



Université Frères Mentouri Constantine 1

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة

Faculté des sciences de la nature et de la vie

كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم بيولوجيا الحيوان

Département de: Biologie animale

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

Domaine: Science de la nature et de la vie

Filière: Sciences Biologiques

Spécialité: Toxicologie

Intitulé:

L'effet hépatoprotecteur de l'extrait aqueux de *Laurus nobilis* vis-à-vis l'hépatotoxicité induite par le tétrachlorure de carbone

Présenté et soutenu par :

Le : 19/09/2021

- HAMENA Meriem
- HAMMOUDI Randa
- MEZIANI Soumia

Jury d'évaluation:

Président du jury: Menad A (Pr – UFM Constantine)

Rapporteur: Boulkandoul R (MC – UFM Constantine)

Examineur: Benrebai M (MCA – UFM Constantine)

Examineur: Bahri L (MAA- UFM Constantine)

Année universitaire : 2020/2021

REMERCIEMENTS

Avant tout, nous remercions Allah qui nous a donné la volonté, le courage et la patience, sans lui ce manuscrit n'aurait pu exister.

*En premier lieu nous voudrions remercier notre encadreur **Mr. BOULKANDOUL RAMZI**, Maitre-assistant à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour ses conseils et encouragements tout le long de la réalisation de ce travail.*

*Nos remerciements les plus vifs à **Mrs. Menad A** professeur à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1, pour le grand honneur de présider le jury de ce mémoire.*

*Nos vifs remerciements vont aussi à **Mrs. Benrebai M** (MCB-UFM Constantine), pour l'honneur d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Nos vifs remerciements vont à **Mrs. Bahri L** (MCA-UFM Constantine), d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

Aussi, nous remercions l'ensemble des enseignants du département de biologie animal.

Enfin, nous remercions toutes personnes ayant contribué et aidé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Merci

Dédicaces

Je dédie ce travail, à ma chère mère, à mon cher père, pour leur soutien, leur patience et leur encouragement durant mon parcours.

À mes chères sœurs, mon frère et tous mes neveux et nièces, qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.

À toute ma famille et mes amies.

*À mes partenaires de travail **Randa** et **Soumia**.*

Meriem

Dédicaces

Avant toute chose, je remercie Allah Miséricordieux, Le tout puissant, pour m'avoir donnée la force, la volonté, et la patience durant toutes mes années d'étude.

Je dédie ce mémoire à toutes les personnes que j'aime :

A mon grand-père (rabi yrahmou)

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman que j'adore. A ma chère mère pour sa tendresse, son amour, son affection, sa patience, et ses valeureux conseils durant mes années d'études

A Mon chère qui vive au fond du mon cœur .L'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours dans mon cœur mon père

Mes chères adorables sœurs ZEINED (ma petite princesse zouzou adorée) et SAHAR qu'Allah le tout Puissant vous protège et vous garde pour moi

A la meilleure personne que j'ai connue, A mon cher AMIR tous les mots ne suffisent pas pour te remercier de tout ce que tu m'as donné, tu as toujours offert soutien et réconfort, j'exprime envers toi une profonde admiration et reconnaissance

Ma grande famille, précisément ma grand-mère ZOULIKHA qui était toujours avec moi ; la jolie et la meilleure tante au monde AMEL tous les mots ne suffisent pas pour te décrire AMOULA vous êtes unique

Ma petite cousine HIBA et mon oncle KAMEL

A mes amies que je remercie MERIEM et SOUMIA pour tout le temps et pour tout que nous avons passé ensemble, et surtout pour notre travail et notre compréhension depuis le début sans aucun désaccord entre nous

*A Mr R. BOULKANDOUL pour son aide
À qui m'a toujours soutenu, supporté et était toujours*

Présenté, même dans les pires moments

Randa

Dédicaces

Je remercie en premier lieu 'Allah' le miséricordieux de m'avoir donnée la force, volonté, et la patience durant toutes mes années d'étude.

Je dédie ce travail à :

À ma très chère mère à qui je n'arrive pas à récompenser les sacrifices qu'elle a fait pour moi, pour sa tendresse, son amour, son affection, sa patience, et ses valeureux conseils durant mes années d'études, Allah le tout Puissant vous préserve et vous accorde de la santé, du bonheur et une longue vie.

A mon père, paix à son âme, pour son soutien, sa gentillesse, son aide et sa confiance et surtout pour sa noblesse infinie. Pour moi, le nom du père était un autre nom pour l'amour. Nul mot ne serait exprimé ma reconnaissance, ma gratitude et mon amour envers vous.

A mes adorables sœurs : Aya, Marwa, Khawla, Safaa, Fatima qu'Allah le tout Puissant vous protège et vous garde pour moi.

A mon très cher frère : Abd Rahim et sa femme.

A ma grande famille et plus précisément mon cher oncle Toufik.

À ma bien aimée Noor al Huda, son soutien moral et ses encouragements ont été d'une aide précieuse.

À mes chères amies Hanane, Romaisa, Sara, Aya.

A mon trinôme et meilleures amies, Meriem et Randa. Je vous remercie pour votre sérieux, votre patience et votre enthousiasme dans la réalisation de ce travail.

Soumia

Liste des figures

N°	Titre de la figure	page
01	Anatomie générale du foie	3
02	Position du foie	4
03	Vue postérieure du foie (A) / Anatomie segmentaire du foie (B)	5
04	Attachements ligamentaires du foie	6
05	Organisation du foie	7
06	Représentation de la vésicule biliaire	8
07	Vascularisation hépatique	9
08	Métabolisme des xénobiotiques	13
09	Le mécanisme d'action du CCl ₄	20
10	La balance radicaux libres/antioxydants	21
11	Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactive de l'oxygène	23
12	Les mécanismes par lesquels les radicaux libres endommagent les cellules	25
13	Classifications des antioxydants	26
14	Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants	28
15	<i>Laurus nobilis</i> L.	32
16	Feuilles de laurier	33
17	Les étapes de préparation de l'extrait aqueux des feuilles de laurier	34
18	20 rattes de souches <i>Albinos Wistar</i> (a)/ cage regroupe 5 rattes (b)	35
19	Prélèvement sanguin	37
20	L'effet protecteur de l'extrait aqueux <i>Laurus nobilis</i> sur le niveau sérique des enzymes AST et ALT des rats traités par le CCl ₄	42
21	L'effet protecteur de l'extrait aqueux de <i>Laurus nobilis</i> sur le niveau sérique d'enzyme PAL des rats traités par le CCl ₄	43
22	L'effet protecteur de l'extrait de <i>Laurus nobilis</i> sur le taux du MDA chez les rats traités par le CCl ₄	44
23	L'effet protecteur du l'extrait aqueux de <i>Laurus nobilis</i> sur le taux du GSH chez les rats traités par le CCl ₄	45
24	L'effet protecteur de l'extrait aqueux de <i>Laurus nobilis</i> sur l'activité enzymatique du CAT chez les rats traités par le CCl ₄	46
25	L'effet protecteur de l'extrait aqueux de <i>Laurus nobilis</i> sur l'activité de la SOD chez les rats traités par le CCl ₄	47
26	L'analyse histopathologique	48- 49

Liste des tableaux

N°	Titre du tableau	page
01	Principaux agents chimique toxique pour le foie	17
02	Propriétés physico-chimiques de tétrachlorure de carbone	18
03	Les principales espèces oxydantes	22
04	ROS générés à partir de sources exogènes	23
05	Classification botanique	32
06	Traitement des animaux	36

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AFP : Alpha-Foeto-protéine

ALT : Alanine aminotransférase

AST : Aspartate aminotransférase

AS : Arsenic

ATP : Adénosine triphosphate

CAT : Catalase

CCl₃^{*} : Radical trichlorométhyle

CCl₃OO^{*} : Radical peroxyde de trichlorométhyle

CCl₄ : Tétrachlorure de carbone

Cd : Cadmium

Cu : Cuivre

Cl₂ : Dichlore

Cyt P₄₅₀ : Cytochrome P₄₅₀

DO : Densité optique

DTNB : Acide thionitrobenzoïque

EDTA : Éthylène diamine tétraacétique

Fe : Ferre

GPx : Glutathion peroxydase

GR : Glutathion réductase

GSH : Glutathion

GSSG : Glutathion oxydé

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

Hg : Mercure

HO₂ : Hydroperoxyde

HOCL : Acide hypochloreux

HTP : Hypertension portale

K₂HPO₄ : Phosphate dipotassique

KCL : Chlorure de potassium

KH₂PO₄ : Monopotassium phosphate

LDH : High- density-lipoprotéines (Lipoprotéines à haut densité)

LDL : Löw-densitylipoprotéines (Lipoprotéines à basse densité)

LOOH : Hydroperoxyde lipidique

LPO : Peroxydation lipidique (lipid peroxidation)

MDA : Malondialdehyde

MDH : Malate-deshydrogénase

N₂ : Azote

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

NOS : Nitrique oxide-synthase

NOX : NADPH Oxydase

O₂^{-*} : Anion superoxyde

O₂ : Oxygène

O₃ : Ozone

OH^{*} : Radical hydroxyle

ONOO : Le peroxydinitrite

PAL : Phosphatase Alcaline

Pb : Plomb

PBS : Tampon phosphate salin

PUFA : Acides gras polyinsaturés (polyunsaturated fatty acid)

RLO : Radicaux libres dérivés de l'oxygène

RO^{*} : Radical alkoxy

ROO^{*} : Radical peroxy

ROOH : Hydroperoxide

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

SO : Stress oxydatif

SOD : Superoxyde dismutase

T3 : Tri-iodothyronine

T4 : Thyroxine

TBA : thiobarbituric acid

TCA : Acide-trichloroacetique

TGP : Transaminase-glutamo-pyruvate

TrXR : Thiorédoxine réductase

Vit B : Vitamine B

Vit C : Vitamine C

Vit E : Vitamine E

XO : Anthine oxydase

Zn : Zinc

γGT : Gamma-gutamyl-transférase

SOMMAIRE

Remerciements

Dédicaces

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

INTRODUCTION.....1

PARTIE THEORIQUE

I-LE FOIE

1.	Anatomie générale.....	3
2.	Anatomie morphologique	3
2.1.	Position	4
2.2.	Segmentation hépatique.....	4
2.3.	Ligaments d'attaches.....	5
3.	Anatomie fonctionnelle	6
3.1.	Architecture et composition cellulaire du foie.....	6
3.2.	Vésicule biliaire et voies biliaires	7
3.3.	Vascularisation hépatique.....	8
3.4.	Fonctions du foie.....	9
3.4.1.	Métabolisme des nutriments.....	9
3.4.2.	La bilirubine.....	10
3.4.3.	Médicaments et toxines	10
3.4.4.	Stockage.....	10
3.4.5.	Sécrétion biliaire	10
3.4.6.	Autres fonctions	10
4.	Pathologies du foie.....	11
4.1.	Stéatose.....	11
4.2.	Cholestase	11
4.3.	Fibrose.....	11
4.4.	Cirrhose	11
4.5.	Nécrose	11

5.	L'hépatotoxicité.....	12
5.1.	Métabolisme des xénobiotiques.....	12
5.2	Les enzymes hépatiques	14
5.2.1	Les transaminases	16
5.2.1.1.	ALT : Alanine aminotransférase (Transaminase Glutamo pyruvate TGP ou SGP).....	14
5.2.1.2.	AST : Aspartate aminotransférase (Transaminase Glutamo Oxaloacétique TGO ou SGOT).....	14
5.2.2.	Gamma Glutamyl Transférase (γGT).....	14
5.2.3.	Phosphatase alcaline (PAL)	15
5.2.4.	Alpha-Foeto- Protéine (AFP)	15
5.2.5.	Bilirubine totale.....	15
5.2.6.	Albumine et TP/INR.....	15
5.3.	Les agents hépatotoxiques	16
5.3.1.	les métaux lourds.....	16
5.3.2.	Les médicaments	16
5.3.3.	L'hépatotoxicité des produits chimiques.....	16
6.	Tétrachlorure de carbone (CCl₄)	18
6.1.	Les propriétés physico-chimiques.....	18
6.2.	Les effets toxiques du tétrachlorure de carbone	19
6.3.	La toxicocinétique.....	19
6.4.	Le mécanisme d'action du CCl₄	20

II-STRESS OXYDATIF

1.	Les radicaux libres	21
2.	Origine des radicaux libres.....	22
2.1.	Sources endogènes	22
2.2.	Sources exogènes.....	23
3.	Conséquences de stress oxydants	24
4.	Système de défense antioxydants	25
4.1.	Le système de défense enzymatique.....	26

4.1.1.	Le glutathion peroxydase/glutathion réductase (GPx/GR).....	26
4.1.2.	Le superoxyde dismutase (SOD).....	26
4.1.3.	Catalases (CAT).....	27
4.1.4.	Le système thiorédoxine	27
4.2.	Le système de défense non enzymatique	28
4.2.1.	Le glutathin (GSH)	28
4.2.2.	Les vitamines.....	29
4.2.3.	La lactoferrine.....	29
4.2.4.	Les polyphénols et flavonoïdes	29
4.2.4.1	<i>Laurus nobilis</i>	30

PARTIE PRATIQUE

I-MATERIEL ET METHODES

1.	Matériels.....	32
1.1.	<i>Laurus nobilis</i>	32
1.2.	Classification botanique.....	32
1.3.	Matériel végétale « <i>Laurus nobilis</i> »	33
1.3.1	Préparation de l'extrait aqueux de feuille de laurier	34
1.4.	Matériel animal.....	35
1.5.	Réactifs et solvants.....	35
1.6.	Appareils.....	35
2.	Méthodes	36
2.1.	Induction de la toxicité.....	36
2.2.	Traitement des animaux	36
2.3.	Prélèvement sanguin	37
2.4.	Récupération du foie	37
2.5.	Préparation de la fraction cytosolique et l'homogénat des tissus.	37
2.6.	Dosage des paramètres biochimiques	37
2.6.1.	Les transaminases	38
2.7.	Dosage des paramètres du stress oxydant.....	39

2.7.1.	Dosage du MDA.....	39
2.7.2.	Dosage de GSH.....	39
2.7.3.	Dosage l'activité enzymatique de CAT	40
2.7.4.	Dosage de l'activité du SOD.....	40
2.8.	Etude histologique	40
2.9.	Etude statistique	41

II-RESULTATS

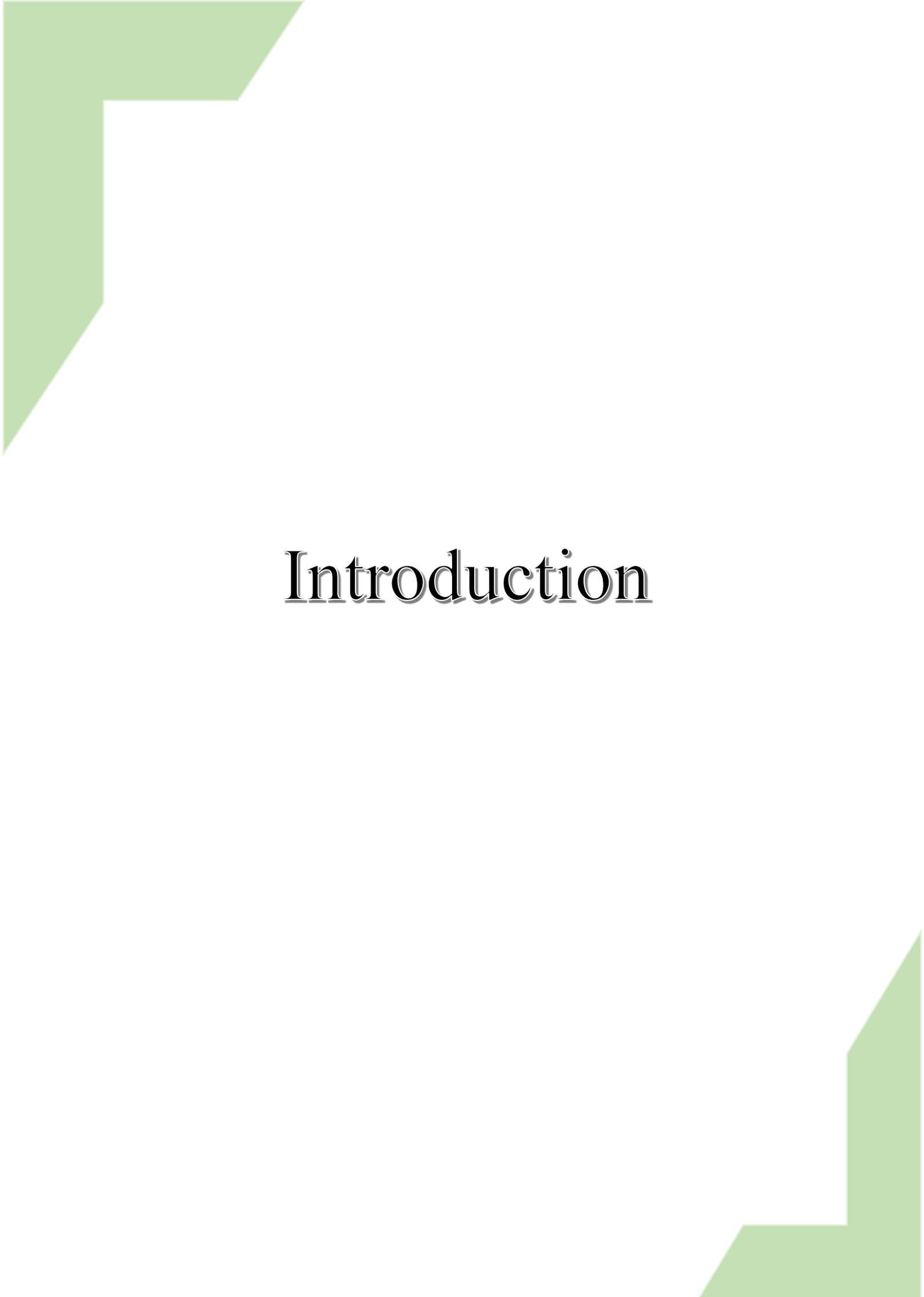
1.	Effet de l'extrait aqueux de <i>Laurus nobilis</i> sur les paramètres biochimiques	42
2.	Effet de l'extrait aqueux de <i>Laurus nobilis</i> sur les paramètres tissulaires du stress oxydatif.....	43
2.1.	MDA	44
2.2.	GSH.....	45
2.3.	CAT.....	46
2.4.	SOD	47
3.	Etude histologique	47

DISCUSSION.....	50
-----------------	----

CONCLUSION.....	55
-----------------	----

RESUME.....	57
-------------	----

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

The page features two green geometric shapes in the corners. One is in the top-left corner, and the other is in the bottom-right corner. Both shapes are composed of several rectangular and triangular sections, creating a stepped, L-shaped appearance.

Introduction

INTRODUCTION

Le foie est situé dans l'hypochondre droit et la région épigastrique, atteignant souvent l'hypochondre gauche, c'est le plus grand organe solide, et l'un des organes les plus vitaux, qui fonctionne comme un centre pour le métabolisme des nutriments et l'excrétion des métabolites des déchets (Cotoi et Quaglia ; 2016, Ozougwu et Jevas ; 2017). Les hépatocytes, les principales cellules parenchymateuses du foie, qui représentent 70 à 80% de la masse hépatique, ils jouent un rôle central dans le métabolisme, la synthèse des protéines et la détoxification (Deng et al., 2018; Zhou et al., 2016).

L'hépatotoxicité, ou lésions hépatiques généralement causée par des hépatotoxines, qui peuvent être des médicaments, compléments alimentaires, plantes et des produits chimiques. Les lésions hépatiques sont un problème croissant dans le monde entier (Otrubová et al., 2018; Thompson et al., 2017).

Le tétrachlorure de carbone (CCl_4) est l'un des hépatotoxines couramment utilisés, qui provoque des lésions hépatiques dans les systèmes expérimentaux (Kuriakose et al., 2017). C'est un hydrocarbure aliphatique perchloré, il a été largement utilisé dans le passé comme solvant de nettoyage et intermédiaire pour les produits industriels. Le CCl_4 est très nocif pour le foie, les poumons et les reins (Tang et al., 2019).

L'hépatotoxicité induite par le CCl_4 comprend deux phases. La phase initiale, dans le microsomal du foie, le CCl_4 est rapidement transformé en radical trichlorométhyle (CCl_3^*) par le cytochrome P_{450} (CYP2E1), ce radical (CCl_3^*) réagit avec l'oxygène pour former le radical trichlorométhylperoxy (CCl_3OO^*), ce qui conduit à la peroxydation des lipides entraînant la destruction des membranes (Li et al., 2019; Mughal et al., 2019). La deuxième phase de l'hépatotoxicité induite par le CCl_4 implique l'activation des cellules Kupffer, qui s'accompagne la production de facteurs pro-inflammatoires (Wu et al., 2017).

De plus, le tétrachlorure de carbone est nocif pour l'environnement, qui peut produire des radicaux libres et induire le stress oxydatif (Zhang et al., 2018). Le stress oxydatif est la perturbation de la balance physiologique entre les pro-oxydants/ et les antioxydants, en faveur les premiers, entraînant des dommages potentiels pour l'organisme (Kuriakose et al., 2017).

Bien qu'il y ait un besoin croissant de médicaments pour protéger le foie contre les dommages, la médecine moderne manque toujours de médicaments hépatoprotecteur fiables.

Introduction

Dans ce contexte, les plantes médicinales et leurs métabolites secondaires bioactifs ont reçu une attention considérable (**Abdelhafez et al., 2018; Lu et al., 2016**).

Les flavonoïdes sont un grand groupe de composés polyphénoliques, qui jouent un rôle important dans la détoxification des radicaux libres, et se trouvent nettement dans les fruits, les légumes et les plantes médicinales (**Khan et al., 2012**).

Laurus nobilis, originaire du sud de l'Europe et la région méditerranéenne, c'est une herbe aromatique utilisée pour ajouter une saveur aux aliments, il a été utilisé comme médicament pour traiter les rhumatismes, l'indigestion et les maux d'oreille (**Hamdan et Masoud., 2020**). Les feuilles de laurier contiennent principalement l'alpha-tocophérol et les flavonoïdes (**Tometri et al., 2020**). Il possède diverses activités biologiques telles que l'activité cicatrisante, antibactérienne, antivirale immunostimulante (une activité anti-COVIDE-19) et l'activité antioxydante (**Brinza et al., 2021, Roviello et Roviello; 2020**).

A cet effet, le but du présent travail de recherche était de savoir l'effet hépatoprotecteur de l'extrait aqueux de *Laurus nobilis*, vis-à-vis l'hépatotoxicité induite par le CCl₄.



Partie I

Partie théorique





Le foie

I. LE FOIE

1. Anatomie générale

Le foie est l'un des organes vitaux les plus importants de notre corps, il se trouve dans la partie supérieure de l'abdomen près de l'estomac, représentant environ 2 à 3 % du poids corporel moyen ; il prend en charge plusieurs fonctions physiologiques essentielles telles que le métabolisme, la sécrétion et le stockage. De plus, le foie joue un rôle crucial dans la détoxification et l'excrétion de substances endogènes et exogènes telles que les xénobiotiques, les médicaments et virales (Abdel-Misih et Bloomston ; 2010, Bencheikh et al ; 2019).

(Figure 01)

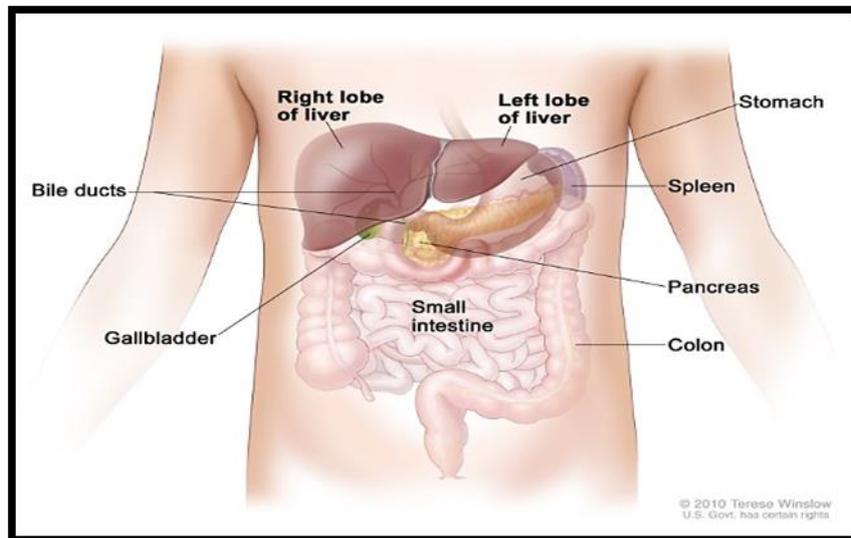


Figure 01 : anatomie générale du foie (Faure et al ; 2012)

2. Anatomie morphologique

La couleur normale du foie est brune, il a une surface lisse, et de consistance souple, il pèse environ 1,4 kg chez les femelles et 1,8 kg chez les mâles.

Il est constitué d'un parenchyme friable entouré d'une mince capsule fibreuse, la capsule de Glisson (tunica fibrosa) (Castanig et Veilhan ; 2006, Sibulesky ; 2013).

2.1.Position

Le foie est situé dans le quadrant supérieur droit de la cavité abdominale sous l'hémi-diaphragme droit, il est protégé par la cage thoracique et maintient sa position grâce à des attaches ligamentaires (Abdel-Misih et Bloomston, 2010). (Figure 02)

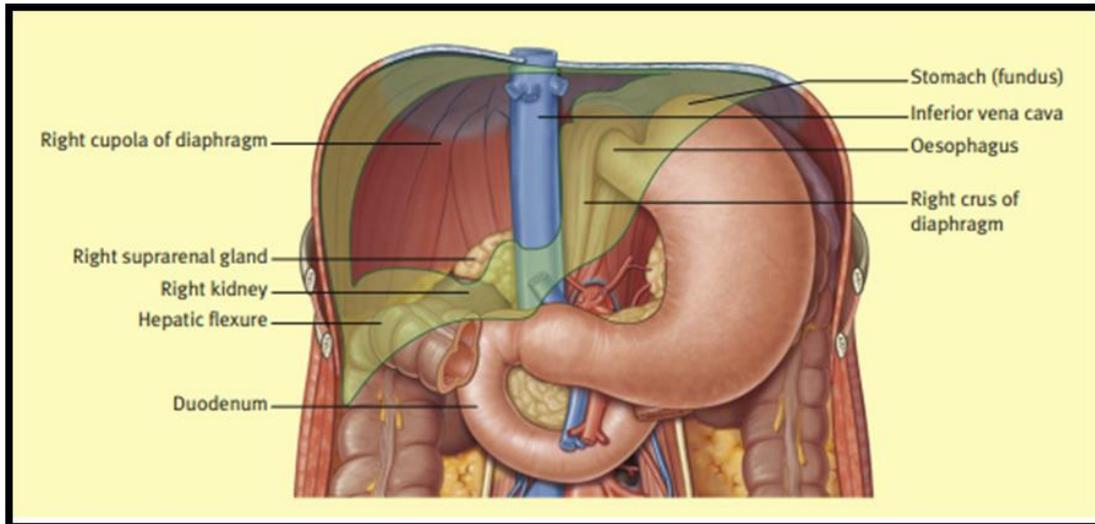


Figure 02 : Position du foie (Harold, 2011)

2.2.Segmentation hépatique

L'anatomie classique du foie est bien établie, avec des lobes gauche et droit sur la surface diaphragmatique, et les ligaments ronds et veineux sur la surface viscérale du foie. La vésicule biliaire, la veine cave inférieure et le hile du foie délimitent davantage les lobes caudé et carré (Hikspoors et al ; 2017). (Figure 03(A))

Selon la classification de Couinaud, le foie est divisé en 8 segments fonctionnels indépendants. La numérotation des segments se fait dans le sens des aiguilles d'une montre de I à VIII (Sibulesky ; 2013). (Figure 03(B))

Le foie

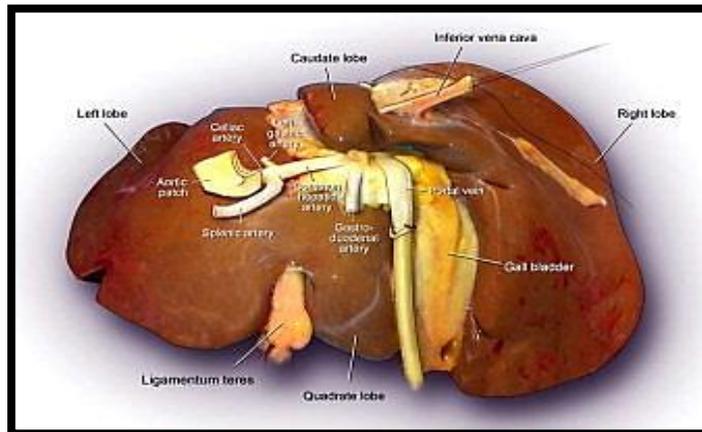


Figure 03(A) : Vue postérieure du foie (Sibulesky ; 2013)

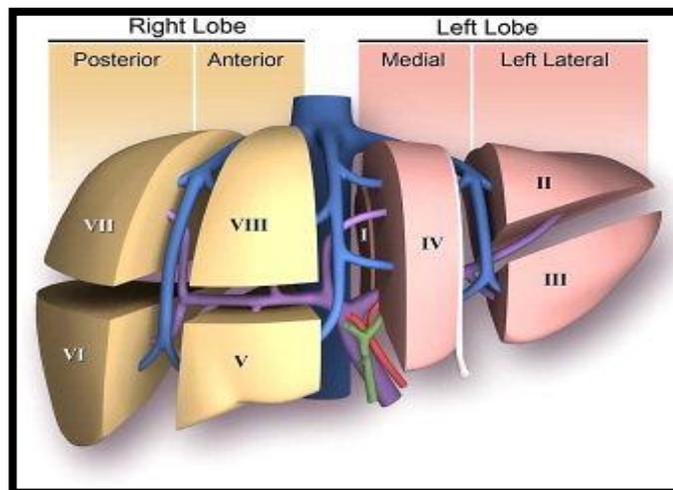


Figure 03(B) : Anatomie segmentaire du foie (Sibulesky ; 2013)

2.3.Ligaments d'attaches

Le foie est divisé par le ligament falciforme en un lobe droit plus grand et un lobe gauche plus petit. Il relie le foie au diaphragme et à la paroi antérieure.

Le ligament rond, vestige de la veine ombilicale, il relie le foie à la paroi abdominale antérieure. Il est en continuité avec le ligament falciforme.

Le ligament coronaire repli du péritoine qui passe du foie au diaphragme, il présente 3 prolongements : deux latéraux, les ligaments triangulaires droit et gauche et le troisième inférieur le ligament hépato-veineux (Sibulesky ; 2013, Chebil ; 2014). (Figure04)

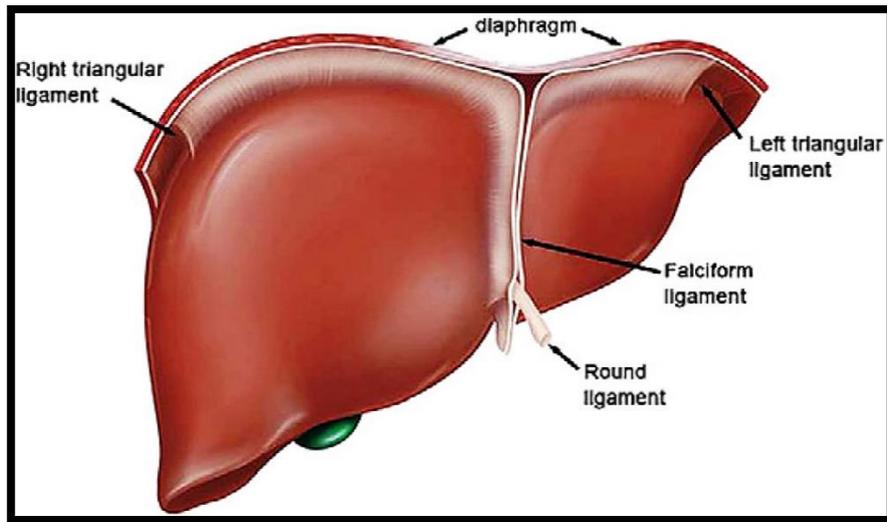


Figure 04 : Attachements ligamentaires du foie (Abdel-Misih and Bloomston ; 2010)

3. Anatomie fonctionnelle

3.1. Architecture et composition cellulaire du foie

Les cellules du foie sont organisées autour de l'unité structurelle fonctionnelle du foie « le lobule », il s'agit de cordes d'hépatocytes organisés selon une forme hexagonale autour de la veine centrale (Trefts et al ; 2017).

A chaque coin de l'hexagone se trouvent une triade porte (veine porte, artère hépatique, voie biliaire) (Kalra et al ; 2021).

La base du lobule est composé d'hépatocytes, qui représentent 60% des cellules hépatique, séparées par de larges canaux vasculaires appelés sinusoides qui comprend autre types cellulaires. Les hépatocytes sont à l'origine des principaux métabolismes intra-hépatiques (Rosenbaum et al ; 1991, Lapierre et Alvarez ; 2007, Kalra et al ; 2021).

Il existe 3 régions spécifiques dans le lobule hépatique :

La zone 1 est la région périportale des hépatocytes, et la première à se régénérer en raison de sa proximité avec le sang oxygéné et les nutriments, et elle joue un rôle dans les métabolismes oxydatifs.

La zone 2 est la région péricentrale des hépatocytes.

La zone 3 à la perfusion la plus faible en raison de sa distance par rapport à la triade porte, elle exerce un rôle dans la détoxification (Kalra et al ; 2021). (Figure 05)

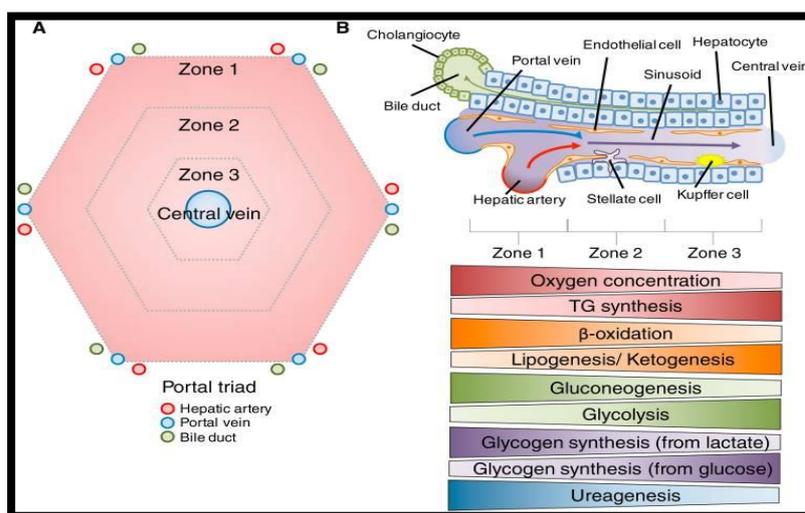


Figure 05 : organisation du foie (Trefts et al ; 2017)

Les espaces entre les rangées d'hépatocyte forment des canalicules biliaires remplis de bile évacuée vers les canaux biliaires par les canaux de Hering bordé d'hépatocytes et de cellules épithéliales des canaux biliaires (Kholodenko et Yarygin ; 2017).

Les cellules de Kupffer (macrophage) localisées habituellement dans la lumière sinusoidale, qui ont pour fonction de filtrer les matières inutiles ou pathologiques de la circulation, ainsi les cellules d'Ito (cellules étoilées) sont localisées dans l'espace de Disse, qui servent de stockage pour les graisses telles que la vitamine A (Rosenbaum et al ; 1991, Kalra et al ; 2021).

3.2. Vésicule biliaire et voies biliaires

La vésicule biliaire est un organe en forme de poire, sa capacité est de 50ml, située en avant sur la surface inférieure des segments hépatique IV et V (Jones et al ; 2021).

La bile, synthétisée par les hépatocytes, est collectée au niveau des canalicules biliaires, puis des canaux biliaires et enfin, des voies biliaires, droites et gauches, qui se regroupent au niveau du hile, ensuite elle est stockée dans la vésicule biliaire. La jonction de ces deux canaux forme le conduit cholédoque qui permet de déverser la bile dans le duodénum (Bessagnet et Desmoulière ; 2021). (Figure 06)

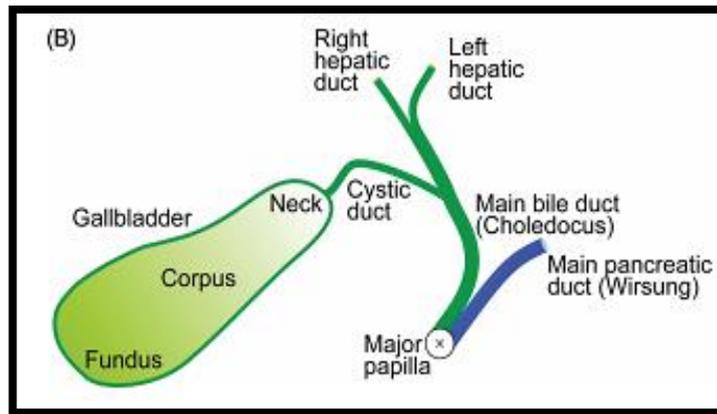


Figure 06 : représentation de la vésicule biliaire (**Housset et al ; 2016**)

La bile aide à l'émulsification, à la digestion et à l'adsorption des graisses alimentaire dans la lumière intestinale, ainsi qu'à l'élimination des substances étrangères (xénobiotiques) et des déchets endogènes (**Schulze et al ; 2019**).

3.3. Vascularisation hépatique

Le foie est un organe unique en raison de son double apport sanguin de la veine porte (environ 75%) et de l'artère hépatique (environ 25%) (**Kalra et al ; 2021**). Le sang de ces deux entités arrive au niveau des sinusoides hépatiques pour s'écouler dans la circulation systémique via le système veineux hépatique (**Abdel-Misih et Bloomston ; 2010**).

L'artère hépatique : l'artère hépatique commune issue du tronc cœliaque, apporte essentiellement du sang riche en oxygène nécessaire aux cellules hépatiques (**Pinto et al ; 2016**).

La veine porte : la veine porte fournit l'essentiel de l'apport sanguin nutritif au foie, elle recueille le sang de tout le tube digestif abdominal, du pancréas et de la rate (**Abdel-Misih et Bloomston ; 2010**). (**Figure 07**)

Le foie

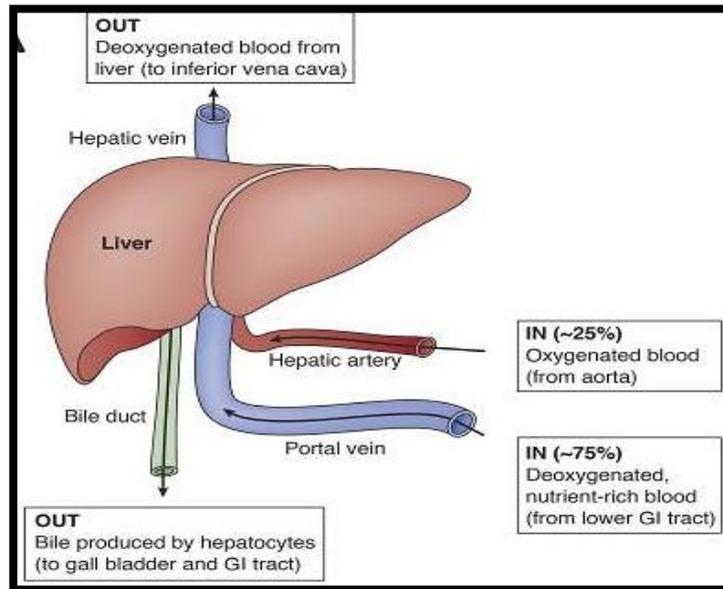


Figure 07 : Vascularisation hépatique (Schulze et al ; 2019)

3.4.Fonctions du foie

Le foie joue un rôle important dans de nombreuses fonctions physiologiques, car c'est un lieu de synthèse ou de stockage majeur pour nombreux élément, sécrétion de la bile, détoxification des xénobiotiques et métabolisme des nutriments (Bessaguet et Desmoulière ; 2021).

3.4.1. Métabolisme des nutriments

Les lipides : pénètrent dans le foie par des vaisseaux lymphatiques, sous la forme de triglycérides. Ces derniers sont hydrolysés en acides gras libres et en glycérol pour produire de l'énergie sous forme ATP, ou de lipoprotéines libérées dans la circulation sanguine, il synthétise également le cholestérol et les lipoprotéines.

Les protéines : protéines plasmatique, y compris les albumines et les globulines, il synthétise plusieurs acides aminés et enzymes sériques.

Les glucides : contribue à la stabilité de la glycémie, en libérant glucose dans la circulation en cas d'hypoglycémie ou être stocké en cas d'hyperglycémie, il est soit libéré par glycogénolyse, soit conservé sous forme glycogène (glycogénogenèse) (Ozougwu ; 2017, Bessaguet et Desmoulière 2021).

3.4.2. *La bilirubine*

Est le produit du catabolisme des protéines héminiques telles que l'hémoglobine ou les cytochromes. Elle provient surtout de l'hémoglobine des globules rouges, elle est de couleur jaune, et transporté par l'albumine jusqu'au foie.

Dans le foie, la bilirubine est conjuguée à l'acide glucuronique et devient soluble dans l'eau, et dans les intestins donne la couleur brune aux selles (**Ozougwu ; 2017**).

3.4.3. *Médicaments et toxines*

Le foie est l'organe principal de détoxification de l'organisme, il fonctionne pour transformer les xénobiotiques à une forme hydrophile à travers 2 réactions : la phase I et la phase II.

La phase I crée un soluté plus hydrophile via l'oxydation en utilisant la famille d'enzymes du cytochrome P₄₅₀ (Cyt P₄₅₀).

La phase II conjuguent les métabolites créés en phase I pour les rendre plus hydrophiles pour favoriser leur élimination dans les urines. Cette étape est parfois appelée phase III (**Kalra et al ; 2021**).

3.4.4. *Stockage*

Le foie stocke une grande quantité de vitamines, les vitamines lipophiles et les vitamines B hydrophiles, stocke aussi le principal minéral le fer (**Bessaguet et Desmoulière ; 2021**).

3.4.5. *Sécrétion biliaire*

La synthèse de la bile représente l'activité exocrine du foie, elle contient principalement de l'eau, des électrolytes, la bilirubine, cholestérol et les sels biliaires.

La bile est indispensable à la digestion et l'absorption des lipides, elle est sécrétée par les hépatocytes dans les canalicules biliaires pour finir dans le duodénum ou être stockée dans la vésicule (**Bessaguet et Desmoulière ; 2021, Kalra et al ; 2021**).

3.4.6. *Autres fonctions*

Le foie joue un rôle dans la fonction des hormones thyroïdiennes en tant que site de désiodation de T4 en T3, activation de vitamine D, fonction immunologiques et de protection et la synthèse de tous les facteurs de coagulation (**Ozougwu ; 2017, Kalra et al ; 2021**).

4. Pathologies du foie

4.1. Stéatose

La stéatose est une lésion histologique fréquemment observée et définie par l'accumulation d'acides gras sous forme de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes, se traduisant le plus souvent par de larges vacuoles refoulant le noyau en périphérie. Un foie stéatose contient plus de 5% de lipides (**Maud et Lawrence, 2012**).

4.2. Cholestase

La cholestase est définie par la diminution ou arrêt de la sécrétion biliaire. La production de bile assurant la cholérèse. Cependant, des signes cliniques d'une grande spécificité et des signes biologiques de sensibilité et spécificité élevées ont été bien caractérisés. De ce fait, la notion de cholestase est probablement l'une des entités sémiologique les plus précieuses à l'hépatologue. La sécrétion d'acides biliaires au pôle biliaire des hépatocytes ce pôle biliaire participe à la formation du canalicule (**Valla, 2013**).

4.3. Fibrose

La fibrose hépatique est l'accumulation excessive de protéines de la matrice extracellulaire, (**Bataller et Brenner, 2005**).

Régénération des cellules du foie en formant un tissu cicatriciel fibreux pendant les premiers temps de l'inflammation hépatique (**Faivre, 2015**).

4.4. Cirrhose

La cirrhose est le stade majeur du développement de la fibrose hépatique induite par la plupart des maladies chroniques du foie. Les complications de la cirrhose sont potentiellement graves : hypertension portale (HTP) avec hémorragie par rupture de varices œsogastriques, infections du liquide d'ascite, syndrome hépatorénal, carcinome hépatocellulaire. Le but de cet article est de faire le point sur les mécanismes physiopathologiques sous-tendant le développement de la cirrhose (**Sawadogo et al, 2007**).

4.5. Nécrose

La nécrose a été définie comme un type de mort cellulaire qui n'a pas les caractéristiques de l'apoptose et de l'autophagie, et est généralement considérée comme incontrôlée. Recherche récente suggère cependant que son apparition et son évolution pourraient être strictement réglementé. Après signalisation ou dommages induits lésions, la nécrose peut inclure des signes de processus contrôlés tels qu'un dysfonctionnement mitochondrial, génération d'espèces réactives de l'oxygène (**Golstein et Kroemer, 2007**).

5. L'hépatotoxicité

L'hépatotoxicité est définie comme le pouvoir qu'a une substance de provoquer des dommages au foie (**Therrien ; 2009**), donc L'hépatotoxicité fait référence à un dysfonctionnement hépatique ou à des lésions hépatiques associées à une surcharge de médicaments ou de xénobiotiques (**Anita et al ; 2011**). Les composés exogènes qui causent des dommages au foie sont appelés hépatotoxines ou hépatotoxiques (**Singh et al ; 2011**). Le rôle prédominant du foie dans le métabolisme des xénobiotiques rendent cet organe particulièrement vulnérable aux dommages causés par les produits chimiques auxquels nous sommes exposés (**Gu et Manautou ; 2013**) et qu'ils peuvent affecter à la fois les cellules parenchymateuses et non parenchymateuses du foie, conduisant à une grande variété d'états pathologiques, y compris la stéatose, fibrose, cirrhose et la cholestase (**Larrey ; 2000**).

5.1.Métabolisme des xénobiotiques

Les xénobiotiques sont des substances chimiques qui ne sont normalement pas présentes dans l'environnement des organismes vivants (**Abdelsalam et al., 2020**). Les cellules humaines sont équipées d'une variété d'enzymes pour contrer les effets nocifs probables causés par ces composés étrangers (**Das et al., 2016**).

La transformation des xénobiotique est surtout effectuée par le foie, qui contient une multitude d'enzymes (**Parakash ; 2016**). En plus du foie, des processus de biotransformation se produisent dans le plasma, dans les poumons, dans le tractus gastro-intestinal et dans la peau. En raison de leur faible solubilité dans l'eau, les substances lipophiles sont réabsorbées dans les tubules rénaux et ne sont excrétées que lentement par les reins. La vitesse d'élimination des composés lipophiles dépend de leur transformation en substances hydrosolubles. La biotransformation hépatique augmente la polarité des xénobiotiques, augmentant ainsi leur solubilité dans l'eau et améliorant leur excrétion biliaire et rénale (**Dancygier et al ; 2010**).
(Figure 08)

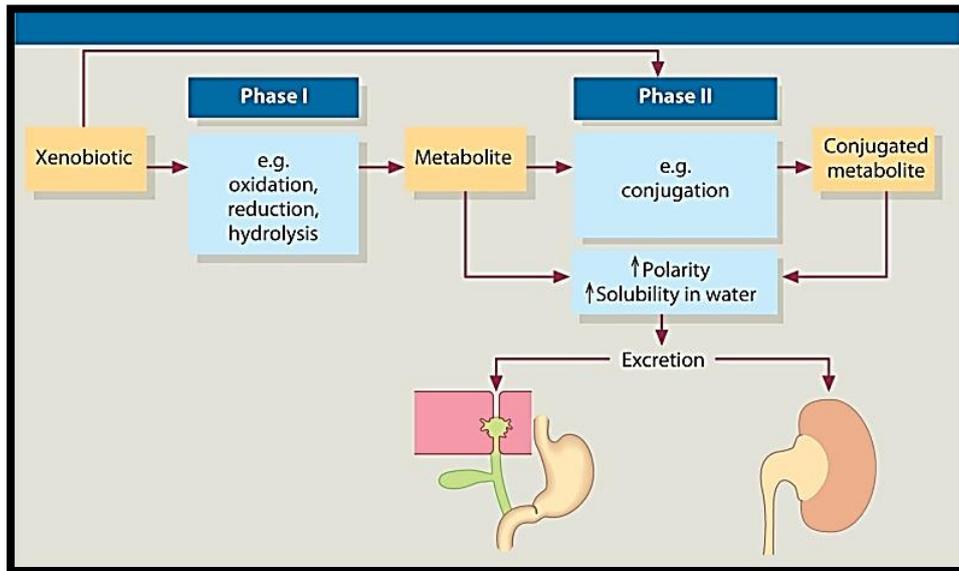


Figure 08 : métabolisme des xénobiotiques (**Dancygier et al ; 2010**)

- Le métabolisme des xénobiotiques dans le foie peut être divisé en 2 phases :

Phase I :

Les réactions de phase I «fonctionnalisation» correspondent généralement à des modifications structurales assez peu importantes du produit chimique parent par des réactions d'oxydation, de réduction ou d'hydrolyse permettant l'obtention d'un métabolite plus hydrosoluble. Les réactions de phase I fournissent une «clé» sans laquelle les modifications ultérieures du composé par les réactions de phase II ne peuvent pas se faire (**khushbu ; 2017**). Elles sont généralement catalysées par le Cyt P₄₅₀ (**Mahe ; 2014**).

Phase II :

Les réactions de phase II supposent le couplage d'une molécule endogène hydrosoluble à un produit chimique (produit chimique initial ou métabolite de phase I) afin d'en faciliter l'excrétion. On appelle souvent les réactions de phase II réactions de «conjugaison» ou de «dérivation». Les superfamilles enzymatiques catalysant les réactions de phase II sont habituellement désignées selon le type de molécule endogène impliquée dans la réaction de conjugaison : acétylation par les N-acétyltransférases, sulfoconjugaison par les sulfotransférases, conjugaison du glutathion par les glutathion-transférases et glucuronidation par les UDP glucuronosyltransférases (**Murray ; 2017**).

5.2. Les paramètres hépatiques

5.2.1. Les transaminases

Les transaminases ou amino-transférases (AST et ALT) sont des enzymes tissulaires catalysant le transport de radicaux α -aminés de l'alanine et l'acide aspartique à l'acide acétoglutarique (**Lacaille ; 2000**), se trouvent à la fois dans le foie, dans le sérum et dans divers tissus d'organes, ils sont couramment mesurés comme un moyen de détecter une lésion hépatique (**Center, 2007 ; Kunutsor et al. 2013**).

5.2.1.1. *ALT : Alanine aminotransférase (Transaminase Glutamo pyruvate TGP ou SGP)*

L'ALT est une enzyme produite principalement dans le foie (**Lacaille ; 2000**), il est considéré comme un marqueur plus spécifique des lésions hépatiques que l'AST (**Kunutsor et al ; 2013**).

La concentration sérique d'alanine aminotransférase (ALT) est la variable la plus couramment utilisée pour évaluer maladie du foie (**Prati et al ; 2016**). Les limites supérieures actuelles de la normale pour le niveau d'ALT ont été fixées, en moyenne, à 667 (40 U/L) (**Kaplan ; 2002**).

5.2.1.2. *AST : Aspartate aminotransférase (Transaminase Glutamo Oxaloacétique TGO ou SGOT)*

L'Aspartate aminotransférase (AST) est une enzyme de la classe des transférases (**Serg ; 1994**). Elle est localisée au niveau tissulaire dans une grande variété de tissus surtout les muscles, cardiaque et squelettique et le foie et en faible quantité dans les reins, le cerveau, pancréas, rate, poumon...etc. (**Bedossa ; 2009**). Cet enzyme est trouvé à la fois dans le cytosol et mitochondries des hépatocytes (**Amacher ; 1998**). Les valeurs normales de l'activité d'aspartate aminotransférase au-dessous de 20 u/l (**Horn et al ; 2005**). L'AST est moins spécifique que l'ALT pour le foie et les lésions hépatiques (**Paul et Gibony ; 2005**).

5.2.2. Gamma Glutamyl Transférase (γ GT)

L'enzyme se trouvait principalement dans les reins, le pancréas et le foie ; il n'y avait pas de différence liée au sexe. La spécificité hépatique et pancréatique relative de l'enzyme indiquait que la mesure de son activité dans le sérum pourrait être un test de lésions hépatiques ou

pancréatiques (**Braun et al ; 1978**). La γ GT constituée l'enzyme marqueur de cholestase, les valeurs normale de l'activité de γ GT au-dessous de 25 u/l (**Horn et al ; 2005**).

5.2.3. Phosphatase alcaline (PAL)

Les phosphatases sont des monoestérases à large spécificité qui hydrolysent l'acide phosphorique, produite dans les voies biliaires et les os, elle se retrouve également dans le foie. Lequel est réutilisé ailleurs ou éliminé dans les urines (**Borel ; 1984**).

Cet enzyme factionne presque dans tous les tissus de l'organisme, mais particulièrement dans les tissus osseux (**Paiva et al. 1983**). Les valeurs normale de l'activité du PAL plasmatique sont inférieure de 160 μ /l chez l'adulte et a 700 u/l chez l'enfant en croissance (**Horn et al ; 2005**).

5.2.4. Alpha-Foeto- Protéine (AFP)

L'alpha-fœtoprotéine (AFP) est une protéine synthétisée au cours de la vie embryonnaire et fœtale. À partir de 18 mois et chez l'adulte, sa concentration sérique est de quelques μ g/l et une augmentation de sa concentration en dehors de la grossesse est toujours pathologique (**Denis et al ; 2000**). Son dosage sérique est un test complémentaire dans le diagnostic des carcinomes hépatocellulaires qui sont les plus fréquents des cancers primitifs du foie (**Geyl et al ; 2014**).

5.2.5. Bilirubine totale

La bilirubine est le pigment jaunâtre qui est le sous-produit du catabolisme de l'hème. La bilirubine est responsable de la couleur jaune de l'urine. Quand la cellule est morte l'hémoglobine est libérée de la cellule, qui se décompose en l'hème et la globine. L'hème se transforme finalement en bilirubine, un pigment jaune orangé. La bilirubine est un anion endogène dérivé de la dégradation de l'hémoglobine du sang rouge Cellule (**Thapa et Walia ; 2007**). Lorsque les tests de la fonction hépatique sont anormale et les taux de bilirubine sérique supérieurs à 17 μ mol/L suggèrent une maladie hépatique sous-jacente (**Library ; 2016**).

5.2.6. Albumine et TP/INR

En absence de maladie hépatique ces tests peuvent être anormaux, notamment la malnutrition peut amener à une hypo-albuminémie, un déficit de vitamine K nutritionnel à un TP diminué (**Werner et a ; 2013**).

5.3. Agents hépatotoxiques

5.3.1. Les métaux lourds

Les métaux lourds s'accumulent dans l'organisme et provoquent des effets toxiques à court et/ou à long terme. Ils peuvent affecter le système nerveux, les fonctions rénales, hépatiques, respiratoires, ou autres (**Dietrich ; 1998**).

Les métaux lourds sont toxiques à cause de leur :

- non-dégradabilité et donc leur persistance dans les milieux ;
- leur toxicité à faible concentration ;
- leur tendance à s'accumuler dans les organismes vivants et à se concentrer le long des chaînes trophiques (**Christophe ; 2020**).

Certains éléments comme le (Pb, Hg, As, Cd) peuvent être à l'origine d'atteintes neurologiques et sensorielles, hépatiques et rénales, voire de cancers (**Chakroun ; 2016**).

5.3.2. Les médicaments

Le corps doit traiter des médicaments (modification chimique ou métabolique) afin de les utiliser et de s'en débarrasser, et la plupart de ces traitements se produisent dans le foie via ses enzymes (**Le ; 2020**) faisant du foie une cible potentielle d'effets toxiques (**Pelletier ; 2016**). Il existe plus de 1 000 médicaments qui peuvent nuire au foie (**Seeffl ; 2013**).

Les médicaments peuvent endommager le foie en endommageant directement les cellules hépatiques (hépatocytes), ou en obstruant l'écoulement de la bile du foie (cholestase), ou par les deux (**Tholey ; 2021**).

Voici des exemples de médicaments qui provoquent une hépatotoxicité : Allopurinol, Atorvastatin, Diclofenac (**Teschke et al ; 2016**).

5.3.3. L'hépatotoxicité des produits chimiques

Le foie remplit la tâche de traiter presque tous les produits chimiques et médicaments qui pénètrent dans le courant sanguin et de transformer les produits chimiques dont l'excrétion par les reins est difficile en éléments pouvant être éliminés de l'organisme par la bile ou l'urine. Ce processus de transformation chimique dans le foie s'accompagne toutefois, dans certains

Le foie

cas, de la formation de produits dérivés instables et hautement toxiques. Et ces produits dérivés hautement toxiques peuvent attaquer et léser le foie (**Collat ; 2000**).

Les atteintes causées par les agents industriels posent un problème spécifique particulier de mode d'exposition (**Larrey ; 2011**). Une exposition à un produit chimique, dans un contexte professionnel ou domestique, peut aussi être à l'origine d'une toxicité hépatique, comme pour certains solvants à base de CCl_4 , de phénol ou de nitrobenzène, certains herbicides ou certains matériaux plastiques utilisant l'éthylène Dichlore (**Mégarbane et al ; 2007**).[**Tableau 1**]

Tableau 01 : principaux agents chimique toxiques pour le foie (**Larrey ; 2011**)

Classe chimique	Utilisation	Type d'atteinte hépatique
Chloronaphthalènes	Polluant (poison)	Hépatite aiguë cytolytique
Chlorure de vinyle	Fabrication du PVC, plastiques	Cirrhose
Perchloroéthylène	Solvant, nettoyant, peinture, pesticides	Stéatose, cirrhose
Méthylène de dianiline	Plastique	Hépatite aiguë cytolytique et cholestatique
Arsenic	Insecticide, mines, vignes, produit expérimental	Hépatite aiguë cytolytique et cholestatique, cholangite, cirrhose, angiosarcome
Hydrazine	Carburant de fusée	Hépatite aiguë, cytotéatose
Diméthylformamide	Solvant, résine, polymères	Hépatite aiguë cytolytique, stéatose
Sélénium	Semi-conducteurs, photoconducteurs	Semi-conducteurs, Photoconducteurs
Tétrachlorure de carbone	Solvant, produire les chlorofluorocarbones, toxique expérimentale	Hépatite aiguë cytolytique, stéatose, hépatite grave

6. Tétrachlorure de carbone (CCl₄)

Le CCl₄ est un produit chimique manufacturé qui ne se produit pas naturellement. C'est un liquide incolore avec une odeur douce, volatile et ininflammable qui est produit par le mélange de chlore et de chloroforme en présence de la lumière.

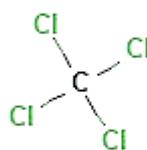
Dans le passé, le CCl₄ était utilisé comme solvant, agent de nettoyage et dégraissant dans les maisons et la fabrication industrielle, en raison de ses effets toxiques et nocifs, la plupart de ses utilisations sont interdites. L'inhalation de ses vapeurs, l'absorption cutanée après contact direct avec la peau provoque des dommages cellulaires dans plusieurs organes, principalement dans le foie, les reins, les poumons et aussi le système nerveux, il est aussi cancérigène pour l'homme (Weber et al ; 2003, Del Rio et al ; 2014, Al Amin et Menezes ; 2021).

6.1. Les propriétés physico-chimiques

Tableau 02 : propriétés physico-chimiques de tétrachlorure de carbone (Tschikardt ; 2012, Del Rio et al ; 2014).

Nom du produit	Tétrachlorure de carbone
Synonymes	Perchlorométhane, Tétrachlorure de méthane, Carbona, Benzinoforme
Numéro CAS	56-23-5
Nom chimique(CAS)	Tétrachlorométhane
Formule moléculaire	CCl ₄
Masse moléculaire	153,8
Densité	1,5940
Point de fusion	-22,92°C
Point d'ébullition	76,7°C
logPw	2.64

Structure chimique



6.2. Les effets toxiques du tétrachlorure de carbone

Les effets toxiques du CCl₄ à court terme chez les humains à la suite d'une exposition par voie orale ou par inhalation sont similaires. Certains effets rapportés sont la toxicité gastro-intestinale, neurotoxicité, effets hépatique (hypertrophie du foie, élévations des taux d'AST ou d'ALT et de bilirubine, dégénérescence granulaire du foie), néphrotoxicité, lésions pulmonaires (Weber et al ; 2003, Del Rio et al ; 2014).

En cas d'intoxication chronique, moins souvent décrite, une cirrhose hépatique micronodulaire et macro-nodulaire se développe. Chez les rats et les souris le CCl₄ provoque le développement de carcinomes hépatocellulaires et de phéochromocytomes. Les effets génotoxiques se produisent in vivo qu'après l'administration des doses élevées qui conduisent à une peroxydation lipidique (Del Rio et al ; 2014).

6.3. La toxicocinétique

Le CCl₄ est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal, respiratoire et la peau. Ensuite le CCl₄ est distribué dans différents organes ou tissus, en particulier ceux avec une concentration élevée en lipide (Del Rio et al ; 2014). Il est métabolisé principalement par le foie, mais aussi par d'autres organes contenant des enzymes Cyt P₄₅₀ comme les reins et les poumons. Il est métabolisé par le Cyt P_{2E1}, Cyt P_{2B} et le Cyt P_{3A} pour former le radical trichlorométhyle (CCl₃^{*}). Ce radical (CCl₃^{*}) se lie également aux molécules cellulaires endommageant les progressions cellulaires cruciales et réagissent avec l'oxygène pour former le radical peroxyde de trichlorométhyle (CCl₃OO^{*}) espèce hautement réactive (Del Rio et al ; 2014, Gulati et al ; 2018). Le CCl₄ est rapidement excrété dans l'air pour les métabolites volatils, tandis que les métabolites non volatils sont éliminés dans les selles et en petites quantités dans les urine (Del Rio et al ; 2014).

6.4. Le mécanisme d'action du CCl₄

Le CCl₄ est un agent hépatotoxique puissant et largement utilisé pour induire des lésions hépatiques expérimentales chez les animaux (Khan et al ; 2019). L'effet toxique du CCl₄ dépend de ses métabolites dégradés (Muriel et al ; 2017). Les mécanismes pathologiques de l'hépatotoxicité du CCl₄ impliquent la biotransformation du CCl₄ par le système du cytochrome P₄₅₀ en radical (CCl₃^{*}), qui réagit avec plusieurs substances biologiques importantes comme protéines, lipides, acides nucléiques et acides aminés, de plus la formation des adduits d'ADN est un mécanisme de cancérogenèse (Muriel et al ; 2017, Kouam et al ; 2020). Le radical (CCl₃^{*}) réagit rapidement avec l'oxygène pour former la radical (CCl₃OO^{*}) très réactif, il est plus susceptible que (CCl₃^{*}) d'extraire l'hydrogène des acides gras polyinsaturés (PUFA), conduisant à la peroxydation lipidique (LPO) (Ritesh et al ; 2015, Muriel et al ; 2017). Donc entraînent la libération d'enzymes cytosolique telle qu'AST, ALT et PAL (Bencheikh et al ; 2019). Après la biotransformation la deuxième étape impliquée dans l'hépatotoxicité de CCl₄ est l'activation des cellules de Kupffer, qui s'accompagne d'une génération excessive des ROS, ces ROS initient l'oxydation de molécules biologiques conduisant à la rupture de la membrane et des organites puis à la mort cellulaire (apoptose) (Kouam et al ; 2020). (Figure 09)

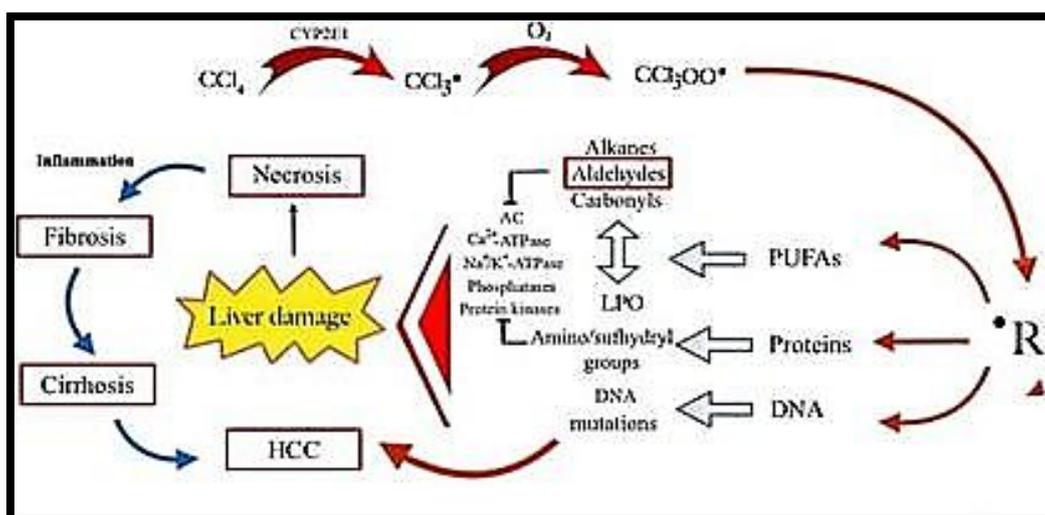
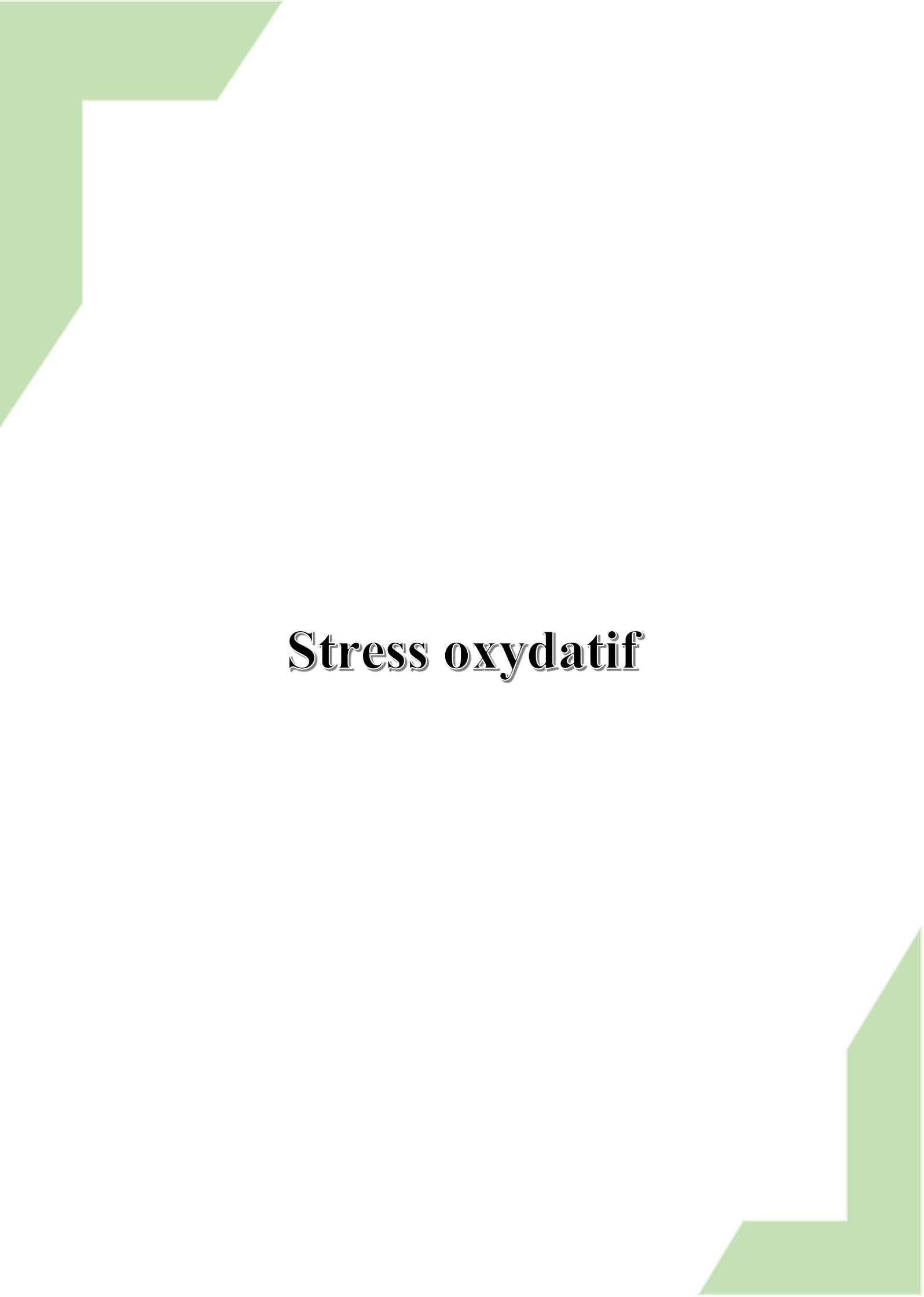


Figure 09 : le mécanisme d'action du CCl₄ (Muriel et al ; 2017)

The page features two large, light green geometric shapes in the corners. One is in the top-left corner, and the other is in the bottom-right corner. Both shapes are composed of several rectangular and triangular sections, creating a stepped, L-shaped appearance.

Stress oxydatif

II. STRESS OXYDATIF

Le stress oxydant n'est pas une maladie mais un mécanisme physiopathologique, causé par un déséquilibre entre la production et l'accumulation des ROS (**Gabriele ; 2017**), ou un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants, en faveur des oxydants dans les cellules et les tissus (**Sid ; 2013**) conduisant à une dégradation des signalisations redox et dommages structurels et fonctionnels au niveau cellulaire.

Un état de SO existe lorsqu'au moins une des trois conditions suivantes est présente :

- ✓ Excès des espèces réactives d'O₂, N₂ ou Cl₂
- ✓ Défenses insuffisantes (endogènes et exogènes)
- ✓ Mécanismes de réparation insuffisants (**Chen et al ; 2007**). (**Figure 10**)

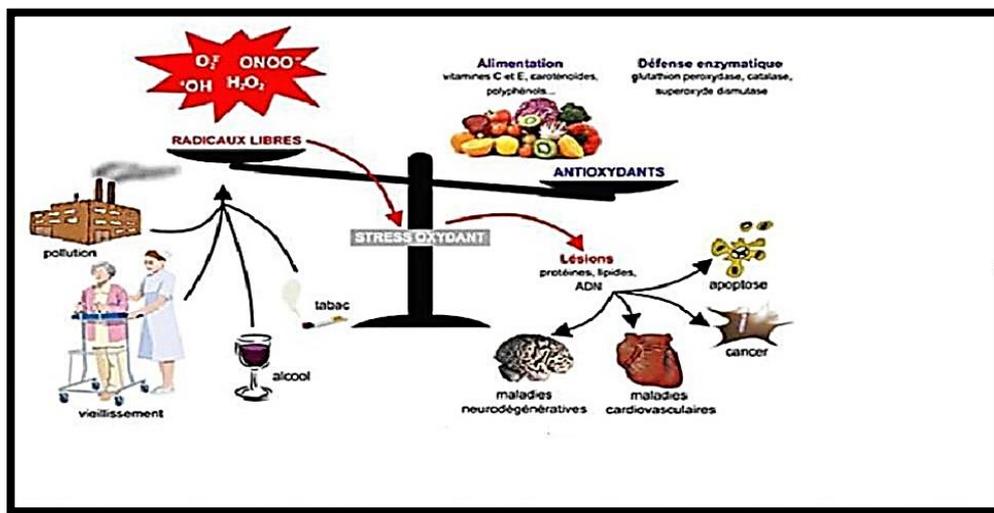


Figure 10 : La balance radicaux libre/ antioxydants (**Durackova, 2008**)

1. Les radicaux libres

Les radicaux libres, sont des espèces chimiques caractérisées par la présence d'un électron libre (célibataire) sur ses orbitales électroniques externes qui leur confère une très grande instabilité. (**Bajer et al ; 2009**).

Les espèces réactives de l'oxygène :

Les ROS regroupent les dérivés radicalaires de l'oxygène et non radicalaires. Ainsi, tous les radicaux oxygénés sont des ROS, mais tous les ROS ne sont pas des radicaux (**Serres et al ; 2011**). Les ROS sont des petites molécules de métabolites de l'oxygène, qui ont tendance à participer aux réactions d'oxydation en raison de leur grande réactivité. (**Springer et al ; 2017**). [Tableau 03]

Tableau 03: Les principales espèces oxydantes (Mattila et al; 2015)

Radicaux libres	Formule chimique
anion superoxyde	O_2^{*}
hydroxyle	OH^{*}
alkoxylH	RO^{*}
hydroperoxyde	HO_2^{*}
Peroxyde	ROO^{*}
Non radicalaire	
acide hypochloreux	HOCl
peroxyde d'hydrogène	H_2O_2
hydroperoxyde	ROOH
ozone	O_3
peroxynitrite	ONOO

2. Origine des radicaux libres

Les radicaux libres peuvent être produits à partir de sources endogènes et / ou exogènes (Poprac et al ; 2017). (Figure 11)

2.1.Sources endogènes

- Réactions enzymatiques de la chaîne respiratoire mitochondriale (Hecht et al ; 2016).
- les Réticulum endoplasmique peuvent également produire des ROS dans le foie via les enzymes du cytochrome P₄₅₀, et cette réaction peut se produire dans les macrophages et les neutrophiles (Lach et Michalak ; 2014) et par d'autres enzymes tels que le complexe nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase (Nox) et l'oxyde nitrique synthase (NOS) (Skonieczna et al ; 2017).
- Peroxysomes (β-oxydation des acides gras).
- Des métaux redox-actifs libres (non liés) tels que le fer et le cuivre (Fenton réaction) (Poprac et al ; 2017).

2.2.Sources exogènes

Après pénétration dans le corps par différentes voies, les composés exogènes sont décomposés ou métabolisés en radicaux libres (Pham-Huy et al ; 2008). [Tableau 04]

Tableau 04 : ROS générés à partir de sources exogènes (Phaniendra et al ; 2015)

Pollution de l'air et de l'eau
Lumière ultraviolette
Alcool Cuisine (viande fumée, huile usagée, graisse)
Médicaments tels que l'halothène, le paracétamol, l'éthanol
CCl ₄
Fumée de tabac
Métaux de transition - Cd, Hg, Pb, As
Métaux lourds - Fe, Cu, Co, Cr
Solvants industriels
Pesticides
Haute température

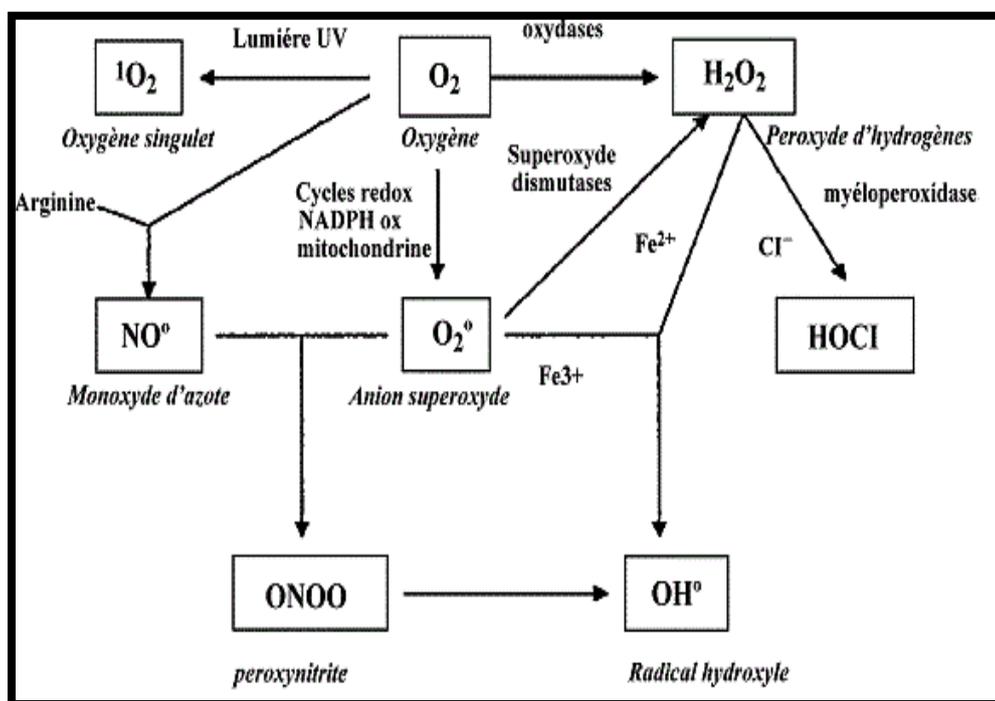


Figure 11 : Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène (Démarchez ; 2012)

3. Conséquences du stress oxydant

La production excessive de radicaux libres provoque des lésions des molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, et des glucides) (**Sarr et al ; 2015**), mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides (**Figure 12**)

- Peroxydation lipidique :

Les acides gras polyinsaturés sont des cibles majeures pour l'oxydation par les ROS, dans un processus appelé peroxydation lipidique (**Muriel et Gordillo ; 2016**). La LPO est un mécanisme fréquemment invoqué dans la destruction des membranes biologiques, la mort cellulaire induite par les ROS et les lésions hépatiques (**Salvayre et al ; 2010**).

- Dommages de l'ADN :

L'ADN est une cible privilégiée pour les ROS, cinq classes principales de dommages oxydatifs médiées par OH^* peuvent être générées : les bases oxydées, les sites abasiques, des adduits intra-caténaires, des cassures des brins et des pontages ADN-protéines, modification de l'ADN induit des mutations (**Favier ; 2003**).

- L'attaque des protéines :

Oxydation de la chaîne polypeptidique, protéine devient plus sensible aux protéases, formation de ponts disulfure (bi-tyrosine), dégradation en acide aminé, perte de la fonction protéique, Modification de certains acides aminés (**Barnoud et al ; 2007**).

L'altération de manière réversible ou irréversible de la structure de ces constituants cellulaires, et en fonction de l'étendue de ce phénomène peut entraîner la perte de fonctions cellulaires importantes (**Hecht et al ; 2016**).

Les ROS contribuent également à la pathogenèse d'un grand nombre de maladies qui possèdent un caractère radicalaire (diabète sucré, maladies cardiaques et neurodégénératives, pathologies articulaires, cancérogenèse, vieillissement... etc). Citons par exemple l'implication des ROS dans l'athérosclérose (**Migdal et al ; 2011**).

Stress oxydatif

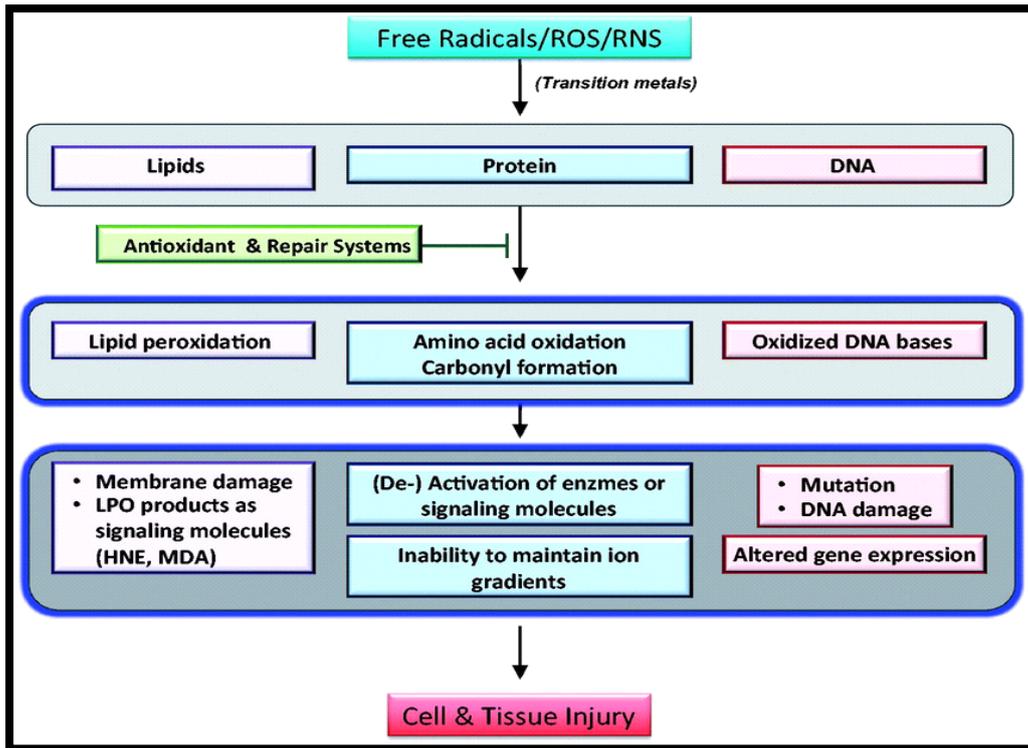


Figure 12 : Les mécanismes par lesquels les radicaux libres endommagent les cellules (Kehrer et Klot ; 2015).

Les antioxydants forment des réseaux étagés, protégeant contre l'oxydation et le stress (Demidchik ; 2015).

4. Système de défense antioxydants

La production physiologique des ROS est contrôlée au sein des cellules par les systèmes de défense enzymatiques et non enzymatiques, d'une manière générale, suffisent à neutraliser et de dégrader les radicaux libres toxiques pour les tissus générés par le métabolisme cellulaire ou par des sources exogènes, et ces systèmes sont appelés antioxydants (Lushchak et al ; 2014). (Figure 13)

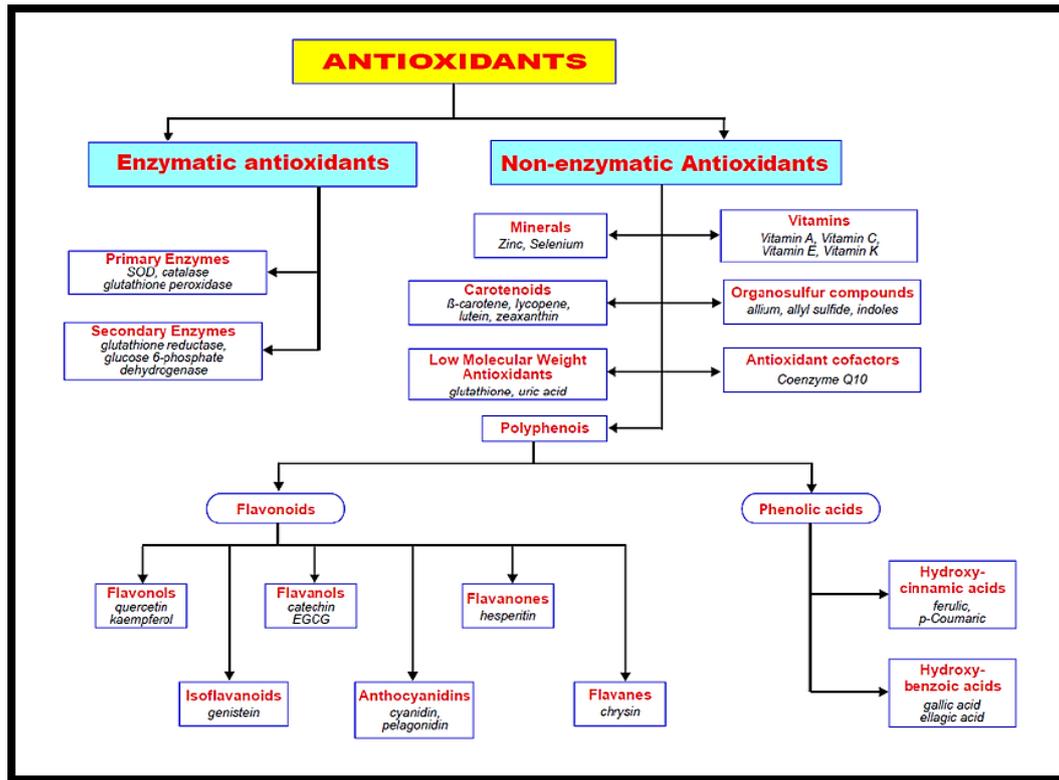


Figure 13 : classification des antioxydants (Smetanska ; 2018)

4.1. Le système de défense enzymatique

4.1.1 Le glutathion peroxydase/glutathion réductase (GPx/GR)

GPx est une enzyme sélénodépendante qui protège les cellules en catalysant la réduction des peroxydes et le glutathion réducteur (Braverman et al ; 2014). Les enzymes GPx oxydent le peptide glutathion contenant du thiol (GSH) en sa forme oxydée, le disulfure de glutathion (GSSG), en utilisant H_2O_2 comme donneur d'électrons (Berger ; 2018).

La molécule résultante, le GSSG, est réduite par une réaction parallèle avec la forme réduite du NADPH. Cette réaction est catalysée par l'enzyme GR (José et al ; 2012). (Figure 14)

4.1.2 Le superoxyde dismutase (SOD)

L'organisme dispose d'enzymes antioxydantes de la famille superoxydes dismutase (SOD), qui représentent une des premières lignes de défense contre le stress oxydant (Shazia et al ; 2012). La SOD transforme l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène qui est éliminé par la glutathion peroxydase ou la catalase, empêchant ainsi la formation de RLO plus agressifs comme la peroxy-nitrite ou le radical hydroxyle (Azadmanesh et al ; 2018).

Chez l'homme, on décrit 3 isoenzymes : la Cu/Zn-SOD1 cytosolique, la Mn-SOD2 mitochondriale et la Cu/Zn-SOD3, qui diffèrent par la localisation chromosomique du gène, leur contenu métallique, leur structure quaternaire et leur localisation cellulaire (**Haleng et al ; 2007**). (**Figure 14**)

4.1.3 Catalases (CAT)

La catalase est une enzyme antioxydante intracellulaire qui se trouve principalement dans les peroxysomes cellulaires et dans une certaine mesure dans le cytosol, qui catalyse la réaction du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire (**Mercedes et al ; 2009**) dans une réaction en 2 étapes impliquant le composé I. En éliminant le peroxyde d'hydrogène, il détoxifie les radicaux superoxydes, qui sont transformés en peroxyde d'hydrogène par la SOD. L'enzyme a également une activité peroxydase et réagit avec les peroxydes organiques et les donneurs d'hydrogène à l'eau et aux alcools organiques. La catalase est très efficace dans le stress oxydatif de haut niveau et protège les cellules du peroxyde d'hydrogène produit dans la cellule. L'enzyme est particulièrement importante en cas de teneur limitée en glutathion ou d'activité GPx réduite et joue un rôle important dans le développement de la tolérance au stress oxydatif dans la réponse adaptative des cellules (**Wassmann et al ; 2004**). (**Figure 14**)

4.1.4 Le système thiorédoxine

Le milieu intracellulaire est plutôt réducteur, les protéines contiennent des groupements thiols libres et les ponts disulfures sont rares (**Pincemail et al ; 2007**). L'antioxydant majeur responsable du maintien des protéines à l'état réduit est la thiorédoxine (**Ghareeb ; 2020**) qui sera régénérée par le NADPH sous l'action de la thiorédoxine réductase (TrxR) qui possède un groupement séléno-cystéine dans son site actif.

Elle intervient dans la dégradation des peroxydes lipidiques et du peroxyde d'hydrogène, ainsi que dans la régénération du radical ascorbyl en acide ascorbique (**Pincemail et al ; 2007**). (**Figure 14**)

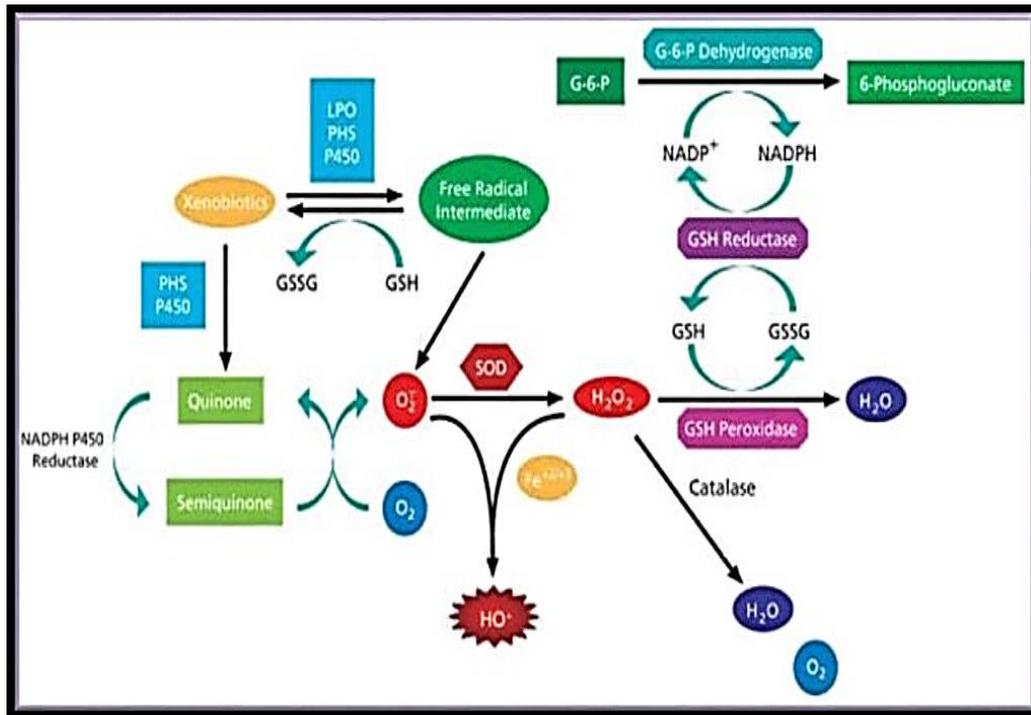


Figure 14 : Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants (Descamps ; 2004)

4.2. Le système de défense non enzymatique

4.2.1. Le glutathion (GSH)

Le glutathion est un tripeptide, formé par la condensation d'acide glutamique, de cystéine et de glycine : γ -L-Glutamyl-L-cystéinyglycine, la majeure partie (plus de 90 %) du glutathion intracellulaire se trouve sous forme réduite. En raison de sa concentration intracellulaire élevée, le GSH est l'un des principaux systèmes antioxydants utilisé par les cellules, joue un rôle majeur dans la protection des lipides, des protéines et des acides nucléiques contre l'oxydation.

Le GSH intervient également dans le cycle de régénération de 2 vitamines antioxydantes : la vitamine E et la vitamine C (Powers et Jackson ; 2008, Shazia et al ; 2012, Berbak et al ; 2018).

4.2.2. *Les vitamines*

Certaines vitamines exercent une action antioxydante et protègent ainsi le corps des effets néfastes des radicaux libres comme vit E, C, A....

La vit E est un antioxydant liposoluble (**Cook-Mills et Mccary ; 2010**). Toutes les formes de vit E se trouvent naturellement dans la plupart des sources végétales en quantités variables, mais les huiles de cuisson, les graines et les grains entiers sont parmi les aliments les plus riches en vitamine E (**Al abd ; 2021**). La forme la plus active du vit E est l' α -tocophérol (Situé dans les lipoprotéines et dans les membranes) dont le rôle principal est de protéger les membranes cellulaires, de la LPO. L' α -tocophérol met fin à l'activité de la LPO en piégeant ROO^{*}, mais au cours de cette réaction est lui-même transformé en un radical réactif (**Kozarski et al ; 2015**), la régénération du tocophérol oxydé sous sa forme réduite peut être réalisée par GSH ou l'acide ascorbique (**Sharma et al ; 2012**). La vitamine C, également appelée acide ascorbique, est une vitamine hydrosoluble (**Pham-Huy et al ; 2008**), Parmi les bienfaits de la vit C pour la santé, considérée comme le meilleur antioxydant dans notre organisme, capable de réagir très vite avec la plupart des radicaux libres (**Collin ; 2016**).

4.2.3. *La lactoferrine*

La lactoferrine possède une capacité de liaison des ions métalliques et, par conséquent, peut exercer un effet protecteur contre les radicaux hydroxyles catalysés par le fer par réaction de Fenton, qui est une source importante de ROS (**Safaeian et al ; 2015**).

4.2.4. *Les polyphénols et flavonoïdes*

Les flavonoïdes sont des pigments phénoliques qui sont responsables de la plupart des colorations des fleurs et des fruits. Les flavonoïdes appartiennent à une catégorie des composés polyphénoliques qui sont produits exclusivement dans les plantes. En effet, ce sont des métabolites secondaires abondamment répandus dans tout le règne végétal (**Viskupičová et al ; 2008, Alrawaiq et Abdullah ; 2014, Huyut et al ; 2017**).

Les flavonoïdes contrôlent l'oxydation au niveau cellulaire en tant qu'antioxydants par divers mécanismes (**Dhiman et al ; 2012**). Les flavonoïdes interviennent dans la lutte contre le stress oxydant par inhibition de systèmes enzymatiques comme la xanthine oxydase (XO), les lipoxigénases (LOX) et les cyclo-oxygénases (COX). De plus, ils ont une activité chélatrice

des métaux tels que cuivre et fer, qui, à l'état libre, peuvent être à l'origine de la production de radicaux libres par les réactions de Fenton et d'Haber-Weiss. Les flavonoïdes sont également capables de neutraliser les ROS de manière indirecte en régénérant la vitamine E (**Cherrak et al ; 2016**).

De nombreuses plantes sont riches en polyphénols et flavonoïdes, et comme les polyphénols et les flavonoïdes ont un effet antioxydant, c'est ce qui a été donné à ces plantes un effet préventif contre la toxicité causée par les espèces réactives de l'oxygène qui provoquent un stress oxydatif.

Parmi les plantes : Curcuma (**Carrio et al ; 2019**), L'oignon (**Lemieux et al ; 2011**), Chardon-Marie (**Ménat ; 2017**), et plante *Laurus Nobilis* qui ont des effets protecteurs sur le foie (**Mansour et al ; 2018**).

4.2.4.1 *Laurus nobilis*

Laurus nobilis est une plante d'importance industrielle, utilisés dans les aliments, les médicaments et les produits cosmétiques, ses activités antimicrobiennes et insecticides sont d'autres facteurs pour lesquels est utilisée dans l'industrie alimentaire comme conservateur alimentaire (**Mansour et al ; 2018**).

✓ **Analyses phytochimiques**

Les analyses phytochimiques ont montrées la présence des composés d'huiles volatiles et non volatiles, des flavonoïdes, des tanins, d'alcools sesquiterpéniques, d'alcaloïdes, des minéraux et des vitamines (**Fidan et al ; 2019**).

✓ **Utilisation**

Les extraits aqueux de fruits et de feuilles de laurier ont été utilisés en phytothérapie comme agent astringent et pour le traitement de plusieurs troubles neurologiques, dermatologiques et urologiques. De plus, l'huile essentielle de *Laurus nobilis* L., caractérisée par la présence de β -ocimene, 1,8-cinéole, α -pinène et β -pinène comme constituants principaux, il a des effets biologiques tels que des activités antidiabétiques, antioxydants, digestifs et anticancéreux (**Siriken et al ; 2018, Fidan et al ; 2019, Roviello et Roviello ; 2020**).

✓ Effets pharmacologiques

Antioxydant : les activités antioxydantes in vitro et in vivo de différents extraits de feuilles de laurier ont été étudiées. Capacité de piégeage des radicaux libres, les effets ont été évalués sur certains systèmes antioxydants dans le foie de souris après traitement, ils ont été évalués également sur la peroxydation lipidique (LPO) (**Mansour et al ; 2018**).

Antimicrobien : il a été rapporté que les huiles essentielles des feuilles de *L.nobilis* inhibent un large spectre de micro-organismes (**Alejo-Armijo et al ; 2017**).

Anticonvulsivant : l'huile essentielle a protégé les souris contre les crises toniques induites par l'électrochoc maximal et surtout par le pentylènetétrazole (**Chahal et al ; 2017**).



Partie II

Partie pratique



I. MATERIEL ET METHODES

1. Matériel

1.1. LAURUS NOBILIS

Laurus nobilis L., communément appelé laurier doux, feuilles de laurier ou laurier est un arbuste ou petit arbre à feuilles persistantes qui mesure jusqu'à 2,1 m de hauteur (Taban et al ; 2018), il est originaire des pays méditerranéens, il est actuellement cultivé en Europe, en Asie occidentale, en Afrique du Nord et en Amérique pour ses feuilles aromatiques et aussi comme plante ornementale (Alejo-Armijo et al ; 2017). (Figure 15)



Figure 15 : *Laurus nobilis* L. (Roviello et Roviello ; 2020)

1.2. Classification botanique

Tableau 05 : Classification botanique (Ballabio et Goetz ; 2010)

Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheophyta
Division	Magnoliophyta
Class	Magnoliopsida
Ordre	Lurales
Famille	Lauraceae
Genre	Laurus
Espèce	<i>Laurus nobilis</i> L.

1.3. Matériels végétale « *Laurus nobilis* »

On a acheté les feuilles de laurier de chez le vendeur d'herbe médicinale qui se trouve au niveau de marcher de saint jean Constantine on les a broyées on poudre, et on la conservées jusqu'à la préparation de l'extrait aqueux. (Figure 16)



Figure 16 : Feuilles de laurier

Dénominations internationales

Français : laurier noble, laurier d'Apollon

Anglais : laurel, bay tree

Arabe : rand ورق الغار (Ballabio et Goetz ; 2010)

1.3.1. Préparation de l'extrait aqueux de feuille de laurier

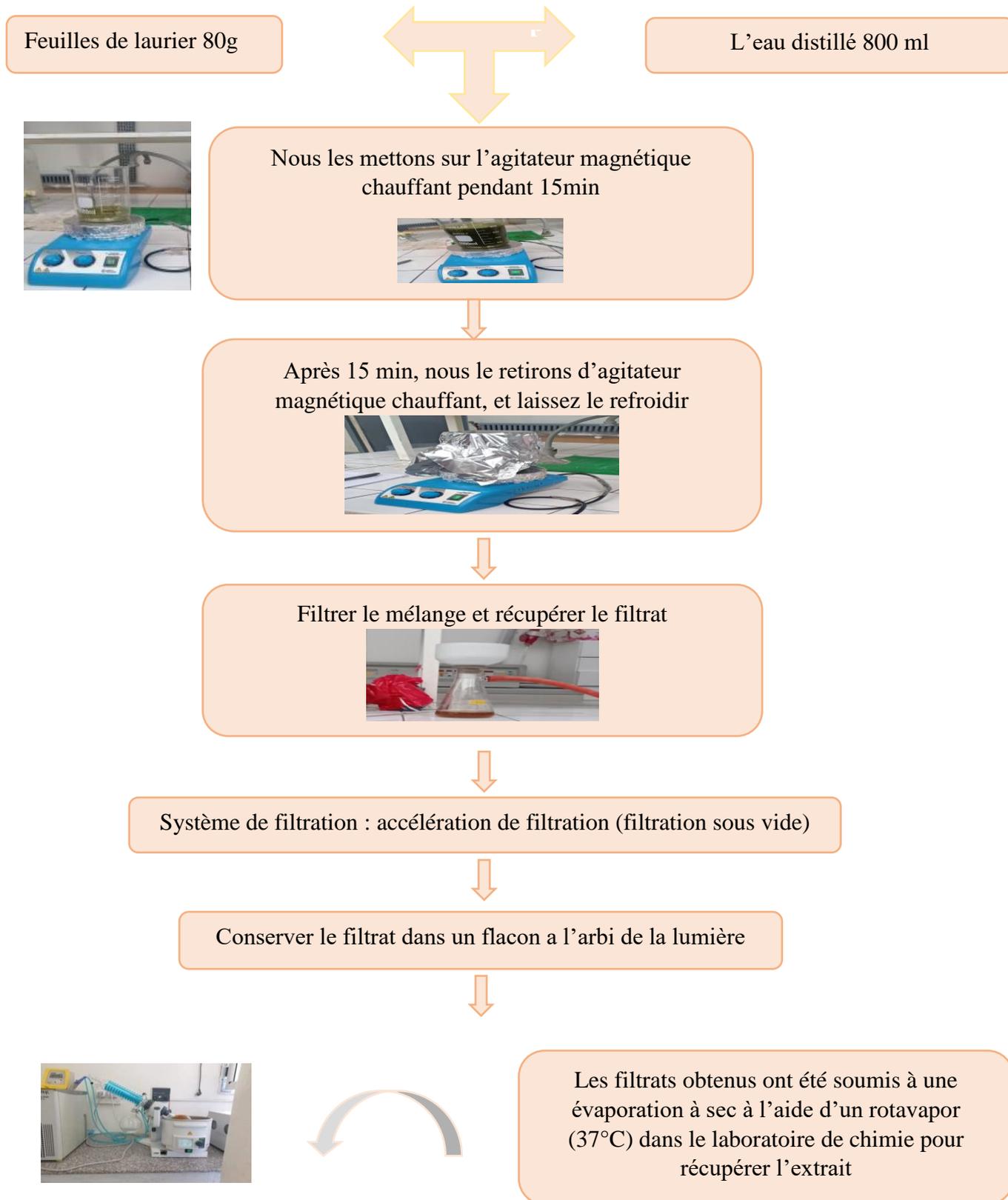


Figure 17 : les étapes de préparation de l'extrait aqueux des feuilles de laurier (Messaoudi ; 2016)

1.4. Matériel animal

Notre étude a été réalisée sur 20 ratte femelles de souche *Albinos Wistar*, pesant entre 118 et 240 g au début d'expérience issus par élevage ou niveau de l'animalerie de l'université des frères Mentouri Constantine 1.

Les rats ont été séparés dans des cages en polypropylène. Les cages ont été nettoyées et la litière changée tous les jours, ils ont libre accès à l'eau et la nourriture. (**Figure 18(a)**)

Elles sont divisées ont 4 lots (cinq rattes par cage). Les cages sont munies d'un porte étiquette où sont mentionnés le nom du lot, l'intervalle des poids et la date de début de traitement. (**Figure 18(b)**)



Figure 18 (a) : 20 rattes de souche *Albinos wistar*



Figure 18 (b) : cage regroupe 5 rattes

1.5. Réactifs et solvants

Dosage de CAT : PBS (0,1M ; PH=7.4), H₂O₂ (19mmol/L)

Dosage de SOD : Tris HCL (PH=6.5), pyrogallol, HCL (10mM)

Dosage de GSH : TCA (10%), tampon phosphate PBS (PH=8, 0.1M), DTNB, NaCl 0.9%

Dosage du MDA : TBA (0,67%), TCA (25%), n-butanol

1.6. Appareils

- Spectrophotomètre Shimadzu uv.1280
- Centrifugeuse Dragon lab
- Bain marie GFL
- PH mètre
- Balance de précision
- Agitateur magnétique

2. Méthodes

2.1. Induction de la toxicité

Le produit toxique utilisé pour produire l'hépatotoxicité est le tétrachlorure de carbone (CCl₄), en administrant un mélange 1 :1 (v/v) de CCl₄ et d'huile d'olive [3ml/Kg, par voie intrapéritonéal] (**Brai et al ; 2014**).

La substance préventive que nous avons utilisée l'extrait aqueux de feuille de *Laurus nobilis* a une dose de (200mg/Kg), et elle est soluble dans l'eau distillé et adminstré aux ratte par gavage.

2.2. Traitement des animaux

L'ensemble des rats (5 normaux et 15 traités par CCl₄) ont été divisé en 4 groupes de 5 rats chacun [**Tableau 06**]

Tableau 06 : Traitement des animaux

Groupe I : Témoin	Groupe II : CCl ₄	Groupe III : Vit E + CCl ₄	Groupe IV : Ext + CCl ₄
Les 5 rats reçoivent chaque jours par voie orale(gavage) 1ml de Nacl 0.9 % pendant une durée de 8 jours et le 9eme jour on leur injecte (IP) 1ml de Nacl	Les 5 rats reçoivent par voie orale (gavage) 1ml de Nacl 0.9% , et cela pendant une durée de 8 jours et le 9eme jour on leur injecte (IP) 3ml/kg de CCl ₄	Les 5 rats reçoivent par voie orale (gavage) chaque jour 200mg/kg de vitamine E et cela pendant une durée de 8 jours et le neuvième jour on leur injecte (IP) 3ml/kg de CCl ₄	Les 5 rats reçoivent par voie orale (gavage) chaque jour 200 mg/kg de l'extrait de la plante , et cela pendant une durée de 8 jours et le neuvième jour on leur injecte (IP) 3 ml/kg de CCl ₄

2.3. Prélèvement sanguin

Le prélèvement du sang se fait par la ponction dans la veine sinusoiide orbitale (oculaire), à l'aide d'un capillaire, le sang est immédiatement recueilli dans des tubes héparines, puis centrifugé a 3000 tours/minute pendant 10 minute le plasma est récupéré dans des tubes Eppendorf et conservé à -24 °C pour les dosages des paramètres biochimique. (Figure 19)



Figure 19 : prélèvement sanguin

2.4. Récupération du foie

Après le prélèvement sanguin les rats ont été par la suite sacrifiés par dislocation cervicale. Les foies sont perfusés, puis récupérés et rincés avec l'eau physiologique (0.9%).

2.5. Préparation de la fraction cytosolique et l'homogénat des tissus

- ✓ après la récupération du foie on pèse 0.5 g de foie est additionné a 5 ml de solution tampon Tris-EDTA, ph 7,4 le mélange est homogénéisé par un homogénéisateur ; l'homogénat est ensuite centrifugé a 5000 tours/minute pendant 30 minute a (4°C), le surnageant est récupéré puis centrifugé a 5000 tours/minute pendant 30 minute a (4°C) ; la fraction cytosolique est récupéré et utilisée pour les dosages de l'activité de CAT, SOD et GSH.
- ✓ 1g de foie est réservé pour le dosage du MDA, et homogénéiser dans 3ml de KCl (1,15%).

2.6. Dosage des paramètres biochimiques

Le dosage des paramètres biochimiques ont réalisés selon le kit de réactif de Roche Cobas au niveau de la clinique rénale daksi Constantine par les manières suivantes :

2.6.1. Les transaminases

- ALT

✓ Principe :

L'ALT catalyse la réaction entre la l-alanine et le 2-oxoglutarate. Le pyruvate formé est réduit par le NADH, dans une réaction catalysée par la lactate-déshydrogénase (LDH). Pour former du L-lactate et du NAD⁺.

Le pyridoxal phosphate agit comme une coenzyme dans la transamination. Il garantit une activation enzymatique complète.



La vitesse initiale de formation du NADH est directement proportionnelle à l'activité catalytique de l'ALT. Elle est déterminée par photométrie en mesurant la diminution de l'absorbance.

- AST

✓ Principe :

L'AST de l'échantillon catalyse le transfert du groupement amine entre le l-aspartate et le 2-oxoglutarate pour former de l'oxaloacétate et du L-glutamate. L'oxaloacétate réagit ensuite avec le NADH, en présence de malate-déshydrogénase (MDH), pour former du NAD⁺

Le pyridoxal phosphate agit comme une coenzyme dans la transamination. Il garantit une activation enzymatique complète.



La vitesse d'oxydation du NADH est directement proportionnelle à l'activité catalytique de l'AST. Elle est déterminée par photométrie en mesurant la diminution de l'absorbance.

- PAL

✓ Principe :

En présence d'ions magnésium et zinc, le p-nitrophénylphosphate est scindé par la phosphatase alcalines en phosphate et p-nitrophénole



La quantité de p-nitrophénol libéré est proportionnelle à l'activité de la phosphatase alcaline. Elle est déterminée en mesurant l'augmentation de l'absorbance.

2.7. Dosage des paramètres du stress oxydant

2.7.1. Dosage du MDA

✓ Principe :

Le dosage du MDA a été réalisé selon la méthode d' (Ohkawa et al ; 1979). Le dosage repose sur la formation en milieu acide et chaud 100 °c, entre une molécule de MDA et deux molécules d'acide thiobarbiturique (TBA) d'un pigment de couleur rose ayant une absorbance maximale à 535 nm, et extractible par les solvants organique comme le n-butanol.

✓ Mode opératoire :

Aux premier temps prélever 0.5 ml de l'homogénat, additionner 0.5 ml de TCA 25 % et 1 ml de TBA 0.67 %, chauffer le mélange à 100°C pendant 45 min , refroidir puis additionner 4 ml de n-butanol , après centrifuger pendant 10 min a 3000 Tours/minutes , la densité optique est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre a 520 nm.

2.7.2. Dosage de GSH

✓ Principe :

Le dosage du glutathion a été réalisé selon la méthode de (Beutler et al ; 1963). Ce principe et également basé sur la réaction d'oxydation de GSH par l'acide 5,5 dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB), libérant ainsi l'acide thionitrobenzoïque (TNB), ce dernier a ph (8-9).

✓ Mode opératoire :

Prélever un volume 0.5 de l'échantillon, puis ajouter 0.5 ml de la solution TCA et agiter pendant 10 à 15 min puis centrifugé 2000 tours /minutes pendants 5 min, ensuit prélever 0.1 ml de surnagent et additionner 1.7 ml de PBS (PH=8) et de (DTNB), laisser pendant 5 min a une température ambiante et lire la DO a 412 nm.

2.7.3. Dosage de l'activité enzymatique de CAT

✓ Principe :

La méthode utilisée est basée sur la propriété de la catalase à dégrader le peroxyde d'hydrogène H₂O₂ (Aedi ; 1984). L'activité de la catalase cytosolique est déterminée selon la méthode d'Aedi 1984.

✓ Mode opératoire :

Dans une cuve mettre un volume de fraction cytosolique puis ajouter H₂O₂, enfin lire la DO après 1 min et 3 min à 240 nm.

2.7.4. Dosage de l'activité du SOD

✓ Principe :

Le dosage de la SOD a été réalisé selon la méthode de (Marklund et al ; 1974). Le principe repose sur la capacité d'inhibition de l'auto oxydation du pyrogallol par la SOD.

✓ Mode opératoire :

Prélever un volume de 10µl de l'échantillon, ajouter 2ml de tris HCL et 20µl de pyrogallol puis lire la DO à 420 nm après 1 min et 3 min.

2.8. Etude histologique

Les petits morceaux du foie ont été mis dans le formol 10% à ph 7.4 et stockés pour l'examen histologique. Les biopsies prises du foie ont été :

- Enrober dans la paraffine
- Couper en série
- Colorer

(Réalisé par Melle Aouati Lina laborantine biologiste d'analyse médicale en histologie et cytologie pathologique).

2.9. Etude statistique

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecartype, n=5 rattes. La comparaison des moyennes entre les 4 lots des rats est effectuée par le test ANOVA à facteur et complété par un test de Tukey afin de classer et comparé les moyennes deux à deux.

Cette étude est réalisée grâce à un logiciel IBM SPSS version 20.

P<0.05 : Différence significative

P>0.05 Différence non significative

P<0.001 : différence hautement significative



Résultats

I. RESULTATS

1. Effet de l'extrait aqueux de *Laurus nobilis* sur les paramètres biochimiques

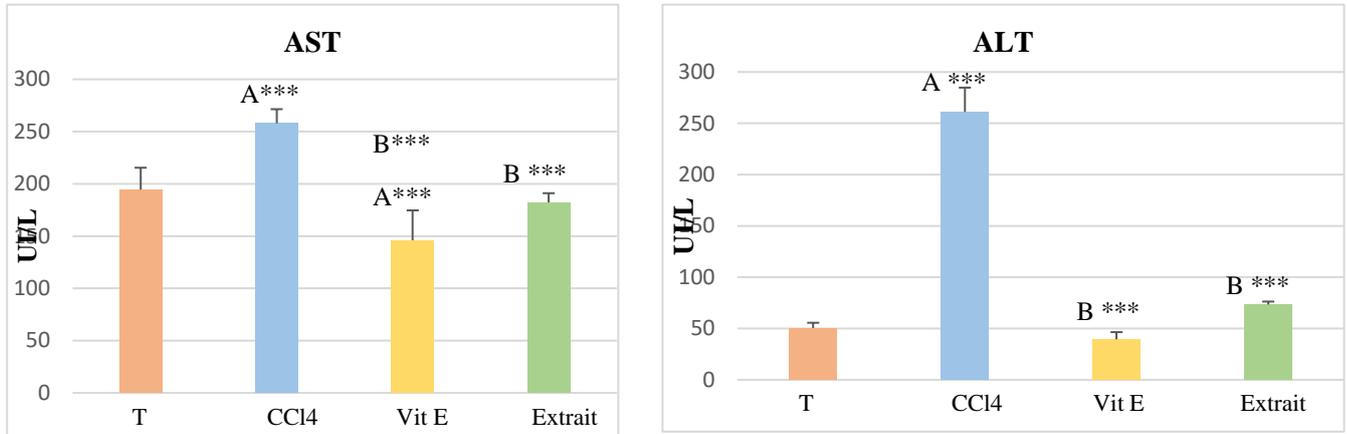


Figure 20 : L'effet protecteur de l'extrait aqueux *Laurus nobilis* sur le niveau sérique des enzymes AST et ALT des rats traités par le CCl₄.

A : comparaison avec le témoin.

B : comparaison avec le toxique (CCl₄).

Les résultats du dosage d'AST et d'ALT révèlent une augmentation très hautement significative ($P < 0.001$) de la concentration sérique de l'AST et l'ALT chez les rats traités par le CCl₄ par rapport aux rats témoins.

En comparaison avec le lot toxique, il y a eu des diminutions très hautement significatives ($P < 0.001$) à la fois des taux d'AST et d'ALT chez les rats traités par l'extrait et la vitamine E. (**Figure 20**)

Résultats

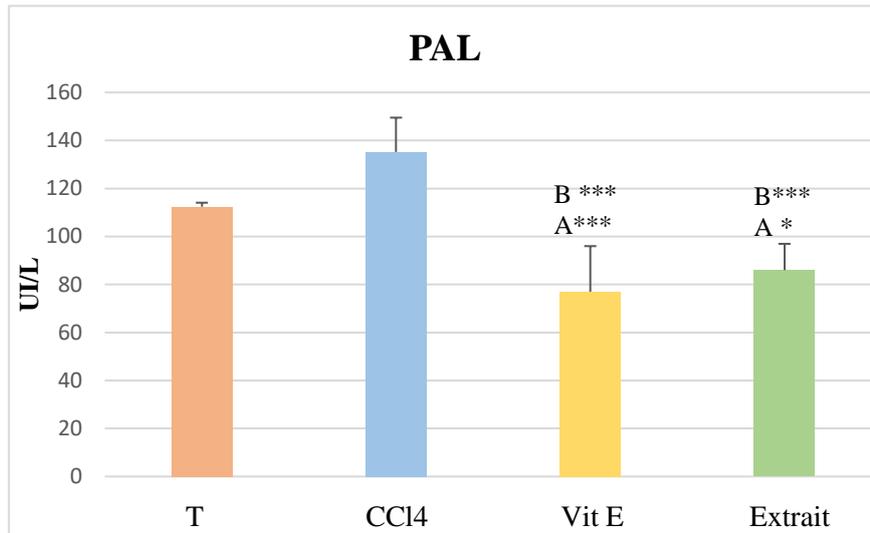


Figure 21 : L'effet protecteur de l'extrait aqueux de *Laurus nobilis* sur le niveau sérique d'enzyme PAL des rats traités par le CCl₄.

A : comparaison avec le témoin.

B : comparaison avec le toxique (CCl₄).

Le CCl₄ provoque une augmentation de la concentration sérique de PAL dans le lot toxique par rapport au lot témoin.

Il y a une diminution significative ($P < 0,05$) de la concentration sérique de PAL dans le lot d'extrait par rapport au lot témoin, et une diminution très hautement significative ($P < 0,001$) de la concentration sérique de PAL dans le lot extrait par rapport au lot toxique, et aussi une diminution très hautement significative de PAL dans le lot vit E par rapport au lot témoin et toxique.

L'extrait et la vitamine E donne des meilleurs résultats chez les lots préventifs par rapport au lot témoin et aussi toxique. (**Figure 21**)

2. Effet de l'extrait aqueux de *Laurus nobilis* sur les paramètres tissulaires du stress oxydatif

2.1. MDA

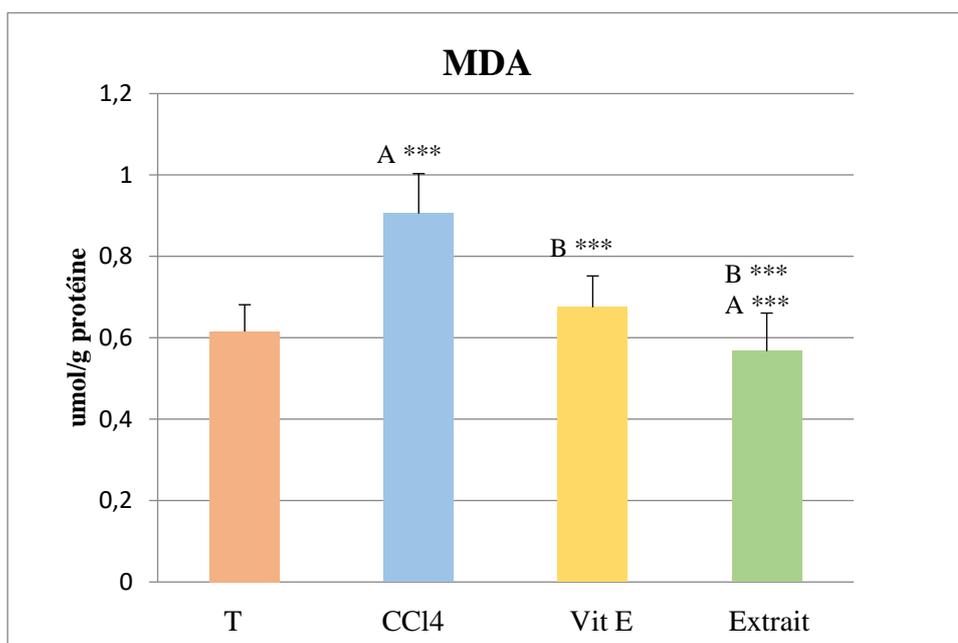


Figure 22 : L'effet protecteur de l'extrait de *Laurus nobilis* sur le taux du MDA chez les rats traités par le CCl₄.

A : comparaison avec le témoin.

B : comparaison avec le toxique (CCl₄).

Ces résultats montrent une augmentation très hautement significative ($P < 0.001$) de MDA chez les rats traités par le CCl₄ par rapport aux rats témoins.

Il y a une diminution très hautement significative ($P < 0.001$) de MDA chez les rats traités par l'extrait et la vit E par rapport aux rats traités par le CCl₄, et une diminution très hautement significative ($P < 0.001$) de MDA chez les rats traités par l'extrait par rapport aux rats témoins.

L'administration de l'extrait donne des meilleurs résultats chez les lots préventifs par rapport au lot témoin. (**Figure 22**)

2.2. GSH

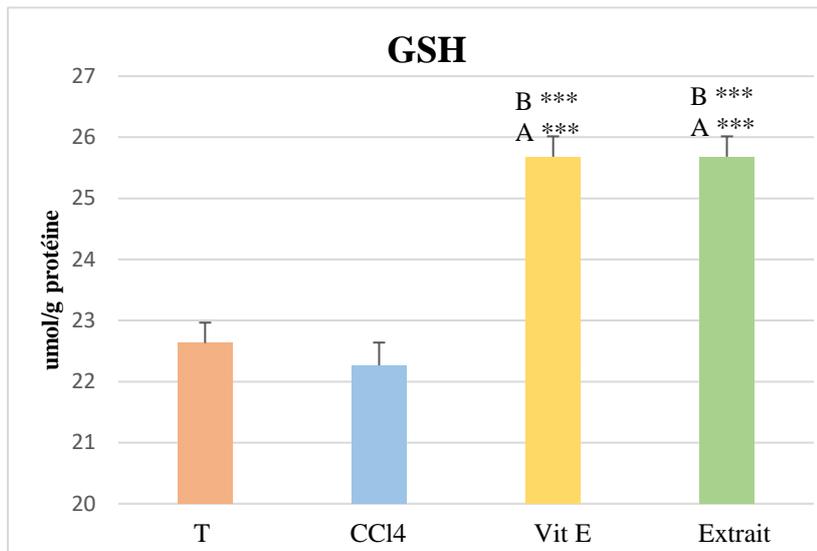


Figure 23 : L'effet protecteur de l'extrait aqueux de *Laurus nobilis* sur le taux du GSH chez les rats traités par le CCl₄.

A : comparaison avec le témoin.

B : comparaison avec le toxique (CCl₄).

Il y a une différence de l'activité de GSH dans le lot toxique par rapport au lot témoin.

Il y a une augmentation très hautement significative ($P < 0,001$) de l'activité du GSH chez les rats de lot extrait par rapport au lot toxique et témoin.

Il y a une augmentation très hautement significative ($P < 0,001$) de l'activité du GSH de lot de vit E par rapport au lot toxique et témoin. (**Figure 23**)

2.3. CAT

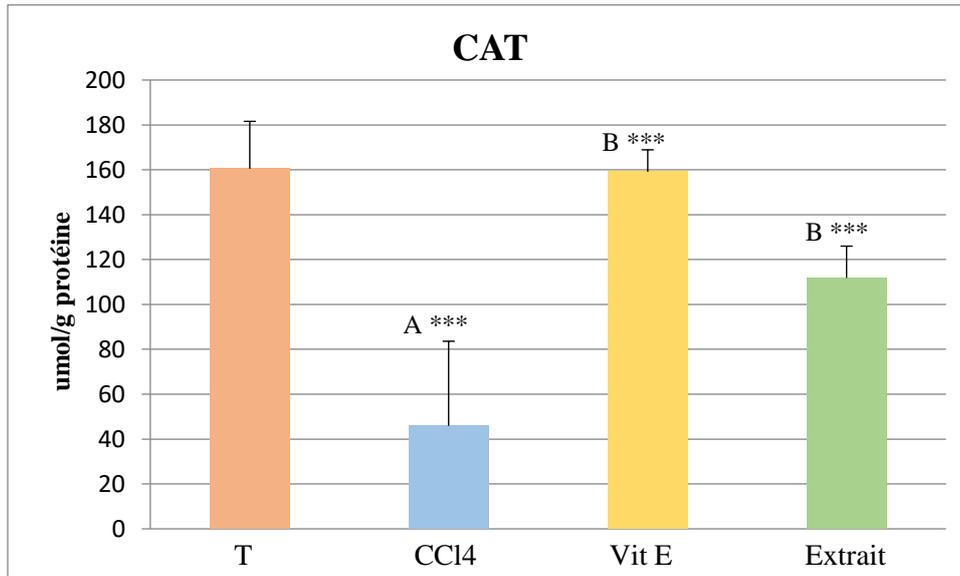


Figure 24 : L'effet protecteur de l'extrait aqueux de *Laurus nobilis* sur l'activité enzymatique de CAT chez les rats traités par le CCl₄.

A : comparaison avec le témoin.

B : comparaison avec le toxique (CCl₄).

Il y a une diminution très hautement significative ($P < 0,001$) de l'activité du catalase dans le lot toxique par rapport au lot témoin.

L'extrait provoque une augmentation très hautement significative ($P < 0,001$) de l'activité de catalase dans le lot extrait par rapport au lot toxique, il y a une augmentation très hautement significative dans la concentration de catalase dans le lot vit E par rapport au lot toxique. **(Figure 24)**

2.4. SOD

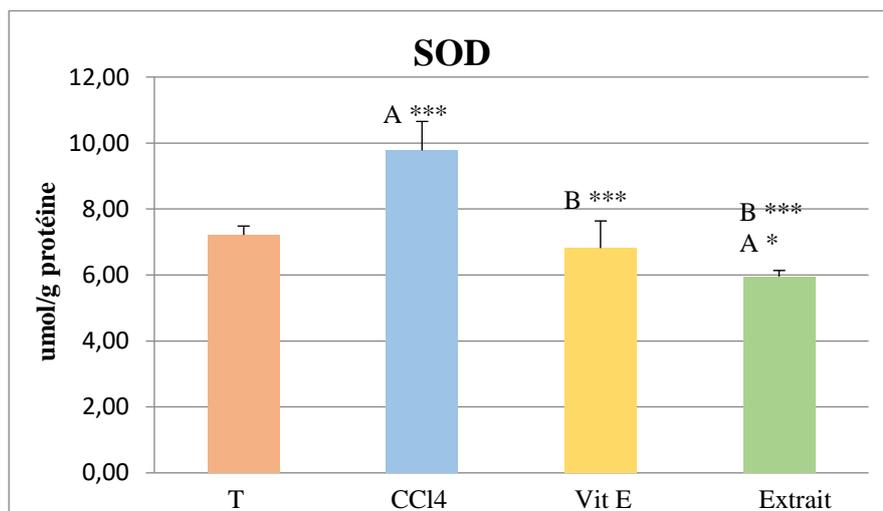


Figure 25 : L'effet protecteur de l'extrait aqueux de *Laurus nobilis* sur l'activité de la SOD chez les rats traités par le CCl₄.

A : comparaison avec le témoin.

B : comparaison avec le toxique (CCl₄).

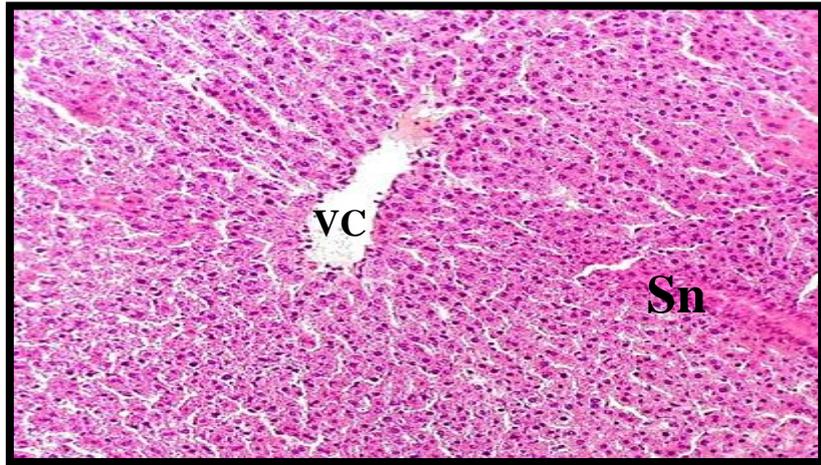
Il y a une diminution très hautement significative ($P < 0.001$) de l'activité du SOD chez les rats traités par l'extrait et la vit E par rapport aux rats traités par le CCl₄, et une diminution significative ($P < 0.05$) de l'activité du SOD chez les rats traités par l'extrait par rapport aux rats témoins.

L'administration de l'extrait donne des meilleurs résultats chez les lots préventifs par rapport au lot témoin. (**Figure 25**)

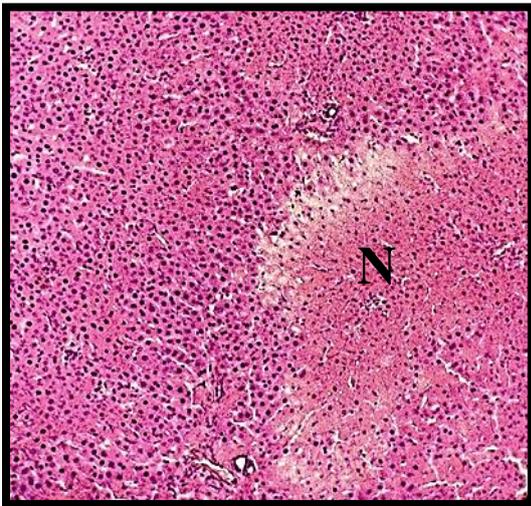
3. Etude histologique

La Figure 26 montre que, le foie des rats témoins ont une architecture histologique bien conservée. Les hépatocytes disposés en travées radiales à partir de la veine centrale et entourées de sinusoides vasculaires [**Figure A**]. Les photomicrographies du profil histopathologie du foie des rats traités par le CCl₄ (3ml/Kg) ont manifesté des altérations dans l'histoarchitecture, une dégénérescence cellulaire accompagnée d'une perte de sa configuration, une dilatation des vaisseaux sanguins et l'infiltration des cellules inflammatoires avec nécrose étendue des hépatocytes [**Figure B**]. Par contre, dans les tissus de souris traités par l'extrait de feuilles de laurier (200 mg/kg) et la vitamine E (200 mg/kg), les processus de neutralisation de la densité des foyers nécrotiques ont été observés. Il n'y avait aucun signe d'infiltration tissulaire, une grande partie du tissu ne différait pas du tissu hépatique normal [**Figure D et C**]

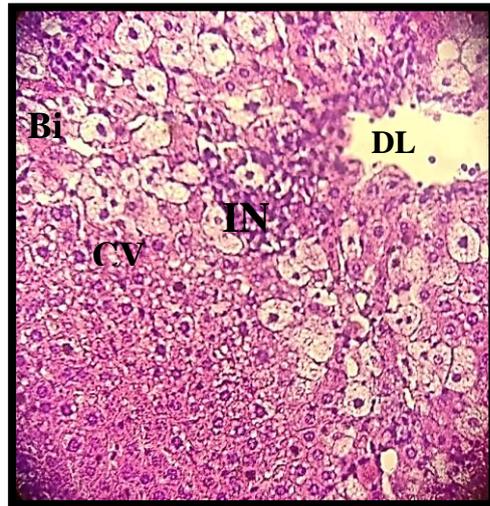
Résultats



(A) (x10)

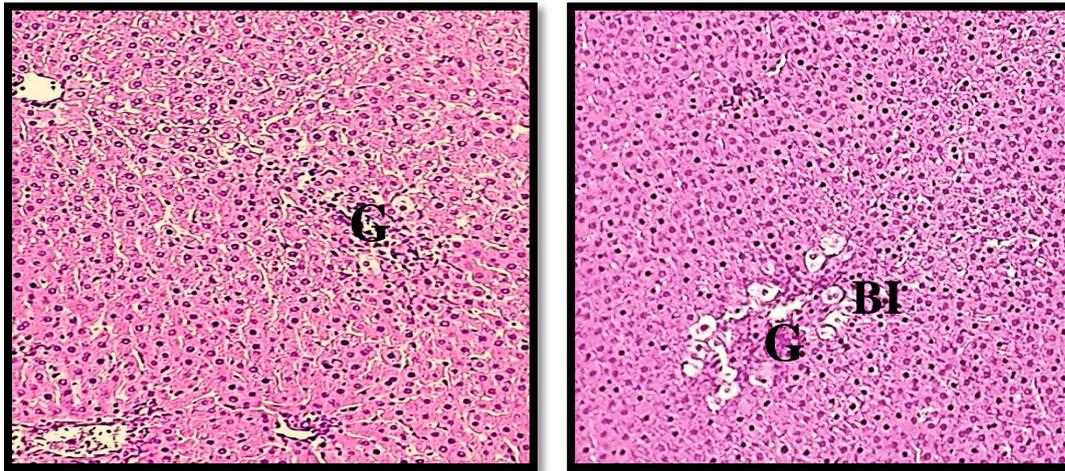


(Ba) (x10)



(Bb) (x40)

Résultats



(C) (x10)

(D) (x10)

Figure 26 : L'analyse histopathologique

A. Contrôle : hépatocytes normaux avec des espaces sinusoidaux (Sn) veines centrales (VC). (**Figure A**).

B. Rats traités par le CCl_4 : altération de l'architecture hépatique, Une nécrose importante (N), Dilatation (DL), Des cellules vacuolisées avec une clarification (CV), La bi nucléation dans quelque cellule hépatique (BI), Leger infiltrat inflammation (IN) (**Figures ; Ba, Bb**).

C. Rats traités par le CCl_4 + vitamine E : Gonflement de certains hépatocytes(G).

D. Rats traités par le CCl_4 +l'extrait de *Laurus nobilis* : Gonflement de certains hépatocytes(G), La bi nucléation dans quelque cellule hépatique (BI).



Discussion

DISCUSSION

Le foie a un rôle central dans la détoxification et l'excrétion des substances endogènes et exogènes, il est fréquemment exposé à une variété de xénobiotiques, pesticides, anesthésiques et médicaments. La plupart des produits chimiques hépatotoxiques endommagent les cellules hépatiques (**Dassarma et al., 2018; Ouassou et al., 2021**).

Le tétrachlorure de carbone (CCl₄) est un solvant industriel xénobiotique utilisé pour induire une hépatite chimique et des lésions hépatiques chez les animaux de laboratoire (**Zamzami et al., 2019**). Les radicaux catabolisés par le CCl₄ induisent la LPO, endommagent les membranes des cellules hépatiques, provoquent le gonflement et la nécrose des hépatocytes et entraînent la libération d'enzymes cytosolique tel que AST, ALT et PAL dans le sang circulant (**Shankar et al., 2008**).

Les flavonoïdes sont un grand groupe de composés polyphénoliques, qui jouent un rôle important dans la détoxification des radicaux libres, et se trouvent nettement dans les fruits, les légumes et les plantes médicinales (**Khan et al., 2012**). En tant que l'un des candidats au rôle d'hépatoprotecteur considéré comme le *Laurus nobilis*, il a été largement utilisé en phytothérapie pour les diverses maladies (**Vardapetyan et al., 2016**).

La présente étude se propose d'évaluer expérimentalement l'effet de l'extrait de *Laurus nobilis* (200mg/Kg), face à une hépatotoxicité provoquée chez le rat *Albinos Wistar* par le tétrachlorure de carbone dose unique (3ml/Kg).

Les niveaux de certains paramètres biochimiques importants dans le sérum sont utilisés comme marqueurs diagnostiques des lésions hépatiques. L'un des indicateurs les plus sensibles de lésion hépatocytaires est la libération d'enzymes intracellulaires, telles que les transaminases AST, ALT et PAL sérique dans la circulation après l'administration de CCl₄ (**Eidi ; 2012**).

Les résultats obtenus dans notre étude révèlent qui ont constaté que, chez les rats traités uniquement par le CCl₄. L'administration de la CCl₄ à une dose unique de (3ml/kg, par voie IP) induit une hépatotoxicité caractérisé par l'élévation très hautement significative (P<0,001) de l'activité sérique de l'ALT et l'AST. Nos résultats sont en accord avec ceux de (**Alkreathy ; 2014**).

L'activité PAL n'a pas été influencée par l'administration de CCl₄ dans ces conditions expérimentales. Il n'y a eu qu'une légère augmentation de l'activité de PAL au niveau du plasma chez les rats traités par le CCl₄ par rapport aux rats témoins.

Discussion

ALT, AST et ALP sont des enzymes hépatiques (**Glover ; 2020**). Ces enzymes sont normalement localisées dans le cytoplasme et sont libérées dans la circulation après la survenue de dommages cellulaires. Les activités élevées de ces enzymes sont révélatrices d'une fuite cellulaire et d'une perte de l'intégrité fonctionnelle des membranes cellulaires du foie, qui est toujours associée à une hépato nécrose. Et l'étendue des dommages est évaluée par le niveau des transaminases cytoplasmiques (**Boubellouta ,2021**).

Les résultats des traitements protecteurs par l'extrait aqueux de *Laurus nobilis* font remarquer que l'administration de 200 mg/kg pendant 8 jours avant l'intoxication, a provoqué une activité hépato protectrice significative.

L'extrait aqueux de *Laurus nobilis* maintient l'homéostasie des enzymes hépatiques en agissant comme un agent stabilisant la membrane qui inhibe les fuites d'enzymes en raison de ses effets naturels polyphénoliques. Comme le montre la baisse des valeurs des transaminases de ($258 \pm 13,43$ UI/L à $182.2 \pm 8,84$ UI/L) pour AST et de ($261.2 \pm 23,55$ UI/L à $73,4 \pm 2,88$ UI/L) pour ALT, et des valeurs de ($135.2 \pm 14,30$ UI/L à $86 \pm 14,30$ UI/L) pour le PAL. Nos résultats sont en accord avec ceux de (**Gasparyan ; 2015**).

Le stress oxydatif représente un déséquilibre entre les processus biochimique générateurs de ROS, et la capacité d'un système biologique à les neutraliser (**Komsiyska, 2018**). Plusieurs études présentent qu'un mécanisme moléculaire possible impliqué dans l'hépatotoxicité du CCl₄ est la perturbation de la balance oxydant/antioxydant, qui peut provoquer des lésions hépatiques par des dommages oxydatifs (**Yoshioka et al., 2017**).

La peroxydation lipidique est l'une des caractéristiques majeurs de l'hépatotoxicité induite par le CCl₄ (**Tsai et al., 2017**). Le MDA est le produit final de LPO, il est largement utilisé comme marqueur des lésions de la LPO (**Wang et al., 2019**).

D'après notre étude, le CCl₄ induit une diminution très hautement significative du MDA dans le lot vit E ($0.675\mu\text{mol/g}$ protéine) et extrait ($0,567\mu\text{mol/g}$ protéine) par rapport au lot toxique (CCl₄) ($0,9055\mu\text{mol/g}$ protéine) et lot témoin ($0,6155\mu\text{mol/g}$ protéine).

Les résultats obtenus révèlent une élévation de produits finaux de la LPO. Cela est dû à la biotransformation du CCl₄ par le système enzymatique du CYP₄₅₀ en radical libre (CCl₃^{*}) toxique, qui réagit rapidement avec l'oxygène pour former le radical (CCl₃OO^{*}) très réactif, ce dernier va se lier de manière covalente avec PUFA, cela va induire la peroxydation lipidique (**Brai et al., 2014; Dassarma et al., 2018**).

Discussion

L'extrait aqueux de *Laurus nobilis* représente une source de composants antioxydants, qui aident à réduire la LPO dans le lot d'extrait (Casamassima et al., 2017).

Les antioxydants sont les molécules qui inhibent, diminuent, retardent ou éliminent complètement l'action des radicaux libres et des oxydants, et protègent le corps contre les dommages oxydatifs (Ali et al., 2020).

Le GSH est l'un des antioxydants biologiques endogènes non enzymatiques les plus abondants présents dans le foie, impliqué dans la détoxification des xénobiotiques, des espèces réactives de l'oxygène et des peroxydes, il agit également comme un substrat essentiel pour les enzymes antioxydants, notamment GPx et GST (Narasimha et al ; 2017). Il a été démontré que l'épuisement du GSH hépatique est associé à une toxicité accrue par les produits chimiques, comme le CCl₄ (Laouar et al ; 2017).

Notre étude a montré une diminution du taux de GSH hépatique observé dans le groupe traité par le CCl₄ par rapport au groupe témoin. Cette diminution est essentiellement due à la consommation du GSH dans le piégeage des radicaux libres produits par le CCl₄. Nos résultats sont en accord avec ceux de (Shah et al ; 2017), qui ont démontrés que le traitement des rats par le CCl₄ provoque une diminution du taux de GSH hépatique. La diminution de la teneur en GSH suggère une diminution dans le rapport global GSH /GSSG, un indice de stress oxydatif tissulaire (Mishra et al ; 2013). Ce résultat pourrait être lié à l'augmentation de l'oxydation du GSH, qui est le résultat direct de l'augmentation de la génération des radicaux libres (Pushpakiran et al ; 2004, Jordao et al ; 2004, Emre et al ; 2014).

Le prétraitement des rats par l'extrait aqueux de *Laurus nobilis* et vit E, semble être bénéfique, en augmentant le taux du GSH hépatique, en comparant aux rats traitées seulement par le CCl₄. Cette augmentation est due à la richesse de ces deux en phyto-constituants qui ont déjà identifiés telles que les flavonoïdes, tanins. Ces derniers, peuvent agir soit au niveau génétique pour induire la synthèse de cette protéine (GSH) ou sur l'une des étapes de sa biosynthèse (Halliwell ; 2007), soit par l'effet scavenger de ces composés c'est-à-dire, au lieu que les métabolites réactifs toxiques se fixent et consomment le glutathion, ils vont être captés par les flavonoïdes.

Ces résultats sont en accord avec d'autres, qui ont enregistré une augmentation du taux du GSH dans le tissu hépatique après prétraitement par l'extrait éthanolique de la plante *Luffa acutangula* (Ulaganthan et al, 2010).

CAT est une enzyme antioxydante majeure, présente dans la plupart des cellules, elle catalyse la décomposition du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène (**Lobo et al., 2010**).

Dans la présente étude, il y avait une diminution très hautement significative du CAT (45,91 μ mol/g protéine) dans le lot toxique par rapport au lot témoin (160,47 μ mol/g protéine).

La diminution du niveau de l'activité de la CAT dans le tissu hépatique des rats traités au CCl₄ pourrait être due à une synthèse accrue d'O₂^{-*}, car le radical oxygène est un puissant inhibiteur de la CAT (**Thirumalai et al., 2011**).

Une amélioration très hautement significative a été observée dans l'activité du CAT dans le lot d'extrait (111,83 μ mol/g protéine) et dans le lot de vit E (159,11 μ mol/g protéine) par rapport au lot toxique.

L'augmentation de l'activité de la CAT laisse penser que l'extrait a des principes actifs, qui ont pu provoquer une augmentation de la capacité de détoxification par l'amélioration de piégeage des radicaux libres.

Nos résultats sont en accord avec ceux apportés par (**Elsawy et al., 2019**) qui ont constaté que, chez des rats mâles reçus CCl₄ (30% dans huile d'olive, 3ml/Kg), révèle une augmentation significative du marqueur LPO (MDA) et une diminution significative de l'activité du CAT dans le tissu hépatique du rat.

Le SOD appartient au système antioxydant est considéré comme première ligne de défense contre le stress oxydant (**Ganie et al ; 2011**). Le SOD catalyse la dismutation du superoxyde en oxygène et peroxyde d'hydrogène (**Azadmanesh et Borgstahl ; 2018**).

Dans la présente étude, il y a une augmentation très hautement significative de l'activité de SOD (990 μ mol/g protéine) dans le lot toxique par rapport au lot témoin (750 μ mol/g protéine).

L'intoxication au CCl₄ a également provoqué une augmentation très hautement significative de l'activité SOD et dans le foie des rats intoxiqués au CCl₄. L'augmentation des activités des enzymes dans le foie observée dans cette étude était probablement en réponse à l'augmentation de la génération des ROS induites par l'administration de CCl₄. De même, le CCl₄ peut provoquer un stress oxydatif et la régulation à la hausse des enzymes antioxydants qui en résulte pour rendre les cellules plus résistantes aux dommages oxydatifs ultérieurs (**Brai et al ; 2014**).

Discussion

Pour l'extrait il y a une diminution très hautement significative de l'activité du SOD par rapport au lot témoin. L'extrait a un très grand pouvoir antioxydant, laissant ce dernier moins que le témoin, (**Ozturk et al ; 2009, Hwang et al ; 2012**). L'extrait a pu piéger les radicaux libres générés, diminuant ainsi la peroxydation lipidique et le stress oxydatif (**Brai et al ; 2014**). Ces résultats montrent que l'extrait de *Laurus nobilis* est riche en composés antioxydants qui provoquent l'élévation et l'activation du système de défense antioxydant (**Aghasi et al ; 2018**).

Les effets hépatotoxiques aigus induits par l'administration du CCl₄ (3 ml/kg) ont été confirmés histopathologiquement, révélant ainsi des altérations dans l'histoarchitecture, une dégénérescence cellulaire accompagnée d'une perte de sa configuration, une dilatation des vaisseaux sanguins et l'infiltration des cellules inflammatoires, avec la présence d'une nécrose étendue des hépatocytes accompagnées de modifications de la perméabilité de la membrane cellulaire.

En revanche, nos résultats histologiques ont montré que le prétraitement par l'extrait de *Laurus nobilis* (200 mg/kg) protège efficacement les rats contre la toxicité hépatique induite par le CCl₄. Les processus de neutralisation et de réduction de la densité des foyers nécrotiques ont été observés. Une grande partie du tissu ne différait pas du tissu hépatique normal, les signes d'œdème et d'infiltration tissulaire sont absents. Ainsi l'extrait a une action protectrice sur le lit capillaire du foie de rat, l'effet protecteur de l'extrait et prévient la progression de l'inflammation et de la nécrose, ce qui peut s'expliquer par la présence d'antioxydants d'origine flavonoïde. Les mêmes résultats ont été observés dans les tissus des rats traités avec de la vitamine E (200 mg/kg), car c'est un antioxydant naturel.

En conclusion, la présente étude démontre que le prétraitement par l'extrait aqueux de *Laurus nobilis* (200mg/Kg) pendant 8 jours a permis de protéger les rats contre les lésions hépatiques induites par le CCl₄ (3ml/Kg). Ces résultats suggèrent que l'extrait de feuilles de laurier qui est riche en flavonoïdes présente des effets hépato-protecteurs puissants.

The page features a white background with green geometric shapes in the corners. In the top-left corner, there is a large green shape that is a square with its top-right corner cut off. In the bottom-right corner, there is a similar green shape, which is a square with its bottom-left corner cut off. The word "Conclusion" is centered on the page in a bold, black, serif font with a drop shadow effect.

Conclusion

CONCLUSION

Le foie est un organe vital du corps et joue un rôle important dans les activités métaboliques du corps humain, tels que le métabolisme et la détoxification qui sont nécessaires à la survie, c'est un cible majeur pour la toxicité des xénobiotiques.

Le CCl₄ est une substance hépatotoxique typique, il est couramment utilisé comme modèle d'hépatotoxicité dans les radicaux toxiques sont produits.

Les plantes médicinales ont reçu une attention considérable ces dernières années, en raison de leurs diverses propriétés pharmacologiques, notamment des antioxydants et des activités hépatoprotectrices.

Notre travail vise à évaluer d'une part le potentiel toxique du CCl₄, et d'autre part montrer l'effet bénéfique de l'extrait aqueux de *Laurus nobilis* (laurier) et la vitamine E. Le CCl₄ agit après transformation métabolique en métabolites hautement toxiques (CCl₃^{*}, CCl₃OO^{*}), inductrices des lésions hépatiques, provoquant un déséquilibre dans la balance redox hépatique en faveur des pro-oxydants.

D'après les résultats, l'administration du CCl₄ par voie intrapéritonéale à une dose unique (3ml/Kg) chez les rats femelles de la souche *Albinos Wistar*, provoque une atteinte hépatique significative, qui se définit par l'augmentation des taux sériques des transaminases (AST, ALT) et les PAL, une altération structurelle du foie, de nécrose hépatocytaire, et un stress oxydant estimée par élévation du taux tissulaire de MDA et l'activité de SOD, diminution de l'activité enzymatique de la CAT et le GSH réduit.

Selon notre résultat, l'administration de l'extrait aqueux de *Laurus nobilis* (200mg/Kg) et vitamine E (200mg/Kg), pendant 8 jours successives et intoxiqué par le CCl₄ au 9^{ème} jour de traitement, permet d'obtenir des anomalies moins sévères chez les rattees, car ils ont diminués les concentrations d'AST, d'ALT et de PAL dans le sang, MDA et le SOD, et ils ont restaurés l'activité de la CAT et le GSH réduit. Les coupes histologiques ont montrées que cet extrait a réduit l'incidence des lésions hépatiques, par réduction de la densité des foyers nécrotiques.

Les résultats de cette étude suggèrent que l'extrait aqueux de *Laurus nobilis* est en mesure d'assurer un effet hépatoprotecteur liées à une toxicité induite par le CCl₄, et ceci grâce à sa composition en polyphénols et en flavonoïdes responsable du potentiel antioxydant de cette plante.

Conclusion

Ce travail peut être considéré comme un point de départ pour d'autres travaux de recherche sur les effets bénéfiques des extraits de *Laurus nobilis*.

En termes de perspectives, notre travail peut être enrichie par :

- ✓ Faire le dosage des autres paramètres biochimiques tels que cholestérol, LDH, albumine, bilirubine, glucose... et les enzymes de stress oxydatif (GPX, GST...).
- ✓ Déterminer les composés actifs du laurier.
- ✓ En fin, d'autres investigations sont nécessaires aux niveaux moléculaires, pour explorer le mécanisme exact de laurier contre les perturbations induites par le CCl₄.

Résumé

L'effet hépatoprotecteur de l'extrait aqueux de *Laurus nobilis* vis-à-vis l'hépatotoxicité induite par le tétrachlorure de carbone

Résumé

La vulnérabilité du foie qui est principalement menacé par les effets toxique des composés xénobiotiques, conduise à une insuffisance hépatique.

Le CCl₄ est un hépatotoxique lié au stress oxydatif, il produit des radicaux libres après avoir été métabolisé, qui entraîne des dommages au foie. Par conséquent, une grande attention a été portée sur les plantes médicinales qui sont riches en composés antioxydant.

La présente étude vise à évaluer l'effet hépatoprotecteur de l'extrait aqueux de *Laurus nobilis* à une dose de 200mg/Kg sur des rats femelles, chaque jours pendant 8 jours, et l'hépatotoxicité a été induite le 9^{ème} jour d'une dose unique de CCl₄ (3ml/Kg).

Nos résultats montrent que le CCl₄ a provoqué des altérations graves au niveau des biomarqueurs hépatiques AST, ALT et PAL. D'autre part, ces altérations ont été confirmées par l'augmentation du taux de MDA, activité de SOD, la diminution du taux de GSH réduit et l'activité de CAT comparativement au groupe témoin, ainsi que les lésions hépatiques qui ont été observées dans les coupes histologiques. Cependant, l'administration quotidienne de l'extrait aqueux de *Laurus nobilis* a restauré cette variation anormale de ces paramètres biochimique à des valeurs normales. De plus, l'extrait aqueux du laurier a réduit la densité des foyers nécrotiques, les signes d'œdème et d'infiltration tissulaire sont absents.

Ces résultats suggèrent que l'extrait aqueux de *Laurus nobilis*, a un effet hépatoprotecteur contre les lésions hépatiques induites par le CCl₄ chez les rats.

Mots clés : Le foie, « *Laurus nobilis* », Tétrachlorure de carbone, Hépatotoxicité, Hépatoprotecteur, Stress oxydatif, Antioxydant.

The hepatoprotective effect of the aqueous extract of *Laurus nobilis* against hepatotoxicity induced by carbon tetrachloride

Abstract

The vulnerability of the liver, which is mainly threatened by the toxic effects of xenobiotic compounds, leads to liver failure.

CCl₄ is a hepatotoxic linked to oxidative stress, it produces free radicals after being metabolized, which leads to liver damage. Therefore, much attention has been paid to herbal remedies which are rich in antioxidant compounds.

The present study aims to evaluate the hepatoprotective effect of aqueous extract of *Laurus nobilis* (200mg/Kg), on female rats every day for 8 days, and hepatotoxicity was induced on the 9th day of a single dose of CCl₄ (3ml/Kg).

Our results show that CCl₄ has caused severe damage to the liver biomarkers AST, ALT and PAL. On the other hand, these alterations were confirmed by the increase in MDA, SOD activity, the decrease in reduced GSH and CAT activity compared to the control group, as well as liver lesions that were observed in histological sections. However, daily administration of the aqueous extract of *Laurus nobilis* restored this abnormal variation of these biochemical parameters to normal values. In addition, the aqueous extract of bay leaf has reduced the density of necrotic foci, signs of edema and tissue infiltration are absent.

These results suggest that the aqueous extract of *Laurus nobilis* has a hepatoprotective effect against liver damage induced by CCl₄ in rats.

Keywords : Liver, *Laurus nobilis*, Carbon tetrachloride, Hepatotoxicity, Hepatoprotective, Oxidative stress, Antioxidant.

التأثير الوقائي للمستخلص المائي ل *Laurus nobilis* ضد السمية الكبدية التي يسببها رابع كلوريد الكربون

ملخص

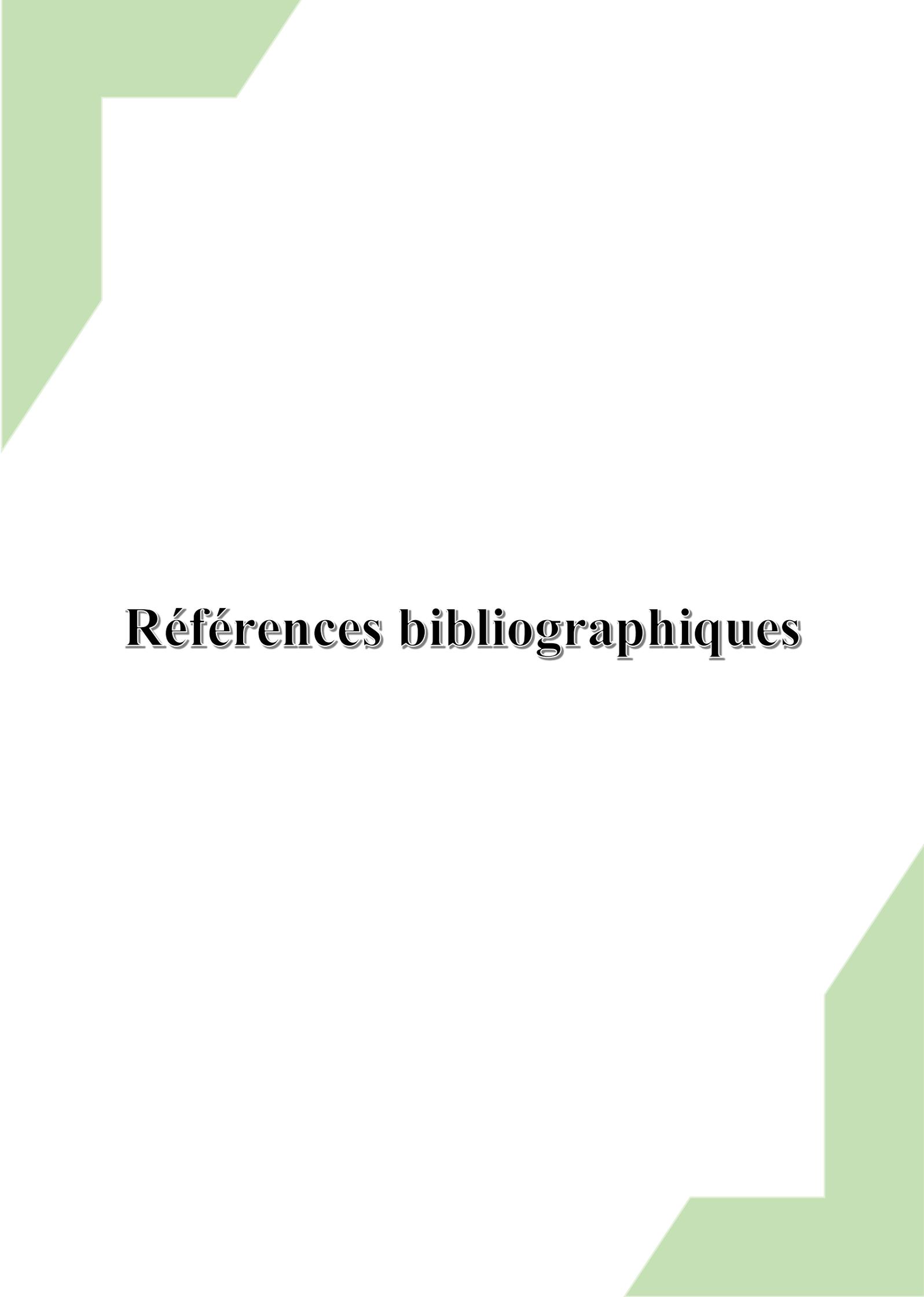
ان ضعف الكبد الذي تهدده التأثيرات السامة للمركبات الغريبة الحيوية يؤدي الى فشل الكبد. CCl_4 مادة سامة للكبد مرتبطة بالإجهاد التأكسدي. و تنتج الجذور الحرة بعد استقلالها مما يؤدي الى تلف الكبد. لذلك تم إيلاء الكثير من الاهتمام للنباتات الطبية للعلاج لغناها بمركبات مضادة للاكسدة.

تهدف الدراسة الحالية الى تقييم التأثير الوقائي للمستخلص المائي ل *Laurus nobilis* بجرعة 200mg/Kg على اناث الجرذان, كل يوم لمدة 8 أيام , و تم استحداث السمية الكبدية في اليوم التاسع من جرعة واحدة من CCl_4 (3ml/Kg)

تظهر النتائج ان CCl_4 تسبب في تغييرات شديدة في المؤشرات الحيوية الكبدية AST، ALT، PAL. من ناحية أخرى تم تأكيد هذه النتائج من خلال زيادة مستوى MAD ونشاط SOD وانخفاض مستوى GSH ونشاط CAT مقارنة بالمجموعة الشاهدة، وكذلك السمية الكبدية التي لوحظت في المقاطع النسيجية. ومع ذلك فان الاعطاء اليومي للمستخلص المائي ل *Laurus nobilis* أعاد هذا الاختلاف غير الطبيعي في هذه المؤشرات الى القيم الطبيعية. بالإضافة الى ذلك يقلل المستخلص المائي لأوراق الغار من كثافة النكرزة ولا توجد علامات للوذمة وتسلل الأنسجة.

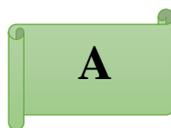
تشير هذه النتائج الى ان المستخلص المائي ل *Laurus nobilis* له تأثير وقائي للكبد ضد السمية الكبدية التي يسببها CCl_4 في الجرذان.

الكلمات المفتاحية: الكبد، *Laurus nobilis*، رابع كلوريد الكربون (CCl_4)، السمية الكبدية، الوقاية الكبدية، الاجهاد التأكسدي، مضادات الاكسدة.

The page features a white background with green geometric shapes in the corners. In the top-left corner, there is a large green shape that is a square with a diagonal cut from the top-right corner. In the bottom-right corner, there is a similar green shape, which is a square with a diagonal cut from the bottom-left corner.

Références bibliographiques

Références bibliographiques



Abdelhafez, O.H., Fawzy, M.A., Fahim, J.R., Desoukey, S.Y., Kruschke, M., Mueller, M.J., Abdelmohsen, U.R., 2018. Hepatoprotective potential of *Malvaviscus arboreus* against carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *PLOS ONE* 13, e0202362.

Abdel-Misih, S.R.Z., Bloomston, M., 2010. Liver Anatomy. *Surg. Clin. North Am.* 90, 643–653.

Abdelsalam, N.A., Ramadan, A.T., ElRakaiby, M.T., Aziz, R.K., 2020. Toxicomicromicrobiomics: The Human Microbiome vs. Pharmaceutical, Dietary, and Environmental Xenobiotics. *Front. Pharmacol.* 11, 390.

Aedi H., 1984. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* ; 105 : 121-127.

Aghasi M ;Shohreh G-Z ;Fariba K ; Fereydoun S ;Ensieh N E ; Ali K ; Mostafa Q ; Hoorieh K ;Asma S-M Et Gity S . 2018. The effects of green cardamom supplementation on blood glucose, lipids profile, oxidative stress, sirtuin-1 and irisin in type 2 diabetic patients : a study protocol for a randomized placebo-controlled clinical trial, *bmc complementary and alternative medicine*.

Al Amin ASM, Menezes RG., 2021 Carbon Tetrachloride Toxicity. In: *StatPearls* [Internet]. TreasureIsland(FL) :StatPearls. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562180/?report=classic>

Alejo-Armijo, A., Altarejos, J., Salido, S., 2017. Phytochemicals and Biological Activities of Laurel Tree (*Laurus nobilis*). *Nat. Prod. Commun.* 12, 1934578X1701200.

Ali, S.S., Ahsan, H., Zia, M.K., Siddiqui, T., Khan, F.H., 2020. Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players. *J. Food Biochem.* 44.

Al-Kenanny E. R ; Al-Hayaly L.K et Al-Badrany A.G.,2012. Protective effect of arabic gum on liver injury experimentally induced by gentamycin in mice, *Kufa Journal For Veterinary Medical Sciences* , vol 3 :175-187.

Alkreathy H. M; Ali Khan R; Khan M.R; Sahreen S.,2014. CCl₄ induced genotoxicity and DNA oxidative damages in rats: hepatoprotective effect of *Sonchus arvensis*/ *BMC Complement Altern Med* 14, 452.

Alrawaiq N.S; Abdullah A.,2014. A Review of Flavonoid Quercetin: Metabolism, Bioactivity and Antioxidant Properties/ *International Journal of PharmTech*, Vol 6: 933-941.

Amacher David E.,1998. Serum transaminase elevations as indicators of hepatic injury following the administration of drugs, *regulatory toxicology and pharmacology*, 27:119–130.

Anita S; Tej K BhatetOm P Sharma., 2011. Clinical biochemistry of hepatotoxicity/Journal of Clinical Toxicology.

Azadmanesh J et Gloria E.O.,2018. Borgstahl: A review of the catalytic mechanism of human manganese superoxide dismutase. Journal Antioxidants, 7(25): 1-1.

Azadmanesh J; Gloria E.O. Borgstahl., 2018 A review of the catalytic mechanism of human manganese superoxide dismutase. Journal Antioxidants, 7, 25:1-16.

B

Baali N ; Belloum Z ; Baali S ; Chabi B ; Pessemesse L ; Fouret G ; Ameddah S ; Benayache F, Benayache S ; Feillet-Coudray Ch ; Cabello G ; Wrutniak-Cabello Ch.,2016. Protective Activity of Total Polyphenols from *Genista quadriflora* Munby and *Teucrium polium geyrii* Maire in Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Rats/ Nutrients.8, 193.

Ballabio, R., Goetz, P., 2010. Huile de graine/fruit de laurier *Laurus nobilis* L., *Laurus azorica* (Seub.) Franco, *Laurus novocanariensis* Rivas Mart., Lousã, Fern. Prieto, E. Dias, J.C. Costa et C. Aguiar. Phytothérapie 8, 141–144.

Barnoud D ; Cano N, Schneider S.M ; Vasson M.P ; Hasselmann M ; Leverve X., 2007.Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Springer/ troisième édition. Paris : 241-242.

Bataller R ; Brenner DA ; 2005. Liver fibrosis. J Clin Invest 115: 209-218.

Bedossa P; Dargere D ; Paradis V.2009. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology ; 38: 1449-1457.

Bencheikh, N., Bouhrim, M., Kharchoufa, L., Choukri, M., Bnouham, M., Elachouri, M., 2019. Protective Effect of *Zizyphus lotus* L. (Desf.) Fruit against CCl₄ -Induced Acute Liver Injury in Rat. Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2019, 1–9.

Berbak S ; Haddad N ; Lanseur Z ; Thlebot P ; Curis E ; Desaule D ; Kousignian S ; Lerouet D.,2018. Évaluation du stress oxydant après une ischémie cérébrale chez le rat/ Dosage du glutathion après ischémie cérébrale. Vol. 2: 15-19.

Berger L ; Grau R., 2018. Les bienfaits des antioxydants.

Bessagnet, F., Desmoulière, A., 2021. Le foie. Actual. Pharm. 60, 57–61.

Beutler E ; Kelly B.M ; 1963. The effect of sodium nitrite on red cell GSH. Experientia 19, 96–97.

Boubellouta H; Khelifi Touhami F; Mahdi Dj.,2021. In vivo and in vitro hepatoprotective effect of three endemic plants against carbon tetrachloride-induced/ Acta Scientifica Naturalis. 15 – 36.

Boulanour B and Abedelaziz G.,2014 . Activités antioxydantes des polyphénols extraits de plantes médicinales de la pharmacopée traditionnelle d'Algérie , Vol. 9

Brai, B., Adisa, R., Odetola, A., 2014. Hepatoprotective Properties Of Aqueous Leaf Extract Of *Persea Americana*, Mill (Lauraceae) 'Avocado' Against Ccl₄-Induced Damage In Rats. Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med. 11, 237.

Braverman.S; Cherkinsky M; Kalendar Y; Jana R; Sprecher M; Goldberg I., 2014 .Synthesis of Water-Soluble Vinyl Selenides and Their High Glutathione Peroxidase (GPx)-Like Antioxidant Activity/ SYNTHESIS .Vol 46: 0119–0125.

Braun J P ; Rico A.G ; Benard P ; Thouvenot J.P ; Bonnefis M.J . 1978. Blood and Tissue Distribution of Gamma Glutamyl Transferase in Calves ; Journal of Dairy Science Volume 61, Issue 5, Pages 596-599.

Brinza, I., Boiangiu, R.S., Hancianu, M., Cioanca, O., Erdogan Orhan, I., Hritcu, L., 2021. Bay Leaf (*Laurus Nobilis L.*) Incense Improved Scopolamine-Induced Amnesic Rats by Restoring Cholinergic Dysfunction and Brain Antioxidant Status. Antioxidants 10, 259.



Carrio C ; Florent.,2019. Bienfaits et danger de la curcumine pour la santé/ Nutripure.fr.

Casamassima, D., Chiosi, F., Vizzarri, F., Palazzo, M., Costagliola, C., 2017. The Effect of *Laurus nobilis* on the Blood and Lenses Antioxidant Activity in Rabbit Under Fat-Enriched Diet. Physiol. Res. 325–333.

Castaing, D., Veilhan, L.-A., 2006. Anatomie du foie et des voies biliaires. EMC - Tech. Chir. - Appar. Dig. 1, 1–12.

Center, S.A., 2007. Interpretation of Liver Enzymes. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 37, 297–333.

Chahal, K., Kaur, M., Bhardwaj, U., Singla, N., Kaur, A., 2017. A review on chemistry and biological activities of *Laurus nobilis L.* essential oil 9.

Chakroun R., 2016. Effets de l'exposition simultanée à l'arsenic et à trois métaux lourds toxiques en faibles concentrations dans l'eau de boisson/ Bulletin De Veille Scientifique n° 28.

Chebil, O ; 2014. Interactions et mobilité des organes abdominaux sous sollicitations dynamiques : approche expérimentale et numériques (Doctoral dissertation, Aix-Marseille).

Cherrak S.A ; Mokhtari-Soulmane N ; Berroukeche F ; Bensenane B ; Cherbonnel A ; Merzouk H ; Elhabiri M ;2016. In Vitro Antioxidant versus Metal Ion Chelating Properties of Flavonoids: A Structure-Activity Investigation/PLoS One 11.

Christophe M.,2020. Les métaux lourds ou éléments traces métalliques/ connectésnotre-planete.info.

Collat Ch.,2000. Foie et toxiques d'origine professionnelle/ l'AIMT 67.

Collin F.,2016. La vitamine C, une molécule au double visage/The Conversation Africa, Inc.

Cook-Mills J.M; Mccary C.A.,2010.Isoforms of Vitamin E Differentially Regulate Inflammation/Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. Vol 10(4): 348–366.

Cotoi, C.G., Quaglia, A., 2016. Normal Liver Anatomy and Introduction to Liver Histology, in: Guandalini, S., Dhawan, A., Branski, D. (Eds.), Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Springer International Publishing, Cham, pp. 609–612.



D

Dancygier H., 2010.Hepatic Biotransformation/ Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Das, A., Srinivasan, M., Ghosh, T.S., Mande, S.S., 2016. Xenobiotic Metabolism and Gut Microbiomes. PLOS ONE 11, e0163099.

Dassarma, B., Nandi, D.K., Gangopadhyay, S., Samanta, S., 2018. Hepatoprotective effect of food preservatives (butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene) on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rat. Toxicol. Rep. 5, 31–37.

del Río, E., Rojo, L., Vilanova, E., 2014. Carbon Tetrachloride, in: Encyclopedia of Toxicology. Elsevier, pp. 687–690.

Démarchez M.,2012. Le stress oxydant cutané/ Biologie de la peau.

Demidchik Vadim., 2015. Mechanisms of oxidative stress in plants: from classical chemistry to cellbiology/ elsevierb.v, environmental and experimental botany, .vol 109: 212–228.

Deng, X., Zhang, X., Li, W., Feng, R.-X., Li, L., Yi, G.-R., Zhang, X.-N., Yin, C., Yu, H.-Y., Zhang, J.-P., Lu, B., Hui, L., Xie, W.-F., 2018. Chronic Liver Injury Induces Conversion of Biliary Epithelial Cells into Hepatocytes. Cell Stem Cell 23, 114-122.e3.

Denis.I ; Beaudonnet A; Pichot J ; Roubille M ; Gelinea M C. 2000. Mise au point d'une méthode de dosage de l'alpha-fœto-protéine fucosylée et évaluation dans le diagnostic biologique du carcinome hépatocellulaire sur cirrhose, Johon Libbey Eurotext, vol 58, 85-90.

Dhiman A; Nanda A; Ahmad S.,2012. A quest for staunch effects of flavonoids: Utopian protection against hepatic ailments/ Arabian Journal of Chemistry. Vol 9: S1813–S1823.

Dietrich M., (1998) .Les métaux lourds et leurs effets sur la santé, conférence, l'école Polytechnique de Zurich.



E

Eidi A; Mortazavi P; Tehrani M.E; Rohani A.H; Safi3 S.,2012. Hepatoprotective effects of pantothenic acid on carbon tetrachloride-induced toxicity in rats/ EXCLI Journal .Vol 11: 748–759.

Elsawy, H., Badr, G.M., Sedky, A., Abdallah, B.M., Alzahrani, A.M., Abdel-Moneim, A.M., 2019. Rutin ameliorates carbon tetrachloride (CCl₄)-induced hepatorenal toxicity and hypogonadism in male rats. PeerJ 7, e7011.

Espinosa-Diez C ; Miguel.V ; Mennerich D ; Kietzmann.T ; Sánchez- Pérez S ; Cadena S ; Lamasa S., 2015 .Antioxidant Responses and Cellular Adjustments to Oxidative Stress/ Redox Biology. Vol 6: 183-197



F

Faivre j. 2015.Les cancers du foie, fondation arc pour la recherche sur le cancer - centrimprim; conception éditoriale and création graphique , ELSEVER Masson .

Faure, F., Duriez, C., Delingette, H., Allard, J., Gilles, B., Marchesseau, S., Talbot, H., Courtecuisse, H., Bousquet, G., Peterlik, I., Cotin, S., 2012. SOFA: A Multi-Model Framework for Interactive Physical Simulation, in: Payan, Y. (Ed.), Soft Tissue Biomechanical Modeling for Computer Assisted Surgery, Studies in Mechanobiology, Tissue Engineering and Biomaterials. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 283–321.

Favier A.,2003. Le stress oxydant intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique/ L'actualité Chimique .108-115.

Fidan, H., Stefanova, G., Kostova, I., Stankov, S., Damyanova, S., Stoyanova, A., Zheljazkov, V.D., 2019. Chemical Composition and Antimicrobial Activityof Laurus nobilis L. Essential Oils from Bulgaria. Molecules 24, 804.



G

Gajewski M; Katarzyna K; Bajer M.,2009. The Influence of Postharvest Storage on Quality Characteristics of Fruit of Eggplant Cultivars; Not. Bot. Hort. Agrobot. Cluj. Vol 37 (2):200-205.

Ganie S.A ; Haq E ; Hamid A ; Qurishi Y ; Mahmood Z ; Zargar B.A ; Masood A et Zarga M.A. 2011. Carbon tetrachloride induced kidney and lung tissue damages and antioxidant activities of the aqueous rhizome extract of Podophyllum hexandrum. BMC Complementary and Alternative Medicine, 11(1): 1-17.

Gasparyan G; Tiratsuyan S; Kazaryan Sh; Vardapetyan H.,2015. Effect of Laurus Nobilis extract on the functioning of liver against CCl4 induced toxicity/ Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences. Vol 3(2). No. 2320 – 8694.

Geyl.C ; Subtil D ; Vaast P ; Coulon C ; Clouqueur E ; Deruelle P et Debarge V. 2014. Interprétation des valeurs atypiques des marqueurs sériques/interpretation of atypical values of maternal serum markers, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, vol 43, p 5 -11 .

Ghareeb H; Metanis N., 2020 The Thioredoxin System: A Promising Target for Cancer Drug Development/A European Journal .Vol 26: 10175-10184.

Glover-Bondeau A.S.,2020. Enzyme : définition, rôle, types, dosage, taux, normes/ Journal des femmes Sante.

Golstein P ; kroemer G ; 2007. Cell death by necrosis : towards a molecular definition, Trends in Biochemical Sciences, vol 32, p37-43.

Gowri Shankar, N.L., Manavalan, R., Venkappayya, D., David Raj, C., 2008. Hepatoprotective and antioxidant effects of Commiphora berryi (Arn) Engl bark extract against CCl4-induced oxidative damage in rats. Food Chem. Toxicol. 46, 3182–3185.

Gu X ; Manautou J.E.,2013. Molecular mechanisms underlying chemical liver injury/ Expert Rev Mol Med.; 14: e4.

Gulati, K., 2018. Hepatotoxicity: Its Mechanisms, Experimental Evaluation and Protective Strategies 1, 9.



Haleng J; Pincemail J; Defraigne J.O; Charlier C; Chapelle J.P.,2007. Le stress oxydant/ Rev Med Liege. Vol 62: 10: 628-638.

Halliwell B . 1994. Free radicals, antioxidants and human diseases: curiosity, cause, or consequence?. Lancet medical journal 344, 721-724.

Halliwell B .,2000. The antioxidant paradox. Lancet 355: 1179-1180.

Hecht F ; Pessoa C. F; Gentile L.B. ; Rosenthal D; Carvalho D. P; Fortunato R. S.,2016. the role of oxidative stress on breast cancer development and therapy, Tumor Biol.

Hikspoors, J.P.J.M., Peeters, M.M.J.P., Kruepunga, N., Mekonen, H.K., Mommen, G.M.C., Köhler, S.E., Lamers, W.H., 2017. Human liver segments: role of cryptic liver lobes

and vascular physiology in the development of liver veins and left-right asymmetry. *Sci. Rep.* 7, 17109.

Horn F ; Gred L ; Christian G ; Isabelle M ; Silke B ; Nadine S. 2005 . *Biochimie Humain, flammariion*, p : 29, 30, 288, 513.522,523, 534, 53

Housset, C, Chrétien, Y, Debray, D, et Chignard, N ; 2016. *Functions of the Gallbladder. Comprehensive Physiology*, 6(3), 1549-1577.

Huyut Z; Beydemir F; Gülçin E.,2017. Antioxidant and Antiradical Properties of Selected Flavonoids and Phenolic Compounds/ *Biochemistry Research International*, Article ID 7616791.



John S; Kale M ; Rathore N ; Bhatnagar D. 2001. Protective effect of vitamin E in dimethoate and malathion induced oxidative stress in rat erythrocytes. *J Nutr Biochem.* 12: 500-504.

Jones MW, Hannoodee S, Young M., 2021. *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Gallbladder.* In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459288/>

José C.A; Rotta B.R ; Scheuermann G ; Junior A.C; Barin J.S., 2012 .Investigation of glutathione peroxidase activity in chicken meat under different experimental conditions/ciência,tecnol.aliment campinas, out.-dez .Vol 32(4): 661-667.



Kalra A, Yetiskul E, Wehrle CJ., 2021 et al. *Physiology, Liver.* In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535438/>

Kehrer J.P; Klotz L.O., 2015.Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: implications for Health/ *Critical Reviews in toxicology.*765–798.

Khan, A., Shal, B., Naveed, M., Shah, F.A., Atiq, A., Khan, N.U., Kim, Y.S., Khan, S., 2019. Matrine ameliorates anxiety and depression-like behaviour by targeting hyperammonemia-induced neuroinflammation and oxidative stress in CCl₄ model of liver injury. *NeuroToxicology* 72, 38–50.

Khan, R.A., Khan, M.R., Sahreen, S., 2012. CCl₄-induced hepatotoxicity: protective effect of rutin on p53, CYP2E1 and the antioxidative status in rat. *BMC Complement. Altern. Med.* 12, 178.

Kholodenko, I.V., Yarygin, K.N., 2017. Cellular Mechanisms of Liver Regeneration and Cell-Based Therapies of Liver Diseases. *BioMed Res. Int.* 2017, 1–17.

Khushbu S., 2017. Metabolism of Xenobiotics/ SlideShare.

Komsiyaska, D., 2018. Oxidative stress and post-stroke depression. *Trakia J. Sci.* 16, 249–253.

Kouam, A.F., Owona, B.A., Fifen, R., Njyou, F.N., Moundipa, P.F., 2020. Inhibition of CYP2E1 and activation of Nrf2 signaling pathways by a fraction from *Entada africana* alleviate carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *Heliyon* 6, e04602.

Kozarski M ; Klaus A; Jakovljevic D; Todorovic N; Vunduk J; Petrović P; Niksic M; Vrvic M.M; Griensven L.V.,2015. Antioxidants of Edible Mushrooms/ Antioxidants—A Risk-Benefit Analysis for Health. Vol 20.

Kunutsor, S.K., Apekey, T.A., Walley, J., 2013. Liver Aminotransferases and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Epidemiol.* 178, 159–171.

Kuriakose, J., Lal Raisa, H., A., V., Eldhose, B., M.S., L., 2017. Terminalia bellirica (Gaertn.) Roxb. fruit mitigates CCl₄ induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats. *Biomed. Pharmacother.* 93, 327–333.

Kyle M. E ; Miccadei S ; Nakae D ; Farber J. L.1987 . Superoxide dismutase and catalase protect cultured hepatocytes from the cytotoxicity of acetaminophen. *Biochem Biophys Res Commun.* 149: 889-896.



Lacaille F. 2000 .Diagnostic d'une élévation des transaminases, *Johon Libbey Eurotext* , vol 3, 108-11.

Lach H.C; Michalak A.,2014. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases/ *World J Gastroenterol.* Vol 20. (25): 8082-8091.

Laouar A ; Klibet F ; Bourogaa E ; Benamara A ; Boumendjel A.,2017 Potential Antioxidant Properties and Hepatoprotective Effects of *Juniperus phoenicea* berries Against CCl₄ Induced Hepatic Damage in Rats/ *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*; 10(3): 263–269.201

Lapierre, P., Alvarez, F., 2007. Le foie: un organe du système immunitaire? *médecine/sciences* 23, 985–990.

Larrey D.,2000. Drug-induced liver diseases/ *Journal of Hepatology*; 32 (1): 77-88.

Larrey D.,2011. Hépatopathies toxiques médicamenteuses et non médicamenteuses : généralités/ *EMC Hépatologie.* 7-015-M-52. Le Blog Alimentaire.

Le J. 2020. Drug Metabolism/ Le Manuel MSD.

Lemieux S.,2011. L'Oignon, Un Légume Riche En Flavonoïdes !/

Lemoine M ; Serfaty L .2012. La Presse Médicale.

Li, J., Niu, R., Dong, L., Gao, L., Zhang, J., Zheng, Y., Shi, M., Liu, Z., Li, K., 2019. Nanoencapsulation of Curcumin and Its Protective Effects against CCl₄-Induced Hepatotoxicity in Mice. J. Nanomater. 2019, 1–10.

Library R; Test B ; Reviewed C.C.M ; Charles M .,2016. “Bilirubin Blood Test What is a bilirubin blood test ? ”.

Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., Chandra, N., 2010. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. Pharmacogn. Rev. 4, 118.

Lu, Y., Hu, D., Ma, S., Zhao, X., Wang, S., Wei, G., Wang, X., Wen, A., Wang, J., 2016. Protective effect of wedelolactone against CCl₄-induced acute liver injury in mice. Int. Immunopharmacol. 34, 44–52.

Lushchak, V.I.,2014. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification/ Chem. Biol. Interact. 224. 164–175.



Mahmoud, S.H., Wafa, M.M., 2020. The antibacterial activity of Laurus nobilis leaf extract and its potential use as a preservative for fresh lamb meat. Afr. J. Microbiol. Res. 14, 617–624.

Malvina Baumann; 2015 À l'ombre des feuilles de laurier, les équipements osseux solutréens du Sud-Ouest de la France : apports et limites des collections anciennes, T. 112, No. 1 , pp. 152-154.

Mansour, O., Darwish, M., Ismail, G., Eldair, K.S., 2018. Review Study on the Physiological Properties and Chemical Composition of the Laurus nobilis 8.

Marcadenti A; Coelho R.C.,2015 Dietary Antioxidant and Oxidative Stress: Interaction Between Vitamins and Genetics/ J Nutrition Health Food Sci .Vol 3(1): 1-7.

Marklund S et Marklund G ; 1974. Involvement of the Superoxide Anion Radical in the Autoxidation of Pyrogallol and a Convenient Assay for Superoxide Dismutase, Volume47, Pages 469-474.

Maud L ; Lawrence S ; 2012. Stéatopathies métaboliques Nonalcoholic fatty liver disease, La Presse Médicale, Volume 41, Pages 169-189.

Med S (Paris) 2007 ; 23 : 985–990

Mégarbane B ; N. Deye ; F. Baud., 2007. Foie toxique : mécanismes lésionnels et Thérapeutiques pharmacologiques spécifiques toxic hepatitis : mechanisms of toxicity and specific pharmacological agents/ ELSEVIER ; Reanimation. Vol 16 : 632-642.

Ménat E., 2017. Guérir & bien vieillir les dossiers du dr Ménat, purifier et détoxifier : le protocole pour retrouver un foie en pleine santé/ Jean-Pierre Rigoli, biosanté editions revue mensuelle n° 8.

Mercedes A.P; Xevi B; Pietro V; Carme R.,2009. The molecular mechanism of the catalase reaction/ American chemical society .131 (33):11751–11761.

Messaoudi M .2016. PROFIL POLYPHENOLIQUE DE L'INFUSION ET DE LA DECOCTION DES PLANTES AROMATIQUES .

Migdal C ; Serres M.,2011.Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant/ Med Sci (Paris). Vol 27: 405–412.

Mir A ; Anjum F ; Riaz N ; Iqbal H ; Wahedi H.M et al.2010. Carbon Tetrachloride (CCl₄) – Induced Hepatotoxicity in Rats: Curative Role of Solanum nigrum/ Journal of Medicinal Plants Research Vol. 4(23), 2525-2532.

Mishra S.K ; Singh P ; Rath S.K. 2013.Protective Effect of Quercetin on Chloroquine-Induced Oxidative Stress and Hepatotoxicity in Mice. Malaria Research and Treatment .

Mughal, T.A., Saleem, M.Z., Ali, S., Anwar, K.K., Bashir, M.M., Babar, M., Khan, M.A., 2019. Evaluation of Hepatotoxicity of Carbon Tetrachloride and Pharmacological Intervention by Vitamin E in Balb C Mice. Pak. J. Zool. 51.

Muriel P; Gordillo K.R.,2016. Role of Oxidative Stress in Liver Health and Disease/ Oxidative Medicine and Cellular Longevity, Arcitle ID 9037051.

Muriel, P., Ramos-Tovar, E., Montes-Páez, G., Buendía-Montaño, L.D., 2017. Experimental Models of Liver Damage Mediated by Oxidative Stress, in: Liver Pathophysiology. Elsevier, pp. 529–546.

Murray. MD .PhD; Robert K., 2017.Metabolism of Xenobiotics/ Basicmedical Key.



Narasimha K.G ; Chitikela P.P ; Dhanunjaya S ; Dayanand R.G ; Yuvasree A et al. 2017. Hepatoprotective And In Vivo Antioxidant Potential Of Aqueous Seed Extract Of Vigna Unguiculata Against Carbon Tetrachloride Induced Hepatotoxicity In Rats/ Int. Res. J. Pharm.,8 (1).

NZENGUE Y.,2008 .Comparaison des mécanismes de toxicité redox du cadmium, du cuivre et du zinc : place des métallothionéines et de p53/ Thèse de Doctorat, Université René-Descartes Paris. 16.



Ohkahawa H ; Nobuko O ; Kunio Y. 1979.Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction, Analytical Biochemistry, ELSEVIER, Volume 95, Issue 2, Pages 351-358.

Otrubová, O., Turecký, L., Uličná, O., Janega, P., Luha, J., Muchová, J., 2018. Therapeutic effects of N-acetyl-L-cysteine on liver damage induced by long-term CCl4 administration. Gen. Physiol. Biophys. 37, 23–31.

Ouassou, H., Bouhrim, M., Daoudi, N.E., Mekhfi, H., Ziyat, A., Legssyer, A., Aziz, M., Bnouham, M., 2021. Evaluation of Hepatoprotective Activity of Caralluma europaea Stem Extract against CCl4-Induced Hepatic Damage in Wistar Rats. Adv. Pharmacol. Pharm. Sci. 2021, 1–8.

Ozougwu, J., 2017 "Physiology of the liver", International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences, vol. 4, no. 8, pp. 13-24.

Ozturk F ; Gul M ; Ates B ; Ozturk I.C ; Cetin A et al.2009. Protective effect of apricot (Prunus armeniacaL.) on hepatic steatosis and damage induced by carbon tetrachloride in Wistar rats/British Journal of Nutrition, 102, 1767–1775.



Paiva J ; Ivan D ; Paul H ; Harry H.1983. Immunohistochemical localization of placental-like alkaline phosphatase in testis and germ-cell tumors using monoclonal antibodies, american association of pathologists, vol. 111 : 156-165.

Paul T ; Giboney M.2005. elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient.

Pelletier G., 2016. Les Hépatites Médicamenteuses/ Centre Hépatobiliaire Paul Brousse.

Pham-Huy L. A; Pham-Huy H.C.,2008. Free radicals, antioxidants in disease and health/ International Journal of Biomedical Science. Vol 4: 89–96.

Phaniendra A; Jestadi D.B; Periyasamy L., 2015 Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases/ Ind J Clin Biochem. Vol 30(1) :11–26.

Pierre G ; Guido K . 2006. Cell death by necrosis ; TRENDS in Biochemical Sciences Vol.32 No.1 .

Pinto, A., Weyl, A., Bloom, E., Portier, G., Carrere, N., 2016. Vascularisation hépatique modale et ses variantes : quelles conséquences pour la chirurgie des tumeurs pancréatiques. Morphologie 100, 136–137.

Pizzino G; Irrera N; Cucinotta M.,2017. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health/Oxidative Medicine and Cellular Longevity. Article ID 8416763, vol 13.

Poprac P; Jomova K; Simunkova M; Vojtech K ;Christopher J. Rhodes ; Valko M.,2016. Targeting free radicals in oxidative stressrelated human diseases/ Elsevier, vol. 38, no. 7:592-607.

Powers S.K; Jackson J.M. 2008. Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production/ *Physiol Rev* Vol 88: 1243–1276.

Prati.D ; Taioli.E; Milani.S. 2016. Updated Definitions of Healthy Ranges for Serum Alanine .Aminotransferase Levels. All content following this page was uploaded by Daniele Prati.

Pushpakiran G ; Mahalakshmi K ; Anuradha C.V .2004. Taurine restores ethanol-induced depletion of antioxidants and attenuates oxidative stress in rat tissues. *Amino Acids* 27(1) ,91-6.



Raleuse ; Ayesha N . 2021. Disperdo; comment bien choisir son naturopathe

Ramón B ; David A. B .,2005 ; *Liver fibrosis* ; 115(2):209-218.

Ritesh, K.R., Suganya, A., Dileepkumar, H.V., Rajashekar, Y., Shivanandappa, T., 2015. A single acute hepatotoxic dose of CCl 4 causes oxidative stress in the rat brain. *Toxicol. Rep.* 2, 891–895.

Rosenbaum, J., Mavier, P., Dhumeaux, D., 1991. Interactions cellulaires dans le foie. *médecine/sciences* 7, 110.

Roviello, V., Roviello, G.N., 2021. Lower COVID-19 mortality in Italian forested areas suggests immunoprotection by Mediterranean plants. *Environ. Chem. Lett.* 19, 699–710.



Safaeian L ; Javanmard S.H ; Mollanoori Y, Dana1 N.,2015. Cytoprotective and antioxidant effects of human lactoferrin against H2O2-induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells/ articles in PMC. Vol 4: 188.

Salvayre A.N; Auge N; Ayala V; Basaga H; Boada J ; Brenke R; Chapple S et al., 2010.Pathological aspects of lipid peroxidation/ *Free Radical Research*; 44(10): 1125–1171.

Sarr S. O ; Fall A. D ; Gueye R ; Diop A ; Diatta K ; Diop N ; Ndiaye B ; Diop M Y.,2015. Etude de l'activité antioxydante des extraits des feuilles de vitex doniana (verbenacea) / *Int. J. Biol. Chem. Sci.* Vol 9(3).

Sawadogo.A ; Dib.N ; P.Calés.P ., 2007. Pathophysiology of cirrhosis and its complications, November–December, volume 16 Pages 557-562.

Schoten D ; Trebicka J ; Liedtke C ; Weiskirchen R. 2015.The carbon tetrachloride model in mice/ Laboratory Animals, Vol. 49.

Schulze, R.J., Schott, M.B., Casey, C.A., Tuma, P.L., McNiven, M.A., 2019. The cell biology of the hepatocyte: A membrane trafficking machine. J. Cell Biol. 218, 2096–2112.

Schwab M.,2017. Reactive Oxygen Species / Encyclopedia of Cancer.

Seeff L; Stickel F; Navarro VJ; Hepatotoxicity of herbals and dietary supplements. In, Kaplowitz N, DeLeve LD, eds., 2013 Drug-induced liver disease. Third ed. Amsterdam: Elsevier, pp. 631-58.

Shah M.D ; Urban J.A ; Iqbal M .,2017. The potential protective effect of commelina nudiflora L. against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in rats, mediated by suppression of oxidative stress and inflammation. Environmental health and Preventive Medicine 22(66), 1-19.

Sharma P; Jha B.A; Dubey R.S; Pessarakli M.,2012. Reactive Oxygen Species, Oxidative Damage, and Antioxidative Defense Mechanism in Plants under Stressful Conditions/ Journal of Botany; Article ID 217037.

Shazia Q; Mohammad Z.H; Taibur R; ShekharH.,2012. Correlation of Oxidative Stress with Serum Trace Element Levels and Antioxidant Enzyme Status in Beta Thalassemia Major Patients: A Review of the Literature/Anemia, Article ID 270923.

Sibulesky, L., 2013. Normal liver anatomy. Clin. Liver Dis. 2, S1–S3.

Sid B ; Verrax J ; Calderon P. B.,2013. Role of oxidative stress in the pathogenesis of alcohol-induced liver disease/ Informa UK, Ltd. Vol 47 (11). 894–904.

Singh A; Bhat TK; Sharma OP.,2011. Biochemistry of Hepatotoxicity. Clinical Toxicology/Journal of Clinic Toxicology S4:001.

Siriken, B., Yavuz, C., Guler, A., 2018. Antibacterial Activity of Laurus nobilis : A review of literature. Med. Sci. Discov. 374–379.

Skonieczna M; Hejmo T; Hejmo A.P; Pobuda A.C; Buldak R.J.,2017. NADPH Oxidases: Insights into Selected Functions and Mechanisms of Action in Cancer and Stem Cells/ Oxidative Medicine and Cellular Longevity.

Smetanska I.,2018. Sustainable Production of Polyphenols and Antioxidants by Plant in Vitro Cultures/ Bioprocessing of Plant in Vitro Systems.30.

Stefan M ; Gudrun M. 1974. Involvement of the Superoxide Anion Radical in the Autoxidation of Pyrogallol and a Convenient Assay for Superoxide Dismutase.



T

Taban, A., Saharkhiz, M.J., Niakousari, M., 2018. Sweet bay (*Laurus nobilis* L.) essential oil and its chemical composition, antioxidant activity and leaf micromorphology under different extraction methods. *Sustain. Chem. Pharm.* 9, 12–18.

Tang, P., Jiang, W., Lyu, S., Brusseau, M.L., Xue, Y., Qiu, Z., Sui, Q., 2019. Mechanism of carbon tetrachloride reduction in ferrous ion activated calcium peroxide system in the presence of methanol. *Chem. Eng. J.* 362, 243–250.

Teschke R. 2018. Liver Injury by Carbon Tetrachloride Intoxication in 16 Patients Treated with Forced Ventilation to Accelerate Toxin Removal via the Lungs: A Clinical Report. *Toxics.*

Teschke R; Editor A; Andrade R.J; Editor A.,2016. Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents/ *International Journal of Molecular Sciences.* Vol 17(2) : 224.

Thapa B.R. et Anuj W ;2007. Liver function tests and their interpretation, *indian journal of pediatrics*, vol 74 : 663-671.pp.67-75

Therrien R.,2009.Hépatotoxicité/ tibotec, une division de janssen-ortho Inc.

Thirumalai, T., David, E., Therasa, S.V., Elumalai, E., 2011. Restorative effect of *Eclipta alba* in CCl₄ induced hepatotoxicity in male albino rats. *Asian Pac. J. Trop. Dis.* 1, 304–307.

Thompson, M., Jaiswal, Y., Wang, I., Williams, L., 2017. Hepatotoxicity: Treatment, causes and applications of medicinal plants as therapeutic agents 8.

Tholey D., 2021. Lésion du foie provoquée par les médicaments/ *Le Manuel MSD.*

Tometri, S.S., Ahmady, M., Ariaii, P., Soltani, M.S., 2020. Extraction and encapsulation of *Laurus nobilis* leaf extract with nano-liposome and its effect on oxidative, microbial, bacterial and sensory properties of minced beef. *J. Food Meas. Charact.* 14, 3333–3344.

Trefts, E., Gannon, M., Wasserman, D.H., 2017. The liver. *Curr. Biol.* 27, R1147–R1151.

Tsai, J.-C., Chiu, C.-S., Chen, Y.-C., Lee, M., Hao, X.-Y., Hsieh, M.-T., Kao, C.-P., Peng, W.-H., 2017. Hepatoprotective effect of *Coreopsis tinctoria* flowers against carbon tetrachloride-induced liver damage in mice. *BMC Complement. Altern. Med.* 17, 139.

Tschickardt, M., 2012. Carbon tetrachloride [Air Monitoring Methods, 2012], in: *Deutsche Forschungsgemeinschaft, Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (Eds.), The MAK-Collection for Occupational Health and Safety.* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, pp. 93–107.



U

Ulaganthan D ; Divya K ; Radha T.M.,2010. Protective effect of *Luffa acutangula amara* against CCL4 induced hepatotoxicity in experimental Rats. *Research Journal of Biological Science* 5(9), 615- 624.



V

Valla D C.,2013 .Interpretation des anomalies biologiques autour de cas cliniques / choléstatose , hépato-gastro et oncologie digestive , vol 20, N 8.

Vardapetyan, H., Tiratsuyan, S., Hovhannisyan, A., 2016. Hepatoprotective Activity of Leaf Extract of *Laurus Nobilis L.* against CCL4 Induced Hepatotoxicity in Rats, in: Sontea, V., Tiginyanu, I. (Eds.), 3rd International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, IFMBE Proceedings. Springer Singapore, Singapore, pp. 419–423.

Viskupičová A; M Ondrejovič; Šturdík E.,2008. Bioavailability and metabolism of flavonoids/*Journal of Food and Nutrition Research* Vol. 47(4): 151–162.



W

Wang, R., Yang, Z., Zhang, J., Mu, J., Zhou, X., Zhao, X., 2019. Liver Injury Induced by Carbon Tetrachloride in Mice Is Prevented by the Antioxidant Capacity of Anji White Tea Polyphenols. *Antioxidants* 8, 64.

Warren A ; Le Couteur DG ; Fraser R ; et al.,2006. T lymphocytes interact with hepatocytes through fenestrations in murine liver sinusoidal endothelial cells. *Hepatology* ; 44 : 1182–90.

Wassmann S; Wassmann K; Nickenig G., 2004 Modulation of Oxidant and Antioxidant Enzyme Expression and Function in Vascular Cells/ Review article. Vol 44:381–386.

Weber, L.W.D., Boll, M., Stampfl, A., 2003. Hepatotoxicity and Mechanism of Action of Haloalkanes: Carbon Tetrachloride as a Toxicological Model. *Crit. Rev. Toxicol.* 33, 105–136.

Werner C. ; Giostra E., 2013. elevation des tests hépatiques ; hug – dmcpru – service de médecine de premier recours.

Wu, T., Li, J., Li, Y., Song, H., 2017. Antioxidant and Hepatoprotective Effect of Swertiamarin on Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity via the Nrf2/HO-1 Pathway. *Cell. Physiol. Biochem.* 41, 2242–2254.



Y

Yoshioka, H., Usuda, H., Miura, N., Fukuishi, N., Nonogaki, T., Onosaka, S., 2017. Vitamin D3-induced hypercalcemia increases carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity through elevated oxidative stress in mice. PLOS ONE 12, e0176524.



Z

Zamzami, M.A., Baothman, O.A.S., Samy, F., Abo-Golayel, M.K., 2019. Amelioration of CCl₄-Induced Hepatotoxicity in Rabbits by *Lepidium sativum* Seeds. Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2019, 1–17.

Zhang, J., Yang, A., Wu, Y., Guan, W., Xiong, B., Peng, X., Wei, X., Chen, C., Liu, Z., 2018. Stachydrine ameliorates carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis by inhibiting inflammation, oxidative stress and regulating MMPs/TIMPs system in rats. Biomed. Pharmacother. 97, 1586–1594. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.117>

Zhou, Z., Xu, M.-J., Gao, B., 2016. Hepatocytes: a key cell type for innate immunity. Cell. Mol. Immunol. 13, 301–315.

العبدن.(2021). أين يوجد فيتامين e في الغذاء/ مصادر الفيتامينات والمعادن.

Présenté et soutenu par : -HAMENA Meriem
-HAMMOUDI Randa
-MEZIANI Soumia

Date de soutenance : 19/09/2021

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master
Spécialité : Toxicologie**

L'effet hépatoprotecteur de l'extrait aqueux de *Laurus nobilis* vis-à-vis l'hépatotoxicité induite par le tétrachlorure de carbone

Résumé

La vulnérabilité du foie qui est principalement menacé par les effets toxique des composés xénobiotiques, conduise à une insuffisance hépatique.

Le CCl₄ est un hépatotoxique lié au stress oxydatif, il produit des radicaux libres après avoir été métabolisé, qui entraîne des dommages au foie. Par conséquent, une grande attention a été portée sur les plantes médicinales qui sont riches en composés antioxydant.

La présente étude vise à évaluer l'effet hépatoprotecteur de l'extrait aqueux de *Laurus nobilis* à une dose de 200mg/Kg sur des rats femelles, chaque jours pendant 8 jours, et l'hépatotoxicité a été induite le 9^{ème} jour d'une dose unique de CCl₄ (3ml/Kg).

Nos résultats montrent que le CCl₄ a provoqué des altérations graves au niveau des biomarqueurs hépatiques AST, ALT et PAL. D'autre part, ces altérations ont été confirmées par l'augmentation du taux de MDA, activité de SOD, la diminution du taux de GSH réduit et l'activité de CAT comparativement au groupe témoin, ainsi que les lésions hépatiques qui ont été observées dans les coupes histologiques. Cependant, l'administration quotidienne de l'extrait aqueux de *Laurus nobilis* a restauré cette variation anormale de ces paramètres biochimique à des valeurs normales. De plus, l'extrait aqueux du laurier a réduit la densité des foyers nécrotiques, les signes d'œdème et d'infiltration tissulaire sont absents.

Ces résultats suggèrent que l'extrait aqueux de *Laurus nobilis*, a un effet hépatoprotecteur contre les lésions hépatiques induites par le CCl₄ chez les rats.

Mots clés : Le foie, *Laurus nobilis*, Tétrachlorure de carbone, Hépatotoxicité, Hépatoprotecteur, Stress oxydatif, Antioxydant.

Laboratoire pédagogique UFM Constantine

Jury d'évaluation :

Président du jury : Menad A (Pr – UFM Constantine)

Rapporteur : Boulkandoul R (MC – UFM Constantine)

Examineur : Benrebai M (MCA – UFM Constantine)

Examineur : Bahri L (MAA- UFM Constantine)

Année universitaire : 2020/2021