



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 عاوم 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 :

---

# Hépatotoxicité de l'alcool :

## Le rôle de la mitochondrie

---

Présenté et soutenu par :

Le : 27 /06/2018

CHADA TOUMI –SIEF

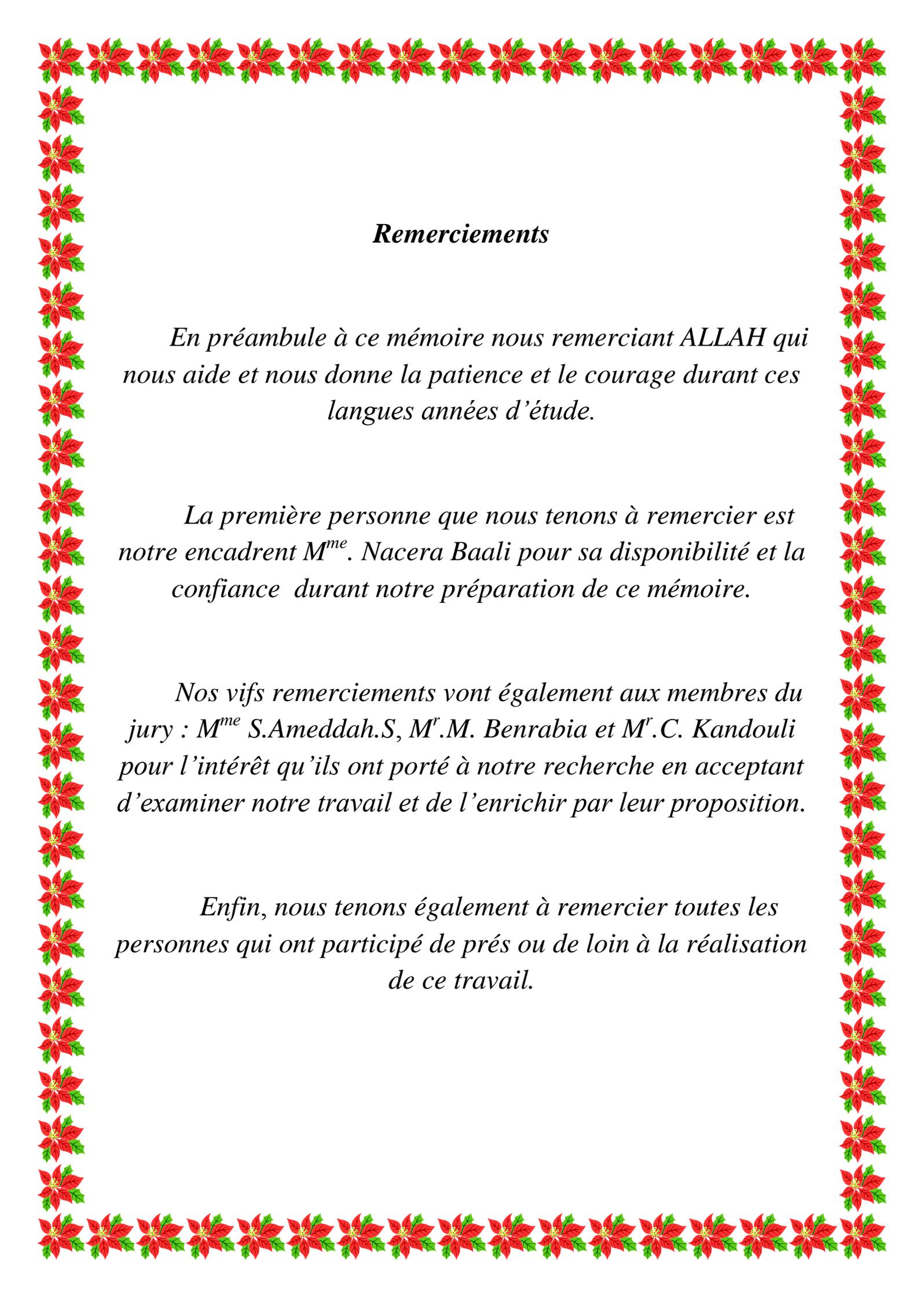
CHAIMA BENHAMLAOUI

**Président du jury :** S.AMEDDAH (Prof- UFM Constantine).

**Rapporteur :** N.BAALI (MCB- UFM Constantine).

**Examineurs :** M. BENREBAI (MCA- UFM Constantine).  
C.KANDOULI (MCB- UFM Constantine).

*Année universitaire*  
*2017- 2018*



## *Remerciements*

*En préambule à ce mémoire nous remerciant ALLAH qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.*

*La première personne que nous tenons à remercier est notre encadrent M<sup>me</sup>. Nacera Baali pour sa disponibilité et la confiance durant notre préparation de ce mémoire.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury : M<sup>me</sup> S.Ameddah.S, M<sup>r</sup>.M. Benrabia et M<sup>r</sup>.C. Kandouli pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leur proposition.*

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



## *Dédicace*

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me avoir réussi, que dieu te garde dans son vaste*

*Paradis, à toi mon Père.*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme et de mon cœur, ma vie et mon bonheur, Maman que j'adore.*

*A celui que j'aime beaucoup et qui m'a soutenu tout au long de ce travail: Mon fiancé ZAKI, et ainsi que mes frères Mouaad et Haroun et mes sœur Dounia et Yasmin.*

*Je dédie ce travail également à toute ma famille, et mes amis, A mon binôme CHADA et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail soit possible, je vous dis merci.*

*Chaima*



## *Dédicace*

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me avoir réussi, que dieu te garde dans son vaste*

*Paradis, à toi mon Père.*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme et de mon cœur, ma vie et mon bonheur, Maman que j'adore.*

*A celui que j'aime beaucoup et qui m'a soutenu tout au long de ce projet: Mon fiancé ABED EL DJALIL, et également mes frères Mohamed et Abed El Rahman et ma sœur Malek.*

*Mes dédicaces vont également à toute ma famille, et mes amis, A mon binôme CHAIMA et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.*

## *Chada*

## Liste des abréviations

**ARN** : Acide Ribonucléique

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**ATP** : Adénosine Triphosphate

**ADH** : Alcool déshydrogénase

**ALDH2\***: Aldéhyde déshydrogénase

**AMPK** :Adénosine mono phosphate activité protéine kinase

**B12** : Cobalamine

**CD<sup>+</sup> 8** :Cluster de différenciation 8

**CYP450** : Cytochrome P450

**CO<sub>2</sub>**: Dioxyde de carbone

**CPT1**: Carnitine palmitoyltarnsferases 1

**CHC**: Carcinome hépatocellulaire

**Fe**: Ferre

**Fe<sup>+</sup> 2**: Fer ferreux

**Fe<sup>+</sup> 3**: Fer ferrique

**GST** : Glutathion S- transférases

**GPX**: Glutathion peroxydase

**H<sub>2</sub>O**: Eau

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**: Peroxyde d'hydrogène

**ITO**: Cellule étoilée

**IGA**: Immunoglobuline

**IL-8**: Interleukine 8

**IL-6**: Interleukine 6

**MEOS**: Microsomal Ethanol oxidizing Système

**MDA-GUANINE** : Malon dialdéhyde guanine

**NAD**: Nicotinamide adénine di nucléotide

**NADPH:** Nicotinamide adénine di nucléotide phosphate

**NO:** Monoxyde d'azote

**NOO<sup>•</sup>:** Peroxynitrite

**Nk:** Natural killer

**°OH:** Radical hydroxyle

**OH:** Groupe hydroxyle

**O<sub>2</sub><sup>•-</sup>:** Anion super oxyde

**O<sub>2</sub>:** Oxygène

**OMS:** Organisation Mondiale de la santé

**P4502E1:** Cytochrome P4502E1

**ROS:** Espèces réactives d'oxygènes

**RNS:** Espèces réactives de nitrogènes

**SULT:** Sulfo transférases

**SOD:** Super oxyde dismutase

**TNF<sub>α</sub>:** Facteur de Nécrose tumorale –alpha

**TGF<sub>β</sub> :** Transforme growth Factor beta

**UGT:** Glucuronosyl Transférases

**VLDL:** Lipoprotéines de très basse densité

## Liste des Tableaux et des Figures

**Tableau 1:** Les enzymes de la phase 1 et 2 de la biotransformation hépatique des Xénobiotiques .....(21)

**Tableau 2:** Caractères physico-chimiques de l'alcool éthylique .....(28)

### Figures

**Figure 1:** Développement du foie fœtal chez l'homme.....(4)

**Figure 2:** Face supérieur du foie .....(4)

**Figure 3:** Voies de la vascularisation hépatique.....(7)

**Figure 4:** Voie biliaire intra et extra hépatique le trajet anatomique parcouru par la bile.....(10)

**Figure 5:** L'organisation du lobule hépatique, triade portale, espace portale.....(13)

**Figure 6:** Les différents types de cellule du foie .....(15)

**Figure 7:** Structure détaillée de l'alcool .....(30)

**Figure 8:** Métabolisme de l'alcool.....(34)

**Figure 9:** Origine des différents radicaux libres d'oxygène et de nitrogène impliqués en biologie .....(39)

**Figure 10:** Les compartiments cellulaires impliqués dans la formation de l'acétaldéhyde et ROS durant l'alcoolisme .....(42)

**Figure 11:** Représentation de la structure mitochondriale.....(44)

**Figure 12:** Facteurs affectant la mitochondrie suite au métabolisme de l'alcool .....(47)

**Figure 13:** Réactions oxydatives et formation de radicaux libres dans la mitochondrie au cours de l'alcoolisme.....(47)

**Figure 14:** Vieillesse oxydative accélérée de l'ADN mitochondrial chez l'alcoolique.....(49)

**Figure 15:** Conséquences oxydative de radicaux libres formés dans la mitochondrie au cours de l'alcoolisme .....(51)

**Figure 16:** Voies menant à l'apoptose hépatique pendant l'alcoolisme .....(53)

**Figure 17:** Evolution de la pathologie alcoolique du foie .....(55)

**Figure 18:** Schémas globaux représentant l'aspect normal (A) et fibrotique (B) d'un tissu hépatique .....(60)

**Figure 19:** La prise chronique de l'alcool et les différentes voies oxydatives menant à la cirrhose .....(62)

## Sommaire

<b>Introduction</b> .....	(1)
<b>CHAPITRE 1 : Rappel sur le foie</b>	
1. Embryologie du foie .....	(3)
2. Description anatomique .....	(3)
2.1. Lobe .....	(3)
2.2. Ligaments du foie .....	(5)
2.3. Vascularisation du foie .....	(6)
2.3.1. L'artère hépatique .....	(6)
2.3.2. La veine porte hépatique .....	(6)
2.3.3. Les veines de système lymphatique .....	(8)
2.4. Les voies biliaires .....	(8)
2.4.1. Vésicule biliaire .....	(9)
2.5. Innervation du foie .....	(9)
3. Organisation Histologique .....	(11)
3.1. Les lobes et les segments .....	(11)
3.2. Le lobule hépatique .....	(11)
4. Les composants cellulaires du foie .....	(14)
4.1. Les hépatocytes .....	(14)
4.2. Les cellules endothéliales .....	(16)
4.3. Les cellules de kupffer .....	(17)
4.4. Les cellules ITO .....	(17)
4.5. Les cellules de pits-cells .....	(17)
5. Physiologie du foie .....	(17)
5.1. Fonction Immunitaire .....	(18)
5.2. Synthèse des protéines .....	(18)
5.3. Synthèse des lipides .....	(19)
5.4. Synthèse des glucides .....	(19)
5.5. Synthèse et sécrétion de la bile et la bilirubine .....	(19)
5.6. Fonction de détoxification .....	(20)
• Réaction de phase I .....	(20)
• Réaction de phase II .....	(22)
5.7. Autres fonction .....	(22)
• Fonction de stockage .....	(22)
• Métabolisme de fer .....	(22)

## CHAPITRE 2 : ALCOOL

1. Alcool .....	(23)
1.2. Historique .....	(23)
1.3. Classes de boissons alcoolisées .....	(25)
1° Boissons Sans alcool .....	(25)
2° Boissons fermentées non distillés .....	(25)
3° Vins doux naturels .....	(25)
4° Rhums, Tafias, alcools provenant de la distillation .....	(25)
1.4. Législation de la distribution et consommation des boissons alcoolisées .....	(26)
1.5. Propriétés physico-chimique .....	(27)
A/ Propriétés physico-chimiques .....	(27)
B/ Propriétés Toxiques .....	(27)
1.6. Types d'alcool .....	(29)
1.7. Classifications chimique de l'éthanol .....	(30)
1.8. Utilisation d'alcool .....	(31)
• Usage Pharmaceutique .....	(31)
• Boisson Alcoolique .....	(31)
1.9. Pharmacocinétique d'éthanol .....	(32)
1.9.1. Voie d'entrée et absorption .....	(32)
1.9.2. Distribution .....	(32)
1.9.3. Métabolisme .....	(33)
1.9.3.1. Voie déshydrogénase ADH .....	(33)
1.9.3.2. Voie de microsomal éthanol oxidizing system MEOS .....	(35)
1.9.3.3. Voie de la catalase .....	(36)
1.9.3.4. Oxydation de l'acétaldéhyde en acétate .....	(36)
1.9.3.5. Oxydation de l'acétate en acétyl-CoA .....	(37)
1.9.4. Elimination .....	(37)

## CHAPITRE 3: Physiopathologie de l'hépto-toxicité alcoolique

1. Mécanisme de la hépto-toxicité par l'alcool .....	(38)
1.1. Alcool et stress oxydant .....	(38)
• Les espèces réactives de l'oxygène .....	(38)
• Les espèces réactives de nitrogènes .....	(40)
2. Alcool et Mitochondrie .....	(43)
2.1. Structure de la mitochondrie .....	(43)
2.2. Métabolisme respiratoire .....	(45)
2.3. Alcool et formation des Ros mitochondrial .....	(46)
2.4. Alcool et altération de l'ADN mitochondrial .....	(48)
2.5. Alcool et peroxydation lipidique .....	(49)
2.6. Alcool et apoptose.....	(52)
2.7. Alcool et inflammation.....	(53)
3. Conséquences pathologiques de l'alcoolisme .....	(54)
3.1. Hépatite alcoolique .....	(56)

3.2. Stéatose hépatique .....	(57)
3.3. Fibrose .....	(58)
3.4. Cirrhose.....	(61)
3.5. Carcinome hépatocellulaire .....	(63)
4. Traitements.....	(64)
<b>Conclusion</b> .....	<b>(66)</b>

# *Introduction*

## Introduction

Le foie est l'organe le plus volumineux du corps humain. Il se comporte aussi comme une véritable usine chimique par ses multiples fonctions métaboliques, fonctions assimilées à une sécrétion endocrine puisque les produits métabolisés (alcool, médicament) sont pour la plus part déversés dans le sang (**Benhamou, 2003; Heidn, 2013**). Le foie étant un organe capital dans la détoxification de xénobiotiques acheminés par le sang, elle est aussi vulnérable aux produits toxiques issus de ce processus de biotransformation. L'Alcool est l'un des produits affectant le foie suite à son métabolisme hépatique (**Correia, 2015**).

L'alcool est une substance toxique liée à plus de 60 troubles différents. Pour certaines maladies chroniques dans lesquelles il est impliqué, comme la cirrhose du foie, le risque augmente avec l'augmentation de la consommation. Selon les estimations, l'alcool provoquerait un dommage net représentant 3,7 % de l'ensemble des décès (**OMS, 2007**). L'alcool est absorbé par voie digestive et son absorption s'effectue par simple diffusion et est complète en 2 heures environ. Après son absorption, l'éthanol gagne le foie par la veine porte et la circulation générale puis il diffuse dans l'ensemble des liquides et des tissus de l'organisme (**Nordman, 1998**). La majeure partie de l'éthanol dans le corps est décomposée dans le foie par plusieurs processus ou voies. La plus commune de ces voies implique deux enzymes l'alcool déshydrogénase qui transforme l'éthanol en un composé toxique appelé acétaldéhyde, cependant l'acétaldéhyde est généralement de courte durée, il est rapidement décomposé en un composé moins toxique appelé acétate par la deuxième enzyme appelée aldéhyde déshydrogénase. L'acétate est décomposé en dioxyde de carbone et en eau pour une élimination facile (**Gaitantz et al., 2018**).

Le mécanisme moléculaire de la physiopathologie hépatique à médiation alcoolique est complexe. L'alcool est métabolisé dans le foie et peut être transformé en acétaldéhyde. La dégradation de l'alcool par le cytochrome P450 2E1 génère également des molécules hautement réactives connues sous le nom d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), en particulier après une consommation chronique d'alcool (**Ježek et al., 2018**). Les ROS peuvent être éliminés par des antioxydants tels que le glutathion. Lorsque les antioxydants cellulaires sont épuisés et que l'accumulation de ROS atteint un seuil critique, des dommages mitochondriaux se produisent (**Ratna and Mandrekar, 2017**). La mitochondrie est l'une des principales cibles de la toxicité hépatique de l'éthanol. L'alcool a des effets inhibiteurs et des effets toxiques sur la fonction mitochondriale (**Nordman, 1998**). Les effets inhibiteurs sont

dus au métabolisme de l'alcool en acétaldéhyde puis en acétate. De même, la formation accrue des ROS entraîne des lésions oxydatives de l'ADN mitochondrial. Ces dernières peuvent entraîner des délétions précoces et multiples de l'ADN mitochondrial (**Belon , 2016**). Ces altérations mitochondriales sévères pourraient alors entraîner une stéatose hépatique. La peroxydation un autre facteur qui peut causer la mort cellulaire (d'où la nécrose), et entraîne le relargage du malondialdéhyde et du 4-hydroxynonéal suite à la consommation d'alcool. Une peroxydation chronique pourrait expliquer les diverses lésions hépatique dans cette situation (**Shimizu et al., 2012**).

Selon les données, la première conséquence de la consommation chronique d'alcool est la stéatose, dépôt des graisses à l'intérieur des cellules hépatiques. La stéatose régresse en principe à l'arrêt de la consommation d'alcool, si la consommation d'alcool se poursuit, une inflammation peut apparaître liée à la réaction du système immunitaire et une nécrose hépatocytaire, aboutissant à la formation d'un tissu cicatriciel appelé fibrose (**Magdaleno et al., 2017**). En s'aggravant, la fibrose modifié totalement le tissus hépatiques, le foie devient dur pierreux: c'est la cirrhose. C'est à ce stade qu'apparaissent en général les complications sévères de la maladie alcoolique du foie et en fin la cirrhose peut évoluer vers une complication redoutable le cancer du foie (**Teixeira-Clerc, 2015**).Le traitement de l'affection est curatif c'est-à-dire qu'elle vise à guérir. Dans certaines thérapie seule a pour but d'empêcher la progression de la maladie, réduire les symptômes de la maladie ou inverser les dommages déjà causés et enfin le meilleur traitement pour ces maladies alcoolique est l'abstinence (**Xu et al., 2014**).

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

- **Chapitre 1** présente un bref rappel sur l'anatomie, l'histologie et la physiologie du foie.
- **Chapitre 2** expose les données sur l'alcool, notamment ses propriétés physico-chimiques et toxiques et sa pharmacocinétique.
- **Chapitre 3** rapports les mécanismes physiopathologiques de l'hépto-toxicité alcoolique à savoir le rôle de la mitochondrie et les facteurs associant dans la progression et l'évolution de l'atteinte hépatique liée à alcool.

***Chapitre 01 :***  
***Rappel sur le foie***

## **1. Embryologie du foie**

Le foie se forme pendant la quatrième semaine de gestation à partir d'un bourgeon cellulaire: le diverticule hépatique issu de la partie proximale du tube intestinal embryonnaire. Ce bourgeon est constitué de deux parties, la *pars cranialis* ou *pars hepatica* à l'origine du foie et des voies biliaires intrahépatiques, et la *pars caudalis* ou *parscystica* à l'origine de la voie biliaire principale et de la vésicule biliaire (**Figure 1**). La *pars cranialis* se développe dans l'épaisseur du septum transversum (**Majno et al., 2014**). Elle est composée de travées cellulaires (les cylindres de Remak) qui s'étendent en s'anastomosant pour former les veines vitellines et ombilicales dont la lumière résiduelle constituera les capillaires sinusoides. Les cellules primitives du foie se développent au sein de ces travées. L'architecture du foie, formée de cordes parenchymateuses alternant avec des sinusoides, est ainsi constituée. Les voies biliaires intrahépatiques se développent à partir de la huitième semaine. Le foie embryonnaire est un organe hématopoïétique majeur et précoce (**Valette and De Baere, 2012 ; Larsen et al., 2017**).

## **2. Description anatomique**

### **2.1. Lobes**

Le foie est l'organe centrale du corps humains, il s'agit la plus volumineux glande de l'organisme). Son poids est d'environ 1,5 kg chez l'adulte il est mesuré en moyenne de 28 centimètre dans le sens transversale, 16 centimètre de haut et 8 centimètre d'épaisseur dans la région la plus volumineux du lobe droite, Il est rempli du sang (800 à 900 grammes en moyenne) (**Benhamou, 2013; Lacombe, 2016**). Le foie est un organe thoraco-abdominal, de forme ovoïde de couleur rouge brun, la majeure partie de cette glande est logée sous la très profonde coupole diaphragmatique droite qui sépare le foie du poumon droit et d'une partie du cœur, se moule sur les parois de l'abdomen et les viscères voisins (**Cochin, 2018**) selon la **Figure 2**.

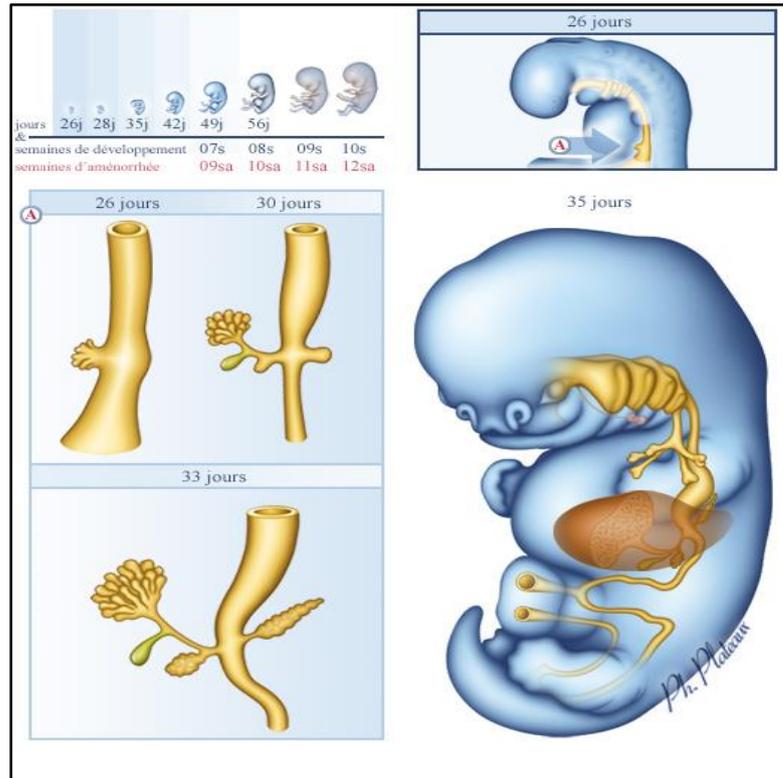


Figure 1 : Développement du foie fœtal chez l'homme (Cochin, 2018)

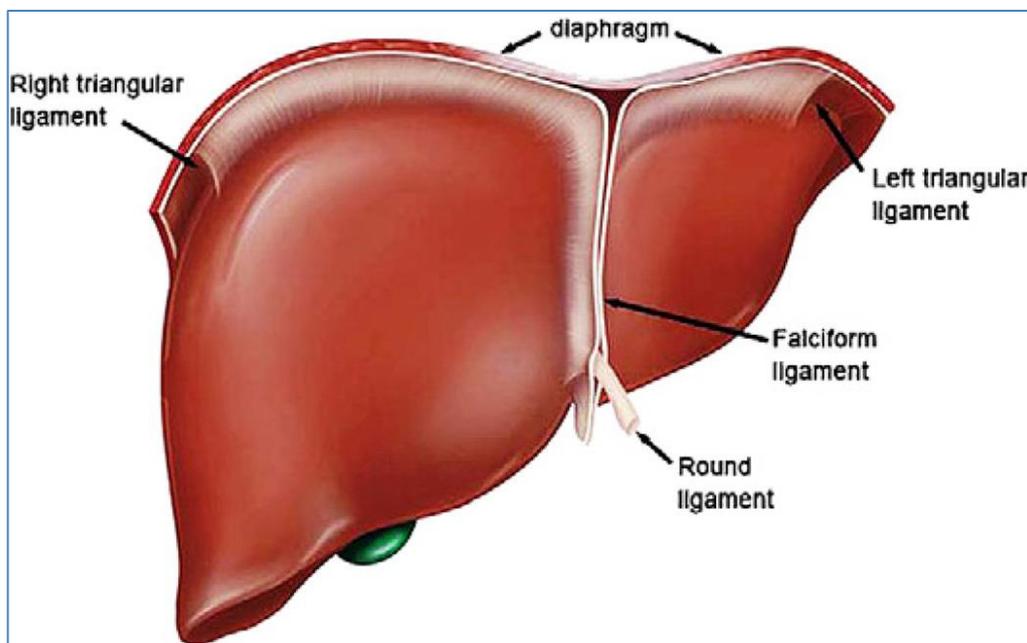


Figure 2 : Vue de face supérieure du foie (Abdel-Misih and Bloomston, 2010)

Le foie se prolonge jusqu'à l'hypochondre gauche, il est presque situé sous les côtes il est protégé par la cage thoracique . Elle est délimité par une capsule fibreuse ou (capsule de Gilson), il est à la fois dur rigide et friable (**Abdel-Misih and Bloomston ., 2010**). Le foie présent quatre lobe parmi ces dernières le lobe droite est le plus volumineux de forme arrondie et il visible sur tous les face du foie et lobe gauche plus petit de forme aplatie et effilée à son extrémité, séparé par le ligament falciforme et encore appelé le ligament suspenseur du foie, entre ces deux lobes majeurs on distingue le lobe carré à la face inférieur et le lobe caudé ou lobe de Spiegel à la face postérieur, sont séparé par un sillon appelé le hile du foie et chaque lobe est divisé en 8 segment (**Lafortune and Lepanto, 2002**). La face inférieure ou viscérale du foie est en rapport avec les organes suivants (**Benhamou, 2003**):

- ✓ **A droite** : L'angle colique droit ou hépatique, le rein droit (partie sus-mésoclique de sa face antérieure) et le duodénum (partie sus-mésocolique de sa deuxième portion)
- ✓ **A gauche** : L'estomac (sa face antérieure et la jonction duodéno-pylorique) et l'œsophage, très en arrière et à gauche de lobe caudé et du sillon du ligament veineux.

## **2.2. Ligaments du foie**

Le foie est maintenu dans la loge sous-phrénique droite par des moyens de fixité comprend par un ensemble d'élément qui l'unie au diaphragme, à la paroi abdominale antérieure, à l'estomac et au duodénum. Les différentes faces du foie sont reliées aux parois et aux organes voisins par des replis péritonéaux qui sont :

- ✓ **Le ligament falciforme** d'où le nom de ligament suspenseur du foie relie, en avant, la face antérieure du foie au diaphragme et à la paroi abdominale antérieure, qui contient deux bords inférieurs hépatiques et bord supérieure pariétal (**Abdel-Misih and Bloomston , 2010**).

**Le ligament coronaire** relie, en arrière, la face postérieure du foie au diaphragme. Il est constitué de deux feuillets, l'un supérieur l'autre inférieur. Le supérieur se continue sur le bord postéro-supérieur avec le ligament falciforme, l'inférieur se continue sur le bord postéro-inférieur avec le petit omentum. L'écartement de ces deux feuillets laisse la place à une surface dépourvue de péritoine, l'area nuda (**Larsen et al., 2017**). Sur les extrémités du foie, les feuillets supérieur et inférieur se rapprochent l'un de l'autre et forment les ligaments triangulaires (**Couinaud, 1999**).

✓ **Le petit omentum (petit épiploon)** d'où le nom de omentum hépato-gastrique relie sous forme d'une lame la face viscérale du foie à la petite courbure de l'estomac, depuis l'œsophage jusqu'au premier duodénum. En effet, les feuillets du péritoine viscéral recouvrant les faces antérieure et postérieure de l'estomac s'unissent au niveau de la petite courbure et forment une cloison qui se fixe au hile du foie (**Schulte *et al.*, 2017**).

### **2.3. Vascularisation du foie**

L'apport sanguin hépatique est double, est assuré par l'artère hépatique qui lui porte le sang de la circulation générale, alors que la veine porte apporte le sang de la rate, l'estomac et surtout l'intestin (**Heidn, 2013**). La **Figure 3** montre les différentes voies de la vascularisation hépatique.

#### **2.3.1. L'artère hépatique**

Il approvisionne le foie en sang oxygéné provenant des branches du tronc cœliaque issu de l'aorte. L'artère hépatique pénètre par le hile hépatique et se ramifie pour donner naissance aux branches de l'artère hépatique situées elle aussi dans les espaces portes (**Kierszenbaum, 2002**). L'artère hépatique propre se divise en branche droite et branche gauche de l'artère hépatique. Ainsi, les appellations « artère hépatique droite » et « artère hépatique gauche » seront réservées à la description des variantes anatomiques de l'artère hépatique (**Favelier *et al.*, 2015**).

#### **2.3.2. Le veine porte hépatique**

C'est un vaisseau fonctionnel qui apporte au foie le sang veineux des organes digestifs abdominaux, naît en arrière de la réunion de la veine mésentérique et de la veine splénique. La veine porte se divise en plusieurs branches (inter lobaire ; segmentaires et inter lobulaires) qui se ramifient pour former finalement un réseau de veinules portales terminales anastomosées (**Benhamou, 2003**). Malgré son nom de veine, la veine porte ne ramène pas ce sang directement au cœur, mais fait un détour par le foie. Le foie constitue ainsi un filtre entre la zone capillaire de l'estomac et de l'intestin, d'une part et le cœur avec la grande circulation qui lui est connectée. La veine porte apporte au foie du sang riche en nutriments provenant du tractus digestif (**Heidn, 2013**).

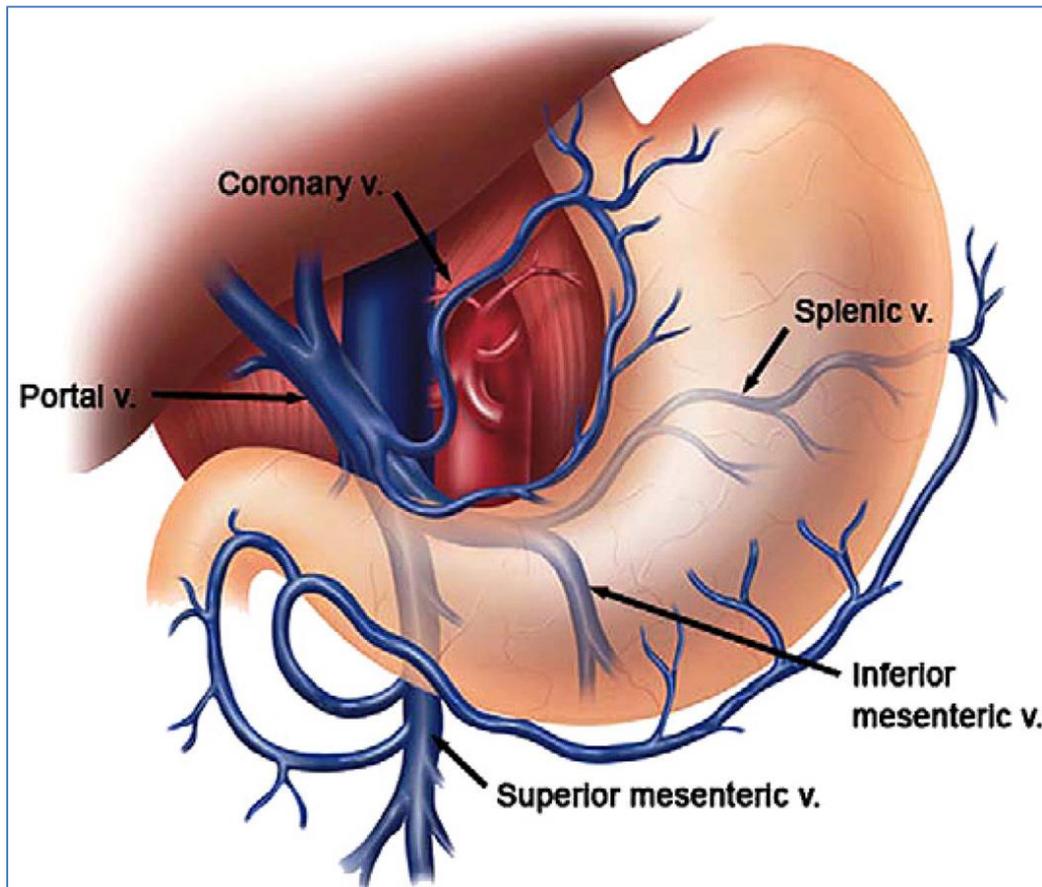


Figure 3 : Vascularisation hépatique (Abdel-Misih and Bloomston, 2010).

### **2.3.3 Les voies de système lymphatique**

Le foie est un important organe producteur de lymphe : 25 à 50 % de la lymphe drainée par le conduit thoracique provient du foie. Les vaisseaux lymphatiques du foie comprennent des lymphatiques superficiels, situés sous la capsule de Glisson qui revêt la face externe du foie, et des lymphatiques profonds, localisés dans le tissu conjonctif entourant les ramifications de la triade porte et des veines sus-hépatiques ((**Drake et al., 2015**)). Les lymphatiques superficiels, originaires de la partie antérieure des faces diaphragmatique et viscérale ainsi que les lymphatiques profonds accompagnants la triade porte convergent vers le hile et se terminent dans les nœuds lymphatiques hépatiques. Les collecteurs efférents des nœuds hépatiques aboutissent aux nœuds lymphatiques cœliaques qui, à leur tour, sont drainés vers la citerne du chyle (citerne de Pecquet), une dilatation sacculaire située à l'origine du conduit thoracique (**Ferrandez and Theys , 2006**).

### **2.4. Les voies biliaires**

La bile est une solution aqueuse de couleur jaune verdâtre et alcaline. La bile est formée principalement: de pigments biliaires qui sont des composés résultent de la destruction des globules rouges, de sels biliaires et d'eau. Ces composés vont permettre la digestion des graisses. Elle est produite par les hépatocytes, élaboré dans les canalicules biliaires. Les canalicules biliaires ramènent la bile dans les espaces porte, c'est-à-dire dans le sens contraire de celui de la circulation sanguine) (**Heidn, 2013**). Les canalicules biliaires courts sont dits canalicules de Herring. Ces canaux bordés par un épithélium cubique se pour suivent dans un système de canaux progressivement. Au cours de ses trajets, ces canaux deviennent plus gros pour former le canal biliaire hépatique droit et gauche. Ceux-ci rejoignent au niveau du hile du foie pour former le canal hépatique commun qui constitue le premier segment, des voies biliaires extra-hépatique (**Benhamou, 2003**).

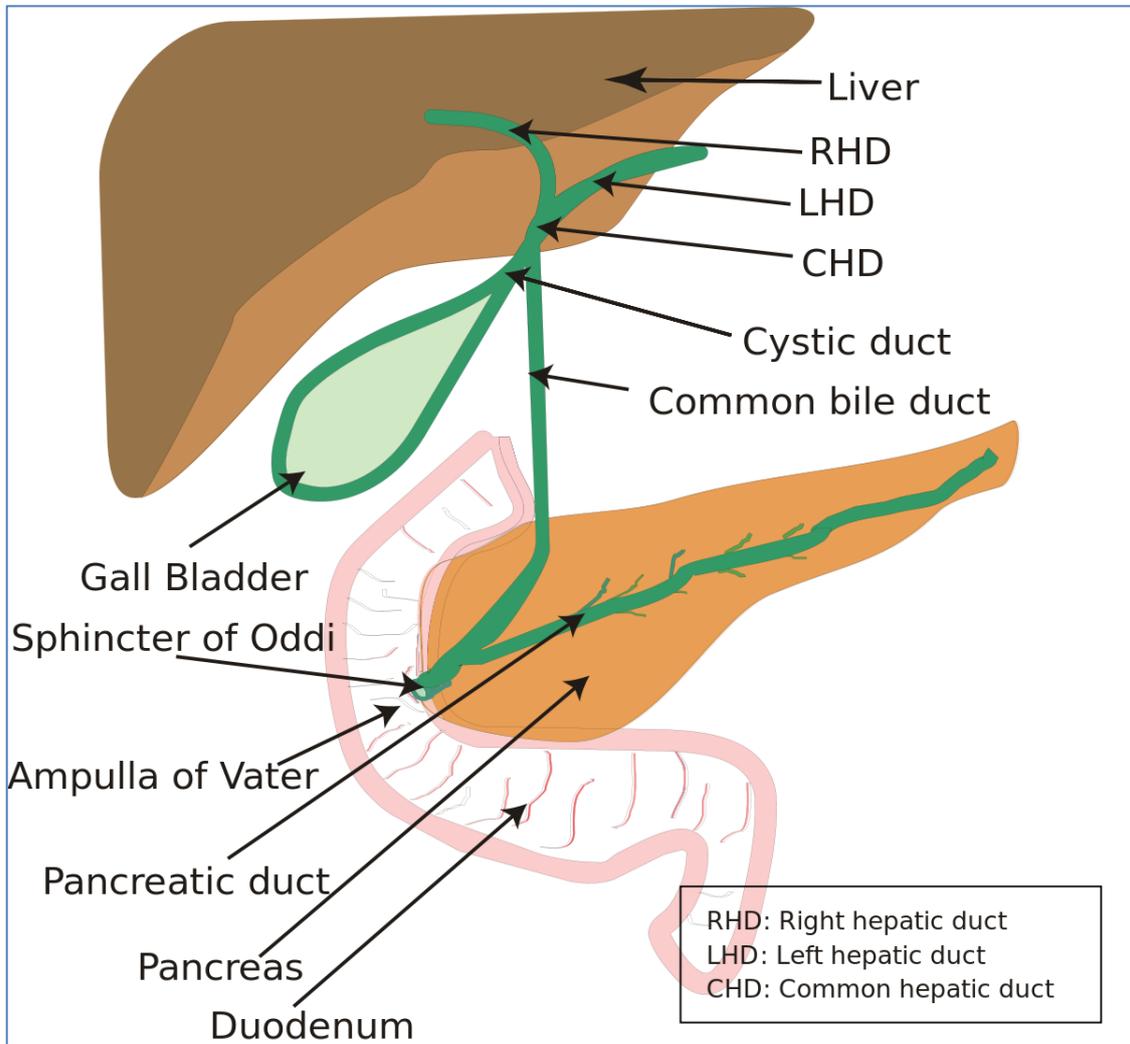
Environ 3 à 4 cm après avoir quitté le foie, le canal hépatique commun reçoit le canal cystique (petit canal issu de la vésicule biliaire), et devient le canal cholédoque. Cette canal mesure 6 à 7 cm de longueur et s'ouvre dans le duodénum au niveau de l'ampoule de Vater, après avoir traversé la tête du pancréas et s'être associé au canal pancréatique (**Sherif et al., 2010**). Ces canaux sont bordés par un épithélium cylindrique et ont une mince sous-muqueuse, quand ils traversent la paroi du duodénum, leur muscle circulaire est épaissi et forme le sphincter d'Oddi. Entre les repas, quand ce sphincter est fermé, la bile sécrétée par le foie reflue dans la vésicule biliaire ou elle est stockée et concentrée (**Drake et al., 2015**).

#### **2.4.2. Vésicule biliaire**

La vésicule biliaire représente un volume de 40 à 80 ml et mesure 8 à 12 cm de longueur et 4 à 5 cm de largeur (10). C'est une petite poche musculaire de couleur vert à la paroi mince. Elle est logée dans une fossette peu profonde sur la face inférieure du foie (**Drake et al., 2015**). Elle a un fond, un corps et un col plus étroit qui se continue par le canal cystique, elle concentre et stock la bile diluée. Cette vésicule se contracte lors des repas et la bile s'évacue dans une partie de l'intestin appelée duodénum. La bile a pour but de faciliter la digestion des aliments. La capacité de la vésicule biliaire est d'environ 50ml. (**Castaing, 2006**). La **Figure 4** représente le trajet anatomique parcourus par la bile.

#### **2.5. Innervation du foie**

Le foie reçoit une innervation à la fois sympathique et parasympathique. Chez l'homme, les deux types de fibres nerveuses (sympathique et parasympathique) sont retrouvés dans le tissu conjonctif des espaces portes, en contact étroit avec l'artère hépatique, la veine porte et les canaux biliaires et quelques fibres, uniquement sympathiques, pénètrent dans le lobule, formant un réseau autour des hépatocytes et dans la paroi sinusoidale, s'étendant parfois jusqu'à la veine centro-lobulaire (**Favelier et al., 2015**).



**Figure 4 :** Voie biliaire intra et extra hépatique le trajet anatomique parcourus par la bile (Benhamou, 2003).

### **3. Organisation histologique**

Lorsque l'on examine une coupe histologique, le foie est constitué d'unités fonctionnelles appelées le lobule hépatique et qui peut de façon indépendante réaliser toutes les fonctions connues de cet organes (**Favelier et al., 2015**).

#### **3.1. Les lobes et les segments**

Du point de vue de l'anatomie de surface, le foie n'est pas matérialisé par des scissures qui délimitent réellement des lobes, comme c'est le cas chez certains animaux ou au niveau du poumon chez l'homme (**Larsen et al., 2017**). Les travaux de Couinaud ont permis d'établir une segmentation du foie grâce à les distributions intra-parenchymateuses des éléments du pédicule hépatique, la veine porte étant l'élément principale. Les divisions de ses branches droite et gauche permettent d'établir une segmentation basée sur la projection de scissures à la surface du foie. Ainsi, nous distinguons cinq scissures, huit segments et cinq secteurs (**Abdel-Misih et al., 2010**). Les scissures portes principales divises le foie en deux lobes droite et gauche. Chaque lobe reçoit la branche correspondante de la veine porte (**Benhamou, 2003**). Le foie est constituée de huit segments numérotés I et VIII ils sont comptés de II à VIII dans la surface antérieur et I à VIII dans le sens contraire des aiguilles d'une montre sur la surface inférieur (**Couinaud, 1999**). Et chaque lobe présent quatre segments et le lobe gauche comprend les segments de I à IV, le segment I correspond au lobe caudé, le segment IV au lobe carré. Le lobe droit comprend les segments de V à VIII, le segment VIII est un rapport avec la veine cave inférieur (**Sherif et al., 2010**).

#### **3.2 . Le lobule hépatique**

Le lobule hépatique est l'unité anatomique du parenchyme hépatique. Il est centré par la veine centrolobulaire et limité en périphérie par des cloisons, réelles ou imaginaires selon les espèces, réunissant les espaces portes adjacents. Cependant, l'organisation fonctionnelle du parenchyme hépatique n'est pas calquée sur la structure anatomique représentée par le lobule hépatique. C'est ainsi qu'est né le concept d'acinus hépatique (**Scoazec, 2003**). La taille de lobule hépatique est d'environ quelques micromètres et se présente sous une forme polygonale. Les lobules sont séparés les uns des autres par des travées de tissu conjonctif,

mais ce n'est pas chez l'homme où les lobules sont en contact étroit les uns avec les autres d'où la difficulté d'individualiser leurs limites (**Abdel-Misih and Bloomston, 2010**). En certaines zones, les lobules sont limités par des espaces conjonctifs contenant des canaux biliaires, des lymphatiques, des nerfs et des vaisseaux sanguins. Les espaces portes se localisent aux sommets, les lobules comportent la triade portale, le foie humain possède trois à six triades portales par lobule chaque triade comporte une veinule (branche de la veine porte), une artériole (branche de l'artère hépatique), un canal biliaire (branche du système canalaire biliaire) et des lymphatiques (**Martin et al., 2017**). L'organisation du lobule hépatique est illustrée dans la **Figure 5**.

De même, un lobule est constitué d'une veinule terminale centrale vers laquelle convergent une série de capillaires sinusoides (irriguent la totalité du foie), ils sont tapissés d'un endothélium largement fenêtré qui est intimement associé extérieurement à des plaques et à des cordons d'hépatocytes dont il reste cependant séparé par des espaces disposés comme les rayons d'une roue de bicyclette (**Lafortune and Lepanto, 2002**), et continue aussi des travées d'hépatocytes qui disposent de manière radiaire. Il se place en rangées ou travées comportant une à deux cellules de front. Chacune renferme les branches terminales de l'artère hépatique et de la veine porte ainsi qu'une petite branche du canal biliaire (**Lacombe, 2016**).

Le foie peut être divisé sur le plan fonctionnel en structures appelées acinus hépatique. Ce dernier, est caractérisé par une zonation métabolique due aux différences d'activités métaboliques exercées par les hépatocytes en fonction de leur position. La zone centrale de l'acinus est spécialisée dans le métabolisme oxydatif et la néoglucogenèse ; la zone périphérique assure préférentiellement la glycolyse, la biotransformation des xénobiotiques et le métabolisme de l'alcool (**Majno et al., 2014**). Les mécanismes expliquant la mise en place et le maintien de la zonation métabolique, ainsi que son adaptation aux variations physiologiques, sont complexes (**Valleix et al., 1987**).

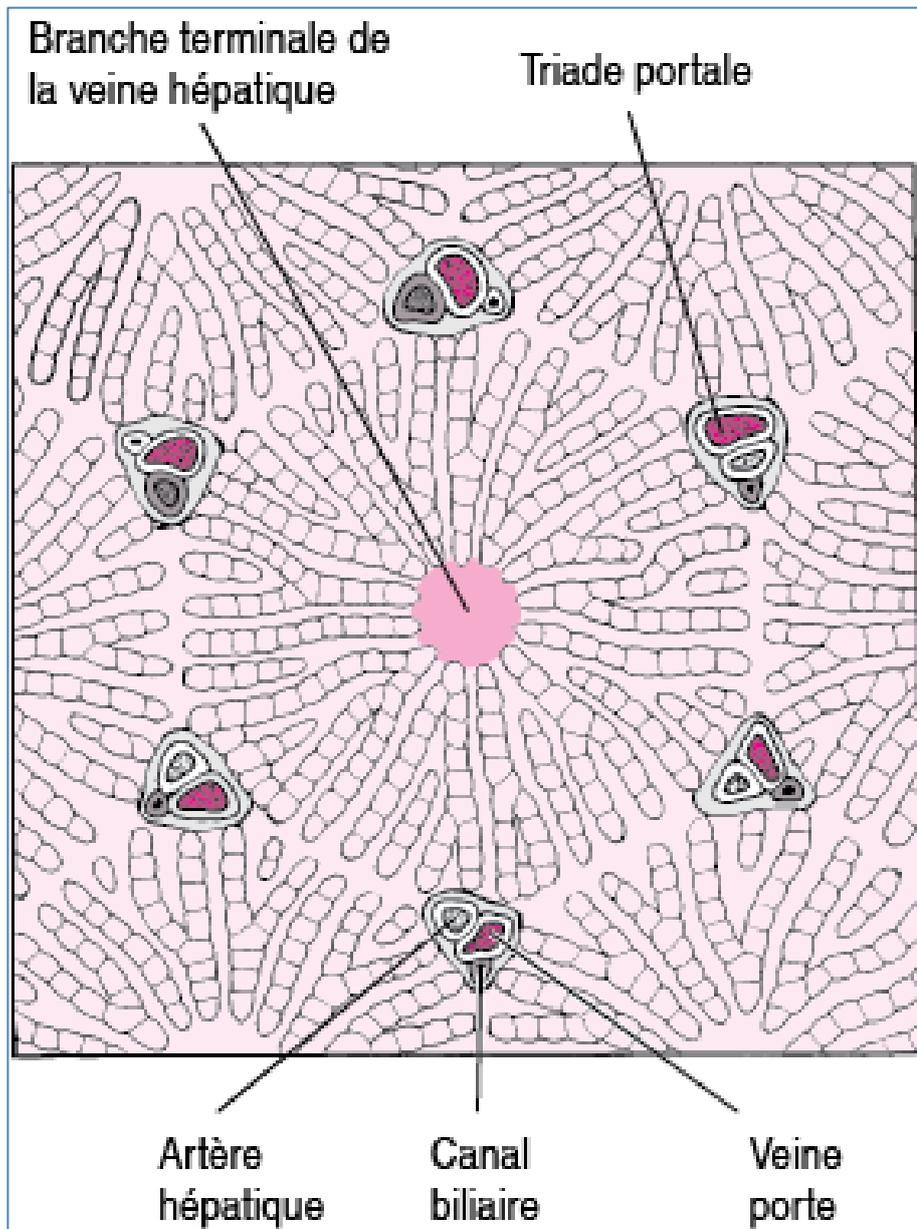


Figure 5 : Organisation du lobule hépatique, triade portale et espace porte (Marieb, 2008).

L'acinus hépatique est une unité de parenchyme hépatique, dont la forme évoque en grain de raisin centrée par un espace porte, l'acinus se divise en 3 zones (**Benhamou, 2003; Scoazec, 2003**) :

**La zone 1** est contiguë à l'espace porte et reçoit le sang oxygène. Et les cellules de cette zone sont les plus proches des vaisseaux et les premières à répondre.

**La zone 2** est située entre la zone 1 et la zone 3.

**La zone 3** est la plus éloignée et elle reçoit le sang le moins riche en oxygène. Et la cellule des zone 1 et 2, plus éloignés, reçoivent un sang veineux qui à été déjà modifié.

**Exemple** : lors de la digestion, les cellules de la zone 1 sont les premières à capter le glucose pour le stocker sous forme de glycogène. Au contraire lors du jeûne, les cellules de zone 1 sont les premières à dégrader le glycogène. Les cellules des zones 2 et 3 ne répondront que lorsque tout le glycogène de la zone 1 aura été dégradé. Cette disposition des hépatocytes en zone permet de comprendre les effets lésionnels sélectifs des divers agents toxiques (**Favelier et al., 2015**).

#### **4. Les Composants cellulaires du foie**

Les différents types cellulaires présents dans le foie sont très organisés d'un point de vue architectural et coopèrent, pour assurer les différentes fonctions métaboliques et excrétrices de cet organe. Les différents types de cellules du foie sont illustrés dans la **Figure 6**.

##### **4.1. Les hépatocytes**

Le foie est composé pour plus de 80 % de cellules parenchymateuses au premier rang desquelles l'hépatocyte assure l'essentiel des fonctions métaboliques et de détoxification. Bien que différenciés et quiescents dans un foie non stimulé, les hépatocytes peuvent, si besoin, proliférer *in situ*, dotant le foie de ses extraordinaires capacités régénératives (**Gilgenkrantz et al., 2015**). Les hépatocytes sont de grandes cellules polyédriques. La vie moyenne des hépatocytes est de 150 jours (**Kierszenbaum, 2002**). L'hépatocyte possède trois faces à savoir, la surface adjacente à un autre hépatocyte, la surface bordante un canalicule biliaire et la surface en regard de l'espace de Disse et hérissée de microvillosités (**Bedossa, 1999**).

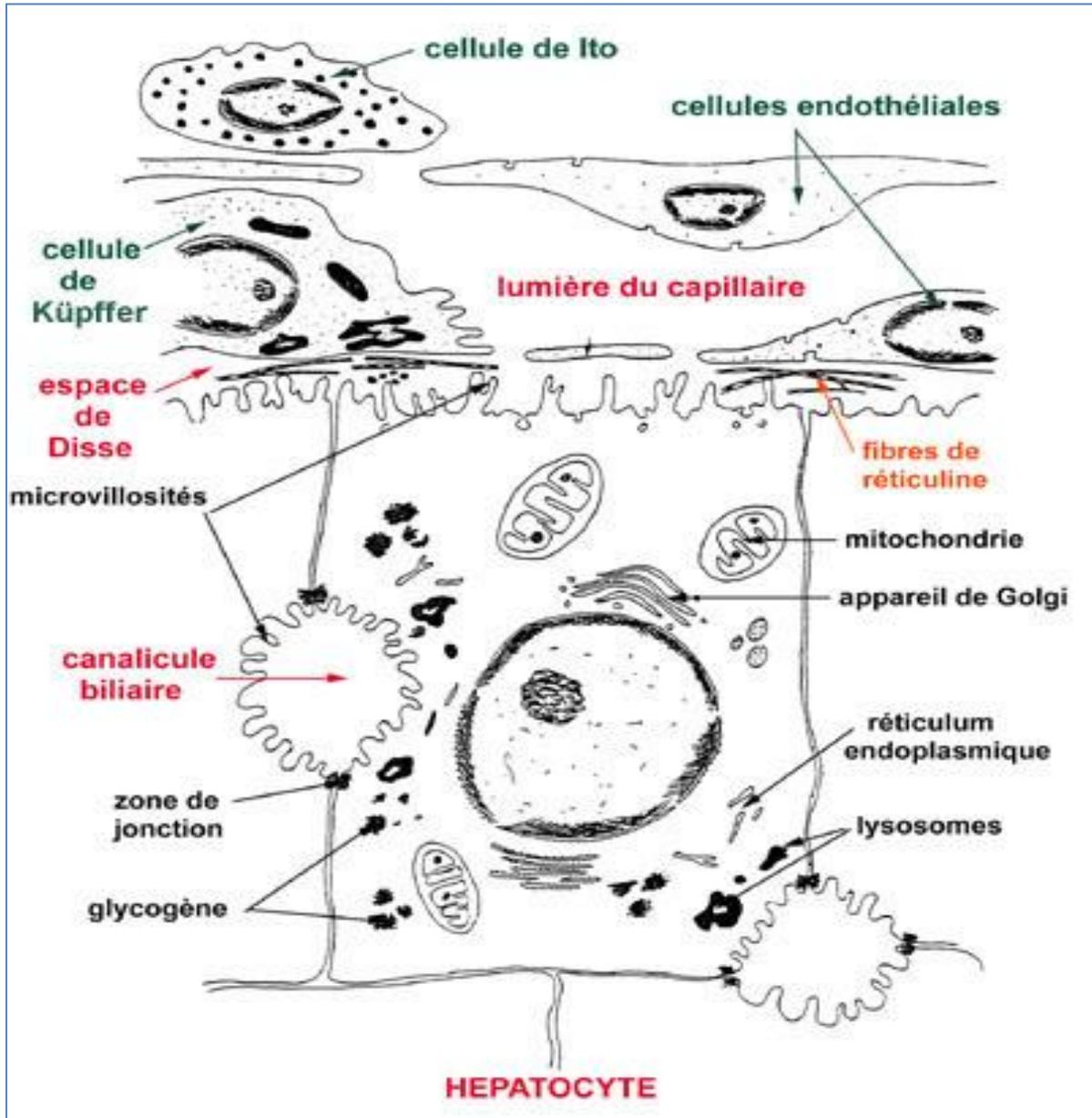


Figure 6 : Les différents types de cellules du foie (Bedossa, 1999)

Le cytoplasme des hépatocytes contient des ARN et des inclusions lipidiques et glyco-géniques. Les hépatocytes sont très riche en organites intracellulaires (**Bedossa,1999; Blanc et al.,1997; Favelier et al., 2015**) :

- ✓ **Les noyaux de** forme arrondi (sphérique) et centraux et la taille de noyaux est très variables, et renferment des paquets de chromatine et un nucléole bien visible .
- ✓ **le cytoplasme** est très abondant présente des aspects variables selon l'état nutritionnel du sujet. Le cytoplasme est fortement éosinophile en raison des nombreuses mitochondries qu'il contient et présente une fin piquetée basophile lié à la présence de nombreux ribosomes libres et de réticulum endoplasmique rugueux.
- ✓ **Les mitochondries** représentent plus de 1000 par cellules et dispersé au hasard.
- ✓ **L'appareil de Golgi** est petit et multiple, il s'observe surtout près du noyau avec une extension située près de la surface canaliculaire.
- ✓ **Les lysosomes** sont de taille variable sont nombreux et abondant dans le cytoplasme voisin de canalicules biliaires.
- ✓ **Le réticulum endoplasmique lisse et granuleux ces deux organites sont** souvent impliqués dans la synthèse du glycogène et la synthèse de protéines.
- ✓ **Les peroxysomes** sont généralement au nombre de 200à 300 par cellule. Ils participent à la néoglucogénèse et intervient dans le métabolisme des alcools, des purines et des lipides.

#### **4.2. Les cellules endothéliales**

Elles occupent 6 à 10% de la surface de l'endothélium, elles filtrent les liquides échangés entre les sinusoides, espace de Disse et hépatocyte à travers les pores. Ce sont des cellules plates et bordantes les sinusoides. Elle se caractérise par la présence d'un noyau aplati et condensé, un cytoplasme réduit et de petites mitochondries (**Marieb ,2008**).

#### **4.3. Les cellules de kupffer**

Elles occupent de 5 à 10 % de poids d'hépatocyte et renferment un noyau plus grand. Elle contient de nombreuses mitochondries et des vacuoles de phagocytose. Ces cellules en rôle immunitaire très important, elles sont impliquées dans la phagocytose d'hématies âgées et dans la dégradation de l'hémoglobine (**Benhamou, 2003**).

#### **4.4. Les cellules Ito (Les cellules étoilées ou les stellaires)**

La nomenclature concernant ces cellules a varié dans le temps. De forme étoilée, elles furent découvertes par von Kupffer dès 1876, puis décrites par Ito (cellules de Ito). On les nomme aussi « fat-storing cells », car leur cytoplasme est riche en gouttelettes lipidiques contenant de la vitamine A, ou bien péricytes hépatiques, car elles contribuent à réguler le flux sanguin capillaire (**Bedossa, 1999**). Elles sont situées dans l'espace périsinusoïdal de Disse et parfois appelées pour cette raison cellules périsinusoïdales. La diversité de ces appellations prête à confusion. Chez les anglo-saxons, une quasi-unanimité s'est faite autour du nom d'« hepatic stellate cell ». Les cellules étoilées peuvent se différencier pour fabriquer du tissu conjonctif de remplissage de certaine pathologie notamment la fibrose (**Blanc et al., 1997**).

#### **4.5 Les cellules de pits-cells (cellule Natural killer)**

Elles se trouvent dans les sinusoides en contact avec les cellules endothéliales et les cellules de kupffer. Les pits-cells jouent le rôle de grand lymphocyte granuleux assurant la défense contre les virus et les cellules tumorales (**Rosenbaum et al., 1991**).

### **5. Physiologies du foie**

Le foie possède de nombreuses fonctions métaboliques et de stockage car il est interposé entre les apports nutritionnels et la circulation générale. Il participe à un immense trafic biochimique, à la fois synthétique et catabolique, qui va du métabolisme des carbohydrates à la synthèse et dégradation des protéines, en passant par le métabolisme lipidique et la dégradation de l'hème et de nombreux xénobiotiques (**Rosenbaum et al., 1991; Bedossa, 1999**). Le foie possède aussi une fonction exocrine assurant l'élimination de produits de déchets via un réseau de canalicules biliaires qui se déverse dans le duodénum.

L'activité hépatique est au centre de plusieurs métabolismes dont l'intégration est nécessaire pour faire face tous les jours aux problèmes divers (**Maitre and Blicklé, 2008**).

### **5.1 Fonction Immunitaire**

Les hépatocytes à un rôle dans la défense immunitaire de l'intestin. Les IgA produits par les plasmocytes de la muqueuse intestinale et transport dans la lymphe vers le canal thoracique et ensuite dans la circulation générale, une immunoglobuline récepteur ( le composant sécrétoire) synthétisé par les hépatocytes et incorporée dans le domaine sinusoïdale de la surface de membrane (**Martin, 2017**). Le foie à la capacité d'activer les cellules CD8<sup>+</sup> naïves supposerait l'existence d'un contact direct entre les lymphocytes et les hépatocytes. Or, une telle interaction entre un lymphocyte naïf et une cellule du parenchyme va à l'encontre des principes établis en immunologie, qui décrètent que les cellules endothéliales forment une barrière efficace prévenant l'accès des cellules naïves aux tissus environnants (**Lapierre and Alvarez., 2007**)

### **5.2 Synthèse des protéines**

Les hépatocyte synthétisée les différentes protéines plasmatique, parmi lesquelles (l' albumine ) , les facteur de coagulation du sang ( prothrombine, fibrinogène ) et les lipoprotéines, ces protéines sont synthétisée par la réticulum endoplasmique granuleux environ 5% des protéines produit par le foie est synthétisée par les élément du système macrophagique (cellule de kupffer ) et le reste par les hépatocytes (**Marieb,2008**). L'hépatocyte assure la conversion de l'ammoniaque issue du métabolisme des acides aminés en une substance atoxique, urée (**Benhamou, 2003**).

### **5.3 Synthèse des lipides**

Le foie participe à la synthèse du cholestérol, des lipoprotéines et des phospholipides. Il synthétise la graisse à partir d'autre précurseur, il oxyde également les acides gras pour produire l'énergie (**Marieb, 2008**).

### **5.4 Synthèse des glucides**

Le foie joue un rôle majeur dans le métabolisme du glucose, permettant de maintenir sa concentration plasmatique, tant dans la période postprandiale que dans la période de jeune. Le foie métabolise 25 à 30 % du glucose absorbé lors des repas pour l'oxyde, le stocker sous forme de glycogène ou le transformer en lipides. Entre les repas, le foie fournit l'essentiel du glucose nécessaire au métabolisme du système nerveux central et d'autres organes en dégradant le glycogène (glycogénolyse) ou en formant du glucose à partir d'autres précurseurs (néoglucogénèse) (**Marieb, 2008 ; Belon and Lacour, 2016**).

### **5.5. Synthèse et sécrétion de la bile et la bilirubine**

La bile est sécrétée par les hépatocytes drainée par les canalicules et finit par converger vers les canaux biliaires. Elle a un rôle dans la digestion des lipides et l'élimination des déchets (**Benhamou, 2003**). L'excrétion de la bilirubine se fait essentiellement au niveau hépatique. La bilirubine est le produit terminal du catabolisme de l'hème et provient pour environ 85% de la destruction des globules rouges vieillissants se déroulant principalement dans les macrophages spléniques (**Martin et al., 2017**). La bilirubine est libérée dans la circulation où elle se lie à l'albumine qui la transporte vers le foie, lorsque la bilirubine liée à l'albumine gagne les sinusoides hépatiques, le complexe albumine-bilirubine se dissocie et la bilirubine est transportée à travers la membrane plasmique des hépatocytes après s'être fixée sur un récepteur membranaire, et lorsque la bilirubine est en excès dans le plasma on observe une coloration jaune des muqueuses (ictère) (**Maitre and Blickl, 2008**).

## **5.6. Fonction de détoxification**

Des déchets endogènes liposolubles et des substances étrangères comme (médicaments, alcool), qui sont peu hydrosolubles, ne peuvent pas être éliminés par le rein mais le foie peut le faire par l'intermédiaire de la bile. Le déchet endogène dépendant de la bile le plus important est la bilirubine. D'autres substances liposolubles seront traitées de la même manière par le foie par deux phases principales (**Heidn, 2013**). Donc, la biotransformation représente l'ensemble des réactions biochimiques que subissent les substances endogènes et exogènes résultant en une diminution de leur lipophilicité et en une augmentation de leur polarité. La détoxification hépatique est assurée par les enzymes de la phase 1 et 2 selon le **Tableau 1**.

### **\*Réaction de phase I**

Les enzymes de la phase I (essentiellement des cytochromes P450), dites de fonctionnalisation, catalysent essentiellement les réactions d'oxydo-réduction et d'hydrolyse. Les enzymes de la phase II (glutathion-S-transférases ou GST, UDP glucuronosyltransférases ou UGT...), dites de conjugaison, catalysent les réactions de conjugaison. Le foie est le principal organe impliqué dans la métabolisation et l'élimination des xénobiotiques (alcool, médicament, pesticides...)(**Belon and Lacour B, 2016**). Pour se faire, il est muni de trois familles de protéines. Les enzymes de phase I, dites de fonctionnalisation, dont les cytochromes P450 (CYP450) sont majoritaires, sont localisées à la surface du réticulum endoplasmique. Le site actif du CYP contient un atome de fer (Fe) entouré d'atomes d'azote (N). Le composé organique est oxydé et un atome d'oxygène moléculaire est incorporé au produit chimique (OH). Les principales enzymes de phase II, dites de conjugaison, sont regroupées en trois sous-familles : les Glutathion S transférases (GST), les UDP glucuronosyl transférases (UGT) et les sulfotransférases (SULT). Elles participent à la transformation du composé en lui ajoutant un composé hydrophile (**Gueguen et al.,2006**).

**Tableau 1 : Les enzymes de la biotransformation hépatique des xénobiotiques (Correia, 2015)**

Reaction Class	Structural Change	Drug Substrates
<b>Oxidations</b>		
<b>Cytochrome P450-dependent oxidations:</b>		
Aromatic hydroxylations		Acetanilide, propranolol, phenobarbital, phenytoin, phenylbutazone, amphetamine, warfarin, 17 $\alpha$ -ethinyl estradiol, naphthalene, benzpyrene
Aliphatic hydroxylations	$\begin{aligned} \text{RCH}_2\text{CH}_3 &\longrightarrow \text{RCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{RCH}_2\text{CH}_3 &\longrightarrow \text{RCH}(\text{OH})\text{CH}_3 \end{aligned}$	Amobarbital, pentobarbital, secobarbital, chlorpropamide, ibuprofen, meprobamate, glutethimide, phenylbutazone, digitoxin
Epoxidation	$\text{RCH}=\text{CHR} \longrightarrow \text{R}-\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad / \quad \diagup \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}-\text{R}$	Aldrin
<b>Oxidative dealkylation</b>		
N-Dealkylation	$\text{RNHCH}_3 \longrightarrow \text{RNH}_2 + \text{CH}_2\text{O}$	Morphine, ethylmorphine, benzphetamine, aminopyrine, caffeine, theophylline
O-Dealkylation	$\text{ROCH}_3 \longrightarrow \text{ROH} + \text{CH}_2\text{O}$	Codeine, <i>p</i> -nitroanisole
S-Dealkylation	$\text{RSCH}_3 \longrightarrow \text{RSH} + \text{CH}_2\text{O}$	6-Methylthiopurine, methitalur
<b>N-Oxidation</b>		
Primary amines	$\text{RNH}_2 \longrightarrow \text{RNHOH}$	Aniline, chlorphentermine
Secondary amines		2-Acetylaminofluorene, acetaminophen
Tertiary amines		Nicotine, methaqualone
<b>S-Oxidation</b>		Thioridazine, cimetidine, chlorpromazine
<b>Deamination</b>	$\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3 \longrightarrow \text{R}-\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{C} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}-\text{CH}_3 \longrightarrow \text{R}-\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{C} \end{array}-\text{CH}_3 + \text{NH}_3$	Amphetamine, diazepam
<b>Desulfuration</b>		Thiopental

(continued)

**\*Réaction de phase 2**

Les réactions de phase II, catalysées principalement par les transférases, se définissent par la conjugaison du médicament ou de son métabolite avec un substrat endogène. Lors de la biotransformation des xénobiotiques, ces réactions de conjugaison ou de synthèse impliquent l'acide glucuronique, le glutathion, les ions sulfate et acétate, le groupement méthyl et la glycine (Naud *et al.*, 2015). L'administration répétée de certains médicaments augmente la synthèse de CYP450 (induction enzymatique). Ceci accélère le métabolisme du médicament responsable de l'induction de même que celui d'autres médicaments métabolisés par cet enzyme (supérieur droit). A l'inverse, certains médicaments peuvent inhiber l'activité des enzymes microsomiaux augmentant ainsi l'activité des médicaments métabolisés par ces enzymes (Neal, 2012)

**5.7 Autres fonctions**

■ **Fonction de stockage :** Le foie est site majeur de stockage notamment le cuivre et certaines vitamines comme la vitamine B12 pour un an en l'absence de tout apport alimentaire. L'hépatocyte assure l'activation de la vitamine **D** et aboutit à la formation de 25-hydroxycholécalférol (Benhamou, 2003).

■ **Métabolisme du fer :** L'organisme contient environ 3 à 4 grammes de fer chez l'homme et 2.5 à 3 gramme chez la femme. Le fer ou il est présent sous forme d'enzymes, d'hémoglobine et de myoglobine, situées dans les cellules de différents organes et surtout dans la moelle osseuse, lieu de production des hématies, les muscles et stockée sous forme de ferritine (située dans le foie principalement et les macrophages) et sous forme d'hémosidérine et pour la circulation lié à la transferrine, molécule de transport il n'existe presque pas de fer circulant libre (Marieb, 2008 ; Belon , 2016).

*Chapitre 2:*  
*Alcool*

***Chapitre 3 :***  
***Physiopathologie de l'hépatotoxicité alcoolique***

## 1. Alcool

L'alcool, mot venant de l'arabe « al kohol » est utilisé pour désigner l'alcool éthylique (éthanol). L'éthanol possède un groupement hydroxyle (hydrophile) et un groupement éthyle (lipophile). Il a donc un caractère amphiphile, il se dissout bien dans le sang ou il peut être dosé, par ailleurs il peut traverser les membranes lipidiques sans peine (**Horn et al., 2005**). L'éthanol ou alcool éthylique de formule brute  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ , il est produit principalement de la fermentation alcoolique réalisée à partir des sucres sous l'influence de levures (**Viala and Botta, 2005**).

### 1.2. Historique

Sans connaissance du passé, il peut être difficile de comprendre le présent. Ce qui se fait aujourd'hui est le fruit d'une lente évolution des représentations sociales et de la connaissance. C'est à travers l'histoire des consommateurs d'alcool et de la « *prise en charge des alcooliques* » que l'on peut comprendre les diverses tentatives de soin qui se sont succédées jusqu'à aujourd'hui. Il s'agit d'éviter ainsi des jugements hâtifs sur ce qui s'est construit au fil des siècles, comme celui de l'objectif de traitement initié il y a près de 200 ans (**Fahey, 2000**). L'origine des boissons alcoolisées est perdue dans les brumes de la préhistoire, la fermentation peut se produire dans tous les aliments contenant du sucre en purée comme les raisins, les grains, les baies ou le miel exposé à l'air chaud, les levures de l'air agissent sur le sucre et le convertissent en alcool et en dioxyde de carbone (**Phillips, 1990**).

L'importance de l'histoire classique de l'alcool provient du fait qu'après environ 300 avant le grec, hébreu et les cultures romaines se sont mêlées de manière à influencer puissamment le développement de la culture européenne, les vestiges de l'ancienne culture grecque et romaine. Les classiques gréco-romains abondent en descriptions d'alcool et souvent d'ivrognerie. Le vin des grecs anciens comme celui des hébreux de la même époque était habituellement bu, dilué avec une partie vraie semblablement entre 4 et 7 % mais le vin dilué en tant que boisson standard était apparemment plus commun que l'eau ordinaire et il y avait des coureurs qui préféraient leur vin droit (**Landry and Fortin, 2011**).

En l’Afrique, le mil, le sorgho, les bananes, les sucres de palme et de bambou et de nombreux fruits ont été utilisés pour fermenter les bières et les vins nutritifs, le plus connu étant la bière de sorgho et les vins de palme. Les boissons alcoolisées ont donc été découvertes accidentellement par des cultures pré-agricoles, la fabrication et la vente de boissons alcoolisées étaient déjà courantes dans les premières civilisations et elles étaient commercialisées et réglementées par le gouvernement. Voici quelques dates qui ont marqué l’histoire de l’alcool (**Romieux,1998 ; Landry and Fortin, 2011**) :

1. Il y a 6000 ans, il y avait déjà des tavernes où on vendait de la bière dans l’ancienne Égypte.
2. Il y a 3000 ans, les Grecs et les Égyptiens faisaient le commerce du vin et de la bière. C’est à cette époque qu’on a commencé à utiliser l’alcool comme médicament. En effet, on s’est aperçu que l’alcool désinfectait les blessures. On a donc cru qu’il suffisait d’en boire pour guérir les maladies.
3. Il y a un peu plus de 2000 ans, les Romains écrivaient des textes sur les problèmes de dépendance à l’alcool.
4. Il y a 700 ans, les Français ont commencé à fabriquer du cognac.
5. Il y a 500 ans, les fabricants de vin ont commencé à utiliser les bouteilles de verre et les bouchons de liège.
6. Il y a 200 ans, on a découvert de nouvelles techniques pour produire à bas prix des alcools de plus en plus forts. C’est à cette époque que l’alcoolisme est devenu un problème de santé publique.
7. Il y a un peu moins de 100 ans, de 1919 à 1933, on a vu apparaître aux États-Unis une loi contre l’alcool : la prohibition. Il était interdit de fabriquer, vendre ou consommer de l’alcool.

### 1.3. Classes de boissons alcoolisées

Ils sont classés en cinq groupes selon l'Article L3321-1 du Code de la Santé Publique en France : " Les boissons sont, en vue de la réglementation de leur fabrication, de leur mise en vente et de leur consommation, réparties en trois groupes (**Ricard, 2018**):

1° **Boissons sans alcool** : eaux minérales ou gazéifiées, jus de fruits ou de légumes non fermentés ou ne comportant pas, à la suite d'un début de fermentation, de traces d'alcool supérieures à 1,2 degré, limonades, sirops, infusions, lait, café, thé, chocolat.

2° **Boissons fermentées non distillées** : vin, bière, cidre, poiré, hydromel, auxquelles sont joints les vins doux naturels bénéficiant du régime fiscal des vins, ainsi que les crèmes de cassis et les jus de fruits ou de légumes fermentés comportant de 1,2 à 3 degrés d'alcool.

3° **Vins doux naturels** autres que ceux appartenant au groupe 2, vins de liqueur, apéritifs à base de vin et liqueurs de fraises, framboises, cassis ou cerises, ne titrant pas plus de 18 degrés d'alcool pur.

4° **Rhums, tafias, alcools provenant de la distillation** des vins, cidres, poirés ou fruits, et ne supportant aucune addition d'essence ainsi que liqueurs édulcorées au moyen de sucre, de glucose ou de miel à raison de 400 grammes minimum par litre pour les liqueurs anisées et de 200 grammes minimum par litre pour les autres liqueurs et ne contenant pas plus d'un 1/2g d'essence par litre.

#### **1.4. Législation de la distribution et consommation des boissons alcoolisées**

L'alcool fait l'objet d'un contrôle de l'État à différents niveaux. En Suède, les ventes de boissons alcooliques sont soumises à des restrictions dans la plupart des pays de l'Union Européen, dans quelques cas par le biais de monopoles de vente au détail, mais le plus souvent par un système de licences, et la limitation des lieux où l'alcool peut être vendu. L'alcool est un enjeu commercial européen non-négligeable : 70 % des exportations d'alcool et plus de la moitié des importations se font au sein même de l'Union européenne. Outre ces manques à gagner, une autre dimension liée à la consommation d'alcool préoccupe les pouvoirs publics. La dimension sanitaire tend aujourd'hui parfois à supplanter la dimension gastronomique quand il s'agit d'alcool. En 2006, la Commission européenne a adopté une nouvelle communication qui définit une stratégie européenne destinée à aider les États membres à réduire les dommages liés à l'alcool (**Carce, 2018**).

La distribution des boissons alcoolisées est régie par le Code du Commerce et l'ancien "Code des débits de boissons et des mesures contre l'alcoolisme" qui a été intégré au Code de la Santé Publique en juin 2000. L'ivresse sur la voie publique est strictement encadrée par la loi française. C'est pourquoi l'ivresse publique et manifeste est une infraction au Code de la santé publique (loi du 23 janvier 1873). Ainsi, lorsque l'état d'ivresse est constaté par un agent de sécurité, il est ensuite prouvé par des tests d'alcoolémie et, si le sujet est jugé dangereux pour lui-même ou pour les autres, il peut être amené au poste de police le plus proche pour y être mis en cellule de dégrisement. De même, Bien évidemment l'alcool au volant est strictement réglementé. Ainsi, un conducteur ne doit pas dépasser le seuil légal de 0,5 g d'alcool par litre de sang, soit 0,25 mg d'alcool par litre d'air expiré (**Adosen, 2014**).

## 1.5. Propriétés physico-chimique et toxiques

L'alcool possède différents propriétés

### A■ Propriétés physico-chimiques

L'alcool est caractérisé chimiquement par la présence sur la chaîne hydrocarbonée d'un ou plusieurs groupements alcool composé d'un atome d'oxygène et d'un atome d'hydrogène (groupement OH). C'est un liquide incolore qui a une saveur brûlante et qui est volatil et inflammable, sa densité est de 0,8 (**Menu and Mehring, 2015**). Il est miscible à l'eau en toutes proportions avec diminution de volume, miscible aux alcools à l'éther à la plupart des solvants organiques, il absorbe le rayonnement infrarouge de longueur d'onde 3,3 à 3,5  $\mu\text{m}$  (la liaison hydrocarbure), et à 9,4  $\mu\text{m}$  (la liaison OH). Il est aussi un réducteur qui selon les conditions est oxydable en acétaldéhyde, puis en acide acétique et enfin en  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$  (**Viala and Botta, 2005**). Le **Tableau 2** représente les caractères physico-chimiques d'alcool.

### B■ Propriétés toxiques

L'alcool a le pouvoir de perturber tous les métabolismes fondamentaux de l'organisme, il expose celui-ci à des atteintes de tous les systèmes hépatique, nerveux et cardio-vasculaire. C'est un facteur de risque important dans l'apparition des cancers et s'il est absorbé en grande quantité et rapidement il y a un risque de coma éthylique voire de mort, en matière de consommation il est impossible de délimiter un seuil de sécurité quantitatif (**Heit et al., 2015**).

L'alcool possède des propriétés psychotropes et addictives. La modification de l'état mental, action sur le psychisme. L'alcool peut agir comme anesthésiant, désinhibiteur et est un déprimeur ou antidéprimeur: L'alcool est une drogue c'est-à-dire une substance capable de modifier l'état de conscience, c'est une drogue légale commune accessible de faible coût dont la consommation est encouragée et valorisée socialement (**Facy and Rosch, 1990**).

**Tableau 2:** Caractères physico-chimiques de l'alcool éthylique (Viala and Botta, 2005).

Paramètres	Informations physico-chimiques
Formule chimique	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH
Molar Mass	46.07 g/mol
Point d'ébullition	78 °C
Densité	0.805 - 0.812 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)
Limite d'explosion	3.1 - 27.7 %(V)
Point d'éclair	17 °C
Température d'inflammation	425 °C
Point de fusion	-117 °C
Valeur de pH	7.0 (10 g/l, H <sub>2</sub> O, 20 °C)

### 1.6.Types d'alcool

1. **Le méthanol** ou alcool méthylique ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ) est utilisé comme solvant carburant, matière première dans l'industrie chimique. Il est lié à la consommation d'alcool frelaté (le méthanol remplace l'éthanol à l'ingestion d'alcool à brûler qui contient un pourcentage variable de méthanol (**Descotes, 1992**). La principale voie d'introduction dans l'organisme et la voie digestive, sa concentration sanguine atteint son maximum en 30 à 60 min il peut aussi pénétrer par voie pulmonaire et transcutanée, et diffuse rapidement dans le corps. Le méthanol peut être éliminé sous forme inchangée dans l'urine 3 à 10 ou dans l'air expiré (10 à 30%) (**Viala and Botta, 2005**).

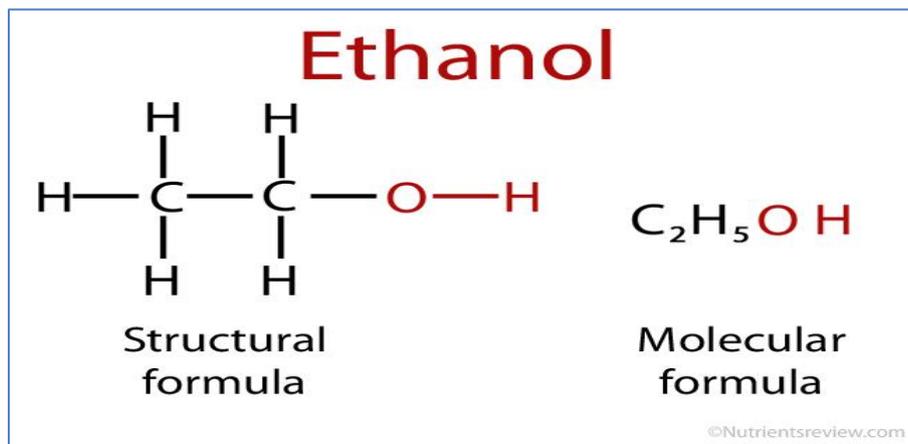
2. **Les glycerols** sont des dialcools hydrocarbures aliphatiques possédant une double fonction hydroxyle (OH). Leur toxicité est liée à la longueur de la chaîne aliphatique, les dérivés à chaîne courte étant les plus toxiques (**Descotes, 1992**).

3. **Ethylene-glycole** de formule  $\text{OH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ , la famille de glycol est un liquide de densité 1.11, visqueux, incolore, inflammable, inodore et saveur sucrée de chaude, peu ou non volatile et soluble dans de nombreux solvants aqueux et organique, et insoluble dans les huiles (**Menu and Mehring, 2015**). L'éthylène glycol est absorbé rapidement au niveau gastrique et intestinal et son volume de distribution est de 0.7 à 0.8 L/kg de poids corporel et sa demi-vie plasmatique est de 3 à 6 heures (**Viala and Botta, 2005**). Il est bio transformé au niveau hépatique par oxydation successive impliquant l'alcool déshydrogénase, il est transformé en aldéhyde puis acide glycoliques en glyoxal et acide glycoscylique, oxalique et formique et enfin éliminé dans les urines en partie sous forme inchangée (**Descotes, 1992**).

4. **Alcool isopropylique**, également appelé isopropanol ou 2-propanol ou alcool à friction plus communément, la formule chimique pour ce type d'alcool est  $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$  et plus dangereux (**Thibodeaux, 2018**)

### 1.7. Classifications chimiques d'éthanol

De manière générique, un alcool contient donc la séquence R – OH d'où **R** est un radical organique variable, souvent un alkyle (**Figure 6**). Pour déterminer à quelle classe un alcool appartient, il convient de repérer le nombre des radicaux organiques liés à l'atome de carbone portant le groupe caractéristique hydroxyle (OH).



**Figure 7** : Structure détaillée de l'éthanol (**Nutrients Review, 2016**)

Les alcools sont classés en 3 types (**Nutrients Review, 2016**) :

\* **Alcool primaire** : Se reconnaît par la présence d'un seul radical organique R, bien souvent le groupement alkyle sur l'atome de carbone portant le groupe caractéristique hydroxyle (OH), de formule R-CH<sub>2</sub>-OH

\* **Alcool secondaire** : Se reconnaît par la présence de deux radicaux organiques (R et R'') sur l'atome de carbone possédant le groupe caractéristique hydroxyle, de formule R-CHOH-R'

\* **Alcool tertiaires** : Se reconnaît par la présence de trois radicaux organiques R, R' et R'' sur l'atome de carbone possédant le groupe caractéristique hydroxyle, de formule R-C(OH)-R''.

## 1.8. Utilisation d'alcool

### \*Usage pharmaceutique

L'éthanol entre dans la préparation de plusieurs médicaments à l'échelle officinale ou l'échelle industrielle en tant que molécule active ou comme excipient dans la formulation des spécialités. L'éthanol en différentes concentrations est largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour la formulation des spécialités pharmaceutiques, presque dans toutes les formes galéniques, les injectables, les formes sèches et liquides orales, les formes liquides locales, etc. Il est aussi utilisé comme solvant ou comme conservateur antimicrobien et utilisé dans les préparations topiques, gels, pommades actives, crèmes et solutions dermiques (**Facy and Rosch, 1990**).

L'éthanol possède une activité désinfectante bactéricide majeure similaire à celle de la chlohexidine, très efficace contre les bactéries Gram+ et Gram- et faible contre les virus et les champignons. Il est appliqué sur la peau saine pour désinfection, contre indiquer chez les nourrissons de moins de 30 mois, en raison des risques d'intoxication alcoolique et à ne pas l'appliquer sur les muqueuses et les plaies (**Nutrients Review, 2016**).

### \*Boisson alcoolique

Les boissons alcoolisées sont consommées en grande partie pour leurs effets physiologiques et psychologiques, mais elles sont souvent consommées dans des contextes sociaux spécifiques et peuvent même faire partie de pratiques religieuses. Les boissons alcoolisées comprennent le vin, la bière sont fermentées à partir des sucres présents dans les fruits, les baies, les céréales, la bière est le membre le plus connu de la famille malt des boissons alcoolisées. La bière, le stout, le porter et la liqueur de malt, il est fabriquée à partir de malt, de maïs, de riz et de houblon, la teneur de alcool des bières varie d'environ 2% à environ 8% (**Botta and Viala, 2005**).

## 1.9. Pharmacocinétique d'éthanol

### 1.9.1. Voie d'entrée et absorption

La principale voie de pénétration de l'éthanol dans l'organisme est la voie orale, les voies respiratoire et cutanée sont quantitativement réglables en dehors de situation accidentelles et la voie parentéral concerne presque exclusivement la situation expérimentale (**Silvain and Derrode, 2006**). Après l'ingestion, l'éthanol absorbé à lieu pratiquement à 100% dans le tube digestif et à 20% dans l'estomac, 80% dans l'intestin grêle (**Richil et al, 2010**). L'éthanol atteint ensuite le foie par la voie porte puis la circulation générale. Après la prise d'alcool, le pic sérique est atteint en 45 à 60 min avec des extrêmes variant de 30 à 90 min. Tout ralentissement de la vidange gastrique, diminué et retarde le pic plasmatique (jusqu' à 4-6 heures), et se draine possible par voie cutanée et respiratoire (**Dexotes, 1992**).

### 1.9.2. Distribution

La distribution de l'éthanol dans les organes très vascularisés comme le cerveau, les poumons et le foie, et très rapide, la demi-vie de distribution de 7 à 8 minutes. Les concentrations dans ces différents organes sont très rapidement équilibrées avec les concentrations sanguines. L'éthanol est distribué dans l'eau libre sans liaison aux protéines plasmatiques, sa solubilité dans les graisse et les os est négligeable (**Duquet, 2008**). Le volume de distribution pour l'éthanol est établi en moyenne à 0.68 pour l'homme et à 0,55 pour la femme. Il existe une étroite corrélation entre le volume de distributions apparentes et la teneur en eau dans l'organisme chez les deux sexes (**Goullé and Guerbet, 2015**).

### 1.9.3. Métabolisme

Le métabolisme oxydatif de l'éthanol du moins ses étapes initiales à lieu principalement au niveau des hépatocytes, plus faiblement au niveau de l'estomac et de l'intestin un effet de premier passage au niveau de la muqueuse digestive pourrait ainsi intervenir il peut s'effectuer par diverses voies dont la plus importante est celle qui implique l'alcool déshydrogénase (ADH) (Vialia and Botta, 2005). Selon la **Figure 8**, l'alcool est métabolisé en acétaldéhyde par 3 voies oxydatives principales : la voie de l'alcool déshydrogénase (ADH) dans le cytosol, la voie du système microsomal de l'éthanol (MEOS) impliquant le cytochrome P450E1 dans le réticulum endoplasmique et enfin une voie mineure, celle de la catalase dans le peroxysome (Silvain and Derrode, 2006).

#### 1.9.3.1. Voie déshydrogénase (ADH)

L'ADH est une métalloenzyme dépendant du zinc pour son activité métabolique, se subdivisant en 5 classes de molécules dimériques . Le polymorphisme génétique de cette enzyme explique en partie les variations interindividuelles de réponse à l'alcool (Zakhari, 2006). En effet, le risque d'abus et d'alcoolisme est fortement diminué chez les individus possédant les gènes codant pour l'ADH de haut degré d'activité ( $\beta$ 2 ADH, codée par l'*ADH2\*2*) ou l'allèle négatif dominant de l'aldéhyde deshydrogénase ALDH2 (*ALDH2\*2*). Dans ces deux cas de figure, une augmentation du taux de formation de l'acétaldéhyde ou, respectivement, une diminution de sa clearance explique l'aversion ressentie pour les boissons alcoolisées (Masia *et al.*, 2018). L'ADH est une protéine dimérique constituée de deux sous unité, un poids moléculaire de 40KD chacun, au moins sept différents code de loci génétique pour l'ADH humain découlant de l'association de différents types de sous unités (Agarwal, 2001).

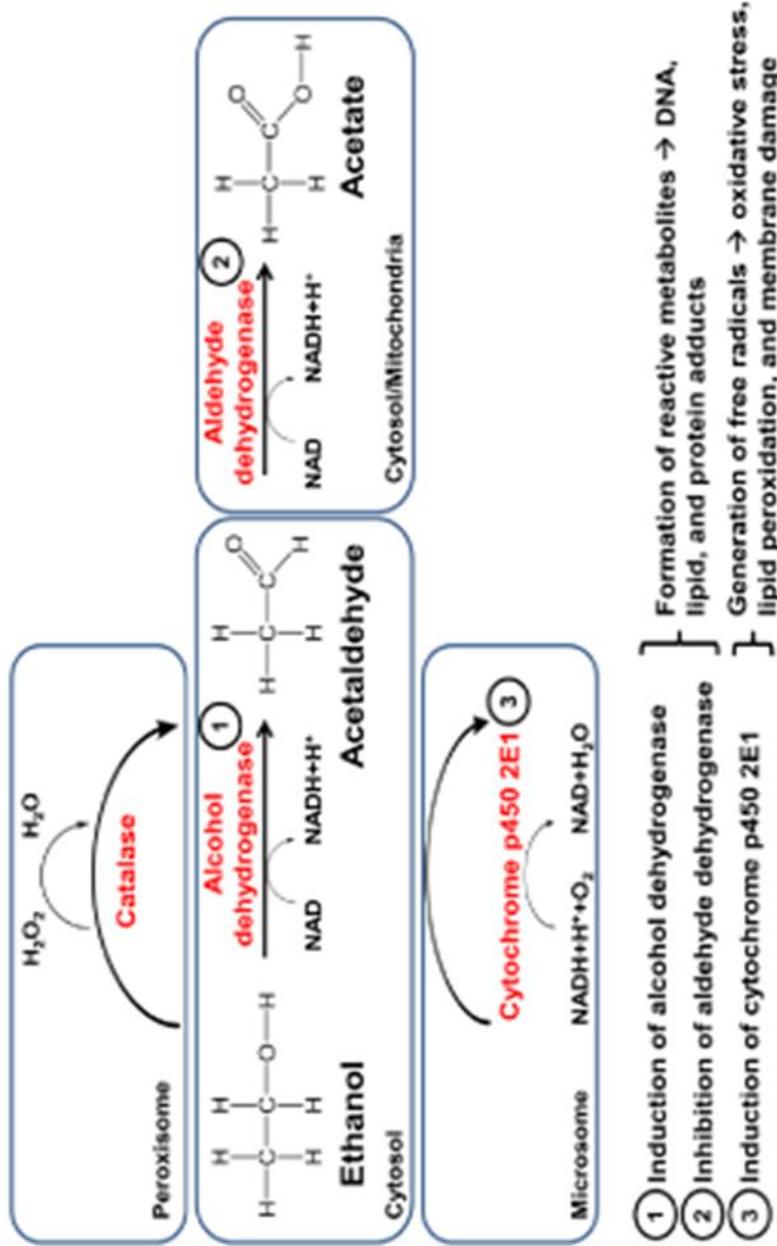


Figure 8 : métabolisme de l'alcool (Yalcin et al., 2016)

L'ADH est un enzyme non spécifique, qui peut métaboliser d'autres alcools comme le méthanol ou l'éthylène glycol (**Viala and Botta, 2005**). La voie déshydrogénase est celle qui est la plus utilisée, elle oxyde environ 75% de l'éthanol absorbé, avec l'aide de l'ADH qui a un dimère de deux chaînes identiques contenant chacun 374 acides aminés associés à un ion zinc, ainsi qu'avec le cofacteur  $\text{NAD}^+$  s'effectue la réaction d'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde (**Louvet and Mathurin, 2015**). L'ADH catalyse l'oxydation d'un alcool en aldéhyde en transportant les hydrogènes sur le coenzyme  $\text{NAD}^+$ . L'enzyme est spécifique des alcools primaires de préférence et parmi ceux-ci montre une spécificité particulière pour l'alcool éthylique (**Stornetta et al., 2018**).

### 1.9.3.2. Voie de Microsomal éthanol oxidizing system (MEOS)

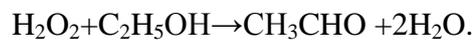
C'est une voie secondaire du métabolisme de l'alcool dans l'hépatocyte, qui a été appelée le système d'alcool microsomal oxydant (MEOS) et qui se déroule dans le réticulum endoplasmique lisse de la cellule plus précisément par le cytochrome 2E1. Cette enzyme appartient à la superfamille de cytochrome P450 qui utilise le NADPH et l'oxygène comme cofacteurs. La répartition du cytochrome 2E1 dans les hépatocytes n'est pas homogène (**Doody et al., 2017**). Le cytochrome 2E1 est le plus fortement exprimé au niveau du foie, son expression est restreinte au niveau de la région hépatique centro lobulaire. C'est aussi une voie inductible et dont son activité sera augmentée après une exposition répétée à l'alcool (**Silvain and Derrode, 2006**).

Le cytochrome 2E1 est le responsable de 10% de l'oxydation de l'alcool à des concentrations élevées dans le sang. L'enzyme responsable de cette voie est la forme phosphorylée de NAD et l'oxygène intervenant directement dans ce processus d'oxydation (**Crabb and Liangpunsakul, 2007**). Cette voie métabolique, accessoire dans des conditions habituelles, prendrait donc plus d'importance en présence d'une consommation chronique importante ou de taux élevés d'éthanol. De plus, l'induction de l'activité de l'enzyme CYP2E1 s'étend au métabolisme de nombreux médicaments, dont elle augmente ainsi la clairance. Ceci explique la vulnérabilité accrue des gros consommateurs d'alcool à certains solvants industriels,

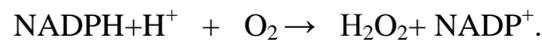
anesthésiants, analgésiques courants (tel que le paracétamol), drogues (cocaïne), ou à certaines vitamines (Yalcin *et al.*, 2016).

### 1.9.3.3. Voie de la catalase

La voie de la catalase ou xanthine-catalase est la plus nocive, elle n'entre en jeu que lorsque les voies ADH et MEOS sont saturées (Crebb and Liangpunsakul, 2007). La catalase est une hémoprotéine localisée dans les peroxisomes. Cette voie, qui dépend de la présence de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, n'assurerait que 2% environ de l'élimination de l'éthanol (Goullé and Guerbet, 2015). Elle catalyse la réaction suivant :



La réaction est limitée par le niveau d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> plutôt que par la quantité de catalase. Le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de cette réaction est généré par l'enzyme flavoprotéines oxydase (Silvain and Chagneau Derrode, 2006). La réaction catalysée par la flavoprotéine oxydase est la suivante :



### 1.9.3.4. Oxydation de l'acétaldéhyde en acétates

L'oxydation de l'alcool par l'une des trois voies métaboliques entraîne la production d'acétaldéhyde, ce dernier au niveau mitochondrial subit un nouveau processus d'oxydation qui le transforme en acétate. L'enzyme responsable de ce processus est l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH). Une enzyme qui nécessite également la participation du NAD en tant que cofacteur (Doody *et al.*, 2017). ALDH reste active malgré l'augmentation du rapport NADH/NAD<sup>+</sup> qui a lieu au cours du métabolisme de l'éthanol. La réaction est thermodynamiquement irréversible dans les conditions physiologiques, une fois formée l'acétate va subir une dernière réaction qui produit de l'acétyl-CoA (Cederbaum, 2001).

#### 1.9.3.5. Oxydation d'acétate en acétyl-CoA

L'acétate obtenu dans l'hépatocyte est un groupe acétyl bio transformé-CoA par l'action de l'enzyme acétyl CoA synthétase, localisé dans les mitochondries. Une fois formé, l'acétyl CoA pourra être utilisé pour la synthèse des lipides, entrer dans le cycle de Krebs et produire de l'énergie, du CO<sub>2</sub> et de l'eau (**Gaitantz et al., 2018**).

#### 1.9.4. Elimination

L'alcool est essentiellement éliminé par voie hépatique après avoir été métabolisé et une faible proportion de l'éthanol est éliminée par voie extra hépatique (**Silvain and Derrode, 2006**). De l'ordre de 10 à 15 % en l'état par différentes voies et il est retrouvé dans les urines, la sueur, la salive, le lait, les larmes et l'air expiré. La présence d'éthanol dans l'air expiré constitue un moyen analytique indirect d'appréciation de l'imprégnation alcoolique d'un sujet, en effet le rapport moyen de concentration dans l'air expiré et dans le sang à l'état d'équilibre est voisin de 1/2100 (**Goullé and Guerbet, 2015**).

***Chapitre 3 :***  
***Physiopathologie de l'hépatotoxicité alcoolique***

## 1. Mécanismes de l'hépatotoxicité par l'alcool

### 1.1. Alcool et stress oxydant

Les ROS se forment naturellement au cours de nombreux processus métaboliques, les cellules ont développé plusieurs mécanismes de protection pour empêcher la formation de ROS ou pour détoxifier les ROS. Ces mécanismes utilisent des molécules appelées antioxydants. Les entités radicalaires responsables initiateurs du stress oxydatif et nitrosatifs sont connus par les espèces réactives d'oxygène (ROS) et de nitrogène (RNS) respectivement (Nohl *et al.* 2013). La Figure 8 rassemble les différentes voies réactionnelles responsables de la formation de ROS et RNS dans un système biologique.

#### ✓ Les espèces réactives de l'oxygène (ROS)

Les ROS ce sont des molécules ne possédant pas d'électron non apparié mais au fort pouvoir oxydant car elles peuvent donner naissance à des radicaux libres. Leur présence dans les matériaux biologiques a été relevée il y a cinquante ans (Berr *et al.*, 2001). Dans des conditions physiologiques, c'est-à-dire lorsque leur production est aiguë et transitoire, les ROS jouent le rôle de seconds messagers et participent activement à la signalisation cellulaire. Les différentes sources cellulaires de radicaux libres dérivés de l'oxygène (ROS) et du nitrogène (RNS) sont représentées par la Figure 9. C'est quand ils sont produits de manière incontrôlée ou chronique, ou lorsque les défenses anti-oxydantes ne sont pas suffisamment puissantes qu'ils sont à l'origine de stress oxydant (Sahnoun *et al.*, 1997). L'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ) est un radical chargé négativement provenant de la réduction monovalente de l'oxygène moléculaire qui capte un électron. La dismutation de cet  $O_2^{\cdot-}$  entraîne la formation d'oxygène fondamental et de peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). L' $H_2O_2$  n'est pas un radical libre au sens propre mais il est extrêmement réactif et possède un fort pouvoir oxydant (Nohl *et al.*, 2003).

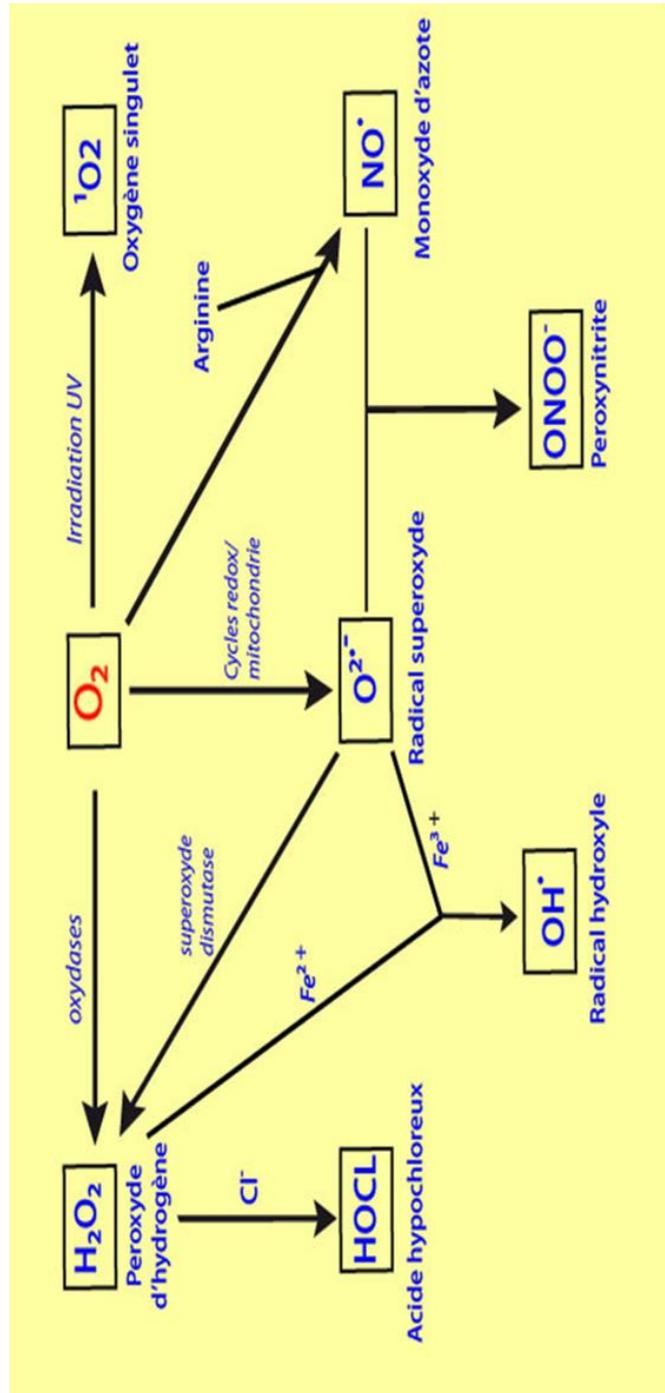


Figure 9: Origine des différents radicaux libres d'oxygène et de nitrogène impliqués en biologie (Sahnoun *et al.*, 1998).

De plus, sa capacité à traverser les membranes biologiques fait qu'il peut se retrouver à une grande distance de son lieu de production. Selon la réaction de Fenton, l' $\text{H}_2\text{O}_2$  se décompose, en présence d'ions ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ), en un ion  $\text{OH}^-$  et un radical hydroxyle ( $\text{OH}^\bullet$ ) [ $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{OH}^\bullet + \text{OH}^- + \text{Fe}^{3+}$ ](Favier.,2003 ;Ježek *et al.*, 2018).

Cette réaction s'interrompt rapidement par épuisement du fer ferreux, excepté en présence d'anion superoxyde ( $\text{O}_2^{\circ-}$ ) qui régénère  $\text{Fe}^{3+}$  en  $\text{Fe}^{2+}$  selon la réaction d'Haber-Weiss [ $\text{O}_2^{\circ-} + \text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{O}_2 + \text{Fe}^{2+}$ ]. Ainsi, la présence simultanée de peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), d'anion superoxyde ( $\text{O}_2^{\circ-}$ ) et de fer permet la production de radical hydroxyle (Sahnoun *et al.*, 1997). La diffusion limitée de ce radical lui permet de réagir avec de nombreuses espèces moléculaires se trouvant à proximité (protéines, lipides, ADN...) entraînant ainsi de multiples dommages cellulaires. L' $\text{OH}^\bullet$  apparaît comme l'espèce radicalaire ayant un rôle majeur dans la cytotoxicité des ROS (Halliwell, 2006).

#### ✓ Les espèces réactives de nitrogène (RNS)

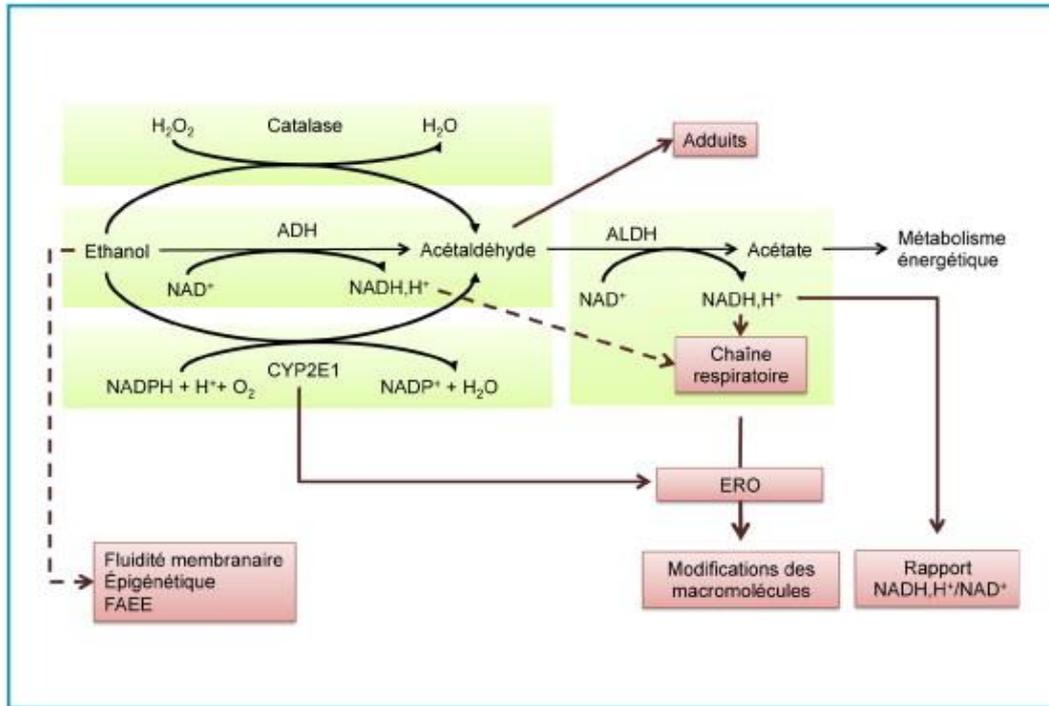
Ils sont synthétisés à partir du monoxyde de d'azote (NO) et de l'anion superoxyde (principal élément donnant naissance aux espèces réactives d'oxygène ou ROS) donnant lieu au peroxyde nitrite ( $\text{NOO}^\bullet$ ), substrat hautement réactif (Liang and Salutory, 2018). La voie principale de synthèse du peroxyde nitrite est la voie de l'oxyde nitrique synthase 2 induite par les cytokines au niveau des macrophages (Sahnoun *et al.*, 1998). Le peroxyde nitrite est un oxydant biologique puissant formé par la réaction de deux radicaux libres, le  $\text{O}_2^{\circ-}$  et le NO. Il inflige des dommages sévères à la plupart des biomolécules – protéines, lipides et acides nucléiques par des processus d'oxydation directe ou par la génération secondaire de radicaux libres très réactifs (Ježek *et al.*, 2018). Lorsque ces dommages atteignent un seuil critique, ils entraînent la mort cellulaire par nécrose ou apoptose. Le glutathion est l'antioxydant le plus actif au peroxyde nitrite et aux autres types de RNS d'où l'importance d'avoir un cycle de glutathion bien fonctionnel (Berr *et al.*, 2001).

L'exposition aiguë ou chronique à l'alcool, la production de ROS augmentée et ou l'activité des antioxydants réduit, l'état résultant qui est caractérisé par une perturbation de l'équilibre entre la production de ROS d'une part et l'élimination des ROS et la réparation des molécules complexes endommagées comme les protéines ou l'ADN est appelé stress oxydatif (Wu and Cederbum, 2018). La production des ROS et le stress oxydatif dans les cellules hépatiques jouent un rôle central dans le développement de l'hépatite alcoolique. Le stress

oxydatif fournit un mécanisme par lequel la consommation d'alcool peut être liée à hépatique, inflammation et fibrose, l'éthanol induit le stress oxydatif est important pour stimuler le système immunitaire réactions vis-à-vis des antigènes hépatiques et auto-antigènes (**Das and Vasudevan, 2007**). L'éthanol est responsable d'un important stress oxydant lié à la production de radicaux libres dérivés de l'alcool (radicaux éthoxyle et a ou b-hydroxyéthyle) et, surtout, à une augmentation de la formation des diverses ROS, incluant l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle. Dans l'hépatocyte, cette production accrue de radicaux libres et des ROS a lieu au niveau des mitochondries, du réticulum endoplasmique et du cytosol (**Fromenty et al, 2000**).

- **Au niveau microsomal**, le système microsomal (MEOS) d'oxydation de l'éthanol une des trois voies du métabolisme de l'éthanol en acétaldéhyde est situé dans le réticulum endoplasmique, lors de l'intoxication chronique par l'éthanol, l'activité de la NADH réductase est augmentée et le cytochrome P450E1 induit au cours de métabolisme de l'éthanol par le MEOS. Le mécanisme de production varie selon les autres, pour les uns, la NADPH cytochrome P450 réductase est essentielle à la réduction de fer III en fer II pour déclencher ainsi une réaction de fenton (**Sergent et al, 2001**).

-**Au niveau cytosolique**, la xanthine oxydase oxyde l'acétaldéhyde et peut générer l'anion super oxyde, surtout le métabolisme de l'alcool transforme le NAD<sup>+</sup> en NADH, l'élévation du rapport NADH/NAD<sup>+</sup> entraîne un relargage de fer par la ferritine avec réduction du fer ferrique en fer ferreux la quel catalyse alors transformation du peroxyde d'hydrogène en radical hydroxyle (**Stirpe et al., 2002**). Au niveau des trois compartiments cellulaires est représenté dans la **Figure 10**.



**Figure 10** : Les compartiments cellulaires impliqués dans la formation de l'acétaldéhyde et ROS durant l'alcoolisme (Attignonet *et al.*, 2015).

#### -Au niveau du compartiment mitochondrial

Bien que la base moléculaire responsable d'alcool dépend dysfonction mitochondriale reste à identifier un changement fonctionnel clé de la mitochondrie sous conditions de la stéatose hépatique est son incapacité à maintenir fonction normale de la chaîne respiratoire est suffisante au niveau d'ATP (Sid *et al.*, 2013). Les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans les maladies hépatiques sont extrêmement variés et encore en grande partie inconnus. Des travaux récents montrent que les mitochondries jouent un rôle primordial dans le fonctionnement des hépatocytes et que des altérations mitochondriales sont impliquées dans diverses maladies hépatiques acquises ou constitutionnelles. Les mitochondries ont un rôle fondamental dans la production énergétique en permettant l'oxydation des acides gras et la formation d'ATP par deux systèmes principaux : la  $\beta$ -oxydation et la phosphorylation oxydative (Larrey, 2001).

## **2. Alcool et Mitochondrie.**

### **2.1. Structure de la mitochondrie**

Les mitochondries ont une structure en forme de bâtonnet ou de sphère de 0,5 à 1 µm de diamètre. Leur nombre est variable selon l'activité métabolique. Elles dériveraient de l'endosymbiose d'une bactérie de la classe des α-proteobactéries dans une cellule précurseur. Ces organites intracytoplasmiques sont limités par deux membranes de propriétés très différentes et dont l'origine n'est pas élucidée (**Lacombe, 2016**). La membrane externe est pauvre en protéines et contient une protéine transmembranaire, la porine, qui permet le passage des ions et des métabolites hydrosolubles de masse molaire < 10.000 Da. À l'inverse, la membrane interne est très riche en protéines mais elle est quasiment imperméable aux ions et aux métabolites hydrosolubles. Ces substances ne peuvent traverser la membrane qu'à l'aide de protéines membranaires de transport (qu'on appelle "navette") : l'ATP, l'ADP et le Pi sont transportés par ce type de protéines. L'espace entre ces deux membranes s'appelle l'espace intermembranaire. La zone interne de la mitochondrie (bordée par la membrane interne) s'appelle la matrice. Elle contient les enzymes du cycle de Krebs et la plupart de celles qui catalysent l'oxydation des acides gras (**Marieb, 2008**).

La chaîne respiratoire est localisée dans la membrane interne des mitochondries. Le nombre des crêtes accroît la surface de cette membrane et ainsi chaque mitochondrie contient des milliers d'exemplaires de la chaîne de transport d'électrons. Les crêtes pénètrent dans la matrice. Certaines protéines mitochondriales sont synthétisées par la mitochondrie, mais la plupart d'entre elles sont codées par le génome nucléaire et importées dans la mitochondrie. Ce sont des organites semi-autonomes qui possèdent leur propre génome (ADN, gènes), des ribosomes 70S, des ARN, et une trentaine de protéines y sont synthétisées directement. Elles sont particulièrement impliquées dans le métabolisme oxydatif puisqu'elles contiennent la chaîne respiratoire mais également dans le métabolisme glycolytique puisque que le pyruvate issu de la glycolyse est oxydé dans la mitochondrie. **Figure 11.**

:

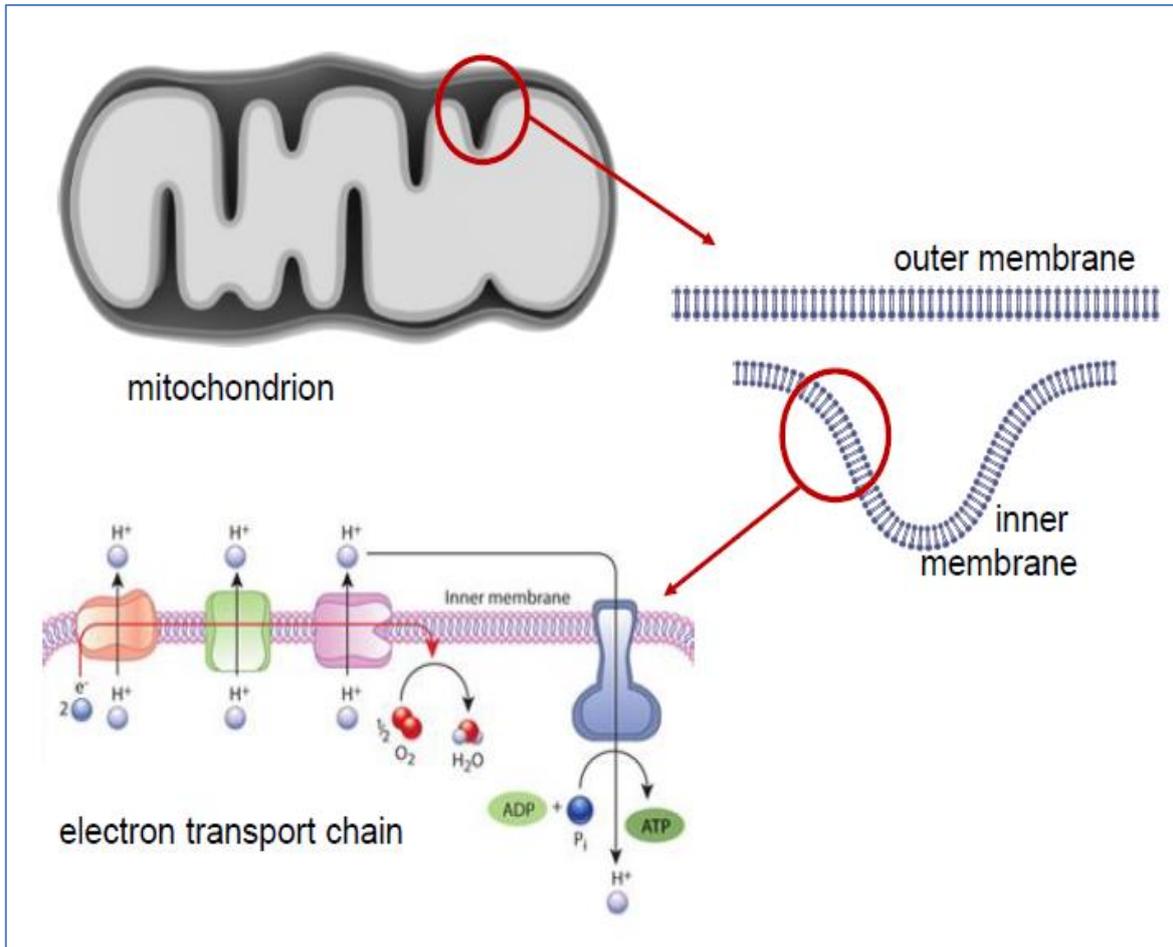


Figure 11 .Représentation de la structure mitochondriale (Xionget al.,2014)

## **2.2. Métabolisme respiratoire**

Les organismes aérobiques synthétisent l'ATP principalement par deux voies, la glycolyse dans le cytosol et la phosphorylation oxydative sur la membrane interne de la mitochondrie chez les eucaryotes. La phosphorylation oxydative représente la source majeure d'énergie puisqu'elle fournit dix-sept fois plus d'ATP que la glycolyse pour une même quantité de glucose dégradée (Scoazec, 2003). La synthèse d'ATP par la mitochondrie est donc principalement couplée à la consommation d'oxygène et représente 80% de la consommation d'oxygène au niveau de la mitochondrie. De plus, 90% de la consommation d'oxygène de repos (métabolisme de base) chez les mammifères, est d'origine mitochondriale. Il apparaît donc que la respiration et la synthèse d'ATP au niveau de la mitochondrie sont deux éléments au centre du métabolisme énergétique. La production d'ATP par la chaîne respiratoire nécessite l'expression coordonnée de deux génomes de la cellule (Favelier *et al.*, 2015). La chaîne respiratoire compte cinq complexes enzymatiques constitués de nombreuses sous-unités protéiques, la plupart enchâssées dans la membrane interne mitochondriale (Xionget *al.*, 2014). Les cinq complexes sont :

le complexe I : NADH - ubiquinone oxydoreductase ,

le complexe II : succinate - ubiquinone oxydoreductase,

le complexe III : ubiquinol cytochrome c oxydoreductase ,

le complexe IV : cytochrome c oxydase ,

le complexe V : ATP synthase.

### 2.3. Alcool et formation des ROS mitochondrial

La formation des ROS en tant que sous-produits de la phosphorylation oxydative mitochondriale, les électrons circulent à travers complexe de transport d'électrons I, III et IV est couplée à la translocation de protons afin de générer la force motrice de protons, ce qui peut conduire la synthèse d'ATP ou d'être dissipée par l'amélioration de la membrane interne fuite de protons par découplage (Manzo-Avalos and Saavedra-Molina, 2010). Le débordement d'électrons se produit avec une réduction de 1 électron d'O<sub>2</sub> au niveau de complexe I ou de complexe III, entraînant la formation de superoxyde O<sub>2</sub><sup>•</sup> qui est converti en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> par le superoxyde dismutase (SOD) ou réagit avec NO<sup>•</sup> pour former le peroxyde nitrite NOO<sup>•</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est une source potentielle de radicaux hydroxyles hautement réactifs et sa dégradation nécessite de la glutathion peroxydase (GPX) (Hoek *et al*, 2002).

La mitochondrie est l'une des principales cibles de la toxicité hépatique par l'éthanol. L'alcool a des effets inhibiteurs et des effets toxiques sur la fonction mitochondriale. Les effets inhibiteurs sont dus au métabolisme de l'alcool en acétaldéhyde puis en acétate. Ces deux oxydations s'accompagnent d'une réduction du NAD<sup>+</sup> en NADH. La diminution du rapport NAD<sup>+</sup>/NADH est responsable de l'inhibition des métabolismes mitochondriaux dépendants du NAD<sup>+</sup> (Figure 12). La β-oxydation, le cycle de Krebs et l'oxydation de l'acide α-cétoisocaproïque (par une déshydrogénase) utilisent du NAD<sup>+</sup>, et sont rapidement et transitoirement inhibés lors du métabolisme de l'alcool. Les effets toxiques sur la fonction mitochondriale sont dus aux ROS, comme indiqué plus haut. Les conséquences fonctionnelles de ces effets toxiques diffèrent, cependant, en cas d'alcoolisation aiguë ou chronique. Le métabolisme (c'est-à-dire l'oxydation) de l'alcool produit du NADH, qui agit comme donneur d'électrons pour la chaîne de transport d'électrons (molécules désignées par des chiffres romains). Les électrons (e<sup>-</sup>) qui "s'échappent" de la chaîne de transport des électrons se combinent avec l'oxygène pour produire des radicaux superoxydes (O<sub>2</sub><sup>•</sup>). Par une série de réactions, les radicaux superoxydes génèrent des radicaux hydroxyle (Duke *et al.*, 2016) selon la Figure 13.

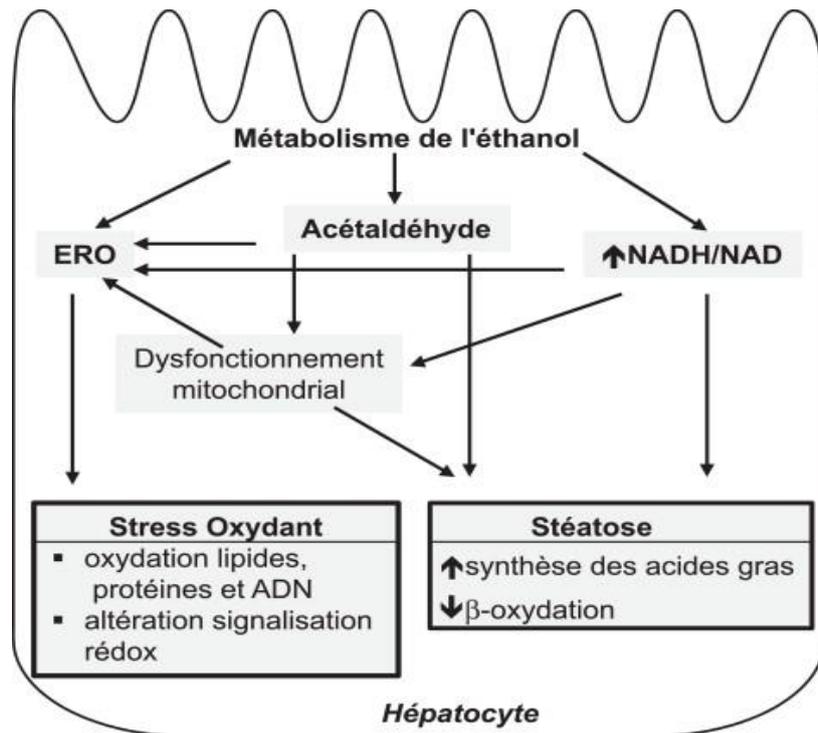


Figure 12 : Facteurs affectants la mitochondrie suite au métabolisme de l'alcool (Bedossa, 1999).

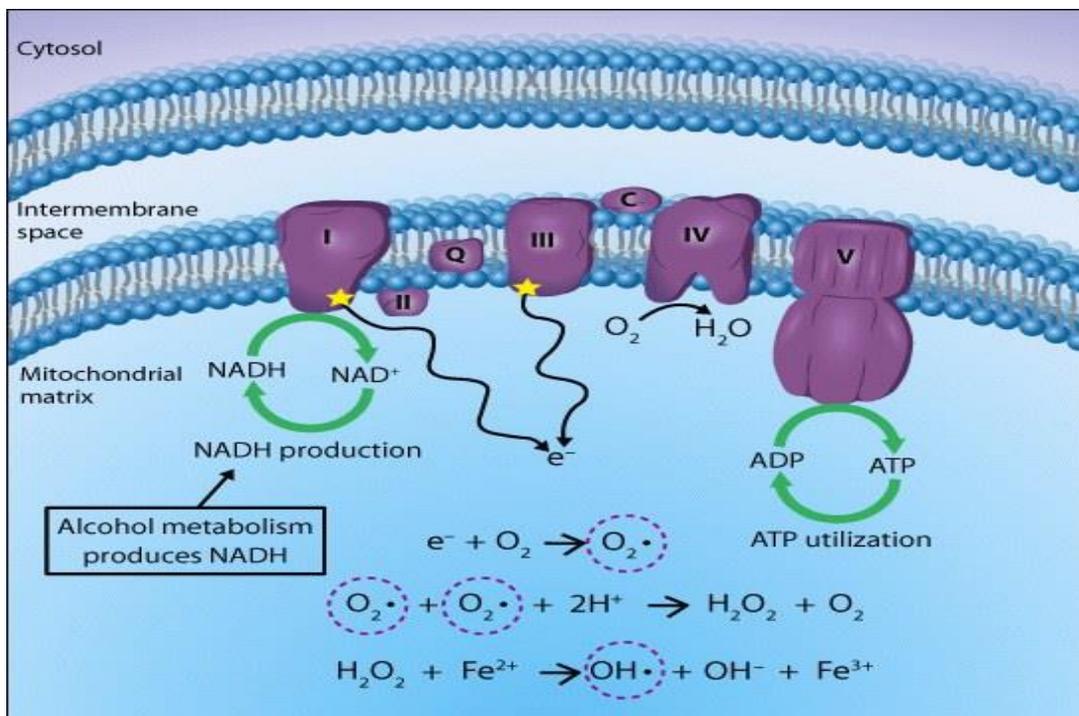


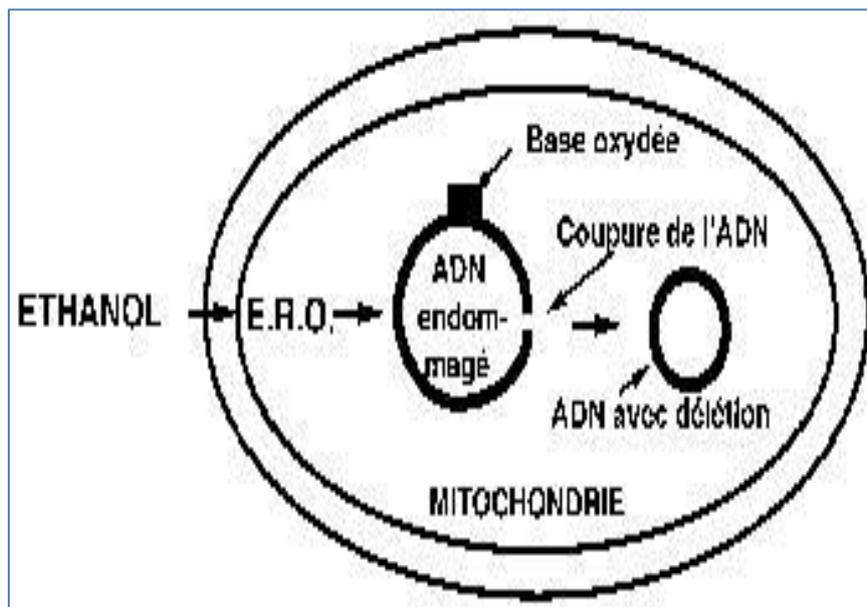
Figure 13 : réactions oxydatives et formation de radicaux libres dans la mitochondrie au cours de la prise de l'alcool (Duke, 2016).

#### **2.4. Alcool et altérations de l'ADN mitochondrial**

L'ADN il s'agit d'une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux de l'oxygène, on a cinq classes principales de dommages oxydatifs médiées par HO° parmi celles (les bases oxydées, les sites abasique, des adduites intra-caténares, des cassures de brin d'ADN(Lapierre and Alvarez., 2007). L'attaque radicalaire peut être entraînée l'oxydation des bases engendrant un grand nombre de bases modifiées de l'ADN, mais le stress oxydants peut aussi attaque la liaison entre la base et le désoxyribose créant un site abasique, ou attaque le sucre lui-même créant une coupure de chaîne simple brin. Des dommages indirects peuvent résulter de l'attaque des lipides dont la peroxydation génère des aldéhydes mutagènes formants des adduites sur les bases de l'ADN de type MDA-guanine dérivés (Favier, 2003).

Il a été démontré que les atteintes hépatiques était fréquemment associée à des altérations de l'ADN mitochondrial qui est attribuée à un vieillissement prématuré secondaire à un stress oxydatif (Maher, 1997). L'alcool peut induire le vieillissement prématuré de l'ADN mitochondrial chez l'alcoolique. L'éthanol est probablement le « médicament » anxiolytique le plus utilisé. Bien que l'abus d'alcool entraîne le plus souvent une stéatose macrovacuolaire, chez quelques sujets au contraire, une stéatose microvésiculaire est observée. Dans des formes exceptionnelles, une maladie sévère, ressemblant à un syndrome de Reye, peut même survenir. Diverses délétions de l'ADN mitochondrial (souvent multiples chez un même sujet) étaient observées chez 85 % des malades alcooliques atteints de stéatose microvésiculaire, alors que seulement 3 % des sujets non alcooliques de même âge avaient une délétion de l'ADN mitochondrial. Ces délétions étaient plus rares chez les sujets alcooliques sans stéatose microvésiculaire, tandis que les cas de stéatose microvésiculaire dus à d'autres causes, non alcooliques, ne s'accompagnaient pas de délétion de l'ADN mitochondrial. La présence de délétions de l'ADN mitochondrial chez certains sujets alcooliques pourrait être le témoin de lésions oxydatives sévères des constituants mitochondriaux. La formation accrue d'espèces réactives de l'oxygène entraîne des lésions oxydatives de l'ADN mitochondrial : formation de 8-hydroxy-désoxyguanosine et coupures de l'ADN (Belon , 2016). Ces dernières peuvent entraîner des délétions précoces et multiples de l'ADN mitochondrial (Figure14).

Ces altérations mitochondriales sévères pourraient alors entraîner une stéatose microvésiculaire, expliquant l'association habituelle de délétions de l'ADN mitochondrial avec cette lésion particulière chez l'alcoolique. La consommation d'alcool augmente la formation mitochondriale d'espèces réactives de l'oxygène, et endommage l'ADN mitochondrial. L'alcoolisme pourrait ainsi accélérer le vieillissement oxydatif de l'ADN mitochondrial, expliquant ainsi la survenue précoce de multiples délétions de l'ADN mitochondrial chez certains alcooliques (Nordmann *et al.*, 1998).



**Figure 14 :** Vieillissement oxydatif accéléré de l'ADN mitochondrial chez l'alcoolique (Nordmann *et al.*, 1998)

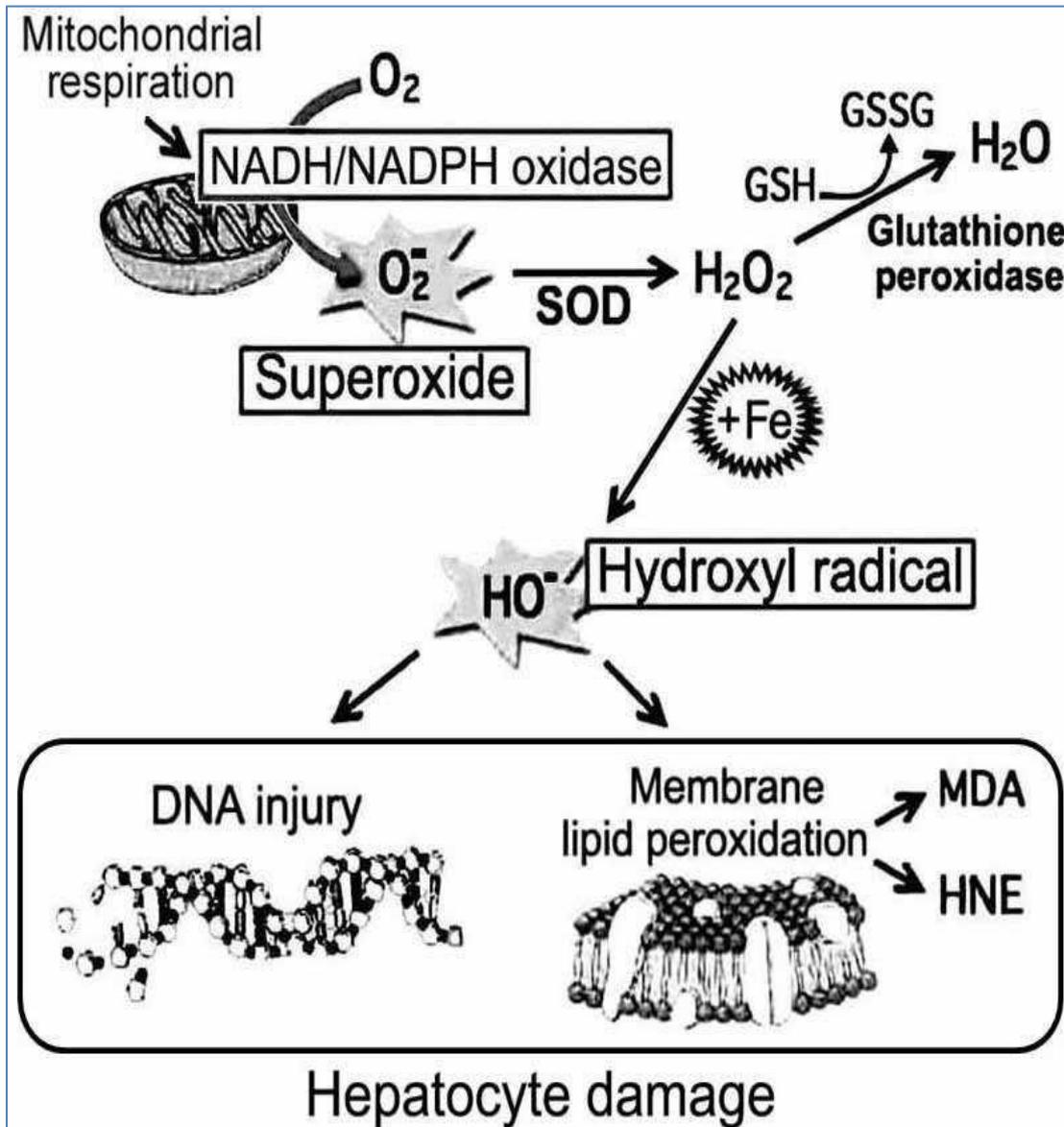
## 2.5. Alcool et peroxydation lipidique

La peroxydation lipidique est un phénomène également très important, les membranes des cellules sont particulièrement riches en acides gras polyinsaturés (30 à 50 %) présents dans les phospholipides, les sphingolipides, les cardiolipines. La lipiperoxydation des membranes va altérer leur fonctionnalité par modification de leur perméabilité, de leur fluidité et perte d'activité d'enzymes et de récepteur (Cillard and Cillard, 2006). Les acides gras polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons, pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxyde cette réaction appelée cette réaction appelée la

peroxydation lipidique. La formation de réaction en chaîne se fait par le radical peroxyde, se transforme en peroxyde au contact d'un autre acide gras qui forme un nouveau radical diène conjuguée (**Sahnoun, 1997**). Les hydro peroxydes peuvent subir plusieurs mode d'évolution être réduits et neutralisés par la glutathion peroxydases ou continuer à s'oxyde et à se fragmente en aldéhydes acides et en alcanes de par leur volatilité, le radical peroxyde après évolution en un peroxyde cyclique et coupure de la molécule peut libérer différentes aldéhydes toxiques dont la malondialdéhyde ou l'hydroxynonanal. Cette attaque des lipides peut concerner les lipoprotéines circulantes ou les phospholipides des membranaires (**Favier, 2003**).

La stéatose hépatique, aiguë ou chronique, entraîne une peroxydation lipidique accrue. Une peroxydation chronique pourrait expliquer les diverses lésions de la stéatohépatite. La peroxydation peut causer la mort cellulaire (d'où la nécrose), et entraîne le relargage du malondialdéhyde et du 4-hydroxynonanal. Ces produits de peroxydation lipidique stimulent également la production de collagène par les cellules de Ito (**Mathurin et al., 2011**). Finalement, le malondialdéhyde et le 4-hydroxynonanal sont des agents alcoylants bifonctionnels, qui réalisent des lésions en pont entre les protéines. Ceci pourrait, peut-être, contribuer à la formation des corps de Mallory qui contiennent des cytokératines polymérisées entre elles par des liaisons en pont (**Shimizu et al., 2012**).

Le stress oxydatif induit par l'éthanol résulte de l'affaiblissement combiné de la défense antioxydante et de la production de ROS par la chaîne mitochondriale de transport d'électrons, le CYP2E1 induit par l'éthanol et les phagocytes activés tels que les macrophages et les cellules Kupffer. Indirectement, l'ingestion chronique d'éthanol peut augmenter le stress oxydatif en diminuant les défenses antioxydantes telles que la réduction de la glutathion peroxydase et l'homéostasie du glutathion (**Cillard and Cillard, 2006**) selon la **Figure 15**.



**Figure 15:** Conséquences oxydative de radicaux libres formé dans la mitochondrie au cours de l'alcoolisme(Shimizu *et al.*,2012)

## **2.6. Alcool et apoptose**

L'apoptose ou mort cellulaire programmée existe dans le foie comme dans les autres organes. À l'état normal, il ne s'agit pas d'un processus fréquent de destruction des cellules hépatiques. Néanmoins, rien ne distingue, tant sous l'angle morphologique que biochimique, l'apoptose des cellules hépatiques de celle survenant dans les autres cellules (**Shimizu *et al.*, 2012**). Parmi les voies d'induction de l'apoptose hépatique prédomine la voie du récepteur Fas qui est souvent mobilisée et dont le signal intracellulaire est amplifié par les mitochondries (**Cabon *et al.*, 2013**). À l'opposé, c'est une altération du récepteur Fas qui pourrait être une des causes de la résistance à l'apoptose des cellules cancéreuses hépatiques. C'est la raison pour laquelle beaucoup d'efforts sont actuellement faits pour tenter expérimentalement d'inhiber la voie de Fas, soit au niveau de ses acides ribonucléiques messagers, soit au niveau des caspases, des enzymes protéolytiques, que son induction mobilise (**Feldmann *et al.*, 2005**).

Le mécanisme moléculaire de l'apoptose des hépatocytes à médiation alcoolique sont complexes. L'alcool est métabolisé dans le foie et peut être transformé en acétaldéhyde. En tant que substance toxique, l'acétaldéhyde induit l'apoptose hépatocytaire. La dégradation de l'alcool par le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) génère également des molécules hautement réactives connues sous le nom d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), en particulier après une consommation chronique d'alcool (**Correia, 2015**). Les ROS peuvent être éliminés par des antioxydants tels que le glutathion (GSH). Lorsque les antioxydants cellulaires sont épuisés et que l'accumulation de ROS atteint un seuil critique, des dommages mitochondriaux se produisent. Ce processus conduit à la libération du cytochrome c de la mitochondrie, qui active alors les caspases voie apoptotique (**Wang, 2014**) selon la **Figure 16**.

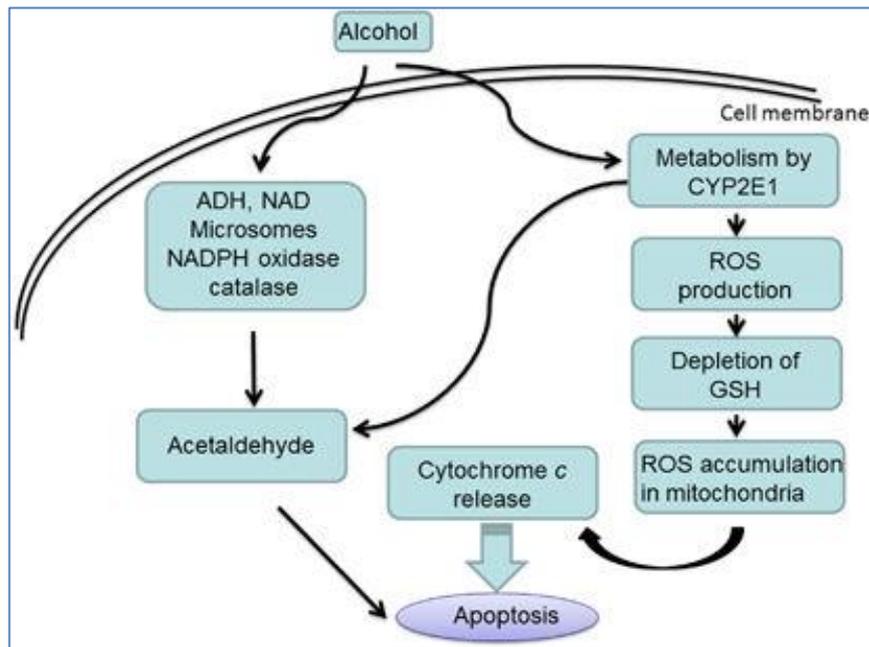


Figure 16 : Voies menant à l'apoptose hépatique pendant l'alcoolisme (Wang, 2014)

## 2.7. Alcool et inflammation

Les cellules de Kupffer sont stimulées par un traitement chronique à l'éthanol pour produire des radicaux libre et des cytokines (Dey and Cederbaum, 2006). Les cellules de l'inflammation sont souvent présentes dans le sang et le foie des patients atteints d'hépatite alcoolique. Bien que plusieurs cytokines sont présentes chez les patients atteints des lésions hépatiques liées à l'alcool, interleukine 8 et TNF alpha. Ces médiateurs peuvent contribuer à la lésion en favorisant l'adhérence et l'activation des leucocytes, les cellules de Kupffer peuvent aussi être source importante de lésions car ils produisent des cytokines inflammatoire et fibrinogènes après avoir été activée par l'alcool. L'ingestion chronique d'alcool augmente finalement le taux des toxines dans le sang portale, cela exagère la libération de cytokines et des radicaux d'oxygènes (Baltimore and Maryland, 2013).

### **3. Conséquences pathologiques de l'alcoolisme**

Les maladies alcooliques du foie est la première cause de la mortalité hépatique en Europe il s'agit d'un spectre pathologique large qui s'étend des lésions modérées réversibles avec le sevrage à la cirrhose décompensée avec l'hépatite alcoolique (**Louvet et al, 2017**). Bien que les mécanismes liés à l'hépatotoxicité de l'alcool soient encore incomplètement connus, on évoque d'une part, des mécanismes directement liés au métabolisme de l'éthanol et d'autre part, le rôle d'une réaction immune déclenchée par la présence des toxines. L'hépatotoxicité de l'alcool se manifeste par un stress oxydatif dans le foie, essentiellement par le biais de métabolites réactifs produits par le cytochrome P450E1 et par l'inhibition de la phosphorylation oxydative mitochondriale, mais également à cause de la production d'acétaldéhyde (**Mathurin et al., 2011**)

De plus, chez l'alcoolique l'apparition de multiples délétions dans l'ADN mitochondrial évoque un phénomène de vieillissement précoce. Ce stress oxydatif entraîne une peroxydation des lipides membranaires, une déplétion des stocks naturels d'antioxydant comme le glutathion, une nécrose hépatocytaire et favoriserait la fibrogène. Par ailleurs, la production d'acétaldéhyde semble altérer la fonction biologique de plusieurs protéines et les rendre immunogènes(**Xu et al., 2014**). La maladie alcoolique du foie est la première cause d'hépatopathie chronique et est responsable d'une morbi-mortalité élevée. Les atteintes hépatiques consécutives à la consommation chronique d'alcool regroupent un large éventail de lésions incluant la stéatose, l'hépatite alcoolique, la fibrose et son stade ultime la cirrhose, et le carcinome hépatocellulaire(**Teixeira-Clerc,2015**). L'évolution de la pathologie alcoolique du foie est représentée dans la **Figure 17**.

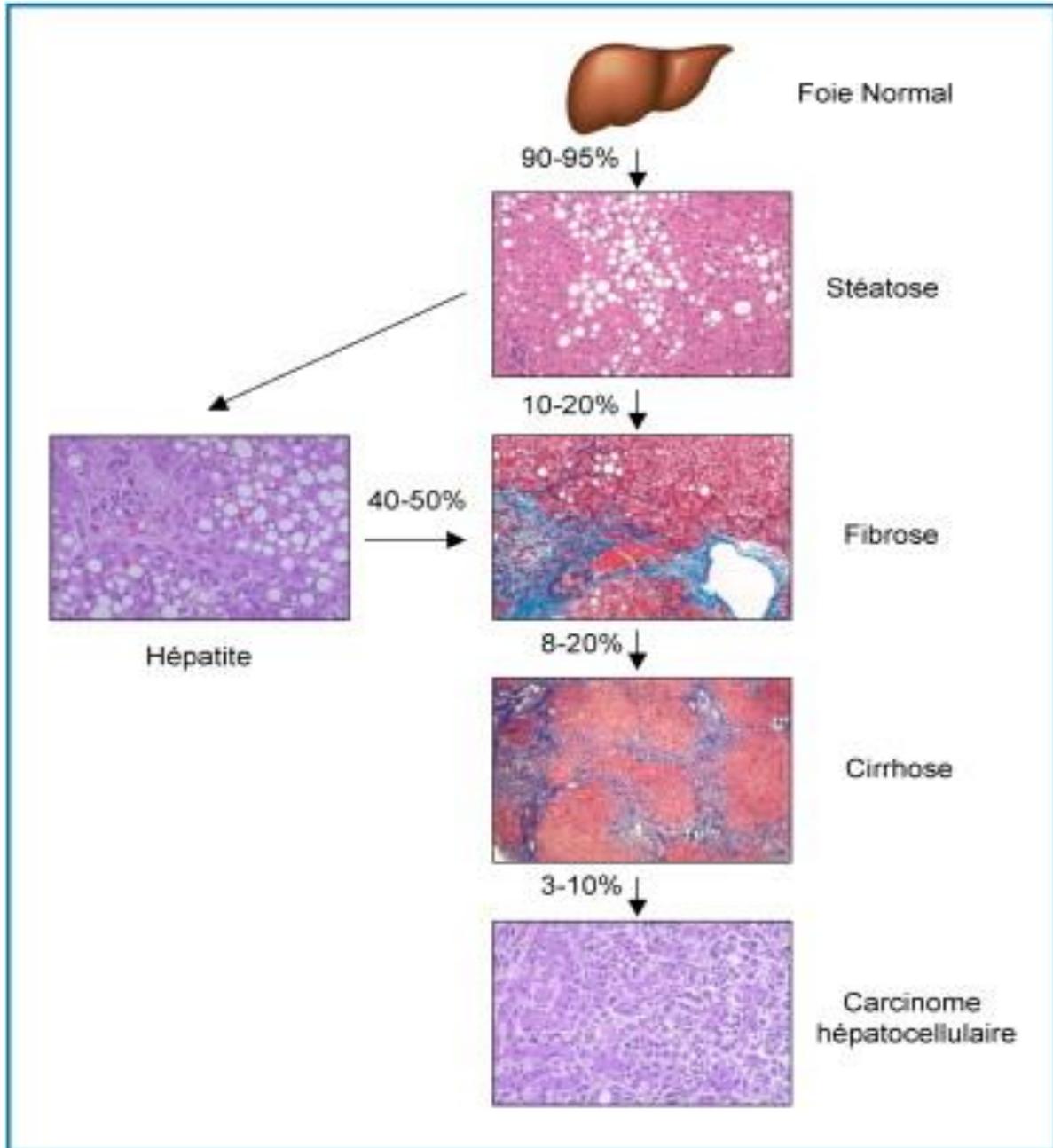


Figure17 : Evolution de la pathologie alcoolique du foie (Teixeira-Clerc,2015)

### **3.1. Hépatite alcoolique**

L'association de nécrose hépatocytaire, d'inflammation à polynucléaires et de fibrose initialement périsinusoïdale. L'hépatite alcoolique est habituellement qualifiée d'aiguë car le tableau clinique, au moment du diagnostic, correspond le plus souvent à une forme sévère, ictérique qui s'atténue avec le sevrage d'alcool et le traitement (**Spahr, 2000**). On ne dispose pas d'éléments permettant d'exclure formellement l'existence d'une hépatite alcoolique chronique, forme qui pourrait exister, ne serait-ce qu'à bas bruit, en cas d'alcoolisation excessive chronique (**Mathurin, 2009**).

Les cellules de Kupfer stimulées par cette toxine d'une part, et par des métabolites réactifs issus du métabolisme de l'éthanol d'autre part, vont sécréter plusieurs médiateurs proinflammatoires, appelés cytokines, dont font partie le *Tumor necrosis factor alpha* (ou TNF-a), l'interleukine 8 (IL-8) et l'IL-6 (**Attignon et al., 2015**). En réponse à ces cytokines : 1) le foie va synthétiser des protéines de l'inflammation ; 2) les leucocytes circulants, et en particulier les polynucléaires neutrophiles, vont être attirés dans les sinusoides hépatiques, y adhérer puis, 3) pénétrer dans le lobule pour y créer un infiltrat inflammatoire caractéristique de l'hépatite alcoolique (**Benhamou, 2003**). Le TNF-a et l'IL-8 jouent un rôle important dans la chimio-attraction, l'activation et l'adhésion des polynucléaires neutrophiles, notamment par le biais de l'induction de molécules d'adhésion intercellulaire à la surface des cellules sinusoidales et des hépatocytes. Chez les buveurs excessifs ayant une maladie alcoolique du foie, quatre types des lésions tissulaires hépatiques peuvent être observés (**Teixeira-Clerc, 2015**).

### **3.2. Stéatose hépatique**

La stéatose hépatique causée par l'alcool et une légère hépatite alcoolique peuvent être guéries si on arrête la consommation d'alcool. Cependant, une hépatite alcoolique avancée peut se traduire par une maladie grave. La cirrhose du foie endommage la structure du foie de façon permanente. Les symptômes, les signes et l'évolution de la cirrhose dépendent de sa gravité et de la co-existence d'une stéatose hépatique grave et/ou d'une hépatite alcoolique. La combinaison de ces diverses formes de maladies du foie liées à l'alcool peut entraîner un état de maladie et parfois la mort (**Bedossa, 1999**). La stéatose hépatique résulterait d'un dérèglement dans les processus d'oxydoréduction du nocotinamide adénine dinucléotide (NAD). L'augmentation du volume des hépatocytes serait attribuable à l'inhibition du processus de dégradation des protéines et à la rétention des protéines oxydées dans le cytoplasme des cellules (**Attignon et al., 2015**). La stéatose est une accumulation des graisses (principalement les triglycérides), sous forme de gouttelettes dans le cytoplasme cellulaire qui normalement n'en contient que des traces, en fonction de la taille des gouttelettes il y a la stéatose macrovésiculaire ou microvésiculaire (**Fromenty, 2014**).

La stéatose macrovésiculaire en est devient avec un unique globule intracellulaire peuvent induire un déplacement du noyau en périphérie, et le microvésiculaire avec de multiples gouttelettes disposées au tour de noyau (**Teixeira-Clerc, 2015**). Les acides gras utilisés pour la synthèse des triglycérides hépatiques proviennent non seulement du pool plasmatique d'acides gras non estérifiées, issus de la lipolyse du tissu adipeux, les acides gras peuvent alors servir de substrats pour produire de l'énergie principalement par la voie de la  $\beta$ -oxydation mitochondriale être stockés sous forme de lipoprotéines de très faible densité (**Fromenty et al., 2000**).

L'éthanol modifie le potentiel d'oxydoréduction hépatocytaire En augmentent le rapport  $NADH/NAD^+$  conduisant à une diminution du catabolisme des acides gras par inhibition de la  $\beta$ -oxydation mitochondriale. L'acétaldéhyde lève l'inhibition de l'AMPK sur l'activité de l'ACC et conduit à une surproduction de Malonyl-COA, un inhibiteur de la carnitine Palmitoyl-COA Transférase 1(CPT1), l'enzyme limitant de la  $\beta$ -oxydation qui régule l'entrée des acides gras à longue chaîne dans la mitochondrie. Les médiateurs pro-inflammatoire produits par les cellules de kupffer et favorisent la stéatose (**Teixeira-Clerc, 2014**).

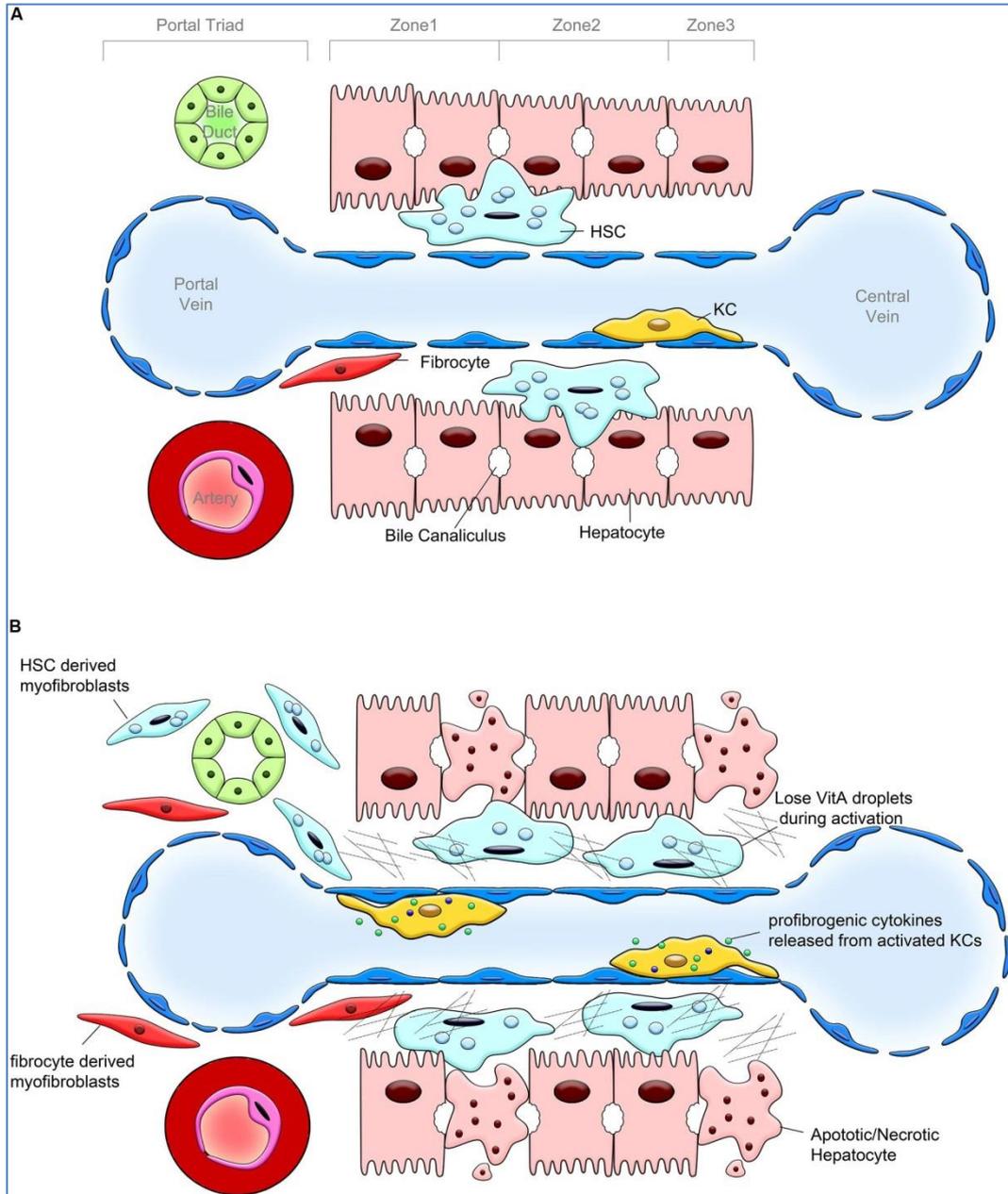
### **3.4. Fibrose**

La fibrose hépatique est une accumulation dans le foie de tissu conjonctif secondaire aux lésions hépatocellulaires d'étiologie diverse; ce tissu représente la cicatrisation en réponse aux agressions hépatiques répétées. Habituellement, la fibrose progresse et perturbe l'architecture hépatique et à terme les fonctions hépatiques, la régénération hépatocytaire tentant de remplacer et de réparer les tissus lésés(**Spahr, 2000**). L'extension de ces modifications architecturales aboutit à la cirrhose. La fibrose hépatique débutante peut régresser si l'étiologie est réversible. Après des mois ou des années d'agressions chroniques ou répétées, la fibrose devient permanente. La fibrose se développe encore plus rapidement en cas d'obstruction biliaire (**Attignon et al., 2015**).

La physiopathologie de la fibrose commence par l'activation des cellules stellaires hépatiques périvasculaires (Cellules de Ito, qui stockent les graisses) initient la fibrose. Ces cellules prolifèrent et se transforment en cellules contractiles, dénommées myofibroblastes. Ces cellules produisent des quantités excessives de matrice anormale (constituée de collagène, de glycoprotéines et de glycanes) et de protéines matricielles (**Xu et al.,2014**). Cellules de Kupffer, hépatocytes lésés, plaquettes et agrégats leucocytaires(**Siegmund et al.,2005**).Par conséquent, des espèces réactives de l'O<sub>2</sub> et des médiateurs inflammatoires sont libérés. Ainsi, l'activation des cellules étoilées induit la formation d'une matrice extracellulaire anormale en quantité et en qualité(**Magdaleno et al., 2017**).

Les myofibroblastes, stimulés par l'endothéline-1, contribuent également à l'augmentation de la résistance portale, ce qui accroît la densité de matrice anormale (**Figure17**). Des tractus fibreux entraînent la fusion de veines portes afférentes et de veines hépatiques efférentes, le flux sanguin des hépatocytes est court-circuité et leur vascularisation est ainsi réduite. La fibrose contribue donc à l'ischémie hépatocytaire et à l'hypertension portale (**Mallat and Lotersztajn, 2009**). Les études menées ces dernières années ont isolé des facteurs prédictifs de progression de la fibrose. Bien que variant selon le type de maladie hépatique, ils ont comme conséquence commune une aggravation du stress oxydatif entraînant l'activation des cellules étoilées en myofibroblastes producteurs de collagène (**Negro, 2003**).

Pour l'OMS, la fibrose est la présence de collagène en excès du à une nouvelle formation de fibres, la fibrose est le dépôt excessif de matrice extracellulaire altérée et la fibrose apparait initialement dans l'espace péri-sinusoïdal de disse aboutissant à la formation de membrane basale gênant les échanges du foie avec le sang (**Aasselah, 2007**). La fibrose est activée par les cellules étoilées du foie et entraînant une augmentation d'expression de collagène et par la production de cytokines pro-inflammatoire d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote ainsi que la libération de corps apoptotique (**Bedossa, 1999**). Les cellules de Kupffer activées peuvent aussi libérer des cytokines de type TGF- $\beta$ , capable d'activer les cellules étoilée et ce dernière activée peuvent aussi produire des espèces réactifs de l'oxygène par activation de NADPH oxydase entretenant ainsi le stress oxydant et propager l'inflammation en libèrent cytokines et chimio kinés, par ailleurs les lymphocytes résident NK qui ont pour fonction de bloquer l'activation des cellules étoilées sont inactivées par l'intoxication chronique par l'éthanol (**Sergent *et al*, 2013**). La **Figure18** représente un schéma comparatif entre un foie normal et fibrotique.

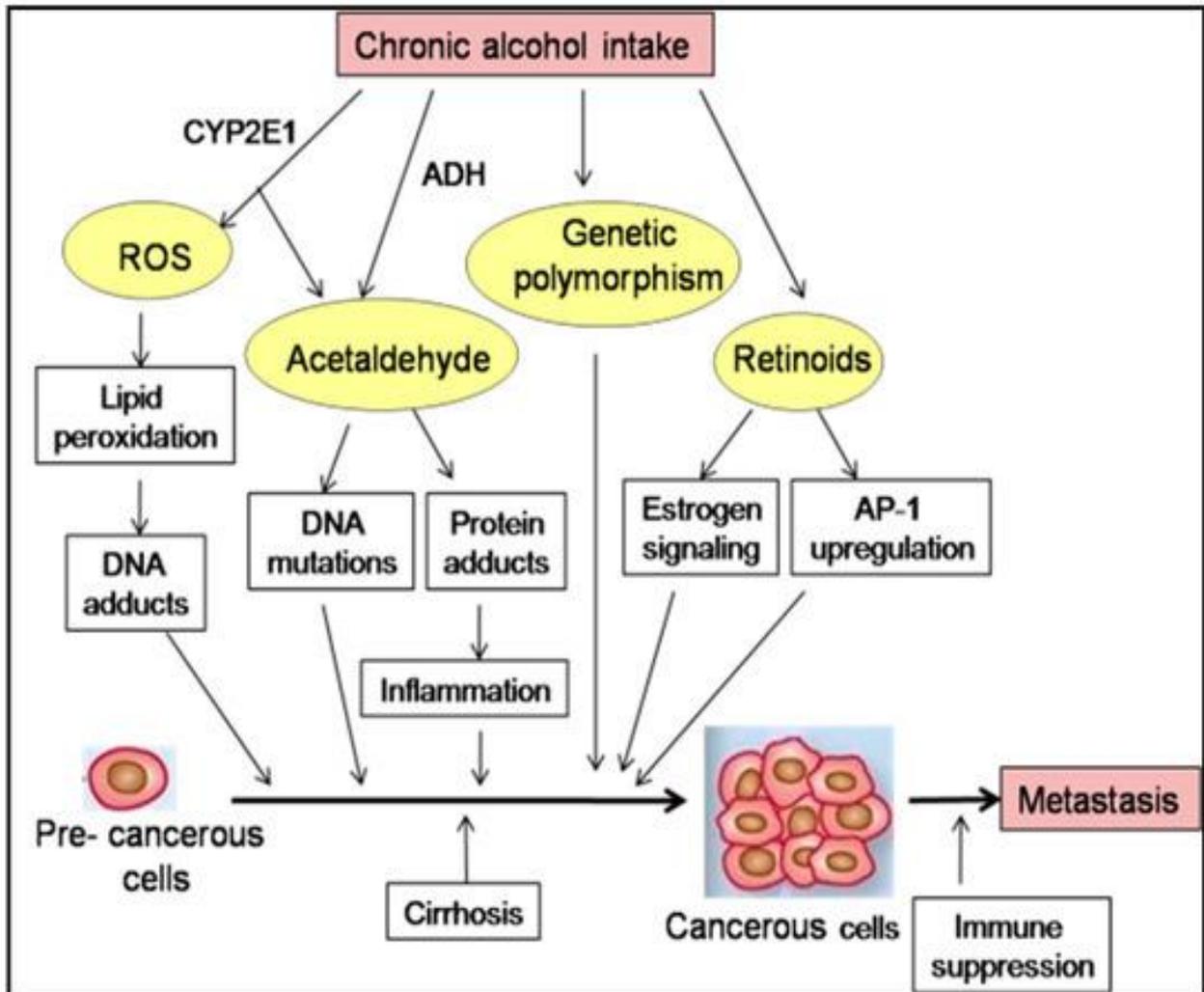


**Figure 18** : Schémas globale représente l'aspect normal (A) et fibrotique (B) d'un tissu hépatique (Xu et al., 2014)

### 3.5.Cirrhose

La cirrhose est le stade majeur du développement de la fibrose hépatique induite par la plupart des maladies chroniques du foie. Elle est définie par l'existence d'un trouble architectural diffus du parenchyme hépatique (**Sawadogo et al, 2007**). Les hépatocytes détruits entraînent le développement d'une quantité exagérée de tissu fibreux, pour décompenser la destruction des hépatocytes il se produit une régénération des hépatocytes restant du fait de la fibrose cette régénération des hépatocytes n'aboutit plus à la reconstitution de lobules normaux, mais à la formation d'amas d'hépatocytes ayant perdu leur connexions vasculaires et biliaires normales auxquels on donne le nom de nodules de régénération (**Teixeira-Clerc, 2014**). Suivant la taille de régénération on distingue des cirrhoses micronodulaires (moins de 3 mm de diamètres), des cirrhoses macronodulaires (plus de 3 mm de diamètres) et des cirrhoses mixtes (**Benhamou and Erlinger, 2000**). La cirrhose est une maladie irréversible. Il n'existe pas de traitement efficace pour la soigner, outre la greffe de foie. Le malade peut cependant limiter les *facteurs* aggravant en traitant la cause de la maladie. La cirrhose alcoolique est une maladie de constitution progressive. Les principales causes sont l'acétaldéhyde et les ROS formés du métabolisme hépatique de l'alcool. Les altérations oxydatives des macromolécules cibles favorisant la progression vers la cirrhose alcoolique du foie (**Ratna and Mandrekar, 2017**). **La Figure 19** représente les différentes voies oxydatives menant à la cirrhose alcoolique du foie.

Les facteurs d'évolution vers la cirrhose sont nombreux. Seuls 10 % à 30 % des consommateurs excessifs développent une cirrhose. L'alcool est donc nécessaire mais peut-être pas suffisant pour la constitution d'une hépatopathie alcoolique. Outre une prédisposition génétique avancée dans différentes populations et liée à l'existence de différents polymorphismes des enzymes du métabolisme de l'éthanol, des facteurs de vulnérabilité tels que le sexe. Les différentes susceptibilités individuelles envers les effets toxiques de l'alcool expliquent que seule une minorité des buveurs excessifs développent une cirrhose (**Attignon et al., 2015**). On sait toutefois que différents éléments favorisent l'évolution vers une cirrhose, comme le sexe féminin, la présence d'une fibrose périveinulaire ou encore des épisodes répétés d'hépatite alcoolique (**Bedossa, 1999**).



**Figure 19:** La prise chronique de l'alcool et les différentes voies oxydatives menant à la cirrhose (Ratna and Mandrekar, 2017)

L'intensité de la stéatose hépatique d'origine alcoolique constituait un facteur de risque indépendant d'évolution vers la cirrhose, vraisemblablement par le biais d'une activation de la fibrogenèse hépatique (**Ratna and Mandrekar, 2017**). Des modifications de la fonction hépatique en cas de cirrhose ont été observées (**Spahr, 2000**). Le foie n'arrive plus à assurer normalement plusieurs fonctions comme la bilirubine, le produit jaune n'est pas décompensée assez rapidement cela peut entraîner une jaunisse (ictère) avec coloration jaunâtre de la peau et du blanc de l'œil, et il y a la production de protéine baisse ce qui entraîne un manque de protéine dans le sang (les protéines sériques) et accroît le risque d'œdème et de liquide dans l'abdomen et entraîne un affaiblissement de la musculature et aussi le manque de protéine importantes pour la coagulation sanguine on observe une tendance aussi saignements, et enfin l'équilibre hormonal est perturbé (**Jahn, 2009**).

#### 3.6.Carcinome hépatocellulaire

Le cancer primitif du foie, ou carcinome hépatocellulaire (CHC) est l'un des cancers les plus fréquents au monde et la 3ème cause de mortalité par cancer. L'intervalle de temps entre une contamination et le diagnostic de CHC ou sur cirrhose pourrait être plus court chez les malades consommant plus de 5 verres par jour que chez les malades ayant une consommation moins importante d'alcool (**Bedossa, 1999 ; Benhamou, 2003**).

D'autres organes internes ont été également perturbés par la prise de l'alcool. L'intoxication à l'alcool peut provoquer une inflammation de la muqueuse de l'estomac dont la fonction est d'agir comme barrière protectrice de la paroi de l'estomac, on parle alors de gastrite aiguë et lorsque la consommation abusive et régulière elle peut entraîner une gastrite chronique (**Attignon et al., 2015**). L'abus d'alcool peut provoquer une pancréatite, modifier aussi la motricité et l'absorption de nutriments et favorise les troubles digestifs. De plus, la prise d'alcool peut causer des complications comme des troubles du rythme cardiaque et de l'angine de poitrine (**Paradis and Dongier, 2007**).

#### **4. Traitements**

Il faut distinguer le traitement de fond de la maladie alcoolique (abstinence, suivi alcoolologique) des différents traitements entrepris à la phase aiguë d'une hépatite alcoolique. Le caractère très inflammatoire de l'hépatite alcoolique est majoritairement attribué à la libération de nombreuses cytokines, et entretenu par un conflit immunologique. C'est dans cette optique que l'emploi des corticostéroïdes a été proposé chez des patients atteints d'hépatite alcoolique (**Teixeira-Clerc, 2014**). L'administration de substances favorisant la régénération hépatique se justifie par l'effet délétère de l'alcool et de l'inflammation sur la croissance cellulaire. Le malotilate a fait l'objet d'une étude clinique européenne multicentrique à l'issue de laquelle un effet favorable sur la survie a été démontré. Ces résultats encourageants n'ont pour l'instant pas été confirmés par d'autres études (**Spahr, 2000**). Un des mécanismes hépatotoxiques de l'alcool est lié au stress oxydatif qu'il entraîne pour l'hépatocyte. La métadoxine est une substance qui restaure les stocks de glutathion, rétablit un équilibre énergétique de la cellule et accélère la clairance de l'éthanol. La métadoxine administrée pendant trois mois chez des patients atteints de stéatose alcoolique a permis une amélioration plus rapide. Il s'agit toutefois d'un traitement qui agit sur une forme de maladie alcoolique du foie considérée comme réversible après l'arrêt complet de l'intoxication(**Mathurin et al., 2011**).

L'abstinence alcoolique peut toutefois être associée à une amélioration lente mais visible de la fonction du foie chez la plupart des patients. Malgré une abstinence complète, jusqu'à un tiers des patients atteints d'une maladie du foie grave due à l'alcool continueront à présenter une lésion progressive du foie. En présence d'une maladie du foie grave associée à l'alcool, un médecin peut amorcer un traitement médicamenteux. Dans bien des cas, ces traitements permettent aux gens de mener une vie normale (**Xu et al., 2014**). Finalement, la place de la transplantation hépatique dans la cirrhose alcoolique sera évoquée à la lumière des résultats récents. Ce traitement est à considérer en présence d'une cirrhose avec insuffisance hépatique. Bien qu'une période d'abstinence d'au moins six mois reste requise pour envisager une greffe de foie, il peut être indiqué dans certains cas de procéder à une évaluation pré-transplantation avant ce délai si l'état du malade reste préoccupant (**Ratna and Mandrekar,2017**).

Sur le plan nutritionnel, Bien qu'il n'ait pas été montré pour améliorer directement la survie du patient, un soutien nutritionnel est recommandé pour tous les patients ayant un foie alcoolique maladie. Compte tenu de l'importance de la gratuité les radicaux comme une cause de lésion du foie, la supplémentation en antioxydants est un objectif nutritionnel clé. L'épuisement du glutathion a été empêché chez les animaux nourris à l'alcool par administration de S-adénosyl-L-méthionine, un précurseur du glutathion (**King et al., 2016**). Fait intéressant, l'effet positif de S-adénosyl-L-méthionine, semble sans rapport avec sa promotion potentielle de la synthèse du glutathion, mais apparemment dérive de sa capacité à modifier la membrane mitochondriale, rétablissant ainsi le transport normal glutathion à travers cette membrane. Cet effet aide à maintenir la normale les niveaux de glutathion dans la mitochondrie, où il est nécessaire d'empêcher dommages causés par les radicaux libres. Les chercheurs étudient également les vitamines A et E comme thérapeutiques agents pour la maladie alcoolique du foie. Alors loin, les suppléments de vitamine E n'ont pas considérablement empêché ou inversé lésion hépatique alcoolique dans des expériences avec des animaux de laboratoire. Vitamine A la supplémentation n'est pas pratique car la toxicité intrinsèque de la vitamine A limite sévèrement la dose qui peut être administré en toute sécurité (**Maher, 1997**).

# *Conclusion Et Perspectives*

## Conclusion

Dans la recherche bibliographique que nous avons menée il est évident que l'alcool est un facteur étiologique de certaines pathologies hépatiques. La mitochondrie du foie, cible principale des effets délétères de l'alcool. Plusieurs maladies hépatiques peuvent être provoquées par la consommation excessive d'alcool : stéatose (accumulation de lipides dans le foie), hépatite alcoolique, cirrhose. L'hépatotoxicité de l'alcool se manifeste par un stress oxydatif dans le foie, essentiellement par le biais de métabolites réactifs produits par le cytochrome P450E1 et par l'inhibition de la phosphorylation oxydative mitochondriale, mais également à cause de la production d'acétaldéhyde.

Les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans l'hépatotoxicité alcoolique sont extrêmement variés et encore en grande partie inconnus. Les conséquences fonctionnelles de ces effets toxiques diffèrent, cependant, en cas d'alcoolisation aiguë ou chronique. Le métabolisme (l'oxydation) de l'alcool produit du NADH, qui agit comme donneur d'électrons pour la chaîne de transport d'électrons (molécules désignées par des chiffres romains). Les électrons qui s'échappent de la chaîne de transport des électrons se combinent avec l'oxygène pour produire des radicaux superoxydes ( $O_2^{\bullet-}$ ). Indirectement, l'ingestion chronique d'éthanol peut augmenter le stress oxydatif en diminuant les défenses antioxydantes telles que la réduction de la glutathion peroxydase et l'homéostasie du glutathion.

Ce stress oxydatif entraîne une peroxydation des lipides membranaires, une déplétion des stocks naturels d'antioxydant comme le glutathion, une nécrose hépatocytaire et favoriserait la fibrogénèse. Par ailleurs, la production d'acétaldéhyde semble altérer la fonction biologique de plusieurs protéines et les rendre immunogènes. La peroxydation peut causer la mort cellulaire (d'où la nécrose), et entraîne le relargage de produits de peroxydation lipidique stimulent également la production de collagène par les cellules de Ito. De même, Ces médiateurs peuvent contribuer à la lésion en favorisant l'adhérence et l'activation des leucocytes, les cellules de Kupffer peuvent aussi être source importante de lésions car ils produisent des cytokines inflammatoires et fibrinogènes après avoir été activées par l'alcool. Ces altérations conduisent à la libération du cytochrome c de la mitochondrie, qui active alors les caspases voie apoptotique.

Si les dangers de l'alcool sont aujourd'hui bien connus, ses bienfaits restent plutôt méconnus. En fin, certain mesures à prendre en considération afin protéger la société et la santé des effets néfastes de l'alcool par :

- \* Le contrôle de vente d'alcool interdit pour personne moins de 16 ans en suisse
- \* Prise en charge psychologique et médicale des consommateurs d'alcool soit l'alcoolisme occasionnelle ou chronique et faire un sondage
- \* La prise des suppléments alimentaires riche en antioxydants naturelles pourrait améliorer le statut antioxydant du foie et par conséquent empêche la progression de la pathologie liée à l'alcool

# *Référence*

## Références

- Abdel-Misih SR, Bloomston M.** Liver anatomy. *Surg Clin North Am.*2010, 90(4):643-53.
- Adosen.** Annexe 2 (fiche 6) : Alcoolisme et législation. Prévention Santé MGEN, 2014 : 1-4.
- Attignon E, RouachH, Blanc E.** Bases moléculaires des effets toxiques de l'alcool. *Cahiers Nutrition Diététique.* 2015,50(2): 84-93
- Asselah F.** Bases anatomopathologique des maladies, Alger ; 2007 P 33-36.
- Baltimore S, Maryland.** Alcoholic Liver disease. Copyright 2001-2013/600 North wolfe 21.287.
- Bedossa A.** Foie et médicaments. *Thérapie.*1999, 34-40
- Belon,JP, Lacour B.** Physiologie humaine.2016,pp134-139
- Benhamou JP.** Hepatologie clinique. Flammarion, Paris, 2013, P131-142
- Benhmou J, Erlinger S.** Maladies du foie des voies biliaires, Flammarion France ; 2000. 2-257-134710 P 89.
- Berr C, Clavel-chapelon F, Dally S, Daval J, Fumeron F, Girre C, Larroque B, Lucas D, Vidal P, Mathur PH, Nalpas B, Rouach H.** Alcool Effets sur la sante. Inserm, Paris. 2001.75031
- Blanc JF, Bioulac-Sage P, Rosenbaum J.** Cellules étoilées du foie et fibrogenèse hépatique. *Gastroentérologie Clinique et Biologique.*1997, 21(11) :869-872.
- Carce JP.** Conseils Aide et Action contre la Toxicomanie. 2018, (<http://www.caat.online.fr/loi/alcool.htm> consulté le 25 Mars 2018)
- Castaing D.** Anatomie du foie et des voies biliaires. *Techniques chirurgicales - Appareil digestif* , 2006: [40-760]
- Cederbaum, A.I.** Introduction—Serial review: Alcohol, oxidative stress and cell injury. *Free Radical Biol Med.* 2001, 31:1524–1526,
- Cochin.** Embryologie humaine.2018 (<http://cvirtuel.cochin.univ-Paris5.fr/Embryologie/Organ/OrganCours/OrganCh11/OrganCh11B6100.htm> consulté le 02Mars 2018)
- Correia MA.** Basic and Clinical Pharmacology: Drug Biotransformation, Lange, USA, 2015, P 85

**Couinaud C.** Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Dig Surg.* 1999,16(6):459-67

**Cillard J, Cillard P.** Mécanisme de la peroxydation lipidique et desantioxydants. *OCL.*2006, 13:24-29.

**Crabb DW, Liangpunsakul S.** Acetaldehyde generating enzyme systems: roles of alcohol dehydrogenase, CYP2E1 and catalase, and speculations on the role of other enzymes and processes. *Novartis Found Symp.* 2007, 28(5):4-16

**Das S, Vasudevan D.** Alcohol induced oxidative stress. Elsevier Inc India; 2007.P 177-187.

**Descotes J, Gences L, Testud F, Frantz P.** Les urgences en toxicologie. Maloine, paris. 1992 P407.

**Dey A, Cederbaum A.** Alcohol and oxidative liver injury hepatology; 2006. 43; S63-S74.

**Doody EE, Groebner JL, Walker JR, Frizol BM, Tuma DJ, Fernandez DJ, Tuma PL.** Ethanol metabolism by alcohol dehydrogenase or cytochrome P450 2E1 differentially impairs hepatic protein. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017, 313(6):558-569.

**Drake RL, A. Vogl W, Fabrice Duparc MA, Duparc J.** Gray's Anatomie pour les étudiants. Elsevier Masson, Paris, 2015,P 131-139

**FacyF, Rosch D.** Usage de psychotropes et toxicomanie: voies de recherche epidemiologique. *Drug Alcohol Dependence.* 1990, 25(2): 159-167

**Fahey DM.** The social history of alcohol. *Current Reviews.* 2000, 38/4: 637-640

**Favelier S, Germain T, Genson PY, Cercueil JP, Denys A' Krausé AD, Guiu B.** Vascularisation artérielle hépatique pratique en radiologie interventionnelle. *Journal de Radiologie diagnostique et interventionnelle.* 2015,96(2) :108-118

**Favier A.** Le stress oxydant : intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actualité chimique.* 2003, 270 :14-19

**Ferrandez JC, Theys S.** Jean Pecquet : de la citerne au drainage du canal thoracique. *Kinésithérapie. La Revue.* 2006, 6(54):41-46

**Feldman G.** L'apoptose hépatique. Elsevier. Paris, Vol 30.N° 4 2006

**Fromenty B, Mansouri A, Degoul F, Demeilliers C, Isabelle T.** Vieillissement, alcool et mitochondries. *Gastro clin Biol.* 2000, 24: 349-358

**Fromenty B.** Stéatose et stéatohépatites induites par les médicaments et l'alcool, Inserm 4991, Rennes ; 2014.

**Gaitantz Hi, Meyer C, Rakoczy P, Thomas M, Wahl K, Wandrer F, Bantel H, Alborzinia A, Wöfl S.** Ethanol sensitizes hepatocytes for TGF- $\beta$ -triggered apoptosis. *Cell Death Disease*, 2018, 9: 51-59

**Gilgenkrantz H.** Une seule cellule souche dans le foie : l'hépatocyte ! .*Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 357–359

**Gueguen Y, Mouzat K, Ferrari L, Tissandie E, Lobaccaro J, MBatt A, Paquet F, Voisin P, Aigueperse J, Gourmelon P, Souidi M.** Cytochromes P450: xenobiotic metabolism, regulation and clinical importance. *Ann Biol Clin.* 2006, 64: 535-48.

**Halliwell B.** Reactive species and antioxidants. redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol.* 2006, 141(2): 312–322

**Halpern KB, Shenhav R, Matcovitch-Natan O, Tóth B, Lemze D, Golan M, Alexander Brandis, Giladi A, Stokar-Avihail A, David E, Amit I, Itzkovitz S.** Single-cell spatial reconstruction reveals global division of labour in the mammalian liver. *Nature.*2017, 542 :352–356.

**Heidn L.** La santé du foie : La clé d'une santé globale. Quebec livres, Canada. 2013, pp112-115

**Hoek J, Cahill A, Pastorino J.** Alcool et les mitochondries une relation dysfonctionnelle/*Gastroentérologie* ; 2002. 122(7): 2049-2063.

**Horn F, Lindenmeier G, Moc I, Grillhos C, Berghold S, Schneider N.** Birgit Munster *Biochimie Humaine.* Flammarion. Paris 2005.

**Jahn R.** Le cancer du foie carcinome hépatocellulaire. Ligue de suisse contre le cancer Berne ; 2009.

**Jaquelyn J, Maher MD.** Exploring alcohol's effects on liver function. *Alcohol Health Research World.*1997, 21, 1:1-12

**Ježek J, Cooper KF, Strich R.** Reactive oxygen species and mitochondrial dynamics: the yin and yang of mitochondrial dysfunction and cancer progression.*Antioxydants.* 2018 ,7(1):23-29

**Kierszenbaum AL.** Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique.*De Boeck.* 2002. P54-59.

**King AL, Mantena SK, Andringa KK, Millender-Swain T, Dunham-Snary KJ, Oliva CR, Griguer CE, Bailey SM.** The methyl donor S-adenosylmethionine prevents liver hypoxia and dysregulation of mitochondrial bioenergetics function in a rat model of alcohol-induced fatty liver disease. *Redox Biol.* 2016, 9:188-197.

**Lacombe M.** Précis d'anatomie et de physiologie humaine (Tome 1). 2016, P 231-239

**Landry G, Fortin J.L'**alcool. Lettres en main, Quebec, 2011.P12-17

**Lapierre P, Alvarez F.** Le foie : un organe du système immunitaire. *Med Sci (Paris).* 2007, 23(11): Pp985–990

**Larrey D'**Pathologies hépatiques mitochondriales. *Gastroentérologie clinique et biologique.* 2001, 25: 117-122

**Larsen W, Brauer PR, Schoenwolf GC, Francis-West P.**Embryologie humaine. De Boeck Supérieur ,Paris,2017,P 350-352.

**Liang D, Salutory A.** Role of reactive oxygen species in intercellular tunnel-mediated communication. *Front Cell Dev Biol.* 2018, 1234-1241.

**Louvet A , Mathurin P.** Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nature Rev Gastroentero Hepat.*2015, 12: 231–242

**Louvet A, Artru F, Canva-Delcambre V, Dharancy S, Mathurin P.** Maladie alcoolique du foie, *Le courrier de la transplantation, France ;* 2013. Vol XIII<sup>n</sup>°2.

**Louvet A.** Hépatite alcoolique aiguë. *POST'U.*2017 :179-184

**Lafortune M, Lepanto L.** Anatomie du foie : échographie et Doppler . *Journal de radiologie.* 2002, 83 ( 2) : 235-244

**Magdaleno F, Blajszczak CC, NietoN.** Key events participating in the pathogenesis of alcoholic liver disease.*Biomolecules.* 2017, 7(1).

**Maher J.** Exploring alcohol's effects on liver function. *Alcohol Health Res World.* 1997, 21(1):1-10

**Maitre M, Blicklé JF.**Métabolismes hépatiques. *Hépatologie.* 2008, [7-005-B-10].

**Majno P, Mentha G, Toso C, Morel P, Peitgen HO, Fasel HD.** Anatomy of the liver: An outline with three levels of complexity. *J Hepatology.* 2014, 60 : 654–662

- Mallat S, Lotersztajn D.** Fibrose hépatique : de la physiopathologie aux implications thérapeutiques. *Gastroent Clin Biol.*2009 33, (8-9): 789-798
- Manzo-Avalos S, Saavedra-Molina A.** Cellular and Mitochondrial Effects of Alcohol Consumption. *Int J Environ Res Public Health.* 2010, 7, 4281-4304
- Marieb E.** Biologie humaine: Principes d'anatomie et de Physiologie. Maason, Paris, 2008,P 156-159
- Martin C, Vallet B, Riou B.** Physiologie humaine appliquée (2e édition).John Libbey Eurotext, Paris, 2017, P 483-486
- Masia R, McCarty WJ, Lahmann C, Luther J, Chung RT, Yarmush ML, Yellen G.** Live cell imaging of cytosolic NADH/NAD<sup>+</sup> ratio in hepatocytes and liver slices. *Am J Phys-Gastro Liver.* 2018, 314:97-105
- Mathurin P, Moreno C, Samuel D.** Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2000, 365:1790-800.
- Mathurin P.** Hépatologie l'alcool et le foie/Gastroentérologie clinique et biologique, Elsevier Masson France ; 2009. 33,840-849.
- Menu E, Mehring M.** Toxicologie. De Book. Paris 2015 P 83.
- Naud J, Dumayne C, Nolin TD, François F, Pichette V.** Pharmacocinétique des médicaments en insuffisance rénale.2015, 11(3) : 144-151.
- Neal MJ.** Pharmacologie Médicale (5éme Edition), 2012, P : 14-15.
- Negro, IF.** Fibrose hépatique : progression et régression. *Rev Med Suisse.*2003, 1: 22-29
- Nohl H, Kozlov AV, Gille L, Staniek K.** Cell respiration and formation of reactive oxygen species.*Biochem Soc Trans.* 2003, 31( 6):1308-13011.
- Nordmann R, Ribière C, Rouach H.** Alcool et radicaux libres. *Méd Sci,* 1998, 6:336-345
- Nutrients Review.** Ethanol. 2016 (<http://www.nutrientsreview.com/alcohol/definition-physical-chemical-properties.html> consulté le 2 Mars 2018).
- OMS.** Comité oms d'experts des problèmes liés à la consommation d'alcool (2éme Rapport).2007 :1-64
- Paradis C, Dongier M.** Alcool et santé / Les effets de la consommation Abusive d'alcool, Educ'alcool Canada ; 2007.

**Phillips M.** The Alcohol Drinking History. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Boston: Butterworth; 1990. P 45-46

**Ratna G, Mandrekar H.** Alcohol and Cancer: Mechanisms and Therapies. Biomolécules 2017, 7(3): 61-69

**Ricard L,** Les Européens et l'alcool : unis dans la diversité ?", Nouvelle Europe [en ligne], Dimanche 5 décembre 2010, <http://www.nouvelle-europe.eu/node/969>, consulté le 25 mars 2018

**Reichl F.** Guide pratique de toxicologie de book. Paris 2010 P 84.

**Robert K, Murray M, Peter L, Gross, D.** Harper's Illustrated Biochemistry, 29th Edition (2012), Pp156

**Romieux Y.** L'usage du vin dans la Marine. Revue d'histoire de la pharmacie. 1998, 317: 81-88

**Rosenbaum J, Mavier P, Dhumeaux D.** Interactions cellulaires dans le foie. médecine/sciences. 1991, 7 : 1 1 0-7

**Sahnoun Z, Jamoussi K, Zeghal KM.** Free radicals and antioxidants (1). Therapia. 1997, 52(4):251-257

**Sahnoun Z, Jamoussi K, Zeghal KM.** Free radicals and antioxidants (2). Therapia. 1998, 54(1):132-145

**Sawadogo A, Dib N, CalésP.** Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications Elsevier Masson. France ; 2007. 16, 557-562.

**Schulte E, Schumacher U, Schünke M.** Atlas d'anatomie Prométhée - Tome 3: Organes internes, Volume 3 De Book, Paris, 2017. 32-39

**Scoazec JY.** Physiologie du lobule hépatique. Hépatologie,2003 : [7-005-A-12].

**Sergent O, Griffon B, Cillard P, Cillard J.** Alcool et stress oxydatif. Elsevier, 2001.49: 689-95

**Sergent O, Podechard N, Aliche-djoudi F, Lagadic-Gossmann D.** Acides gras polyinsaturés oméga 3 et toxicité hépatique de l'éthanol/ Rôle du remodelage membranaire, Elsevier Masson France ; 2013

**Sherif R Z, Abdel-Misih H, Bloomston M.** Liver Anatomy. Surg Clin North Am. 2010, 90(4): 643–653.

**Shimizu S, Konishi A, Kodama T, Tsujimoto Y.** BH4 domain of antiapoptotic BCL2 Family members closes voltage dependent anion channel and inhibits apoptotic mitochondrial changes and cell. 2012, USA. 97: 3100- 3105

**Sid B, Verrax J, Calderon PB.** Rôle of oxidative stress in the pathogenesis of alcohol induced liver disease. Informa UK; 2013.47(11): 894-904.

**Siegmund SV, Dooley S, Brenner DA.** Molecular mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis. Dig Dis. 2005, 23(3):264-74.

**Silvain C, Derrode C.** métabolisme de l'éthanol .Elsevier SAS. Paris Hépatologie 7-005-c-10, 2006.

**Spahr, B.** Burckhardt et A. Hadengue. La maladie alcoolique du foie. Rev Med Suisse. 2000, 4: 20-31

**Stirpe F, Ravaioli M, Battelli MG, Musiani S, Grazi GL.** Xanthine oxidoreductase activity in human liver diseases. Amer J Gastroenter. 2002, 97:2079–2085

**Stornetta A, Guidolin V, Balbo S.** Alcohol-Derived Acetaldehyde Exposure in the Oral Cavity. Cancers. 2018, 10:1-20

**Teixeira-Clerc F.** Effets hépatiques de l'alcool Hepatic effects of alcohol. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 2014, 50(3):94-102

**Teixeira-Clerc F.** Effets hépatiques de l'alcool, Elsevier Masson. Paris ; 2015.

**Valette PJ, De Baere T.** Anatomie biliaire et vasculaire du foie. Journal de radiologie, 2002, 83(2) : 221-232

**Wu D, Cederbaum A.** Alcool stress oxydatif et dommages radicaux libres ; 2018.

**Xiong S, MU Tianyang, Wang Guowen, Jiang Xueju.** Mitochondria-mediated apoptosis in mammals. 2014. Vol.5.issue 10 P737-749

**Xu J, Liu X, Koyama Y, Wang P, Lan T, Kim IG, Kim IH, Ma HY, Kisseleva T.** The types of hepatic myofibroblasts contributing to liver fibrosis of different etiologies. Front Pharmacol. 2014, 5:167-172.

**Yalcin EB, Tong M, De Monte SM.** Enzymatic Responses to Alcohol and Tobacco Nicotine- Derived Nitrosamine Ketone Exposures in Long Evans Rat Livers. Austin Liver. 2016, 1(1): 1003.

**Zakhari, S.** Overview: How is alcohol metabolized by the body? Alcohol Research Health. 2006, 29(4):245–254.



## Références

**Abdel-Misih SR, Bloomston M.** Liver anatomy. Surg Clin North Am.2010, 90(4):643-53.

Code de champ modifié

Code de champ modifié

**Adosen.** Annexe 2 (fiche 6) : Alcoolisme et législation. Prévention Santé MGEN, 2014 : 1-4.

**Attignon E, RouachH, Blanc E.** Bases moléculaires des effets toxiques de l'alcool. Cahiers Nutrition Diététique. 2015,50(2): 84-93

**Asselah F.** Bases anatomopathologique des maladies, Alger ; 2007 P 33-36.

**Baltimore S, Maryland.** Alcoholic Liver disease. Copyright 2001-2013/600 North wolfe 21.287.

**Bedossa A.** Foie et médicaments. Thérapie.1999, 34-40

**Belon,JP, Lacour B.** Physiologie humaine.2016,pp134-139

**Benhamou JP.** Hepatologie clinique. Flammarion, Paris, 2013, P131-142

**Benhmou J, Erlinger S.** Maladies du foie des voies biliaires, Flammarion France ; 2000. 2-257-134710 P 89.

**Berr C, Clavel-chapelon F, Dally S, Daval J, Fumeron F, Girre C, Larroque B, Lucas D, Vidal P, Mathur PH, Nalpas B, Rouach H.** Alcool Effets sur la sante. Inserm, Paris. 2001.75031

**Blanc JF, Bioulac-Sage P, Rosenbaum J.** Cellules étoilées du foie et fibrogenèse hépatique. Gastroentérologie Clinique et Biologique.1997, 21(11) :869-872.

**Carce JP.** Conseils Aide et Action contre la Toxicomanie. 2018, (<http://www.caat.online.fr/loi/alcool.htm> consulté le 25 Mars 2018)

**Castaing D.** Anatomie du foie et des voies biliaires. Techniques chirurgicales - Appareil digestif , 2006: [40-760]

**Cederbaum, A.I.** Introduction—Serial review: Alcohol, oxidative stress and cell injury. Free Radical Biol Med. 2001, 31:1524–1526,

**Cochin.** Embryologie humaine.2018 (<http://cvirtuel.cochin.univ-Paris5.fr/Embryologie/Organ/OrganCours/OrganCh11/OrganCh11B6100.htm> consulté le 02Mars 2018)

**Correia MA.** Basic and Clinical Pharmacology: Drug Biotransformation, Lange, USA, 2015, P 85

**Couinaud C.** Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Dig Surg.* 1999,16(6):459-67

Code de champ modifié

Code de champ modifié

**Cillard J, Cillard P.** Mécanisme de la peroxydation lipidique et des antioxydants. *OCL.*2006, 13:24-29.

**Crabb DW, Liangpunsakul S.** Acetaldehyde generating enzyme systems: roles of alcohol dehydrogenase, CYP2E1 and catalase, and speculations on the role of other enzymes and processes. *Novartis Found Symp.* 2007, 28(5):4-16

**Das S, Vasudevan D.** Alcohol induced oxidative stress. Elsevier Inc India; 2007.P 177-187.

**Descotes J, Gences L, Testud F, Frantz P.** Les urgences en toxicologie. Maloine, paris. 1992 P407.

**Dey A, Cederbaum A.** Alcohol and oxidative liver injury hepatology; 2006. 43; S63-S74.

**Doody EE, Groebner JL, Walker JR, Frizol BM, Tuma DJ, Fernandez DJ, Tuma PL.** Ethanol metabolism by alcohol dehydrogenase or cytochrome P450 2E1 differentially impairs hepatic protein. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017, 313(6):558-569.

**Drake RL, A. Vogl W, Fabrice Duparc MA, Duparc J.** Gray's Anatomie pour les étudiants. Elsevier Masson, Paris, 2015,P 131-139

**Facy F, Rosch D.** Usage de psychotropes et toxicomanie: voies de recherche épidémiologique. *Drug Alcohol Dependence.* 1990, 25(2): 159-167

**Fahey DM.** The social history of alcohol. *Current Reviews.* 2000, 38/4: 637-640

**Favelier S, Germain T, Genson PY, Cercueil JP, Denys A, Krausé AD, Guiu B.** Vascularisation artérielle hépatique pratique en radiologie interventionnelle. *Journal de Radiologie diagnostique et interventionnelle.* 2015,96(2) :108-118

**Favier A.** Le stress oxydant : intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actualité chimique.* 2003, 270 :14-19

**Ferrandez JC, Theys S.** Jean Pecquet : de la citerne au drainage du canal thoracique. *Kinésithérapie. La Revue.* 2006, 6(54):41-46

**Feldman G.** L'apoptose hépatique. Elsevier. Paris, Vol 30.N° 4 2006

**Fromenty B, Mansouri A, Degoul F, Demeilliers C, Isabelle T.** Vieillesse, alcool et mitochondries. *Gastro clin Biol.* 2000, 24: 349-358

**Fromenty B.** Stéatose et stéatohépatites induites par les médicaments et l'alcool, Inserm 4991, Rennes ; 2014.

**Gaitantz Hi, Meyer C, Rakoczy P, Thomas M, Wahl K, Wandrer F, Bantel H, Alborzinia A, Wöfl S.** Ethanol sensitizes hepatocytes for TGF- $\beta$ -triggered apoptosis. *Cell Death Disease*, 2018, 9: 51-59

**Gilgenkrantz H.** Une seule cellule souche dans le foie : l'hépatocyte ! *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 357-359

**Gueguen Y, Mouzat K, Ferrari L, Tissandie E, Lobaccaro J, MBatt A, Paquet F, Voisin P, Aigueperse J, Gourmelon P, Souidi M.** Cytochromes P450: xenobiotic metabolism, regulation and clinical importance. *Ann Biol Clin.* 2006, 64: 535-48.

**Halliwell B.** Reactive species and antioxidants. redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol.* 2006, 141(2): 312-322

**Halpern KB, Shenhav R, Matcovitch-Natan O, Tóth B, Lemze D, Golan M, Alexander Brandis, Giladi A, Stokar-Avihail A, David E, Amit I, Itzkovitz S.** Single-cell spatial reconstruction reveals global division of labour in the mammalian liver. *Nature*.2017, 542 :352-356.

**Heidn L.** La santé du foie : La clé d'une santé globale. Quebec livres, Canada. 2013, pp112-115

**Hoek J, Cahill A, Pastorino J.** Alcool et les mitochondries une relation dysfonctionnelle/*Gastroentérologie* ; 2002. 122(7): 2049-2063.

**Horn F, Lindenmeier G, Moc I, Grillhos C, Berghold S, Schneider N.** Birgit Munster *Biochimie Humaine.* Flammarion. Paris 2005.

**Jahn R.** Le cancer du foie carcinome hépatocellulaire. Ligue de suisse contre le cancer Berne ; 2009.

**Jaquelyn J, Maher MD.** Exploring alcohol's effects on liver function. *Alcohol Health Research World.*1997, 21, 1:1-12

**Ježek J, Cooper KF, Strich R.** Reactive oxygen species and mitochondrial dynamics: the yin and yang of mitochondrial dysfunction and cancer progression.*Antioxydants.* 2018 ,7(1):23-29

**Kierszenbaum AL.** Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique. De Boeck. 2002. P54-59.

Code de champ modifié

**King AL, Mantena SK, Andringa KK, Millender-Swain T, Dunham-Snary KJ, Oliva CR, Griguer CE, Bailey SM.** The methyl donor S-adenosylmethionine prevents liver hypoxia and dysregulation of mitochondrial bioenergetics function in a rat model of alcohol-induced fatty liver disease. *Redox Biol.* 2016, 9:188-197.

**Lacombe M.** Précis d'anatomie et de physiologie humaine (Tome 1). 2016, P 231-239

**Landry G, Fortin J.L'**alcool. Lettres en main, Quebec, 2011.P12-17

**Lapierre P, Alvarez F.** Le foie : un organe du système immunitaire. *Med Sci (Paris).* 2007, 23(11): Pp985–990

**Larrey D'** Pathologies hépatiques mitochondriales. *Gastroentérologie clinique et biologique.* 2001, 25: 117-122

**Larsen W, Brauer PR, Schoenwolf GC, Francis-West P.** Embryologie humaine. De Boeck Supérieur ,Paris,2017,P 350-352.

**Liang D, Salutory A.** Role of reactive oxygen species in intercellular tunnel-mediated communication. *Front Cell Dev Biol.* 2018, 1234-1241.

**Louvet A , Mathurin P.** Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nature Rev Gastroentero Hepat.*2015, 12: 231–242

**Louvet A, Artru F, Canva-Delcambre V, Dharancy S, Mathurin P.** Maladie alcoolique du foie, *Le courrier de la transplantation, France ;* 2013. Vol □ N°2.

**Louvet A.** Hépatite alcoolique aiguë. *POST'U.*2017 :179-184

**Lafortune M, Lepanto L.** Anatomie du foie : échographie et Doppler . *Journal de radiologie.* 2002, 83 ( 2) : 235-244

**Magdaleno F, Blajszczak CC, NietoN.** Key events participating in the pathogenesis of alcoholic liver disease.*Biomolecules.* 2017, 7(1).

**Maher J.** Exploring alcohol's effects on liver function. *Alcohol Health Res World.* 1997, 21(1):1-10

**Maitre M, Bliclé JF.** Métabolismes hépatiques. *Hépatologie.* 2008, [7-005-B-10].

**Majno P, Mentha G, Toso C, Morel P, Peitgen HO, Fasel HD.** Anatomy of the liver: An outline with three levels of complexity. *J Hepatology.* 2014, 60 : 654–662

- Mallat S, Lotersztajn D.** Fibrose hépatique : de la physiopathologie aux implications thérapeutiques. *Gastroent Clin Biol.*2009 33, (8-9): 789-798
- Manzo-Avalos S, Saavedra-Molina A.** Cellular and Mitochondrial Effects of Alcohol Consumption. *Int J Environ Res Public Health.* 2010, 7, 4281-4304
- Marieb E.** Biologie humaine: Principes d'anatomie et de Physiologie. Maason, Paris, 2008,P 156-159
- Martin C, Vallet B, Riou B.** Physiologie humaine appliquée (2e édition).John Libbey Eurotext, Paris, 2017, P 483-486
- Masia R, McCarty WJ, Lahmann C, Luther J, Chung RT, Yarmush ML, Yellen G.** Live cell imaging of cytosolic NADH/NAD<sup>+</sup> ratio in hepatocytes and liver slices. *Am J Phys-Gastro Liver.* 2018, 314:97-105
- Mathurin P, Moreno C, Samuel D.** Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2000, 365:1790-800.
- Mathurin P.** Hépatologie l'alcool et le foie/Gastroentérologie clinique et biologique, Elsevier Masson France ; 2009. 33,840-849.
- Menu E, Mehring M.** Toxicologie. De Book. Paris 2015 P 83.
- Naud J, Dumayne C, Nolin TD, François F, Pichette V.** Pharmacocinétique des médicaments en insuffisance rénale.2015, 11(3) : 144-151.
- Neal MJ.** Pharmacologie Médicale (5ème Edition), 2012, P : 14-15.
- Negro, IF.** Fibrose hépatique : progression et régression. *Rev Med Suisse.*2003, 1: 22-29
- Nohl H, Kozlov AV, Gille L, Staniek K.** Cell respiration and formation of reactive oxygen species.*Biochem Soc Trans.* 2003, 31( 6):1308-13011.
- Nordmann R, Ribière C, Rouach H.** Alcool et radicaux libres. *Méd Sci,* 1998, 6:336-345
- Nutrients Review.** Ethanol. 2016 (<http://www.nutrientsreview.com/alcohol/definition-physical-chemical-properties.html> consulté le 2 Mars 2018).
- OMS.** Comité oms d'experts des problèmes liés à la consommation d'alcool (2ème Rapport).2007 :1-64
- Paradis C, Dongier M.** Alcool et santé / Les effets de la consommation Abusive d'alcool, Educ'alcool Canada ; 2007.

**Phillips M.** The Alcohol Drinking History. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Boston: Butterworth; 1990. P 45-46

**Ratna G, Mandrekar H.** Alcohol and Cancer: Mechanisms and Therapies. Biomolécules 2017, 7(3): 61-69

**Ricard L,** Les Européens et l'alcool : unis dans la diversité ?", Nouvelle Europe [en ligne], Dimanche 5 décembre 2010, <http://www.nouvelle-europe.eu/node/969>, consulté le 25 mars 2018

**Reichl F.** Guide pratique de toxicologie de book. Paris 2010 P 84.

**Robert K, Murray M, Peter L, Gross, D.** Harper's Illustrated Biochemistry, 29th Edition (2012), Pp156

**Romieux Y.** L'usage du vin dans la Marine. Revue d'histoire de la pharmacie. 1998, 317: 81-88

**Rosenbaum J, Mavier P, Dhumeaux D.** Interactions cellulaires dans le foie. médecine/sciences. 1991, 7 : 1 1 0-7

**Sahnoun Z, Jamoussi K, Zeghal KM.** Free radicals and antioxidants (1). Therapia. 1997, 52(4):251-257

**Sahnoun Z, Jamoussi K, Zeghal KM.** Free radicals and antioxidants (2). Therapia. 1998, 54(1):132-145

**Sawadogo A, Dib N, CalésP.** Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications Elsevier Masson. France ; 2007. 16, 557-562.

**Schulte E, Schumacher U, Schünke M.** Atlas d'anatomie Prométhée - Tome 3: Organes internes, Volume 3 De Book, Paris, 2017. 32-39

**Scoazec JY.** Physiologie du lobule hépatique. Hépatologie,2003 : [7-005-A-12].

**Sergent O, Griffon B, Cillard P, Cillard J.** Alcool et stress oxydatif. Elsevier, 2001.49: 689-95

**Sergent O, Podechard N, Aliche-djoudi F, Lagadic-Gossmann D.** Acides gras polyinsaturés oméga 3 et toxicité hépatique de l'éthanol/ Rôle du remodelage membranaire, Elsevier Masson France ; 2013

**Sherif R Z, Abdel-Misih H, Bloomston M.** Liver Anatomy. Surg Clin North Am. 2010, 90(4): 643–653.

**Shimizu S, Konishi A, Kodama T, Tsujimoto Y.** BH4 domain of antiapoptotic BCL2 Family members closes voltage dependent anion channel and inhibits apoptotic mitochondrial changes and cell. 2012, USA. 97: 3100- 3105

**Sid B, Verrax J, Calderon PB.** Rôle of oxidative stress in the pathogenesis of alcohol induced liver disease. Informa UK; 2013.47(11): 894-904.

**Siegmund SV, Dooley S, Brenner DA.** Molecular mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis. Dig Dis. 2005, 23(3):264-74.

**Silvain C, Derrode C.** métabolisme de l'éthanol .Elsevier SAS. Paris Hépatologie 7-005-c-10, 2006.

**Spahr, B.** Burckhardt et A. Hadengue. La maladie alcoolique du foie. Rev Med Suisse. 2000, 4: 20-31

**Stirpe F, Ravaioli M, Battelli MG, Musiani S, Grazi GL.** Xanthine oxidoreductase activity in human liver diseases. Amer J Gastroenter.2002, 97:2079–2085

**Stornetta A, Guidolin V, Balbo S.** Alcohol-Derived Acetaldehyde Exposure in the Oral Cavity. Cancers. 2018, 10:1-20

**Teixeira-Clerc F.** Effets hépatiques de l'alcool Hepatic effects of alcohol. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 2014,50(3):94-102

**Teixeira-Clerc F.** Effets hépatiques de l'alcool, Elsevier Masson. Paris ; 2015.

**Valette PJ, De Baere T.** Anatomie biliaire et vasculaire du foie. Journal de radiologie, 2002, 83(2) : 221-232

**Wu D, Cederbaum A.** Alcool stress oxydatif et dommages radicaux libres ; 2018.

**Xiong S, MU Tianyang, Wang Guowen, Jiang Xueju.** Mitochondria-mediated apoptosis in mammals. 2014. Vol.5.issue 10 P737-749

**Xu J, Liu X, Koyama Y, Wang P, Lan T, Kim IG, Kim IH, Ma HY, Kisseleva T.** The types of hepatic myofibroblasts contributing to liver fibrosis of different etiologies. Front Pharmacol. 2014, 5:167-172.

**Yalcin EB, Tong M, De Monte SM.** Enzymatic Responses to Alcohol and Tobacco Nicotine- Derived Nitrosamine Ketone Exposures in Long Evans Rat Livers. Austin Liver. 2016, 1(1): 1003.

**Zakhari, S.** Overview: How is alcohol metabolized by the body? Alcohol Research Health.2006, 29(4):245–254.

Code de champ modifié

Code de champ modifié

Code de champ modifié



## Références

**Abdel-Misih SR, Bloomston M.** Liver anatomy. Surg Clin North Am.2010, 90(4):643-53.

Code de champ modifié

Code de champ modifié

**Adosen.** Annexe 2 (fiche 6) : Alcoolisme et législation. Prévention Santé MGEN, 2014 : 1-4.

**Attignon E, RouachH, Blanc E.** Bases moléculaires des effets toxiques de l'alcool. Cahiers Nutrition Diététique. 2015,50(2): 84-93

**Asselah F.** Bases anatomopathologique des maladies, Alger ; 2007 P 33-36.

**Baltimore S, Maryland.** Alcoholic Liver disease. Copyright 2001-2013/600 North wolfe 21.287.

**Bedossa A.** Foie et médicaments. Thérapie.1999, 34-40

**Belon,JP,** Lacour B. Physiologie humaine.2016,pp134-139

**Benhamou JP.** Hepatologie clinique. Flammarion, Paris, 2013, P131-142

**Benhmou J, Erlinger S.** Maladies du foie des voies biliaires, Flammarion France ; 2000. 2-257-134710 P 89.

**Berr C, Clavel-chapelon F, Dally S, Daval J, Fumeron F, Girre C, Larroque B, Lucas D, Vidal P, Mathur PH, Nalpas B, Rouach H.** Alcool Effets sur la sante. Inserm, Paris. 2001.75031

**Blanc JF, Bioulac-Sage P, Rosenbaum J.** Cellules étoilées du foie et fibrogenèse hépatique. Gastroentérologie Clinique et Biologique.1997, 21(11) :869-872.

**Carce JP.** Conseils Aide et Action contre la Toxicomanie. 2018, (<http://www.caat.online.fr/loi/alcool.htm> consulté le 25 Mars 2018)

**Castaing D.** Anatomie du foie et des voies biliaires. Techniques chirurgicales - Appareil digestif , 2006: [40-760]

**Cederbaum, A.I.** Introduction—Serial review: Alcohol, oxidative stress and cell injury. Free Radical Biol Med. 2001, 31:1524–1526,

**Cochin.** Embryologie humaine.2018 (<http://cvirtuel.cochin.univ-Paris5.fr/Embryologie/Organ/OrganCours/OrganCh11/OrganCh11B6100.htm> consulté le 02Mars 2018)

**Correia MA.** Basic and Clinical Pharmacology: Drug Biotransformation, Lange, USA, 2015, P 85

**Couinaud C.** Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Dig Surg.* 1999,16(6):459-67

Code de champ modifié

Code de champ modifié

**Cillard J, Cillard P.** Mécanisme de la peroxydation lipidique et des antioxydants. *OCL.*2006, 13:24-29.

**Crabb DW, Liangpunsakul S.** Acetaldehyde generating enzyme systems: roles of alcohol dehydrogenase, CYP2E1 and catalase, and speculations on the role of other enzymes and processes. *Novartis Found Symp.* 2007, 28(5):4-16

**Das S, Vasudevan D.** Alcohol induced oxidative stress. Elsevier Inc India; 2007.P 177-187.

**Descotes J, Gences L, Testud F, Frantz P.** Les urgences en toxicologie. Maloine, paris. 1992 P407.

**Dey A, Cederbaum A.** Alcohol and oxidative liver injury hepatology; 2006. 43; S63-S74.

**Doody EE, Groebner JL, Walker JR, Frizol BM, Tuma DJ, Fernandez DJ, Tuma PL.** Ethanol metabolism by alcohol dehydrogenase or cytochrome P450 2E1 differentially impairs hepatic protein. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017, 313(6):558-569.

**Drake RL, A. Vogl W, Fabrice Duparc MA, Duparc J.** Gray's Anatomie pour les étudiants. Elsevier Masson, Paris, 2015,P 131-139

**Facy F, Rosch D.** Usage de psychotropes et toxicomanie: voies de recherche épidémiologique. *Drug Alcohol Dependence.* 1990, 25(2): 159-167

**Fahey DM.** The social history of alcohol. *Current Reviews.* 2000, 38/4: 637-640

**Favelier S, Germain T, Genson PY, Cercueil JP, Denys A, Krausé AD, Guiu B.** Vascularisation artérielle hépatique pratique en radiologie interventionnelle. *Journal de Radiologie diagnostique et interventionnelle.* 2015,96(2) :108-118

**Favier A.** Le stress oxydant : intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actualité chimique.* 2003, 270 :14-19

**Ferrandez JC, Theys S.** Jean Pecquet : de la citerne au drainage du canal thoracique. *Kinésithérapie. La Revue.* 2006, 6(54):41-46

**Feldman G.** L'apoptose hépatique. Elsevier. Paris, Vol 30.N° 4 2006

**Fromenty B, Mansouri A, Degoul F, Demeilliers C, Isabelle T.** Vieillesse, alcool et mitochondries. *Gastro clin Biol.* 2000, 24: 349-358

**Fromenty B.** Stéatose et stéatohépatites induites par les médicaments et l'alcool, Inserm 4991, Rennes ; 2014.

**Gaitantz Hi, Meyer C, Rakoczy P, Thomas M, Wahl K, Wandrer F, Bantel H, Alborzinia A, Wöfl S.** Ethanol sensitizes hepatocytes for TGF- $\beta$ -triggered apoptosis. Cell Death Disease, 2018, 9: 51-59

**Gilgenkrantz H.** Une seule cellule souche dans le foie : l'hépatocyte ! .Med Sci (Paris) 2015 ; 31 : 357–359

**Gueguen Y, Mouzat K, Ferrari L, Tissandie E, Lobaccaro J, MBatt A, Paquet F, Voisin P, Aigueperse J, Gourmelon P, Souidi M.** Cytochromes P450: xenobiotic metabolism, regulation and clinical importance. Ann Biol Clin. 2006, 64: 535-48.

**Halliwell B.** Reactive species and antioxidants. redox biology is a fundamental theme of aerobic life. Plant Physiol. 2006, 141(2): 312–322

**Halpern KB, Shenhav R, Matcovitch-Natan O, Tóth B, Lemze D, Golan M, Alexander Brandis, Giladi A, Stokar-Avihail A, David E, Amit I, Itzkovitz S.** Single-cell spatial reconstruction reveals global division of labour in the mammalian liver. Nature.2017, 542 :352–356.

**Heidn L.** La santé du foie : La clé d'une santé globale. Quebec livres, Canada. 2013, pp112-115

**Hoek J, Cahill A, Pastorino J.** Alcool et les mitochondries une relation dysfonctionnelle/Gastroentérologie ; 2002. 122(7): 2049-2063.

**Horn F, Lindenmeier G, Moc I, Grillhos C, Berghold S, Schneider N.** Birgit Munster Biochimie Humaine. Flammarion. Paris 2005.

**Jahn R.** Le cancer du foie carcinome hépatocellulaire. Ligue de suisse contre le cancer Berne ; 2009.

**Jaquelyn J, Maher MD.** Exploring alcohol's effects on liver function. Alcohol Health Research World.1997, 21, 1:1-12

**Ježek J, Cooper KF, Strich R.** Reactive oxygen species and mitochondrial dynamics: the yin and yang of mitochondrial dysfunction and cancer progression.Antioxydants. 2018 ,7(1):23-29

**Kierszenbaum AL.** Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique.De Boeck. 2002. P54-59.

Code de champ modifié

**King AL, Mantena SK, Andringa KK, Millender-Swain T, Dunham-Snary KJ, Oliva CR, Griguer CE, Bailey SM.** The methyl donor S-adenosylmethionine prevents liver hypoxia and dysregulation of mitochondrial bioenergetics function in a rat model of alcohol-induced fatty liver disease. *Redox Biol.* 2016, 9:188-197.

**Lacombe M.** Précis d'anatomie et de physiologie humaine (Tome 1). 2016, P 231-239

**Landry G, Fortin J.L'**alcool. Lettres en main, Quebec, 2011.P12-17

**Lapierre P, Alvarez F.** Le foie : un organe du système immunitaire. *Med Sci (Paris).* 2007, 23(11): Pp985–990

**Larrey D'** Pathologies hépatiques mitochondriales. *Gastroentérologie clinique et biologique.* 2001, 25: 117-122

**Larsen W, Brauer PR, Schoenwolf GC, Francis-West P.** Embryologie humaine. De Boeck Supérieur ,Paris,2017,P 350-352.

**Liang D, Salutory A.** Role of reactive oxygen species in intercellular tunnel-mediated communication. *Front Cell Dev Biol.* 2018, 1234-1241.

**Louvet A , Mathurin P.** Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nature Rev Gastroentero Hepat.*2015, 12: 231–242

**Louvet A, Artru F, Canva-Delcambre V, Dharancy S, Mathurin P.** Maladie alcoolique du foie, *Le courrier de la transplantation, France ;* 2013. Vol □ N°2.

**Louvet A.** Hépatite alcoolique aiguë. *POST'U.*2017 :179-184

**Lafortune M, Lepanto L.** Anatomie du foie : échographie et Doppler . *Journal de radiologie.* 2002, 83 ( 2) : 235-244

**Magdaleno F, Blajszczak CC, NietoN.** Key events participating in the pathogenesis of alcoholic liver disease.*Biomolecules.* 2017, 7(1).

**Maher J.** Exploring alcohol's effects on liver function. *Alcohol Health Res World.* 1997, 21(1):1-10

**Maitre M, Bliclé JF.** Métabolismes hépatiques. *Hépatologie.* 2008, [7-005-B-10].

**Majno P, Mentha G, Toso C, Morel P, Peitgen HO, Fasel HD.** Anatomy of the liver: An outline with three levels of complexity. *J Hepatology.* 2014, 60 : 654–662

- Mallat S, Lotersztajn D.** Fibrose hépatique : de la physiopathologie aux implications thérapeutiques. *Gastroent Clin Biol.*2009 33, (8-9): 789-798
- Manzo-Avalos S, Saavedra-Molina A.** Cellular and Mitochondrial Effects of Alcohol Consumption. *Int J Environ Res Public Health.* 2010, 7, 4281-4304
- Marieb E.** Biologie humaine: Principes d'anatomie et de Physiologie. Maason, Paris, 2008,P 156-159
- Martin C, Vallet B, Riou B.** Physiologie humaine appliquée (2e édition).John Libbey Eurotext, Paris, 2017, P 483-486
- Masia R, McCarty WJ, Lahmann C, Luther J, Chung RT, Yarmush ML, Yellen G.** Live cell imaging of cytosolic NADH/NAD<sup>+</sup> ratio in hepatocytes and liver slices. *Am J Phys-Gastro Liver.* 2018, 314:97-105
- Mathurin P, Moreno C, Samuel D.** Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2000, 365:1790-800.
- Mathurin P.** Hépatologie l'alcool et le foie/Gastroentérologie clinique et biologique, Elsevier Masson France ; 2009. 33,840-849.
- Menu E, Mehring M.** Toxicologie. De Book. Paris 2015 P 83.
- Naud J, Dumayne C, Nolin TD, François F, Pichette V.** Pharmacocinétique des médicaments en insuffisance rénale.2015, 11(3) : 144-151.
- Neal MJ.** Pharmacologie Médicale (5ème Edition), 2012, P : 14-15.
- Negro, IF.** Fibrose hépatique : progression et régression. *Rev Med Suisse.*2003, 1: 22-29
- Nohl H, Kozlov AV, Gille L, Staniek K.** Cell respiration and formation of reactive oxygen species.*Biochem Soc Trans.* 2003, 31( 6):1308-13011.
- Nordmann R, Ribière C, Rouach H.** Alcool et radicaux libres. *Méd Sci,* 1998, 6:336-345
- Nutrients Review.** Ethanol. 2016 (<http://www.nutrientsreview.com/alcohol/definition-physical-chemical-properties.html> consulté le 2 Mars 2018).
- OMS.** Comité oms d'experts des problèmes liés à la consommation d'alcool (2ème Rapport).2007 :1-64
- Paradis C, Dongier M.** Alcool et santé / Les effets de la consommation Abusive d'alcool, Educ'alcool Canada ; 2007.

**Phillips M.** The Alcohol Drinking History. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Boston: Butterworth; 1990. P 45-46

**Ratna G, Mandrekar H.** Alcohol and Cancer: Mechanisms and Therapies. *Biomolécules* 2017, 7(3): 61-69

**Ricard L,** Les Européens et l'alcool : unis dans la diversité ?", *Nouvelle Europe* [en ligne], Dimanche 5 décembre 2010, <http://www.nouvelle-europe.eu/node/969>, consulté le 25 mars 2018

**Reichl F.** Guide pratique de toxicologie de book. Paris 2010 P 84.

**Robert K, Murray M, Peter L, Gross, D.** Harper's Illustrated Biochemistry, 29th Edition (2012), Pp156

**Romieux Y.** L'usage du vin dans la Marine. *Revue d'histoire de la pharmacie.* 1998, 317: 81-88

**Rosenbaum J, Mavier P, Dhumeaux D.** Interactions cellulaires dans le foie. *médecine/sciences.* 1991, 7 : 1 1 0-7

**Sahnoun Z, Jamoussi K, Zeghal KM.** Free radicals and antioxidants (1). *Therapia.* 1997, 52(4):251-257

**Sahnoun Z, Jamoussi K, Zeghal KM.** Free radicals and antioxidants (2). *Therapia.* 1998, 54(1):132-145

**Sawadogo A, Dib N, CalésP.** Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications Elsevier Masson. France ; 2007. 16, 557-562.

**Schulte E, Schumacher U, Schünke M.** Atlas d'anatomie Prométhée - Tome 3: Organes internes, Volume 3 De Book, Paris, 2017. 32-39

**Scoazec JY.** Physiologie du lobule hépatique. *Hépatologie*,2003 : [7-005-A-12].

**Sergent O, Griffon B, Cillard P, Cillard J.** Alcool et stress oxydatif. Elsevier, 2001.49: 689-95

**Sergent O, Podechard N, Aliche-djoudi F, Lagadic-Gossmann D.** Acides gras polyinsaturés oméga 3 et toxicité hépatique de l'éthanol/ Rôle du remodelage membranaire, Elsevier Masson France ; 2013

**Sherif R Z, Abdel-Misih H, Bloomston M.** Liver Anatomy. Surg Clin North Am. 2010, 90(4): 643–653.

**Shimizu S, Konishi A, Kodama T, Tsujimoto Y.** BH4 domain of antiapoptotic BCL2 Family members closes voltage dependent anion channel and inhibits apoptotic mitochondrial changes and cell. 2012, USA. 97: 3100- 3105

**Sid B, Verrax J, Calderon PB.** Rôle of oxidative stress in the pathogenesis of alcohol induced liver disease. Informa UK; 2013.47(11): 894-904.

**Siegmund SV, Dooley S, Brenner DA.** Molecular mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis. Dig Dis. 2005, 23(3):264-74.

**Silvain C, Derrode C.** métabolisme de l'éthanol .Elsevier SAS. Paris Hépatologie 7-005-c-10, 2006.

**Spahr, B.** Burckhardt et A. Hadengue. La maladie alcoolique du foie. Rev Med Suisse. 2000, 4: 20-31

**Stirpe F, Ravaioli M, Battelli MG, Musiani S, Grazi GL.** Xanthine oxidoreductase activity in human liver diseases. Amer J Gastroenter.2002, 97:2079–2085

**Stornetta A, Guidolin V, Balbo S.** Alcohol-Derived Acetaldehyde Exposure in the Oral Cavity. Cancers. 2018, 10:1-20

**Teixeira-Clerc F.** Effets hépatiques de l'alcool Hepatic effects of alcohol. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 2014,50(3):94-102

**Teixeira-Clerc F.** Effets hépatiques de l'alcool, Elsevier Masson. Paris ; 2015.

**Valette PJ, De Baere T.** Anatomie biliaire et vasculaire du foie. Journal de radiologie, 2002, 83(2) : 221-232

**Wu D, Cederbaum A.** Alcool stress oxydatif et dommages radicaux libres ; 2018.

**Xiong S, MU Tianyang, Wang Guowen, Jiang Xueju.** Mitochondria-mediated apoptosis in mammals. 2014. Vol.5.issue 10 P737-749

**Xu J, Liu X, Koyama Y, Wang P, Lan T, Kim IG, Kim IH, Ma HY, Kisseleva T.** The types of hepatic myofibroblasts contributing to liver fibrosis of different etiologies. Front Pharmacol. 2014, 5:167-172.

**Yalcin EB, Tong M, De Monte SM.** Enzymatic Responses to Alcohol and Tobacco Nicotine- Derived Nitrosamine Ketone Exposures in Long Evans Rat Livers. Austin Liver. 2016, 1(1): 1003.

**Zakhari, S.** Overview: How is alcohol metabolized by the body? Alcohol Research Health.2006, 29(4):245–254.

Code de champ modifié

Code de champ modifié

Code de champ modifié



## Résumé

L'alcool est une substance toxique liée à plus de 60 troubles différents. Pour certaines maladies chroniques dans lesquelles il est impliqué, comme la cirrhose du foie, le risque augmente avec l'augmentation de la consommation. Le mécanisme moléculaire de la physiopathologie hépatique à médiation alcoolique est complexe. L'alcool est métabolisé dans le foie et peut être transformé en acétaldéhyde. La dégradation de l'alcool par le cytochrome P450 2E1 génère également des molécules hautement réactives connues sous le nom d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), en particulier après une consommation chronique d'alcool. La mitochondrie peut être une source significative de ROS dans les hépatocytes lorsqu'il est exposé à éthanol aiguë ou chronique. La capacité de l'éthanol à augmenter la production de ROS mitochondriale est associée à son métabolisme, aux altérations de la phosphorylation oxydative mitochondrial et à la défaillance du système antioxydant. En outre, la modification oxydative et l'inactivation des protéines mitochondriales peut être un mécanisme par lequel l'alcool perturbe la structure et la fonction de la mitochondrie et contribue à la pathologie observée dans les foies des consommateurs chroniques d'alcool. L'abus chronique d'alcool entraîne des maladies plus complexes, y compris l'hépatite alcoolique, et la cirrhose peut évoluer jusqu'à ce qu'elle atteigne le dernier stade, le cancer du foie.

**Mots clés:** Foie, alcool, mécanismes, mitochondrie, stress oxydatif, maladies hépatiques.

## **Abstract**

Alcohol is a toxic substance linked to more than 60 different disorders. For some chronic diseases in which it is involved, such as cirrhosis of the liver, the risk increases with the increase in consumption. The molecular mechanism of alcohol-mediated liver pathophysiology is complex. Alcohol is metabolized in the liver and can be converted to acetaldehyde. The degradation of alcohol by cytochrome P450 2E1 also generates highly reactive molecules known as reactive oxygen species (ROS), especially after chronic alcohol consumption. Mitochondria can be a significant source of ROS in hepatocytes when exposed to acute or chronic ethanol. The ability of ethanol to increase mitochondrial ROS production is associated with its metabolism, alterations in mitochondrial oxidative phosphorylation, and failure of the antioxidant system. In addition, oxidative modification and inactivation of mitochondrial proteins may be a mechanism by which alcohol disrupts the structure and function of the mitochondria and contributes to the pathology observed in the livers of chronic alcohol users. Chronic alcohol abuse leads to more complex diseases, including alcoholic hepatitis, and cirrhosis can progress until it reaches the final stage, liver cancer.

**Key words:** Liver, alcohol, Toxicity, mitochondria, oxidative stress, liver diseases.

## ملخص:

الكحول مادة سامة مرتبطة بما يزيد عن 60 اضطرابات مختلفة. فيما يخص بعض الأمراض المزمنة أين يكون الكحول مسؤول عنها، مثل التليف الكبدي، يزداد خطر الإصابة بارتفاع استهلاك الكحول.

الآلية الجزيئية للفيوباتولوجيا الكبدية المحدثة بالكحول هي جد معقدة. يستقلب الكحول في الكبد و يمكن تحويله إلى أستالدهيد، يتحول الكحول بواسطة النظام السيتوكروم وينتج كذلك جزيئات جد نشطة تعرف باسم العناصر النشطة للأكسجين خاصة بعد الاستهلاك المزمن للكحول.

يمكن أن تعد الميتوكوندريا مصدر معتبر للجذور الحرة في الخلية الكبدية عندما تعرض للكحول في الحالة الحادة أو المزمنة. قدرة الكحول على رفع إنتاج الجذور الحرة في الميتوكوندريا هي مرتبطة بأبضه، بالإصابات الأوكسدة الفسورية للميتوكوندريا وعدم فعالية النظام المضاد للأوكسدة، و بالمقابل التغيرات التأكسدية و تثبيط بروتينات الميتوكوندري، يمكن أن تكون كذلك آلية يحدث من خلالها الكحول اختلال في البنية الوظيفية للميتوكوندريا ويسمح بظهور الأمراض الكبدية لدى الأشخاص المدمنين على الكحول.

التعاطي المزمن للكحول يحدث أمراض جد معقدة من بينها الالتهاب الكبدي الكحولي و التليف الذي بدوره يتطور إلى المرحلة الأخيرة التي تتمثل في سرطان الكبد.

**الكلمات المفتاحية:** الكبد، الكحول، الآليات، الاضطرابات التأكسدية، الميتوكوندري، الأمراض الكبدية .

**Benhamlaoui chaima**

**Toumi-sief Chada**

**Date de soutenance: 27/06/2018**

**Thème: Hépatotoxicité de l'alcool : Rôle de la mitochondrie**

**Nature du diplôme:** Master

**Domaine:** Science de la Nature et de la vie

**Mention:** Toxicologie et santé

**Résumé:**

L'alcool est une substance toxique liée à plus de 60 troubles différents. Pour certaines maladies chroniques dans lesquelles il est impliqué, comme la cirrhose du foie, le risque augmente avec l'augmentation de la consommation. Le mécanisme moléculaire de la physiopathologie hépatique à médiation alcoolique est complexe. L'alcool est métabolisé dans le foie et peut être transformé en acétaldéhyde. La dégradation de l'alcool par le cytochrome P450 2E1 génère également des molécules hautement réactives connues sous le nom d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), en particulier après une consommation chronique d'alcool. La mitochondrie peut être une source significative de ROS dans les hépatocytes lorsqu'il est exposé à éthanol aiguë ou chronique. La capacité de l'éthanol à augmenter la production de ROS mitochondriale est associée à son métabolisme, aux altérations de la phosphorylation oxydative mitochondrial et à la défaillance du système antioxydant. En outre, la modification oxydative et l'inactivation des protéines mitochondriales peut être un mécanisme par lequel l'alcool perturbe la structure et la fonction de la mitochondrie et contribue à la pathologie observée dans les foies des consommateurs chroniques d'alcool. L'abus chronique d'alcool entraîne des maladies plus complexes, y compris l'hépatite alcoolique, et la cirrhose peut évoluer jusqu'à ce qu'elle atteigne le dernier stade, le cancer du foie.

**Mots clés:** Foie, alcool, mécanismes, mitochondrie, stress oxydatif, maladies hépatiques.

Lieu de Travail: Université des frères Mentouri- Constantine 1

**Jury d'évaluation:**

<b>Président du jury :</b>	<b>S. Ameddah</b>	(Prof-UFM Constantine).
<b>Rapporteur :</b>	<b>N. Baali</b>	(MCB-UFM Constantine).
<b>Examineur :</b>	<b>M. Benrabia</b>	(MCA-UFM Constantine).
	<b>C. Kandouli</b>	(MCB-UFM Constantine).

**Année universitaire :2017-2018**