosensorielle permanente et acouphènes (**Aronson, 2016 ; Hale et Rowe, 2017**).

3. L'hépatotoxicité médicamenteuse :

3.1. Définition des lésions hépatiques induites par un médicament (LHM) :

L'hépatotoxicité est définie comme le pouvoir d'une substance de provoquer des dommages au tissu hépatique ; cela intervient généralement suite à une prise de médicaments. (Rachel, 2009), de produits chimiques, compléments alimentaires, ou de plantes. (Navarro *et al.*, 2014 ; Chalasani *et al.*, 2015 ; Bjornsson, 2015).

L'hépatotoxicité survient lorsqu'un métabolite réactif est formé en grande quantité, débordant ainsi les systèmes protecteurs. Le métabolite provoque alors des lésions moléculaires variées (Moul el bab, 2009).

3.2. Mécanisme général de l'hépatotoxicité médicamenteuse :

Les médicaments pouvant endommager le foie sont habituellement catégorisés comme des agents hépatotoxiques intrinsèques ou des composés idiosyncrasiques, selon que la toxicité provoquée s'avère respectivement prévisible ou imprévisible.

3.2.1. Hépatotoxicité intrinsèque (prévésible) :

Elle correspond à une action directe du xénobiotique sur des constituants cellulaires vitaux sans intervention de système immunitaire. La toxicité prévisible a les caractéristiques suivantes :

- elle est dose-dépendante apparaissant après un court délai (1-12 semaines) de l'atteinte initiale (Chalasani *et al.*, 2014 ; Yu *et al.*, 2014).
- des facteurs génétiques ou acquis peuvent moduler cette toxicité (Fontana, 2014 ; Monfort, 2016)

3.2.2. Hépatotoxicité idiosyncrasique :

L'hépatotoxicité idiosyncrasique est dose indépendante et apparaît avec une période de latence plus longue (jusqu'à 12 mois) (Leise *et al.*, 2014 ; Mégarbane *et al.*, 2007). Ce type d'hépatotoxicité n'est pas prévisible et ne touche qu'une petite proportion des sujets traités (Shingo et Tsuyoshi, 2015, Gonzalez *et al.*, 2016), il s'agit de toxicité indirecte, l'effet

toxique de la substance est non reproductible chez l'animal et vraisemblablement d'ordre immunologique. Différents mécanismes moléculaires peuvent y conduire. (**Bernier, 2010 ; Bourlière *et al.*, 2007**).

3.3. Les symptômes de l'hépatotoxicité :

Bien qu'une différence de signes et de symptômes puisse varier beaucoup d'un médicament à l'autre, et d'un patient à l'autre, certains signes communs associés à l'hépatotoxicité induite par les médicaments comprennent : la fièvre, les douleurs abdominales accompagnées de nausées et de vomissements, la jaunisse, les éruptions cutanées et l'éosinophilie dans certain cas de réactions d'hypersensibilité, ainsi que le prurit (**Devarbhavi, 2012 ; Gonzalez *et al.*, 2016 ; Goodman, 2016, Saithanyamurthi et Faust, 2016 ; Kanel, 2017**)

3.4. Les facteurs de risques impliqués dans l'hépatotoxicité médicamenteuse :

Les facteurs les plus communs impliqués dans l'hépatotoxicité médicamenteuse sont :

- l'automédication par les agents antimicrobiens ; les antituberculeux, les antagonistes du TNF (tumor necrosis factor), les médicaments cardiovasculaires et les agents du système nerveux central (**Bjornsson, 2015 ; Shehu *et al.*, 2016**).
- la consommation de produits à base des plantes comme extrait du thé vert ; glucoside de séné (senna alexandrina) ; ainsi que certains nutriments (**Larrey, 2013**)

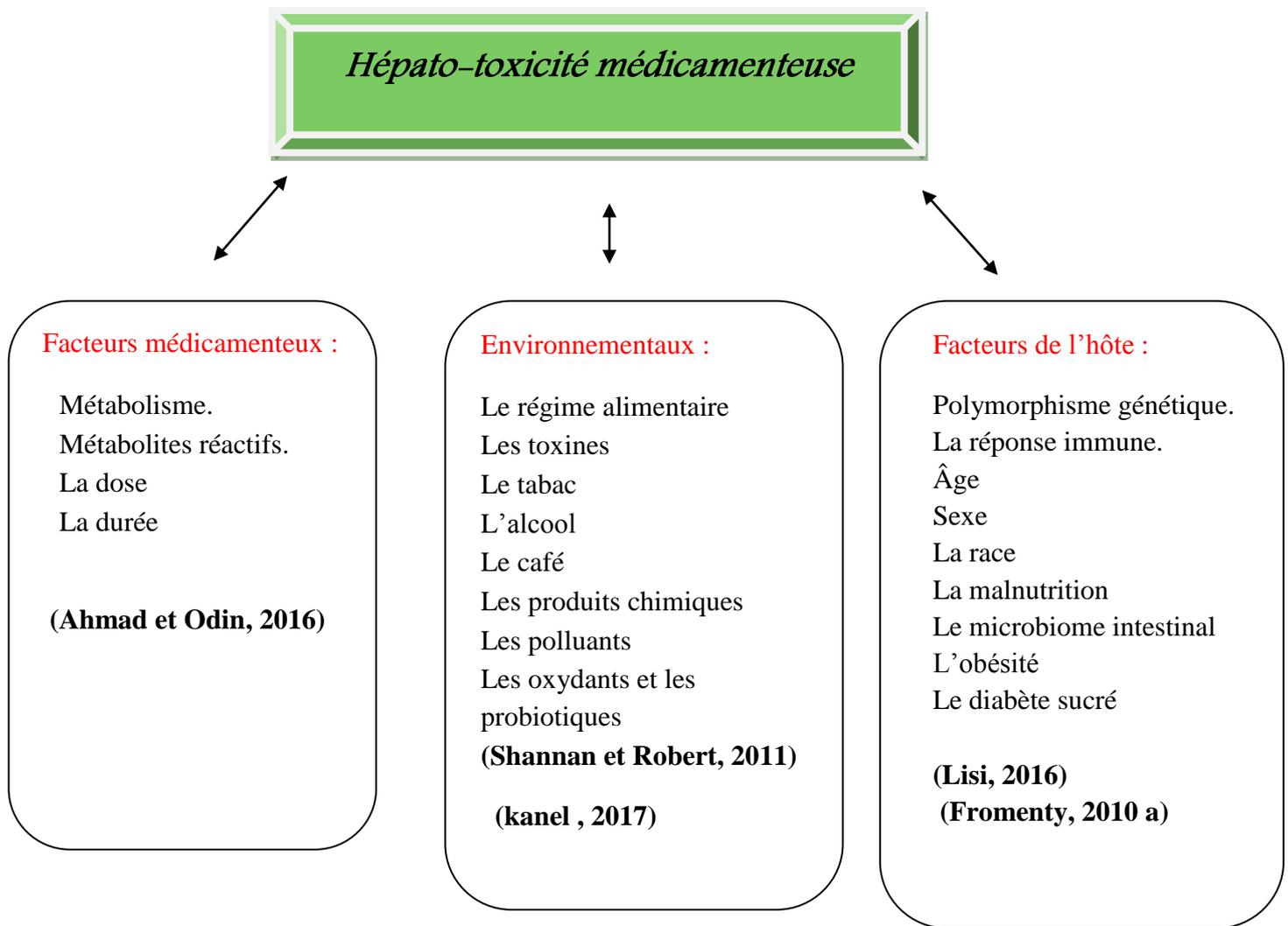


Figure 7 : facteurs de risques impliqués dans l'hépatotoxicité médicamenteuse.

3.5. Mécanismes de l'hépatotoxicité :

Les médicaments sont métabolisés au niveau du réticulum endoplasmique des hépatocytes par les P450s et d'autres enzymes en métabolites réactives. Les mécanismes impliqués dans l'hépatotoxicité médicamenteuse comprennent :

3.5.1. Mort cellulaire (apoptose et nécrose) :

Une des caractéristiques de **LHM** est la mort des hépatocytes ou parfois des cholangiocytes et des cellules endothéliales. Différents modes de mort cellulaire sont rencontrés avec

différents médicaments. Les deux formes les plus courantes de mort cellulaire dans l'hépatotoxicité médicamenteuse sont l'apoptose et la nécrose.

Cependant, les mécanismes impliqués dans la mort des hépatocytes sont les suivants :

- (1) Le médicament est métabolisé rapidement par les P450 ou d'autres enzymes en métabolites réactifs (**RM**) toxique.
- (2) les métabolites réactifs (**RM**s) est habituellement détoxifiés par des antioxydants comme le glutathion. Cependant, la déplétion du glutathion peut permettre aux métabolites réactifs de se lier de manière covalente aux protéines hépatiques. Ceci peut conduire à une réponse immunitaire par l'activation des cellules T cytotoxiques.
- (3) La génération des ROS dans les mitochondries peut également conduire l'inhibition de la chaîne de transport d'électrons (**ECT**) et l'ouverture des pores de transition de perméabilité mitochondriale (**MPT**). Cela peut conduire à l'effondrement de la respiration mitochondriale, l'inhibition de la synthèse de l'ATP et la mort cellulaire par nécrose.

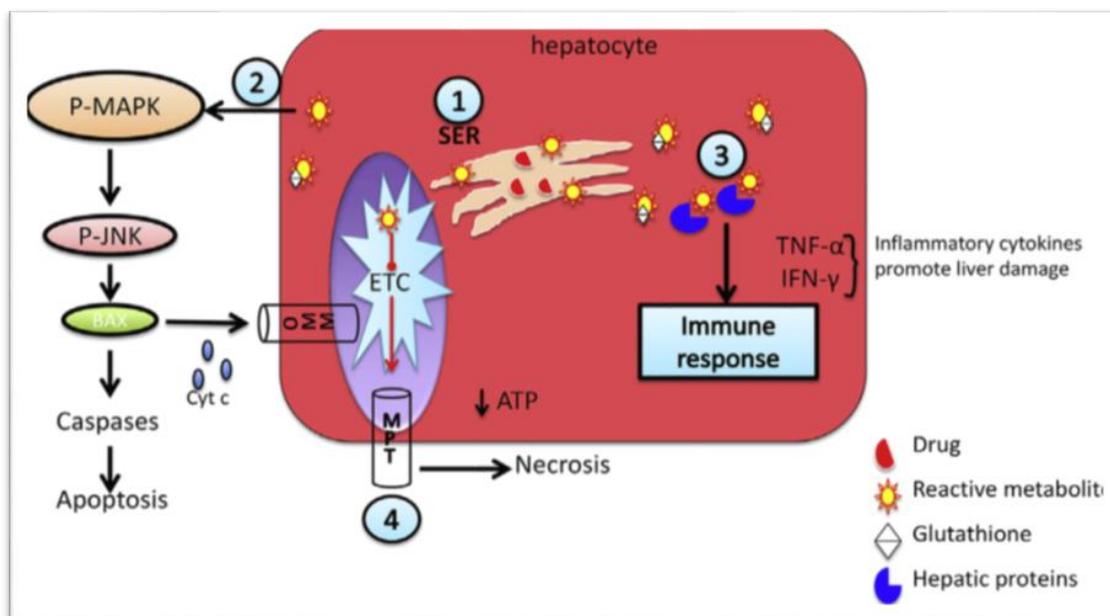


Figure 8 : les différents mécanismes impliqués dans la mort cellulaire par l'hépatotoxicité médicamenteuse (Shehu *et al.*, 2016).

3.5.2. Formation de métabolites réactifs (bioactivation) :

Le métabolisme des médicaments implique normalement la décomposition des composés lipophiles plus de substances hydrosolubles qui peuvent être facilement excrétées hors du corps. Cependant, la biotransformation médicamenteuse peut parfois conduire à la formation de produits chimiques, réactifs ou métabolites qui peuvent se lier aux acides nucléiques, aux protéines cellulaires et aux lipides, entraînent ainsi des dommages à l'ADN, une perte de la fonction protéique et une peroxydation lipidique. La génération de métabolite réactif provoque des dommages au niveau du foie résultant de l'activation de la réponse immunitaire ou d'un stress dans le réticulum endoplasmique (**ER**) et les mitochondries (**Shehu et al., 2016**).

3.5.3. Réaction immunitaire et lésions hépatiques :

Des inflammations récurrentes au niveau du foie peuvent être la cause de l'aggravation de la toxicité hépatique ou bien le résultat de cette toxicité. Dans le premier cas, le système immunitaire va réagir pour éliminer l'agent pathogène via l'activation de différents types des cellules immunitaires (LB, LT, macrophages, cellules dendritiques, cellules NK...). Cette activation est l'une des causes de sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, IL-1 β ...) qui sont des inhibiteurs du métabolisme hépatique des xénobiotiques et des modulateurs d'autres éléments intervenant dans l'ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion), et donc des co-facteurs aggravant la toxicité des médicaments dans le foie. Dans le deuxième cas, le traitement d'un patient par un médicament peut être lui-même un activateur de ce système ; par exemple, la formation d'un adduit aux protéines par un médicament ou bien la lésion hépatocytaire causée par une molécule stimulant l'immunité contre le soi causant des dégâts au niveau du foie (**Monfort, 2016 ; Njoku, 2014**).

3.5.4 Dysfonction mitochondriale :

Les mitochondries représentent l'organite central de la cellule où l'énergie est produite pour la normale fonction cellulaire. De nombreux médicaments utilisés cliniquement ciblent cet organite peuvent provoquer une toxicité par interférer avec différentes fonctions des mitochondries, telles que la β -oxydation des acides gras, formation de pores de transition de perméabilité mitochondriale (MPTP), phosphorylation oxydative et réplication de l'ADN mitochondrial. Le MPTP est un pore protéique localisé dans la membrane interne de la

mitochondrie. L'induction des pores MPTP augmente la perméabilité mitochondriale à des molécules supérieures à 1,5 kDa, ce qui permet l'entrée de l'eau et les ions calcium dans les mitochondries et l'échappement des protons. Par conséquent, les mitochondries peuvent subir un gonflement et une rupture de la membrane mitochondriale externe. Cela conduit à une perturbation du gradient électrochimique, perte de potentiel membranaire, génération des ROS et déplétion d'ATP due à effondrement de la chaîne de transport d'électrons et à l'activation d'autre voie de stress (Xuan *et al.*, 2018; Fromenty, 2010 b ; Bernardi et Lisa, 2014).

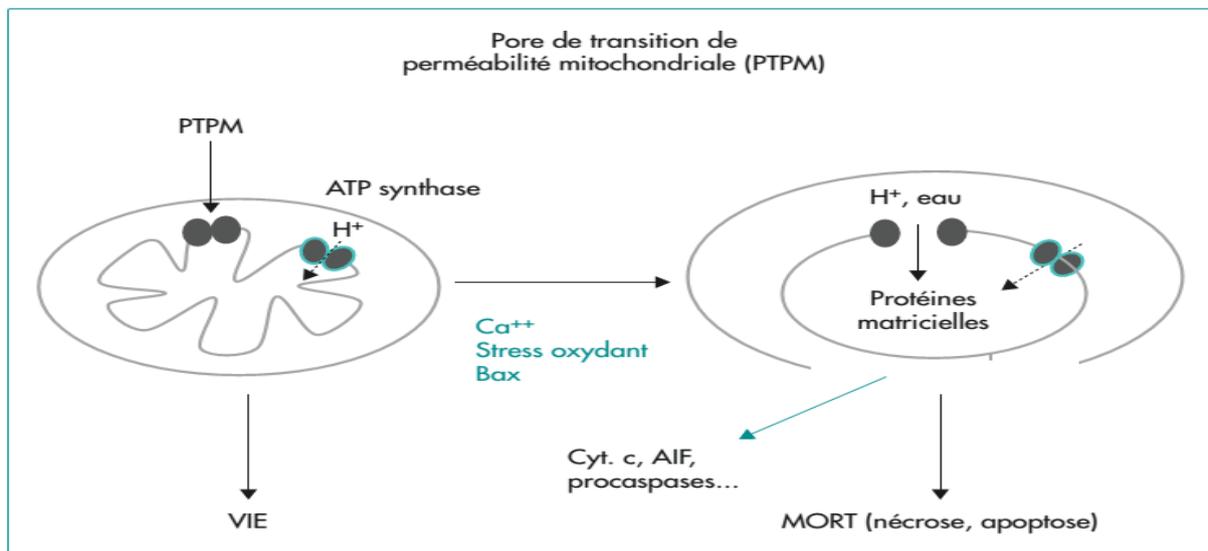


Figure 9: pore de transition de perméabilité mitochondriale (Berson, 2005).

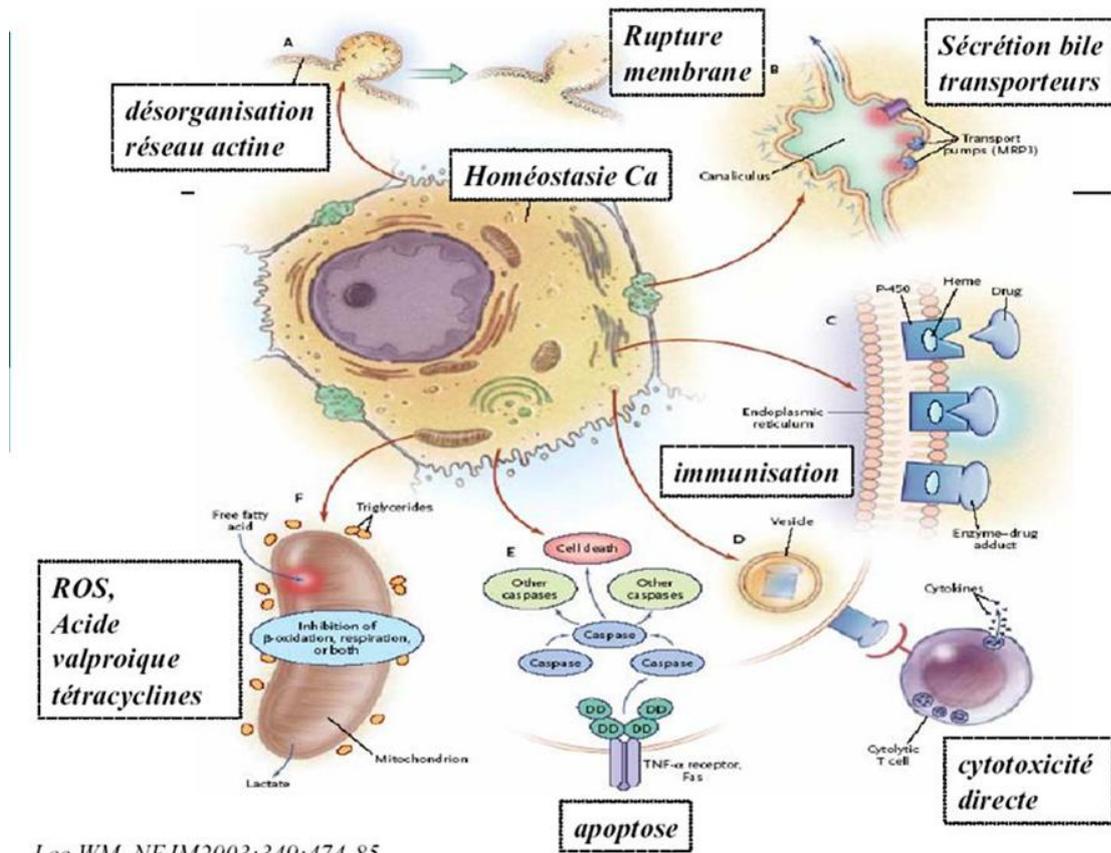


Figure 10 : les différents mécanismes impliqués dans l'hépatotoxicité médicamenteuse

(Lee , 2003)

1. Matériels et méthodes

1.1. Matériel biologique :

1.1.1 Les rats :

L'expérimentation a été réalisée sur 16 rats mâles adultes de souche *Wistar albinos*, ayant un poids moyen de 306.74 g, provenant de l'animalerie de l'Université des frères Mentouri- Constantine. Les rats sont logés dans des cages en plastiques où chaque cage regroupe 4 rats. Ils ont libre accès à l'eau et à la nourriture.

Les rats sont maintenus à une température ambiante 25°C. Ils ont été traités conformément au principe et directive énoncés dans le manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation.



Figure 11: photo prise d'une cage de rats.

1.1.2 Préparation de l'extrait de lichens :

Une solution d'éthanol de 500ml (100ml éthanol+ 400 ml eau distillée) est préparée puis chauffée pendant 20 minutes sur un bec benzène jusqu'à l'ébullition. Ensuite dix grammes de matière végétale sont macérées dans la solution. Après 24h, le macérât est filtré deux fois successives (la première filtration sur papier filtre Wattman et compresse et la deuxième sur papier filtre seulement), en fin L'extrait éthanolique est conservé au réfrigérateur jusqu'à utilisation.

			
<p>Figure 13: lichens broyés en poudre (10g)</p>	<p>Figure 14: chauffage de la solution éthanolique.</p>	<p>Figure 15 : macération en milieu éthanolique</p>	<p>Figure 16 : filtration</p>

1.2. Traitement des rats :

Afin de reproduire un modèle d'hépatotoxicité, nous avons utilisé le piroxicam 20mg/ml fabriqué par SAIDAL groupe .

Les rats sont divisés en 4 lots et traités comme suit :

- **1^{er} lot (c)** : un lot contrôle qui reçoit chaque jour 1 ml d'eau par voie orale (gavage).
- **2^{ème} lot (p)** : les rats reçoit quotidiennement 1 ml de l'extrait par gavage.
- **3^{ème} lot (T)**: reçoit, un jour sur deux, une injection intra péritonéale de piroxicam. Les doses utilisées sont successivement 2 mg/rat et 3 mg/rats.
- **4^{ème} lot (T+P)** : reçoit un jour sur deux une injection intra- péritonéale de piroxicam (même protocole que le lot T). Après une semaine ; les rats reçoivent quotidiennement 1 ml de l'extrait par voie orale.

Le traitement a été réalisé dans une période de 3 semaines.



Figure 17 : injection intra péritonéal du piroxicam.



Figure 18: administration de l'extrait par le gavage.

1.2.1- Prélèvement sanguin :

Le sang est prélevé par ponction cardiaque après 21 jours du traitement. Après le prélèvement sanguin, le sang est mis dans des tubes héparinés et centrifugé à 6000 tours/minute pendant 10 minutes : les plasmas sont conservés à (-20°C) pour les dosages biochimiques des transaminases (ALT, AST et γ -GT).

1.3. Effet des différents traitements sur les marqueurs des lésions hépatiques :

1.3.1. Dosage de l'activité glutamyltransferase : (γ -GT)

– Principe :

Gamma-glutamyltransferase γ -GT catalyse le transfert du groupement γ -glutamyl du γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide en glycylglycine en libérant 3-carboxy-4-nitroalanine. La concentration catalytique est déterminée par le taux de 3-carboxy-4-nitroaniline formé.

γ - glutamyl-3-carboxy-4-nitroalilide $\xrightarrow{\gamma\text{-GT}}$ γ - glutamyl-glycylglycine + 3-carboxy-4-nitroaniline

– Méthode :

L'activité enzymatique de γ -GT a été mesurée en utilisant le kit BioSystems GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE.

Le dosage s'effectue dans une cuve du spectrophotomètre, en mélangeant 1 ml du mélange réactionnel avec 100 µl du plasma.

La lecture des absorbances est effectuée chaque minute pendant 3 min à une longueur d'onde 410 nm.

L'activité de l'enzyme est calculée selon la formule:

$$\Delta A/\text{min} \times \frac{V_t \times 10^6}{\epsilon \times l \times V_s} = U/L$$

ϵ : le coefficient d'extinction moléculaire du NaDH à 410 nm est égale 6300.

l : le trajet optique égal à 1 cm.

V_t : le volume réactionnel total est 1,1 à 25°C.

V_s : le volume d'échantillon de 100 µl à 25°C.

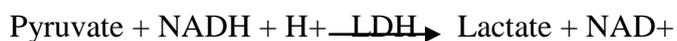
$\Delta A/\text{min}$: L'accroissement moyen est calculé suite a cette formule:

$$\Delta A/\text{min} = \Delta Do * 3333 (U/L)$$

1.3.2. Dosage de l'activité de l'alanine-amino transférase (ALT/ TGP) :

– Principe :

L'alanine-aminotransférase (ALT ou TGP) est une enzyme qui catalyse le transfert du groupement amine de l'alanine au 2-oxoglutarate, en formant le pyruvate et le glutamate. La concentration catalytique est déterminée en utilisant la réaction couplée de la lactate-déshydrogénase (LDH), à partir de la vitesse de disparition du NADH, mesuré à 340 nm.



– Méthode :

L'activité enzymatique de TGP a été mesurée en utilisant le kit BioSystems ALANINE AMINOTRANSFERASE. Le mélange réactionnel est formé de deux réactifs le premier est une solution de Tris (150 mmol/L), L-alanine (750 mmol/L) et lactate-déshydrogénase (> 1350 U/L). Le deuxième est formé de NADH (1,9 mmol/L), 2-oxoglutarate (75 mmol/L), Hydroxyde de sodium (148 mmol/L) et sodium azide (9,5 g/L).

La méthode de dosage consiste à mélanger dans la cuve du spectrophotomètre 1 ml du mélange réactionnel avec 100 µl de plasma.

La lecture des absorbances est effectuée chaque minute pendant 3 min à une longueur d'onde 340 nm.

L'activité enzymatique du TGP de l'échantillon est calculée selon la formule suivante:

$$\Delta A/\text{min} \times \frac{V_t \times 10^6}{\epsilon \times l \times V_s} = U/L$$

ϵ : le coefficient d'extinction moléculaire du NaDH à 340 nm est égale 6300.

l : le trajet optique égal à 1 cm.

V_t : le volume réactionnel total est 1,100 à 30°C.

V_s : le volume d'échantillon de 100µl à 30°C.

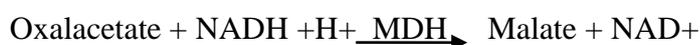
$\Delta A/\text{min}$: L'accroissement moyen est calculé suite a cette formule:

$$\Delta A/\text{min} = \Delta Do * 3333 \text{ (U/L)}$$

1.3.3. Dosage de l'activité de l'aspartate-aminotransférase (AST/ TGO)

– Principe :

L'alanine-aminotransférase (AST ou TGO) est une enzyme qui catalyse le transfert du groupement amino de l'aspartate au 2-oxoglutarate, en formant l'oxaloacétate et le glutamate. La concentration catalytique est déterminée, en utilisant la réaction couplée de la malate-déshydrogénase (MDH), à partir de la vitesse de disparition du NADH, mesuré à 340 nm



– Méthode :

L'activité enzymatique de TGO a été mesurée en utilisant le kit BioSystems ASPARTATE AMINOTRANSFERASE. Le mélange réactionnel est formé de deux réactifs, une solution de Tris (121 mmol/L), L-aspartate (362 mmol/L), malate-déshydrogénase (> 460 U/L) et lactate-déshydrogénase (> 660 U/L) et une solution formée de NADH (1,9 mmol/L), 2-oxoglutarate (75 mmol/L), Hydroxyde de sodium (148 mmol/L) et sodium azide (9,5 g/L).

Le dosage s'effectue dans une cuve du spectrophotomètre, en mélangeant 1 ml du mélange réactionnel avec 100 µl du plasma.

La lecture des absorbances est effectuée chaque minute pendant 3 min à une longueur d'onde 340 nm.

L'activité de l'enzyme est calculée selon la formule:

$$\Delta A/\text{min} \times \frac{V_t \times 10^6}{\epsilon \times l \times V_s} = U/L$$

ϵ : le coefficient d'extinction moléculaire du NaDH à 340 nm est égale 6300.

l : le trajet optique égal à 1 cm.

V_t : le volume réactionnel total est 1,1 à 30°C.

V_s : le volume d'échantillon de 100 μl à 30°C.

$\Delta A/\text{min}$: L'accroissement moyen est calculé suite a cette formule:

$$\Delta A/\text{min} = \Delta D_o \times 3333 \text{ (U/L)}$$

1.4 . Etude statistique :

L'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel « graph Pad prism 5». Les résultats obtenus sont exprimés par la moyenne plus ou moins l'écart type.

La comparaison de moyennes a été réalisée par le test « t de Student » dont le seuil de signification est $p \leq 0,05$.

Résultats

2. Résultats :

2.1. Changements morphologique et comportementaux :

Les rats montrent des changements morphologiques et comportementaux, après une semaine de traitement par le piroxicam, on a remarqué une fatigue avec une chute de poiles et des diarrhées. Après la dissection, nous avons remarqué que la taille du foie est plus grande et sa couleur est devenue plus foncée, comparativement au contrôle.

2.2. Effet de traitements sur la croissance et le poids des rats :

Les résultats montrent que le poids des rats contrôles reste stable durant la 1^{ère} et la 2^{ème} semaine il commence à augmenter à partir de la 3^{ème} semaine. Le traitement des rats avec le piroxicam n'a pas d'effet sur les poids des rats on observe une croissance uniquement la 3^{ème} semaine. L'extrait de lichen seul entraîne une perturbation de la croissance des rats comparativement au contrôle, par contre en association avec le piroxicam, il entraîne une diminution de poids et de la croissance des rats.

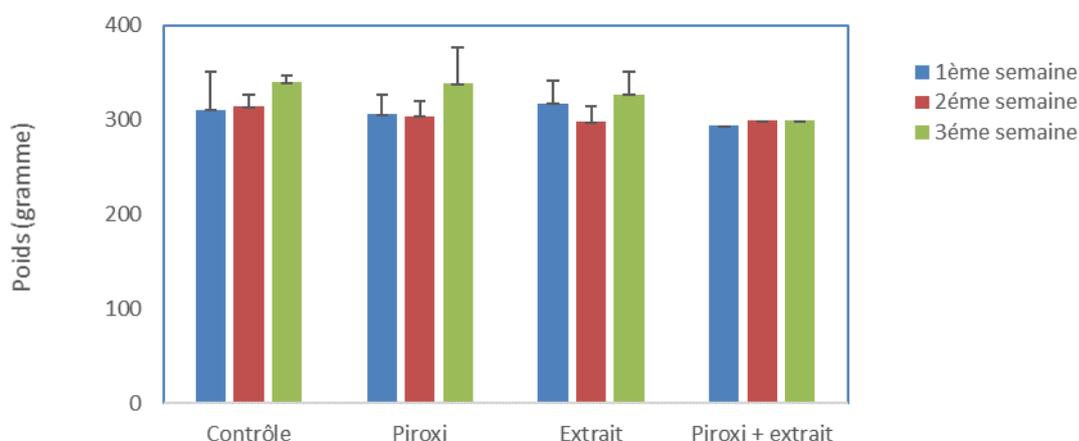


Figure19 : effet des différents traitements sur les poids des animaux

2.3. Effet de traitements sur les lésions hépatiques :

2.3.1 Effet de l'extrait de lichens sur l'activité de l'enzyme γ GT :

La (figure 20) montre l'effet des différents traitements sur l'activité de l'enzyme γ GT. Les résultats signalent que le traitement des rats par le piroxicam entraîne une augmentation très significative ($p=0,019$) de l'activité de l'enzyme γ GT comparativement au contrôle.

Cependant, le traitement des rats par l'extrait de lichen entraîne une diminution non significative de l'activité enzymatique du γ GT. L'administration de l'extrait, par contre, chez les rats traités par le piroxicam diminue l'activité de l'enzyme de manière très significative ($p=0,009$) comparativement au lot traité par le piroxicam seul.

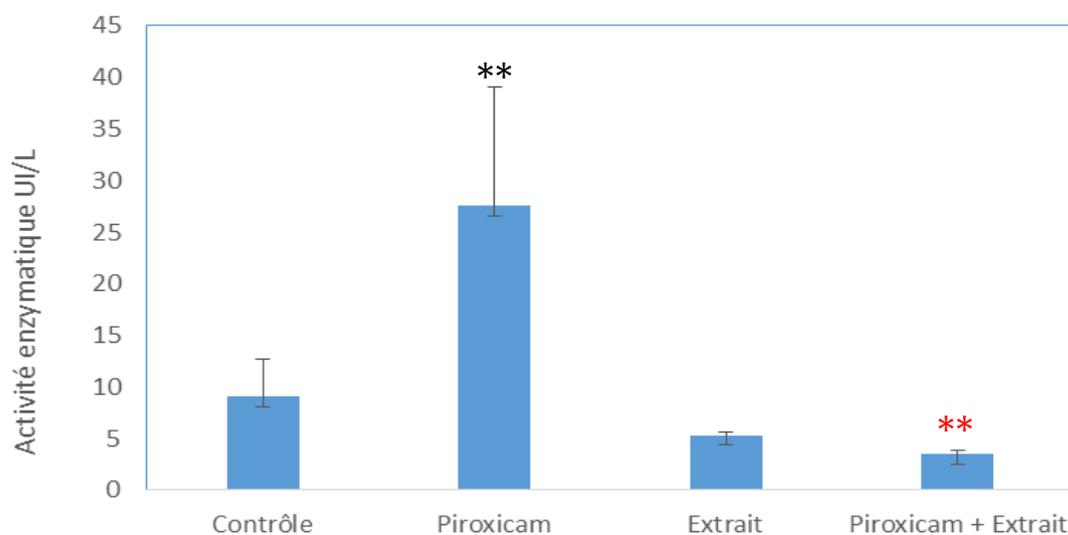


Figure 20: effet de l'extrait de lichen sur l'activité de l'enzyme γ GT (*exprimé en UI/L*, ** très significatif comparativement au contrôle $p \leq 0.01$, ** très significatif comparativement au piroxicam $p \leq 0.01$)

2.3.2 Effet de lichen sur l'activité de l'enzyme TGP (ALAT) :

Les résultats (figure 21) indiquent que le traitement par le piroxicam entraîne une diminution non significative de l'activité enzymatique comparativement au contrôle.

Le traitement des rats avec le piroxicam ou même avec l'extrait de lichen entraîne une diminution non significative de l'activité de l'enzyme TGP. L'administration de l'extrait une semaine après le piroxicam diminue l'activité de l'enzyme TGP de manière très significative ($p=0.003$, $p=0.007$ comparativement au contrôle et au piroxicam respectivement).

Il semble que l'extrait de lichen n'a pas d'effet sur l'activité de l'enzyme TGP.

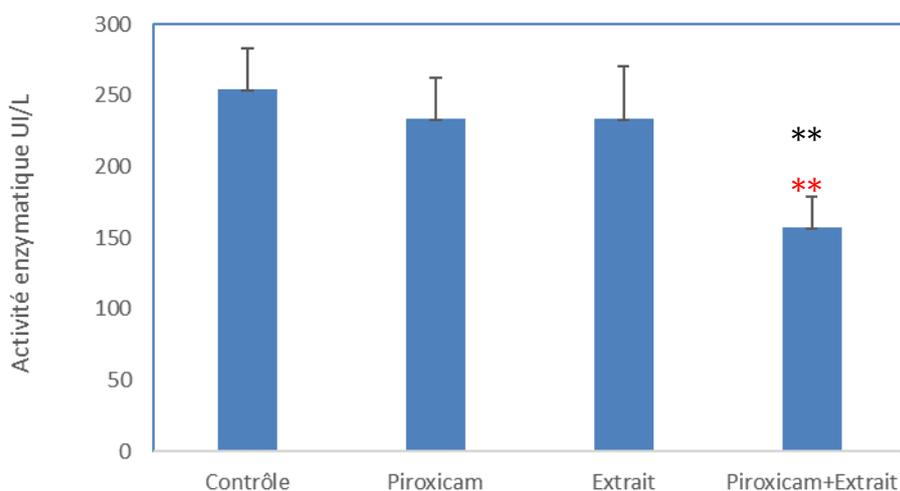


Figure 21: effet de l'extrait de lichen sur l'activité de l'enzyme (*exprimé en UI/L*, ** très significatif comparativement au contrôle $p \leq 0.01$, ** très significatif comparativement au piroxicam $p \leq 0.01$)

2.3.3 Effet du traitement sur l'activité de l'enzyme (TGO/ASAT) :

Les résultats (figure22) signalent que le traitement par le piroxicam réduit l'activité de l'enzyme TGO. Pareillement, l'extrait de lichen entraîne une inhibition (significative $p=0,027$) de l'activité de cette enzyme.

L'extrait de lichen administré, chez les rats traités par le piroxicam, diminue significativement l'activité de TGO comparativement aux rats traités par le piroxicam seul.

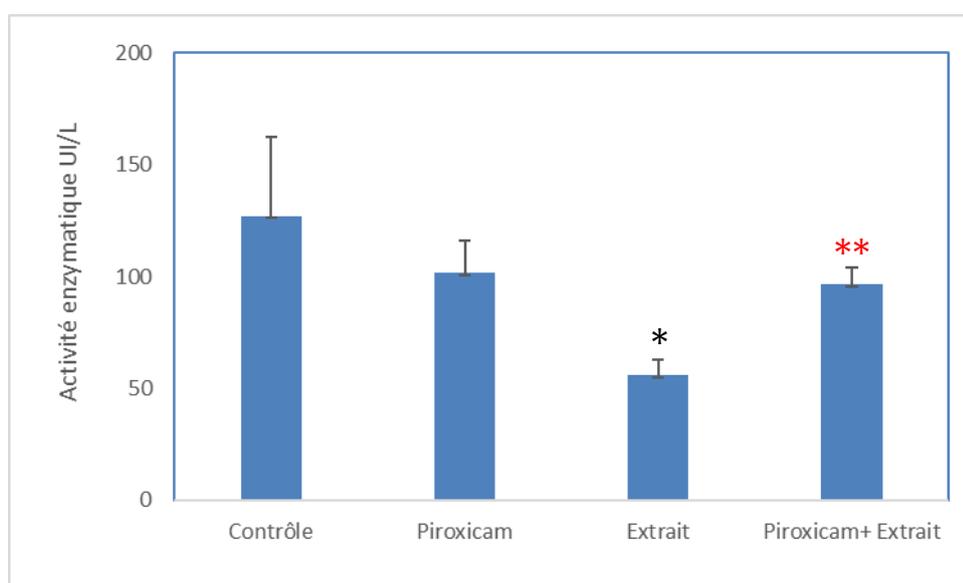


Figure 22: effet de l'extrait de lichen sur l'activité de l'enzyme TGO l'enzyme (*exprimé en UI/L, *significatif comparativement au contrôle $p \leq 0.05$, ** très significatif comparativement au piroxicam $p \leq 0.01$*)

Discussion

3. Discussion :

❖ Effet de traitement sur la croissance des rats :

Nos résultats montrent que le piroxicam n'a pas d'effet sur la croissance de rats, de même l'extrait de lichens semble n'a aucun effet sur le poids corporel des rats. L'étude de (**Dhadde et al., 2014**) sur le piroxicam a reporté un résultat similaire sur l'évolution de poids de rats. Aussi, l'effet de l'extrait de lichen semble lié à l'effet de son composé majeur l'acide usnique qui est utilisé dans l'industrie pharmaceutique comme un agent amaigrissant (**Durazo et al., 2004**).

❖ Effet de piroxicam sur l'activité des enzymes marqueurs de lésions hépatiques :

Les études ont révélé que le mécanisme de l'hépatotoxicité du piroxicam concerne à la fois l'altération de la synthèse de l'adénosine triphosphate par les mitochondries et la production de métabolites actifs cytotoxiques, en particulier le 5-hydroxy piroxicam (**Sahu ,2015**). L'enzyme γ GT est une glycoprotéine trouvée principalement dans les membranes des cellules ayant une activité importante de sécrétion et d'absorption telles que les hépatocytes, les cellules épithéliales biliaires, les tubules rénaux, le pancréas et l'intestin (**Farhi , 2012 ; Corentin, 2015 ; Rosales, 2008**). Elle est souvent considérée comme un marqueur non spécifique des lésions hépatiques qui augmente lors de l'exposition aux médicaments (**Botton, 2007**). Elle catalyse la coupure de molécules peptidiques contenant un groupement gamma-glutamyl par une réaction d'hydrolyse ou de transpeptidation correspondant au transfert du groupement glutamyl d'un donneur à un accepteur. C'est la seule enzyme capable de cliver le glutathion et ses sulfo-conjugués (**Boige et Buffet ,1997**).

Nos résultats indiquent que le piroxicam entraîne une augmentation significative de l'enzyme γ GT. L'élévation de l'activité de cette enzyme est observée chez les patients présentant des lésions hépatiques chroniques, ou une obstruction biliaire, des tumeurs hépatiques, alcoolisme chronique, et certains médicaments comme les anticoagulants, hypolipémiants, les anticonvulsivants et les contraceptifs (**Farhi , 2012**).

Dans notre étude, la fonction hépatique a été évaluée par la mesure des concentrations plasmatiques en ALAT et ASAT. La perméabilité membranaire et la fonction de transport sont altérées par les hépatocytes endommagés, ce qui conduit à la fuite des enzymes des

cellules donc a la diminution des taux d'ALT et d'AST à l'intérieure des cellules et a l'augmentation de ces taux dans le sérum (**Mohan et al ., 2011**).

D'autre part, les résultats montrent une diminution de l'activité des transaminases TGP et TGO. Ces résultats sont contradictoires avec ceux enregistrés (**Shaheen et al ., 2017**) qui ont démontré que l'utilisation d'un dérivé de sulfoné du piroxicam augment l'activité de ces enzymes de même Sahu, 2015, sur les souris ou il a constaté que le piroxicam augmente l'activité des enzymes TGP, TGO et phosphatase alcaline. En outre, une dose de 10 mg du piroxicam administré par voie orale pendant deux mois chez des patients atteints d'arthrose ne produit aucun effet hépatotoxique, alors qu'une dose de 20 mg /j, entraine des lésions hépatocellulaires cholestatique (**Sadeq , 2018**) .

Il semble dans notre cas que le piroxicam induit des lésions au niveau d'autres organes, autres que le foie ou bien la dose injectée est insuffisante pour induire des lésions hépatiques.

❖ Effet de l'extrait de lichens sur l'activité des enzymes marqueurs de lésions hépatiques :

Nos résultats montrent que l'extrait de lichen réduit l'activité des trois marqueurs de lésions hépatiques γ GT, TGP, TGO. La diminution de ces marqueurs indique une diminution des lésions hépatiques. Ces résultats sont en accord avec ceux observés par (**Shukla et al ., 2018**) qui ont prouvé que le traitement avec l'extrait de lichen diminue l'activité des enzymes γ GT, TGP, TGO dans un modèle d'hépatotoxicité induit par l'alcool.

En outre, les lichens sont riches en métabolites secondaires bioactifs tels que les depsides et les dipsidones, l'acide Atranorin, les terpénoïdes, les stéroïdes, les anthraquinones, les xanthones et l'acide usinique, ayant de nombreuses propriétés pharmacologiques, anti-inflammatoires, antibiotiques , antioxydantes , analgésiques et antipyrétiques. (**Kosanic et Rankovic , 2015 ; Oettl et al., 2014 ; Shukla et al.,2010**). L'effet anti-inflammatoire des lichens a été également démontré par (**Bauer et al ., 2012**) qui ont reporté que les composants depside et dipsidone sont de puissants inhibiteurs des prostaglandines E2 synthase-1 microsomique (m PGES-1) (**Oettl et al. ,2013**).

Conclusion

4. Conclusion et perspective :

L'hépatotoxicité médicamenteuse représente un problème majeur pour l'industrie pharmaceutique et la santé publique, le nombre d'études en matière de recherche de nouvelles molécules capables de prévenir ou même d'améliorer l'hépatotoxicité médicamenteuse, reste très limitée.

Dans ce contexte, l'objectif de notre travail était de rechercher un éventuel effet hépatoprotecteur d'un extrait de lichen chez les rats traités par le piroxicam. Les résultats ont montré une augmentation de l'activité des enzymes γ GT et une diminution de l'ALT et l'AST chez les rats traités par le piroxicam ce qui suggère l'existence de lésions hépatiques.

D'autre part, nos résultats montrent que l'administration concomitante de l'extrait éthanolique du lichen à une dose de 1 ml avec piroxicam inhibe l'activité des enzymes γ GT, ALT et AST. Ce qui confirme l'existence d'un pouvoir protecteur dans l'extrait.

Il ressort de cette étude que le lichen est une plante prometteuse dans le domaine phytothérapeutique vu sa richesse en molécules bioactives et vu sa capacité protectrice vis-à-vis l'hépatotoxicité médicamenteuse.

Néanmoins, ce travail reste préliminaire et plus superficiel, il est nécessaire d'autres études approfondies pour mieux se concentrer sur les effets révélés et de caractériser :

- les types d'altérations hépatiques à travers une étude histologique.
- l'étude de l'activité d'autres enzymes comme la catalase, la phosphatase alcaline...etc
- l'étude de quelques paramètres de stress oxydatif.

Références

5. Références bibliographiques :

Ahmad, J and Odin , J .(2017) . Epidemiology and Genetic Risk Factors of Drug Hepatotoxicity .pp :1-17.

Akogwu ,E ., Saganuwan , S and Onyeyili , P .(2017). Comparative pharmacokinetics of piroxicam in male and female West African Dwarf goats , Cogent Food & Agriculture,v(3). pp : 1-7.

Aronson , J .(2016) .Meyler's side effects of drugs .the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions fifteenth edition.

Bartlett , D ., Bisceglie ,D ., Dawson ,L ., Devita, V ., Lawrence, T and Rosenberg , S .(2008). Cancer of the liver. (2008). Cancer: Principles & Practice of Oncology. (8th Édition). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins , V(39) ,7 pp :1129-1156.

Baudin, B.(2017). Exploration biochimique du foie en 2017. foie et pathologies . revue francophone des laboratoires ,n°490,pp.25-33.

Bauer, J ., Waltenberger , B ., Noha , S ., Schuster ,D ., Rollinger ,J ., Boustie , J , Stuppner ,H and Werz , O .(2012). Découverte de depsides et de depsidones de lichen comme inhibiteurs potentiels de la prostaglandine synthase-1 microsomique en utilisant des modèles pharmacophores , v(7) , 12 , pp : 2077-2081.

Beaugerie , L and Sokol ,H .(2014). Partie I : Les organes - Chapitre 6 : Foie-Voies biliaires. les fondamentaux de la pathologie DIGESTIVE . pp.16 .

Bender ,D and Mayes , P.(2017) .chapitre 14 :Vue d'ensemble du métabolisme et de l'approvisionnement en carburants métaboliques , Biochimie de Herper 6e édition,pp :140-143

Bernardi ,P and Lisa , F .(2015). The mitochondrial permeability transition pore: Molecular nature and role as a target in cardioprotection. Journal of Molecular and Cellular Cardiology .

Bernier , H .(2010). Hépatotoxicité liée à l'irbésartan : à propos d'un cas , Pharmactuel Vol. 43 N° 3,pp :183-187.

Berson , A.(2005) .Hépatotoxicité médicamenteuse par atteinte mitochondriale , Hépto-Gastro, vol. 12, n° 3,pp : 191-198.

Berthou , A .(2014) .Nutrition et Détoxication du foie :Info ou Intox ? .la santé par la nutrition .

Björnsson , E. (2015). Drug-induced liver injury: an overview over the most critical Compounds. Arch Toxicol , 89 , pp:327–334.

Björnsson,E .(2016). Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. Int J Mol Sci ,v(17),2 , pp: 224.

Blaurock-busch , E .(2014) .la désintoxication naturelle 1^{er} édition .pp :28-29.

Bortolon, F ., Sato , M ., Andrezza , R and Bresolin , T .(2008). Effect of enhancers on the in vitropercutaneous absorption of piroxicam from compounding formulations. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences , v(44), n. 3 pp :433-440.

Botton , J ., Heude , B ., Andre , P ., Bresson , J ., Ducimetiere , P ., Charles ,M and The FLVS study group .(2007) . Relationship between gamma-glutamyltransferase and fat mass in a general population of 8–17 years old children. The FLVS II study . Diabetes & Metabolism ,v(33) , pp :354–359 . Elsevier Masson.

Bourlière , M ., Duclos-Vallée , J and Pol ., S. (2007) .Foie antirétroviraux : hépatotoxicité , stéatose et monitoring en cas d'hépatopathie . Gastroenterol Clin Biol ,v(31) ,pp : 895-905.

Bouvenot ,G and Caulin ,C.(2012).Guide du bon usage du médicament 2eme édition , pp :539.

Buffet , C and Boige , V .(1997) .conduit à tenir une augmentation isolé de l' activité sérique de la gamma-glutamyl transpeptidase .Gastroenterol clin biol .v(21) ,pp :201-216 .

Buxeraud , J ., Faure ,S and Picard,N .(2016). Les principales interactions médicamenteuses pharmacocinétiques. Gérer les interactions médicamenteuses à l'officine.

Campione, E ., Paternò,E ., Candi,E ., Falconi,M., Costanza, G ., Diluvio , L ., Terrinoni,A , Bianchi ,L and Orlandi ,A.(2015) . The relevance of piroxicam for the prevention and treatment of nonmelanoma skin cancer and its precursors . Drug Design, Development and Therapy, 9 , pp : 5843–5850.

Carip ,C . (2014). Chapitre 4 : pathologie hépatobiliaire .physiopathologie 3eme édition. pp: 71.

Caruba , T and Jaccoulet , E .(2015). Pharmacologie et thérapeutiques . 2eme édition , Elsevier Masson .

Chalasanani ,N .,Hayashi , P. , Bonkovsky,H . , Navarro , V ., Lee ,W and Fontana,R .(2014) . ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury . TheAmerican Journal of gastroenterology, v(109), pp : 950 - 966.

Chalasanani ,N Bonkovsky,H ., Fontana,R ., Lee,W ., Stolz,A ., Talwalkar,J ., Reddy,K ., Watkins,P ., Navarro,V ., Barnhart, H ., Gu,J and Serrano ,J .(2015) . Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN prospective study. Gastroenterology 148(7):1340-1352.

Ciacio, O and Castaing ,D .(2015). Le Foie et les Voies biliaires : Anatomie . Centre Hépatobiliaire Paul Brousse .france.

Corentin , H. (2015) . Iatrogenie et fonctions hepaticues. These pour le diplome d'etat de docteur en pharmacie . universite Toulouse iii Paul Sabatier, Faculte des sciences pharmaceutiques.

Crawford , S .(2015) . Bioactive Properties and Pharmaceutical Potential , Chapter 2 : Lichens Used in Traditional Medicine . pp :17-33.

Dadoun, F .(2012).Digestion et métabolisme des glucides. Collection Sucre et Santé n°11.pp. 6-19.

Descroix ,V and Serrie ,A. (2013) .Douleur orofaciales ,edition cdp, pp : 198.

Devarbhavi , H .(2012). An Update on Drug-induced Liver Injury . journal of clinical and experimental hepatology. V (2)No. 3 ,pp : 247–259.

Dhadde , B ., Durg , S and Potadar ,P .(2014). piroxicam attenuates 3-nitropropionic acid-induced brain oxidative stress and behavioral alteration in mice. Toxicol Mech Methods. , v(24),9 , pp:672-680.

Divadi, A and Yuliani , S .(2015). pembuatan dan uji aktivitas sediaan gel scarless wound dengan ekstrak binahong dan zat aktif piroxicam . jurnal farmasi sains dan komunitas, vol. 12 no. 2,pp : 41-47 .

- Dufour ,M . (2016). Foie. Pratique/ Question d'anatomie . pp : 2.
- Durazo ,A ., Lassman , C., Han , S . , Saab ,S ., Lee, N. , Kawano , M., Saggi, B ., Gordon , S ., Farmer , D ., Yersiz , H ., Goldstein ,R . , Ghobrial ,M ., Busuttill , R.(2004). Fulminant liver failure due to usnic acid for weight loss. American Journal of Gastroenterologie. V(99) , 5 ,pp :950-952.
- El-rhaffari ,L and Zaid A.(2004). Pratique de la phytothérapie dans le sud-est du Maroc (Tafilalet). Un savoir empirique pour une pharmacopée rénovée.
- Emami,S., Adibkia,K., Barzegar-Jalali,M and Siahi-Shadbad,M.(2018) . Piroxicam Cocrystals with Phenolic Coformers:Preparation, Characterization, and Dissolution Properties , Pharmaceutical Development and Technology.
- Farhi , A .(2012).Y -GT—Gamma glutamyl –transpeptidase .Comment guérir la médecine au service de la santé .
- Fontana , R .(2014). Pathogenesis of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury and Clinical Perspectives . reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology . 146:914–928.
- Fromenty , B.(2010) . Mécanismes de l'hépatotoxicité médicamenteuse .
- Fromenty, B.(2010) . Toxicité mitochondriale et métabolique des médicaments : mécanismes et conséquences au niveau du foie . Réanimation ,19, pp :552—567,elsevier masson France .
- Fromenty , B .(2017). Mécanismes de l'hépatotoxicité médicamenteuse. EMC - Hépatologie ,v(12) ,3 .
- Garofalo ,V ., Ventura ,A ., Mazzilli , S ., Diluvio , L ., Bianchi , L ., Toti, L ., Tisone , G ., Milani , M and Campione , E . (2017). Treatment of Multiple Actinic Keratosis and Field of Cancerization with Topical Piroxicam 0.8% and Sunscreen 50+ in Organ Transplant Recipients: A Series of 10 Cases . Case Rep Dermatol v(9). pp :211–216.
- Geffroy,C and Friocourt ,P .(2015). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les personnes âgées.
- Gonzalez, H ., Jafri , S and Gordon , S .(2016). Management of Acute Hepatotoxicity Including Medical Agents and Liver Support Systems .pp :1-18.

- Goodman, Z.(2016). Phenotypes and Pathology of Drug-Induced Liver Diseases.
- Guerineau , B . (2010) .La détoxification, comment ça marche ?. les secrets de la micronutrition .
- Guyader, D.(2005). Sémiologie biologique hépatique.
- Hale ,T and Rowa , H .(2017). Medication & mother's milk saventeenth edition ,pp :782-781.
- Jaeschke ,H .(2008) . chapter 13 : Toxic responses of the liver.
- kanel , G .(2017). Pathology of Liver Diseases.pp :384.
- Larrey , D .(2013) .Hépatotoxicité des médicaments anti – infectieux. La lettre de l'infectiologue , n 2 , pp : 68-71.
- Lee , W .(2003) . medical progress Drug-Induced Hepatotoxicity. The new england journal of medicine .v (349) pp :474-485.
- Leise, M . , Poterucha, J and Talwalkar, J .(2014). Drug-Induced Liver Injury. mayo clinic proceedings . ;89(1)pp:95-106.
- Lereim , P and Gabor ,I .(1985) . piroxicam (FELDEN) dans les lésion aigues des tissus mous . une étude multicentrique , en double aveugle , randomisée. V(105),16 , pp :1146-1148.
- Lin , H ., Huang , Y and Lin ,S .(2015). Spectroscopic and thermal approaches to investigate the formation mechanism of piroxicam–saccharin co-crystal induced by liquid-assisted grinding or thermal stress , J Therm Anal Calorim, springer.
- Lisi ,D. (2016) .lésion hépatique induite par un médicament :un aperçu .Gastroentérologie. 41 (12). pp: 30-34.
- Lonlay , p ., Dubois ,S ., Valayannopoulos , V ., Depont ,E ., Ottolenghi , C and Campione, E ., Paternò,E ., Candi,E ., Falconi,M., Costanza, G ., Diluvio , L ., Terrinoni,A , Bianchi ,L and Orlandi ,A.(2015) . The relevance of piroxicam for the prevention and treatment of nonmelanoma skin cancer and its precursors . Drug Design, Development and Therapy, 9 , pp : 5843–5850.

Lyn, L., Sze, H., Rajendran, A., Adinarayana, G., Dua, K. and Garg, S. (2011). Crystal modifications and dissolution rate of piroxicam. *Acta Pharm*, 61, pp : 391–402.

Mégharbane, B., Deye, N. and Baud, F. (2007). Foie toxique : mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmaceutiques spécifiques. *Réanimation*, v (16), pp : 632-642.

Meunier, L. and Larrey, D. (2018). Actualité sur l'hépatotoxicité des anti-inflammatoires non stéroïdiens. *hépatogastro & oncologie digestive*, v(25), 3.

Mohan, M., Kamble, S., Satyanarayana, J., Nageshwar, M. and Reddy, N. (2011). Protective effect of Solanum on Doxorubicin-induced hepatotoxicity in rats. *International Journal of Drug Development & Research*, v (3), issue 3, pp : 131-138.

Monfort, A., A., F. (2016). Les médicaments responsables d'hépatotoxicité chez les animaux de compagnie. thèse pour le doctorat vétérinaire. école nationale vétérinaire d'Alfort.

Mony, C., Duclos-Vallée, J. (2014). Les Fonctions du Foie. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse. France.

Moul el bab, H. (2009). L'hépatotoxicité des anti-inflammatoires non stéroïdiens. thèse pour l'obtention du Doctorat en Pharmacie. université Mohammed VI - Souissi, faculté de médecine et de pharmacie – Rabat.

Navarro, V., Barnhart, H., Bonkovsky, H., Davern, T., Fontana, R., Grant, L., Reddy, R., Seef, L., Serrano, J., Sherker, A., Stolz, A., Talwalkar, J., Vega, M. and Vuppalanchi, R. (2014). Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology* 60(4):1399-1408.

Njoku, D. (2014). Drug-Induced Hepatotoxicity: Metabolic, Genetic and Immunological Basis. *International Journal of Molecular Sciences*. 15, 6990-7003.

Nuhrich, L. (2015). Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), université numérique francophone des sciences de la santé et du sport, (université de Bordeaux) pp : 9.

Oda, S. and Yokoi, T. (2015). Establishment of animal models of Drug-Induced Liver injury and analysis of possible mechanisms. *The Pharmaceutical Society of Japan*. 135(4)PP : 579-588.

Pankewich ,R .(2016) . Détox et santé 1 : guide d'introduction a la détoxification par le foie .

Papich , M .(2016). Saunders handbook of veterinary drugs small and large Animal , fourth edition, pp : 643-645.

Peng ,H., Wisse , E and Tian ,Z .(2016). Liver natural killer cells: subsets and roles in liver immunity. Cellular & Molecular Immunology,13 , pp. 328-336.

Rabier ,D .(2013) .Glycogénoses .in :prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme .springer , paris.

Rachel , T. (2009) .Pharmacist, Bpharm, Msc Unité Hospitalière De Recherche Et D'enseignement VIH/Sida Centre Hospitalier De l'Université De Montréal.

Rankovic´ , B and Kosanic´ ,M .(2015). Lichen Secondary Metabolites . Bioactive Properties and Pharmaceutical Potential.

Rosales,X ., Chu,M ., Shilling,C ., Wall,C ., Pastores,G and Mendell ,J .(2008) . Fidelity of Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) in Differentiating Skeletal Muscle From Liver Damage . Journal of Child Neurology , v(23) , 7, pp : 748-751 .

Rowland, A., Miners, J and Mackenzie, P.(2013) . The UDP glucuronosyltransferases: Their role in drug metabolism and detoxification . The International Journal of Biochemistry & Cell Biology . v(45) , pp :1121– 1132.

Sadeq, O .(2018 a). Hepatotoxicity associated with piroxicam therapy. Journal of Pharmacy Research v(12) , Issue 4 , pp : 554-559.

Sadeq, O .(2018 b). Piroxicam- Induced Hepatotoxicity . Biomedical Journal of Scientific & Technical Research (BJSTR),v(2), Issue 3.

Sahu , C .(2015) .Mechanisms Involved in Toxicity of Liver Caused by Piroxicam in Mice and Protective Effects of Leaf Extract of Hibiscus rosa-sinensis L, Clinica Medica insights: arthritis and Musculoskeletal disorders ,v (9) , pp : 9-13.

Saithanyamurthi,H and Faust ,A .(2016). Drug-Induced Liver Disease Clinical Course .pp : 21-34.

Savary , C. (2014) . Étude de la toxicité chronique et du potentiel cancérigène de contaminants de l'environnement séparément et en mélange sur les cellules HepaRG. Thèse pour le grade de docteur de l'université de rennes 1.

Scarpignato,C .(2013). Piroxicam—Cyclodextrin : A GI Safer Piroxicam, *Current Medicinal Chemistry*, 20 , pp : 2415-2437 .

Shaheen,G. , Ali,A ., Tariq,S ., Ullah,S ., Sultana,N ., Shah,I ., Khan,N ., Halimi,S ., Saeed, M and Habib , S .(2017). Evaluation of hepatotoxic and nephrotoxic effects of piroxicam sulfonated derivatives . *Pak J Physiol* ,13(4) , pp : 18-22.

Shehu, A., Ma , X and Venkataramanan, R .(2016). Mechanisms of Drug-Induced Hepatotoxicity pp :35-54.

Shohin, I ., Kulinich, J ., Ramenskaya,G ., Abrahamsson, B ., Kopp, S ., Langguth, P., Polli, J ., Shah, V., Groot, D.,Barends, D ., Dressman, J .(2014). Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Piroxicam . *journal of pharmaceutical sciences* .v(103), pp:367–377.

Sibulesky, L. (2013) . Normal liver anatomy . *Clinical Liver Disease*, v(2), pp : s1.

Slim ,k ., Joris ,J., Beloeil ,H and le Groupe francophone de réhabilitation améliorée après chirurgie (GRACE) .(2016). Anastomoses coliques et anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), *Journal de Chirurgie Viscérale* , 153, pp : 281—288.

Traynard , P .(2010) . ..santé au quotidien , diabète : glycogène .

Tujios ,S and Fontana,R . (2011). Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench . *nature reviews . gastroenterology & hepatology* , v(8). pp : 202-211.

Verneti , L ., Vogt , A ., Gough , A and Taylor , D .(2017). Evolution of Experimental Models of the Liver to Predict Human Drug Hepatotoxicity and Efficacy . *Experimental Models to Predict Hepatotoxicity* pp.197-214.

Vieira,M., Martins, R and Freitas ,L .(2018). Characteristics of piroxicam granules prepared by fluidized bed hot melt granulation. *Advanced Powder Technology*.

Vors , C. , Nazare, J., Michalski ,M and Laville ,M (2014). Intérêt de la phase postprandiale pour la santé de l'Homme Postprandial phase is of interest for human health. *Obésité*,(9), pp:31-41.

Xuan, J ., Ren, Z ., Qing,T ., Couch, L ., Shi, L ., Tolleson, W and Guo , L . (2018) . Mitochondrial dysfunction induced by leflunomide and its active metabolite toxicology .

Yu, K ., Geng,X ., Chen,M ., Zhang,J ., Wang,B ., Ilic, K and Tong , W .(2014). High Daily Dose and Being a Substrate of Cytochrome P450 enzymes Are Two Important Predictors of Drug-Induced Liver Injury . *Drug Metab Dispos*,v (42) ,pp : 744–750.

Oetl , S ., Gerstmeier , J ., Khan , S ., Wiechmann , K ., Bauer , J ., Atanasov , A ., Malainer , C ., Awad , E ., Uhrin ,P ., Heiss , E ., Waltenberger , B ., Remias , D ., Breuss , J ., Boustie , J ., Dirsch , V ., Stuppner , H ., Werz , O and Rollinger , J .(2013) . Imbricatic Acid and Perlatolic Acid: Multi-Targeting AntiInflammatory Depsides from *Cetrelia monachorum* . v(8) , 10.

Oetl , S ., Hubert , J ., Nuzillard , J ., Stuppner , H ., Renault , J and Rollinger , J .(2014). Dereplication of depsides from the lichen centrifugal partition chromatography commagnetic resonance pattern recognition . *Analytica Chimica Acta*, v(846) pp : 60–67 Elsevier .

Shukla ,V ., Pant Joshi, G and Rawat , M .(2010). Lichens as a potential natural source of bioactive compounds: a review . *Phytochem Rev* , v(9) , pp:303–314. Springer.

Shukla,I ., Azmi,L ., S Gupta,S ., Upreti,D and Venkateswara Rao ,C .(2018). Melioration of anti-hepatotoxic effect alcohol induced liver damage in rats . *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*.

المناجاة

المخلص

الهدف من هذه الدراسة هو اختبار تأثيرات الحزاز على اصابة الكبد الناجمة عن البيروكسيكام في فئان من نوع جرذان Wistar باستخدام النهج البيوكيميائية. أجريت الدراسة على مجموعة تتكون من 16 جرذ مقسمة على أربعة مجموعات: مجموعة شاهد، مجموعة معالج بالبيروكسيكام، مجموعة معالجة بمستخلص الحزاز عن طريق ال فم ومجموعة أخيرة معالجة بالبيروكسيكام مع مستخلص الحزاز. تم اختبار تأثير العلاج على نمو الجرذان و على بعض نشاطات الانزيمات الكبدية مثل TGP, Gamma GT و TGP. أظهرت النتائج أن العلاجات بواسطة البيروكسيكام أو بواسطة مستخلص الحزاز ليس لها تأثير على نمو و وزن ال جرذان، من ناحية أخرى فإن العلاج بالبيروكسيكام يزيد من النشاط الإنزيمي لـ Gamma GT, بينما إعطاء مستخلص الحزاز وحده أو مستخلص الحزاز مع البيروكسيكام يقلل من نشاط الإنزيمات الثلاثة TGP, Gamma GT و TGP. في الختام، يبدو أن مستخلص الحزاز له تأثير وقائي ضد التلف الناجم عن البيروكسيكام.

الكلمات المفتاحية: الحزاز، السمية الكبدية، البيروكسيكام، الجزيئات النشطة البيولوجية.

Abstract

Abstract

The objective of this study is to test the hepatoprotective effects of lichen on piroxicam-induced liver injury in wistar rats using biochemical approaches. The study was conducted on a group of 16 rats divided into 4 lots: a control group, a lot treated with piroxicam, a batch treated with lichen extract by gavage and the last batch is treated with piroxicam plus lichen extract. The effect of the treatment was tested first on the growth of the rats. But also, on the activity of some markers liver lesions gamma glutamyl transpeptidase or gamma glutamyl transferase (γ GT), alanin aminotransferase (ALAT) and aspartate aminotransferase (ASAT). The results show that treatments with piroxicam or lichen extract have no effect on rat growth and weight. On the other hand, the treatment with piroxicam increases the enzymatic activity of γ GT and decreases that of the TGO and TGP may exist the existence of liver damage. Administration of the lichen extract alone or in combination with piroxicam reduces the activity of the three enzymes γ GT, TGO and TGP. In conclusion, the lichen extract appears to have a protective effect against piroxicam-induced lesions.

Key words: lichens, hepatotoxicity, piroxicam, bioactive molecules.

Année universitaire : 2017/2018	Présenté par : <i>BENHADDAD Chahinez</i> <i>KACIMI Nassima</i>
Mémoire présente en vue de l'obtention du diplôme de Master en Immunologie Moléculaire et Cellulaire	
Intitulé : Etude de l'effet hépatoprotecteur d'un extrait de lichen.	
<p>Résumé :</p> <p>L'objectif de cette étude est de tester les effets hépatoprotecteurs du lichen sur les lésions hépatiques induites par le piroxicam chez les rats wistar à l'aide des approches biochimiques. L'étude a été réalisée sur un groupe de 16 rats répartis en 4 lots : un lot témoin, un lot traité avec le piroxicam, un lot traité par l'extrait de lichen par gavage et le dernier lot est traité avec le piroxicam plus l'extrait . L'effet du traitement a été testé d'abord sur la croissance des rats. Mais aussi, sur l'activité de quelques enzymes marqueurs de lésions hépatiques gamma glutamyl- transpeptidase ou gamma glutamyl-tranférase (γGT), de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) . Les résultats montrent que les traitements par le piroxicam ou par l'extrait de lichens n'ont pas d'effet sur la croissance et le poids des rats. D'autre part, le traitement par le piroxicam augmente l'activité enzymatique de γGT et diminue celle des TGO et TGP pouvant l'existence d'une altération hépatique. L'administration de l'extrait de lichen seul ou en association avec le piroxicam réduit l'activité des trois enzymes γGT, TGO et TGP. En conclusion, l'extrait de lichen semble avoir un effet protecteur contre les lésions induites par le piroxicam.</p>	
Mots clés : lichens, hepatotoxicité, piroxicam, molécules bioactives.	
<p>Jury d'évaluation :</p> <p style="padding-left: 40px;">Président du jury : <i>AGGOUNE Cherifa</i> (MCB - UFM Constantine)</p> <p style="padding-left: 40px;">Rapporteur : <i>EL OUAR Ibtissem</i> (MCA – UFM Constantine)</p> <p style="padding-left: 40px;">Examineurs : <i>MESSOUDI Saber</i> (MAA – UFM Constantine)</p>	
Date de soutenance 12/07/2018	

