

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche  
Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Animal.

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم: بيولوجيا الحيوان

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

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière :** Sciences Biologique

**Spécialité :** *Toxicologie et Santé*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**Etude bibliographique d'activité hépatoprotective de quelques plantes  
largement utilisées**

---

**Présenté par :** KHELIL Khouloud

**Le 28/06/2022**

BOUSSENDEL Meryem

KENDOULI Saida

**Jury d'évaluation :**

**Encadreur :** IHOUAL S (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur 1 :** AMRANI A (Prof - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur 2 :** ZOUAGHI Y (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire  
2021 - 2022**

## REMERCIEMENT

Avant toute chose, nous remercions Dieu, le tout puissant, pour nos avoir donné la force et la patience pour réussir ce modeste travail.

On tient tout d'abord à remercier notre promotrice De mémoire **Ihoual Safia**, d'avoir acceptée d'encadrer ce travail, on n'oubliera jamais ses qualités humaines et scientifiques. Qu'elle trouve ici le témoignage de notre reconnaissance et profond respect.

On remercie également notre jury de soutenance d'avoir accepté de juger ce travail, prof **Amrani Amel** et **Dr Zouaghi Youcef** qui sont des enseignants chercheurs à l'université de frère Mentouri.

Nos pensées vont à tous les enseignants qui ont participé à notre formation.

Nous voudrions aussi remercier toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

## *Dédicaces*

*Je tiens à remercier en premier lieu **ALLAH** le bon dieu, de m'avoir donné la force, volonté, et la patience d'achever cette modeste étude.*

A mes chers parents **NASSIRA** et **OMAR** qui m'ont aidé à être ce que je suis, avec tant d'amour et d'affection, que dieu les protège.

A mes chères sœurs **RIMA, AMINA, BOUTHAINA, BARAA.**

A mon chère frère **SOUFIAN.**

A mon chère mari **OMAR** que pour le soutien.

A tous ceux qui m'aiment.

A tous ceux qui m'aiment.

Je dédie ce modeste travail.

*khouloud*

## Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail à mes chers parents ma mère que Dieu la préserve, et mon père que Dieu lui fasse miséricorde, qui m'ont aidé à être ce que je suis, avec tant d'amour et d'affection,*

*A mes frères : Djemal Eddine, Ahmed*

*A mes sœurs : Hiba, khewla, Manal, Dalal et Wissem*

*Les enfants de mes sœurs : Anfal, Salah Eddine, Bayan, Nawfal et*

*Khalil*

*A toute mes amies : Hadda, Imane, Rokia et Dounia*

*A mes binômes : Saida et khouloud*

*Aux deux familles : Boussendel et Terfia*

*A tous ceux qui m'ont soutenu de près ou de loin*

*A tous ma promotion*

*Meryem*

## Dédicaces

*J'ai l'honneur de dédier ce modeste travail à*

*Mes chers parents mon père Rabeh et ma mère Louiza, qui ont dirigé*

*et suivi pendant toute mes années d'étude, leurs endurance et leurs*

*sacrifices sans limites,*

*À mes frères : Bilal et Akram et mes sœurs : Karima et Sara.*

*Et à celui que j'aime et qui m'a soutenu tout au long de ce projet mon*

*fiancé Nabil*

*Mes dédicaces vont également à toute ma famille,*

*&*

*Mes amies Imen, Hayet et Amina*

*&*

*À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour réussir ce travail*

*Soit possible, je vous dis*

*Merci*

*Saida*

# Sommaire

<b>Introduction</b> .....	01
---------------------------	----

## **Chapitre I : Rappel sur le foie**

<b>1- Anatomie et Segmentation</b> .....	03
<b>2- Vascularisation</b> .....	03
<b>3- Les voies biliaires</b> .....	04
<b>4- Histologie</b> .....	04
4-1- Les cellules Hépatocytes.....	04
4-2- Les cellules endothéliales.....	05
4-3- Les cellules de Kupffer.....	05
4-4- Les cellules de Ito.....	05
4-5- Les cellules de Pit.....	05
4-6- Espace de Disse.....	06
<b>5- Les fonctions Hépatiques</b> .....	06
5-1- métabolisme des glucides.....	06
5-2- métabolisme des lipides.....	08
5-3- synthèse des protéines.....	09
5-4- production de la bile.....	10
5-5- détoxification.....	10

## **Chapitre II : L'hépatotoxicité induite par des xénobiotiques**

<b>1- Définition d'hépatotoxicité</b> .....	13
<b>2- Xénobiotique</b> .....	13
2-1- Définition d'un xénobiotique.....	13
2-2- Métabolisme des xénobiotiques.....	13
2-2-1- Le Cytochrome P450.....	15
2-2-1-1- le rôle des cytochromes P450.....	16
2-2-1-2- quelques types de cytochromes et leurs fonctions.....	16
2-3- Elimination des xénobiotiques.....	17
<b>3- Stress oxydatif</b> .....	17
3-1- définition d'un radical libre.....	17
3-2- stress oxydatif et pathologies.....	17
<b>4- Pathologie et maladies hépatiques</b> .....	18
4-1- Lésions hépatiques.....	18
4-1-1- La stéatose hépatique.....	18
4-1-2- La cirrhose hépatique.....	20
4-1-3- La fibrose hépatique.....	21

4-1-4- La cholestase.....	22
4-1-5- La nécrose hépatique.....	22
4-1-6- Le cancer du foie.....	23
<b>5- Hépatotoxicité des certains médicaments.....</b>	<b>23</b>
5-1- Le paracétamol.....	24
5-1-1- l'absorption du paracétamol.....	24
5-1-2- métabolisme du paracétamol.....	24
5-1-3- La toxicité hépatique du paracétamol.....	25
5-1-4- détoxification et élimination du paracétamol.....	26
5-2- Le méthotrexate.....	27
5-2-1- administration et absorption du méthotrexate.....	27
5-2-2- métabolise du méthotrexate.....	27
5-2-3- Hépatotoxicité du méthotrexate.....	28
5-2-4- élimination de méthotrexate.....	28
5-3- L'acide valproïque.....	28
5-3-1- mecanismes d'inhibition induite par l'acide valproïque de $\beta$ - oxydation de l'acide gras mitochondrial.....	29
5-4- L'isoniazide.....	30
5-5- Autres médicaments.....	31
<b>6- Hépatotoxicité d'un produit chimique.....</b>	<b>31</b>
6-1- Le Tétrachlorure de carbone (CCl <sub>4</sub> ) .....	31
6-1-1- l'absorption du CCL <sub>4</sub> .....	32
6-1-2- l'excrétion du CCL <sub>4</sub> .....	32
6-1-3- La toxicité du CCl <sub>4</sub> .....	32
<b>7- Hépatotoxicité Par Alcool.....</b>	<b>33</b>
7-1- Ethanol.....	33
7-2- interaction de l'alcool avec le paracétamol.....	34
<b>8- Hépatotoxicité et plante.....</b>	<b>35</b>
8-1- Le thé vert.....	35
8-1-1- La toxicité du thé vert.....	35

### **Chapitre III : L'activité hépato-protectrice de quelques Plantes largement utilisées**

Introduction.....	37
<b>1- <i>Curcuma Longa</i>.....</b>	<b>37</b>
1-1- La Classification scientifique de <i>Curcuma Longa</i> .....	38
1-2- La Description de la plante <i>Curcuma Longa</i> .....	38
<b>2- <i>Rosmarinus officinalis</i>.....</b>	<b>40</b>

2-1- La Classification scientifique de <i>Rosmarinus officinalis</i> .....	40
2-2- La Description de la plante <i>Rosmarinus officinalis</i> .....	40
<b>3- <i>Allium sativum</i>.....</b>	<b>42</b>
3-1- La Classification scientifique d' <i>allium sativum</i> .....	43
3-2- La Description de la plante <i>Allium sativum</i> .....	43
<b>4- <i>Solanum paniculatum</i>.....</b>	<b>45</b>
4-1- La Classification scientifique de <i>Solanum paniculatum</i> .....	46
4-2- La Description de la plante <i>Solanum paniculatum</i> .....	46
<b>Conclusion.....</b>	<b>50</b>
<b>Références</b>	
<b>Résumé</b>	



# INDEX

## Liste des Figures

<b>Figure 1</b> : Anatomie et segmentation hépatique (Deltor. O ,2019).....	04
<b>Figure 2</b> : Histologie d'un lobule(Mckinley. M P, O'Loughlin. V D, Bidle. T S, 2014).....	06
<b>Figure 3</b> : Métabolisme des glucides (Sablonnière, 2010).....	07
<b>Figure 4</b> : Métabolisme des lipides (Sablonnière, 2010).....	08
<b>Figure 5</b> : Métabolisme des protéines (Sablonnière, 2010).....	09
<b>Figure 6</b> : Les fonctions Hépatiques (Vacheret.N ,1999).....	11
<b>Figure 7</b> : Métabolisme des xénobiotiques (Picard. N, 2002).....	14
<b>Figure 8</b> : Cycle de réaction CYP P450 (Croom, 2012).....	15
<b>Figure 9</b> : Représentation schématique d'un cytochrome (Nguyên. T-Â, 2007).....	15
<b>Figure 10</b> : Fonctions métabolique des cytochromes P450 (Guéguen et al, 2006).....	16
<b>Figure 11</b> : Formation de ROS améliorée par les xénobiotiques (Sedha, Kumar et Shukla, 2015).....	18
<b>Figure 12</b> : Aspect macroscopique de la stéatose hépatique : le foie est jaune, mou, de taille augmentée (Emile, 2010).....	19
<b>Figure 13</b> : types de Stéatose (López Panqueva. R P, 2014) .....	20
<b>Figure 14</b> : Cirrhose hépatique hypertrophique (vue macroscopique de la surface) (Emile, 2010).....	20
<b>Figure 15</b> : Fibrose périsinusoïdale centrolobulaire avec stéatose (Potéa et Paradis, 2013)...	21
<b>Figure 16</b> : Cholestase intrapatocytaire et intracaniculaire (Emile, 2010).....	22
<b>Figure 17</b> : Nécrose hépatocytaire, au cours d'une hépatite toxique (Emile, 2010).....	23
<b>Figure 18</b> : La structure chimique du paracétamol (Garry. G et al, 2013).....	24
<b>Figure 19</b> : Métabolisme hépatique du paracétamol (Mégarbane et al, 2010).....	25
<b>Figure 20</b> : Mécanisme d'action du paracétamol (Decoster. C, 2018).....	26
<b>Figure 21</b> : La structure chimique de méthotrexate et de Folate (Dehne. N et al, 2016).....	27
<b>Figure 22</b> : Mécanismes d'inhibition induite par l'acide valproïque de $\beta$ -oxydation de l'acide gras mitochondrial (Begrliche et al, 2010) .....	29
<b>Figure 23</b> : Activation métabolique du CCl <sub>4</sub> à l'origine de son hépatotoxicité (Mégarbane. B et al, 2010).....	33

<b>Figure 24 :</b> Métabolisme de l'alcool dans les hépatocytes (Lamas-Paz. A et al, 2018).....	34
<b>Figure 25 :</b> <i>Camellia sinensis</i> (Marstal. D, 2018).....	35
<b>Figure 26 :</b> <i>Curcuma Longa</i> (Avramov, 2016).....	38
<b>Figure 27 :</b> <i>Rosmarinus officinalis</i> (Marion, 2017).....	41
<b>Figure 28:</b> <i>Allium sativum</i> (Suryawanshi Sanjay et al, 2018).....	44
<b>Figure 29 :</b> <i>Solanum lycopersicum L</i> (Kumar et al, 2021).....	47

## *Liste des tableaux*

**Tableau 1** : Les lésions hépatiques (Pernel. J, 2021).....18

**Tableau 2** : hépatotoxicité de quelques médicaments et leur mécanisme (Asija. R, 2014)....31

# *Abréviations*

<b>AB</b>	: Acide Biliaire
<b>ADH</b>	: Alcool déhydrogénase
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>AINS</b>	: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
<b>ALT</b>	: Alanine amino-transférase
<b>APAP</b>	: N-acétyl-para-aminophénol
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>ASO</b>	: Allium sativum oil
<b>AST</b>	: Aspartate amino-transférase
<b>AVP</b>	: L'acide valproïque
<b>BDMC</b>	: La bis-déméthoxycurcumine
<b>CCl4</b>	: Tétrachlorure de Carbone
<b>CHC</b>	: Carcinome Hépatocellulaire
<b>cHCC-CCA</b>	: Carcinome-cholangiocarcinome hépatocellaire-cholangiocarcinome
<b>CAT</b>	: Catalase
<b>CCl3</b>	: Radical Trichlorométhyle
<b>Cr VI</b>	: Chrome hexa valent
<b>Cr</b>	: Chrome
<b>CSH</b>	: Cellules Stellaires Hépatique
<b>CYPs 450</b>	: Cytochromes P450
<b>DADS</b>	: Disulfure de diallyle
<b>DAS</b>	: Sulfure de diallyle
<b>DMC</b>	: La déméthoxycurcumine
<b>EGCG</b>	: épigallocatechine - 3- gallate
<b>Fe<sup>2+</sup></b>	: Ion ferreux
<b>FeCl<sub>3</sub></b>	: Chlorure Ferrique
<b>GPx</b>	: Glutathion peroxidase
<b>GST</b>	: Glutathion S-transférase
<b>γ GT</b>	: Gamma-glutamyl transférase
<b>HLA</b>	: Human Leukocyte Antigène
<b>ICC</b>	: Intra hépatique Cholangio-Carcinome
<b>LDH</b>	: Lactate déshydrogénase
<b>LGL</b>	: Large Granular Lymphocyte
<b>MDA</b>	: Malon di aldéhyde
<b>MRP</b>	: Multi drug Resistance Protein
<b>MTHFR</b>	: Méthylène-tétrahydrofolate réductase
<b>NAPQI</b>	: N-acétyl-p-benzoquinoneimine
<b>NK</b>	: Natural Killer
<b>·OOCCl<sub>3</sub></b>	: Trichlorométhyle radical peroxy
<b>PAL</b>	: Phosphatase Alcaline
<b>p-BQ</b>	: P-benzoquinone
<b>P-gp</b>	: P-glycoprotéine
<b>PR</b>	: Polyarthrite rhumatoïde
<b>RE</b>	: Réticulum endoplasmique
<b>REO</b>	: Espèces réactives de l'oxygène
<b>ROS</b>	: Réactive Oxygène Species
<b>SOD</b>	: Super oxide dismutase

<b>TAA</b>	: Thioacetamide
<b>TEB</b>	: Tébuconazole
<b>TG</b>	: Triglycérides
<b>VIH</b>	: Virus de l'immunodéficience humaine
<b>Cm</b>	: Centimètre
<b>m</b>	: Mètre
<b>G</b>	: Gramme
<b>Kg</b>	: Kilogramme
<b>mg/kg</b>	: Milligramme par kilogramme
<b>L</b>	: Litre
<b>ml/kg</b>	: Millilitre par kilogramme
<b>µL</b>	: Microlitre
<b>v/v</b>	: Volume par volume
<b>%</b>	: Pourcentage
<b>&lt;</b>	: Inférieure
<b>&gt;</b>	: Supérieure



# **Introduction**

### **Introduction :**

Le foie est le plus gros organe abdominal qui fait partie de l'appareil digestif qui sécrète notamment la bile. Cet organe remplit plus de 300 fonctions vitales comme le métabolisme des sucres, des protéines et des lipides, de stockage et de régulation... (Gorzowski, 2022).

Le foie est un organe clé dans la détoxification ; il détoxifie également une variété des xénobiotiques (Al-Harbi et Reham, 2015). L'exposition humaine à un grand nombre de xénobiotiques (Joseph, 2017) est la cause d'atteintes hépatiques extrêmement variées (Larrey, 2019) tels que ; la stéatose, la cirrhose, la fibrose, la nécrose et cancer....

L'hépatotoxicité des xénobiotiques qui incluent les médicaments, les plantes et les agents chimiques (Larrey, 2009), dont beaucoup sont toxiques et peuvent pénétrer dans le corps par des voies multiples, qui suite au stress oxydatif.

Comme le foie est l'organe responsable du métabolisme des composés étrangers, il est le plus vulnérable à leur impact négatif, donc il doit être soutenu par des substances synthétiques ou naturelles pour le protéger ; parmi eux certaines plantes médicinales et leurs divers extraits en raison de la richesse de ces derniers en composés polyphénols, et des flavonoïdes présentent des propriétés hépato protectrices (Li et al, 2015).

Notre étude qui comporte des recherches bibliographiques a réparti en trois chapitres :

- Le premier chapitre a consacré un rappel sur le foie.
- Le deuxième chapitre sur l'hépatotoxicité induite par des xénobiotiques.
- Le troisième chapitre, nous exposons l'activité hépato-protectrice des quelques plantes médicinales utilisées journalière.

# **Chapitre I**

**Rappel sur le foie**



## **1-Anatomie et Segmentation :**

Le foie est positionné à droite, sous le diaphragme, et présente une couleur brun-rouge. La capsule de Glisson, fibreuse, l'entoure et le protège. Il est constitué de deux lobes distincts, séparés par le ligament falciforme, qui permet également de le relier à la paroi abdominale antérieure. Le hile qui se situe sur la face inférieure du foie, correspond à la zone de passage des éléments vasculaires portaux et artériels et des conduits biliaires (Bessaguet et Desmoulière, 2021).

L'irrigation est également réalisée par l'artère hépatique qui permet l'oxygénation. Le sang sort du foie par trois veines sus hépatiques principales (droite, médiane et gauche). Il comporte quatre lobes (le caudé, le droit, le gauche et le carré) (Deltor, 2019).

Le foie est un organe glandulaire impair, son poids est 1500 g. L'anatomie morphologique « classique » du foie individualise deux lobes principaux (droit et gauche), et deux lobes accessoires (carré et caudé ou de spigel) (Fig 1). Il divise en deux secteurs (antérieur et postérieur) ; chaque secteur se divise en deux segments, sauf le secteur postérieur gauche qui ne contient qu'un segment. Un segment supplémentaire entoure la veine cave. Il y a donc huit segments indépendants dans le foie. L'anatomie fonctionnelle, plus récemment décrite, est basée sur la distribution à l'intérieur du foie des pédicules portaux et des veines sus-hépatiques (Castaing et Veilhan, 2006).

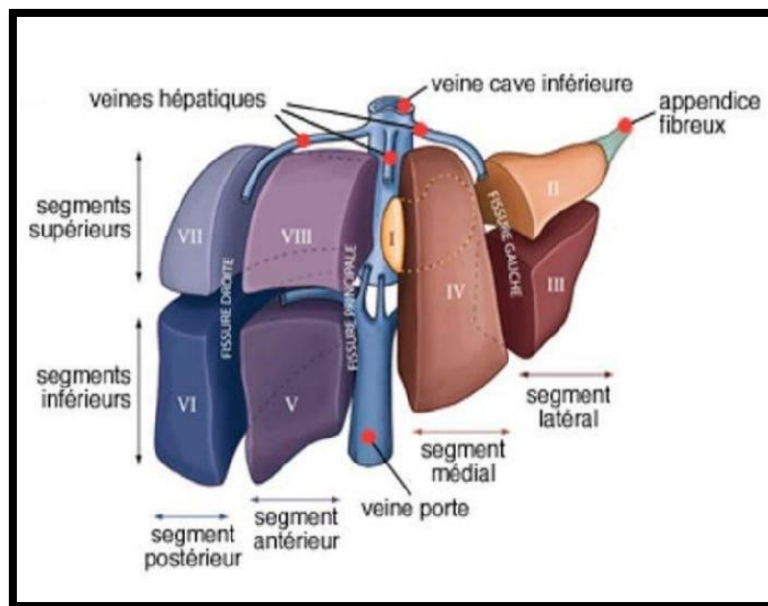
## **2- Vascularisation :**

Le foie est un des organes les plus densément vascularisés du corps humain. Il contient plus de 10% du volume sanguin total du corps, et il est traversé par 1,4 litre de sang en moyenne chaque minute (pour un adulte). Le foie reçoit le sang de deux vaisseaux majeurs : l'artère hépatique et la veine porte (Fig1). En pénétrant dans le foie, ces vaisseaux se divisent jusqu'à former un très dense réseau de vaisseaux extrêmement fins (Ciaccio et Castaing, 2015).

La veine porte fournit environ deux tiers de l'apport sanguin. Ce sang contient de l'oxygène et de nombreux nutriments qui sont envoyés par les intestins jusqu'au foie pour qu'il les métabolise (Whitney, 2020).

### 3-Les voies biliaires :

Ce sont l'ensemble des canaux collectant la bile. Elles sont intra-hépatiques ou extra-hépatiques. La bile sécrétée par les hépatocytes, dont les principaux composés organiques sont les acides biliaires, les phospholipides, le cholestérol, le glutathion et la bilirubine conjuguée, est dans un premier temps collectée par les voies biliaires intra-hépatiques. Elle sera ensuite conduite du foie au duodénum par les voies biliaires extra-hépatiques (voie biliaire principale et accessoire) (Deltor, 2019).



**Figure 1 :** Anatomie et Segmentation hépatique (Deltor, 2019).

### 4- Histologie :

Le foie est composé d'au moins six types des cellules (Fig2) qui sont à côté des hépatocytes, les cellules endothéliales, épithéliales biliaires, de Kupffer, les cellules de Ito et les pit cells. Ces cellules interagissent et coopèrent à la réalisation de nombreuses fonctions métaboliques et de transport (Rosenbaum, Mavier et Dhumeaux, 1991).

#### 4-1- Les cellules Hépatocytes :

Les hépatocytes sont les principales cellules parenchymateuses du foie, jouent un rôle central dans le métabolisme, la détoxification et la synthèse des protéines. Les hépatocytes activent également l'immunité innée contre les micro-organismes envahisseurs en sécrétant des protéines d'immunité innée ( Zhou, Xu et Gao, 2016).

**4-2- Les cellules endothéliales :**

Les cellules endothéliales sont des cellules qui jouent entre autre, un rôle actif et essentiel dans le contrôle du tonus vasculaire, et donc du débit sanguin local, en sécrétant divers agents vasoconstricteurs (endothéline, prostaglandines) ou vasodilatateurs (prostacycline, monoxyde d'azote) (Féléto et al, 2003).

L'endothélium est une monocouche cellulaire qui tapisse l'ensemble des vaisseaux de l'organisme ( Ait Oufella et al, 2008).

**4-3- Les cellules de Kupffer :**

Les cellules de Kupffer sont habituellement localisées dans la lumière sinusoidale, au contact des cellules endothéliales (Rosenbaum, Mavier et Dhumeaux, 1991).

Elles sont des macrophages hépatique résidents et jouent un rôle essentiel dans le maintien des fonctions hépatique. Dans des conditions physiologique, elles sont les premières cellules immunitaires innées et protègent le foie des infections bactériennes (Nguyen-Lefebvre et Horuzsko, 2015).

**4-4- Les cellules de Ito :**

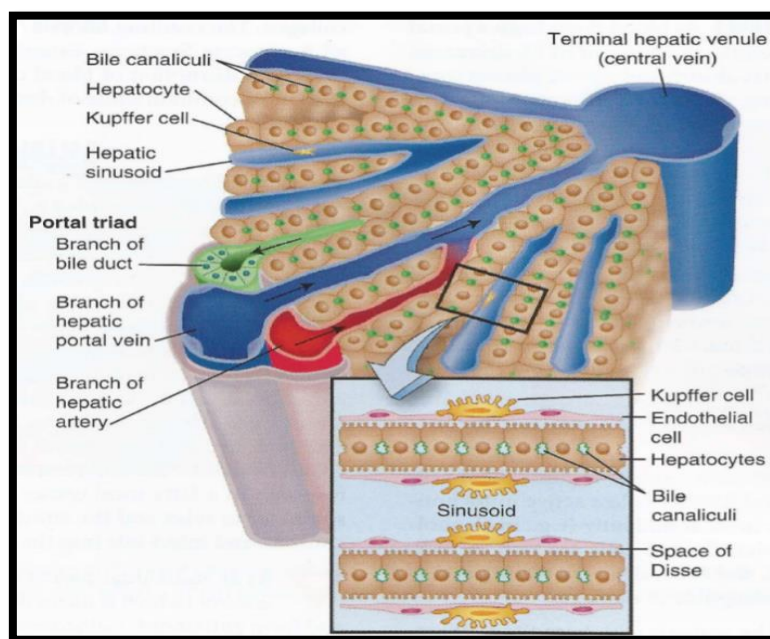
Appelées également lipocytes, Iat-storing cells ou stellate cells: ces cellules sont localisées dans l'espace périsinusoïdal de Disse, entre hépatocytes et cellules endothéliales. Leurs très longs prolongements cytoplasmiques entourent complètement plusieurs capillaires sinusoides adjacents. Elles ont occasionnellement des contacts étroits avec les hépatocytes (Rosenbaum, Mavier et Dhumeaux, 1991).

**4-5- Les cellules de Pit :**

Les cellules de Pit sont un type de cellules sinusoidales hépatique, elles sont situées à l'intérieur de la lumière sinusoidale, adhérant aux cellules endothéliales et aux cellules de kupffer, elles définies morphologiquement comme de grands lymphocytes granulaires (LGL) et fonctionnellement comme des cellules tueuses naturelles (NK) associées au foie (Nakatani et al, 2004).

#### 4-6-Espace de Disse :

Depuis sa première description par l'anatomiste et histologiste allemand Joseph Hugo Vincenz Disse, la structure et les fonctions de l'espace de disse, une fine zone périssinusoïdale située entre les cellules endothéliales et les hépatocytes et remplie de plasma sanguin, ont acquis une grande importance dans les maladies du foie. L'espace de Disse abrite les cellules stellaires hépatiques (CSH), les principaux acteurs de la fibrose hépatique (Sanz Garcia et al, 2021).



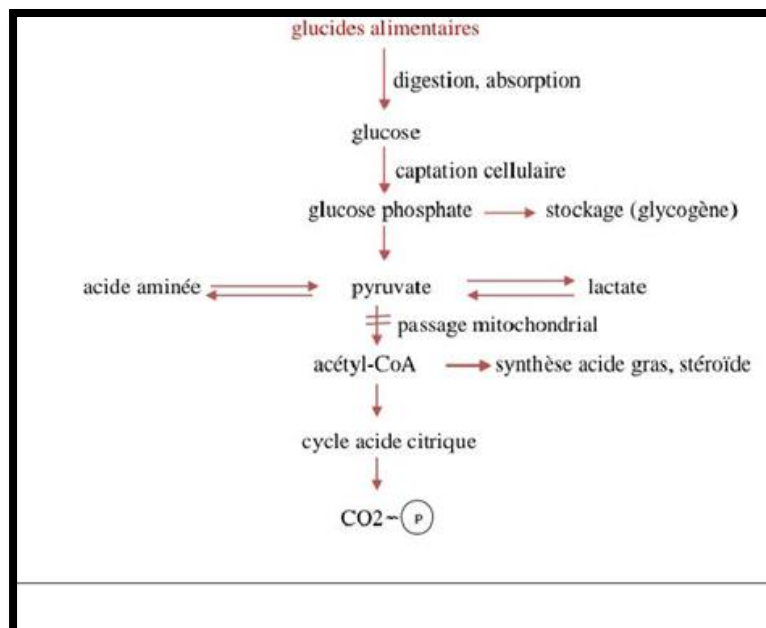
**Figure 2 :** Histologie d'un lobule (Mckinley, O'Loughlin et Bidle, 2014).

#### 5- Les fonctions Hépatiques :

Le foie transforme principalement les nutriments des aliments, fabrique de la bile, élimine les toxines du corps et fabrique des protéines. Il métabolise de nombreux médicaments, il décompose les graisses et produit du cholestérol et il convertit le glycogène en glucose (Daniel, 2022).

##### 5-1- Métabolisme des glucides :

Les glucides (glucose, fructose, galactose) sont transformés en glycogènes et stockés au sein des hépatocytes (fig 3) (Mony, 2014).



**Figure 3 :** Métabolisme des glucides (Sablonnière, 2010).

Le foie joue un rôle central dans le maintien de la glycémie. Suite à la consommation d'aliments, l'excès de glucose peut être stocké dans le foie sous forme de glycogène. Environ 100 g de glycogène sont stockés dans le foie (300 g sont stockés dans le muscle squelettique). Ce glycogène peut ensuite être dégradé pour libérer du glucose en période d'exercice (stocks musculaires squelettiques) ou de jeûne (stocks hépatiques). Il est important de noter qu'il ne s'agit pas d'une inversion directe de la synthèse.

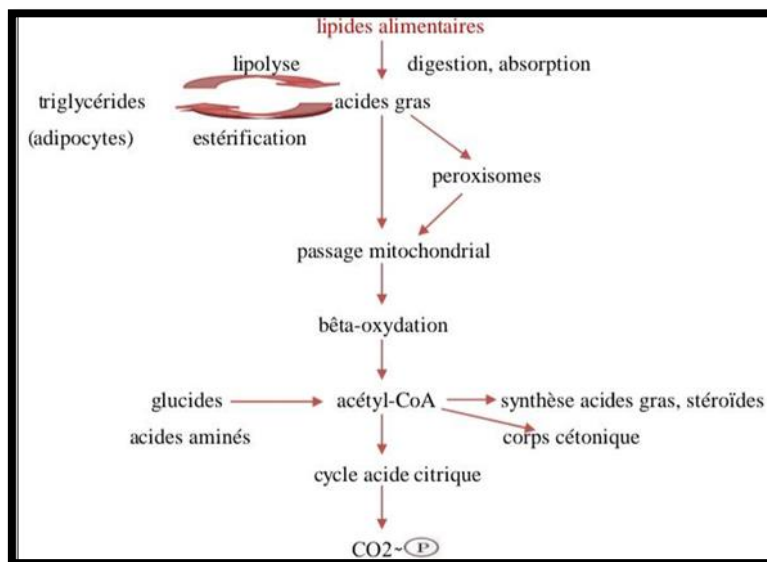
Les étapes de la glycogénolyse sont les suivantes :

- Un résidu de glycogène est éliminé et converti en glucose-1-P par glycogène .
- Phosphorylase ou enzyme déramifiante.
- Le glucose-1-P est converti en glucose-6-P par la phosphoglucomutase.
- Le glucose-6-P est ensuite converti en glucose par la glucose-6-Phosphatase.
- Ce glucose pénètre ensuite dans la circulation sanguine pour être utilisé dans tout le corps .

Le foie peut également convertir les acides aminés, le lactate, le pyruvate et le glycérol en glucose, via la gluconéogenèse. La gluconéogenèse est stimulée par le cortisol et le glucagon, et inhibée par l'insuline (Speller, 2021).

## 5-2- Métabolisme des lipides :

Les lipides parvenant au foie sont transformés en triglycérides et stockés dans les cellules hépatiques (fig 4) . En réponse aux besoins énergétique du corps, ces triglycérides peuvent être ensuite divisés en acides gras et utilisés (Mony, 2014).

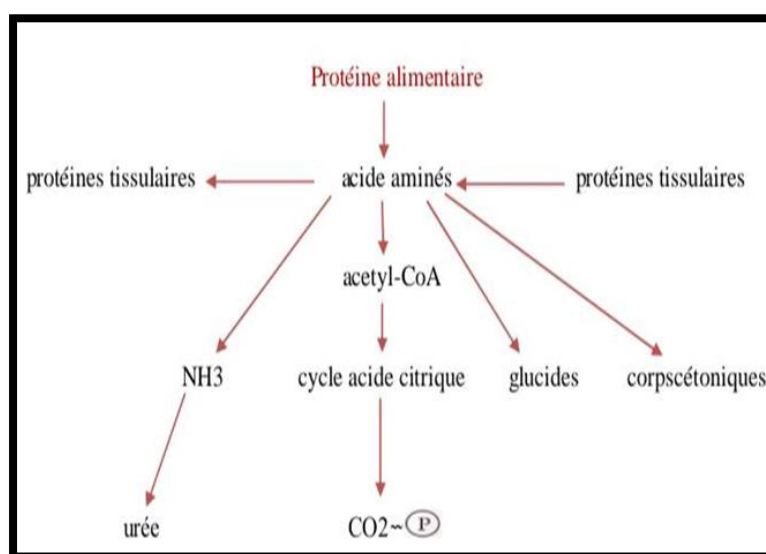


**Figure 4 :** Métabolisme des lipides (Sablonnière, 2010).

- **Lipogénèse :** les acides gras sont synthétisés dans le cytoplasme des hépatocytes de l'acétyl-CoA, la réaction nécessite de l'ATP et du NADPH. Premièrement, Acétyl CoA est converti en Malonyl-CoA par Acétyl carboxylase, cette étape est importante dans la régulation de la lipogénèse car elle est allostériquement activée par le citrate et inhibée par l'AMP. La synthèse d'acide gras ajoute ensuite ces 2 molécules de carbone (malonyl-CoA) à un acide gras en croissance. Cet acide gras est ensuite lié à une protéine porteuse. La lipogénèse est stimulée par la présence d'insuline et inhibée par le glucagon et l'adrénaline.
- **Lipolyse :** pendant le jeûne ou le stress, les acides gras peuvent être activés dans le foie pour subir une B-oxydation. Cela se produit dans les mitochondries et produit l'acétyl-CoA qui peut soit entrer dans le cycle du TCA ou être utilisé pour produire des corps cétoniques. Les longues chaînes d'acides gras sont décomposées en une série de deux unités d'acétate de carbone, qui sont ensuite combinées avec la co-enzyme A pour former acétyl-CoA. Cet acétyl-CoA peut ensuite être associé à l'oxaloacétate pour former du citrate pour le début du cycle du TCA. Le glucagon et l'adrénaline stimulent le processus de lipolyse alors qu'il est inhibé par l'insuline (Speller, 2021).

### 5-3- Synthèse des protéines :

La synthèse des protéines est une fonction vitale effectuée par le foie. La synthèse des protéines est le processus par lequel les cellules du corps fabriquent les protéines nécessaires à la structure et au fonctionnement des cellules (fig 5). Les cellules hépatique jouent un rôle dans la synthèse des protéines et le métabolisme des acides aminés, et sont impliquées dans la production d'ammoniac. Le foie est également impliqué dans la production de facteurs de coagulation, qui sont nécessaires pour prévenir les saignements, et d'une protéine appelée albumine, qui aide à maintenir le bon équilibre de l'eau dans le sang et à prévenir l'exès de liquide s'écoule dans les tissus environnants ( Kingston, 2019).



**Figure 5 :** Métabolisme des protéines (Sablonnière, 2010).

A partir des protéines et acides aminés issus de la digestion, les cellules du foie synthétisent la majorité des protéines sanguines (Mony, 2014) :

- l'albumine
- toutes les globines (hémoglobine, globine...)
- les facteurs de la coagulation.

L'albumine est la protéine circulante la plus abondante trouvée dans le plasma .Il représente la moitié de la teneur en protéines totale (3,5g/dl à5g /dl) de plasma chez les patients humains sains. L'alboumine est synthétisée par des hépatocytes du foie et excrété rapidement dans le sang à la vitesse d'environ 10 mg à 15 mgpar jour. Très peu d'albumine est stockée dans le foie et la plupart d'entre elles sont rapidement excrétées dans le sang. Dans

les humains, le sérum albumine fonctionne comme un modulateur important de la pression oncotique du plasma et du transporteur de ligands endogènes et exogènes (Moman, 2022).

#### **5-4- Production de la bile :**

La bile est un fluide important car elle aide à excréter les matières non excrétées par les reins et aide à l'absorption et à la digestion des lipides via la sécrétion de sels biliaires et d'acides. La bile est produite par les hépatocytes et est principalement composée d'eau, d'électrolytes, de sels biliaires, d'acides biliaires, de cholestérol, de pigment biliaire, de bilirubine et de phospholipides en plus d'autre substances. La bile est sécrétée par les hépatocytes dans les canalicules biliaires ou elle se déplace des canaux plus petits vers les canaux plus grands pour finir par se retrouver dans la duodénum ou être stockée dans la vésicule biliaire pour le stockage et la concentration, comme déterminé par le canal et le sphincter des pressions d'Oddi.

Après la sécrétion de la bile dans le duodénum, elle subit une circulation entérohépatique, ou elle effectue son travail dans l'intestin, et les composants de la bile qui ne sont pas excrétés sont recyclés par conversion en acides biliaires par les bactéries intestinales pour être réutilisés par absorption dans l'iléon et transportés vers le foie (Kalra et al, 2021).

- **Bilirubine** : La bilirubine est formée par la dégradation de l'hémoglobine. Le fer libéré de l'hémoglobine est stocké dans le foie ou la moelle osseuse et utilisé pour fabriquer la prochaine génération de cellules sanguines (Newman, 2018).

#### **6- Détoxification :**

La biotransformation est un processus métabolique qui se déroule principalement dans le foie et contribue à faciliter l'excrétion des substances exogènes et endogènes. Une série de réactions modifient les structures chimiques de ces substances. Les enzymes qui catalysent ces réactions peuvent rendre le substrat inactif, actif et même toxique (Phang-Lyn, Llerena, 2021).



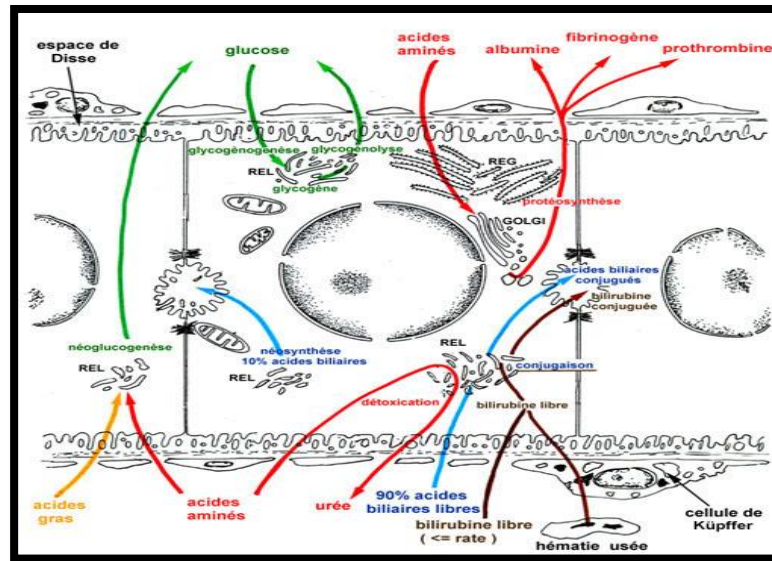


Figure 6 : Les fonctions Hépatiques (Vacheret, 1999).

## **Chapitre II**

# **L'hépatotoxicité induite par des xénobiotiques**

## **1- Définition d'hépatotoxicité :**

Les hépatotoxicités liées aux xénobiotiques, comme les médicaments, les substances d'origine naturelle et les agents chimiques, constituent une cause importante d'atteinte hépatique (Gicqual et al, 2021).

## **2- Xénobiotique :**

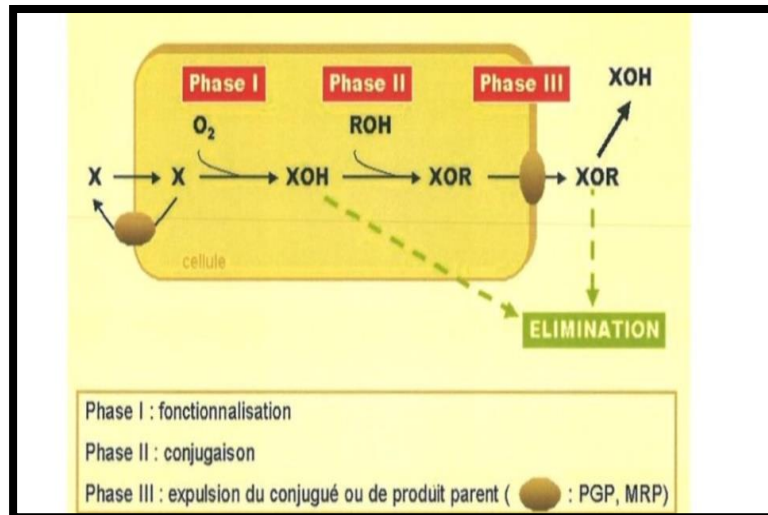
### **2-1- Définition d'un xénobiotique :**

Xénobiotique est un terme utilisé pour décrire des substances chimiques, qui sont étrangères à la vie animale et comprend donc des exemples tels que les constituants végétaux, les médicaments, les pesticides, les cosmétiques, les arômes, les parfums, les additifs alimentaires, les produits chimiques industriels et les polluants environnementaux (Patterson, Gonzalez et Idle, 2010).

### **2-2- Métabolisme des xénobiotiques :**

Les principaux mécanismes par lesquels les xénobiotiques peuvent être toxiques pour le foie, sont la génération des métabolites toxiques par les cytochromes P450 (CYPs) (Fromenty, 2013).

En général, le métabolisme est divisé en trois étapes principales (fig 7) ; les réactions de la phase I sont la première étape et fonctionnent en grande partie, pour rendre les composés plus hydrophiles et fournir des sites pour les réactions de conjugaison de phase II. Les transporteurs se lient alors aux métabolites conjugués et les transporter hors du corps via le l'urine ou la bile (Croom, 2012).



**Figure 7** : Métabolisme des xénobiotiques (Picard, 2002).

Les enzymes microsomiques dans le foie ajoutent des groupes fonctionnels ou conjuguent des xénobiotiques à des molécules pour faciliter l'excrétion. Alors que ces réactions (fig 8) fonctionnent souvent dans la détoxification des composés, il y a potentiel important de toxicité. Des exemples de réactions de phase I comprennent l'oxydation, réduction et hydrolyse (Banerjee, 2020).

Les enzymes de phase II conjuguent les xénobiotiques, fonctionnalisés ou non, avec un groupement de nature variable (acide glucuronique, glutathion, résidu méthyle ou acétyle...). Le rôle de ces enzymes est de neutraliser un groupement réactif (thiol, amine, aldéhyde) tout en augmentant le caractère hydrophile du composé, ceci facilitant l'élimination du métabolite de l'organisme. La glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison sont les principales réactions de phase II. Si le métabolite est très hydrophile, il devra être transporté à travers la membrane par des protéines de phase III ou protéines d'efflux. Les protéines de phase III sont nombreuses, les principaux représentants étant la P-glycoprotéine (P-gp) ou glycoprotéine de perméabilité membranaire et les protéines MRP (multi drug resistance protein), impliquées dans certains mécanismes de résistance aux médicaments (Picard, 2002).

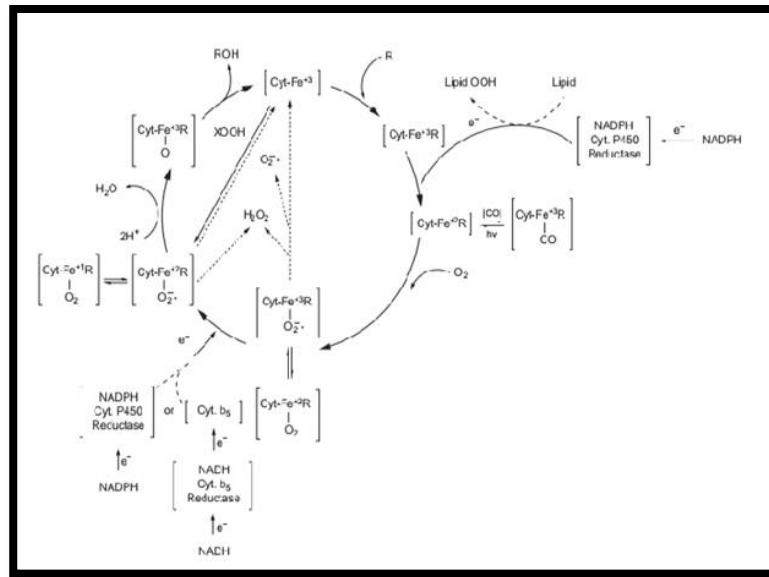


Figure 8 : Cycle de réaction de CYP P450 (Croom, 2012).

2-2-1- Le Cytochrome P450 :

Les CYP sont des hémoprotéines dont la structure est schématisée (fig 9). La partie héminique du CYP (de structure tétrapyrrolique), avec un atome de fer à l'état ferreux (Fe<sup>2+</sup>), est capable de fixer l'oxygène moléculaire et de l'activer (Taburet et Furlan, 2000).

Les cytochromes sont exprimés dans de nombreux tissus différents du corps humain. On les trouve principalement dans les tissus intestinaux et hépatiques (Kamiya et al, 2018).

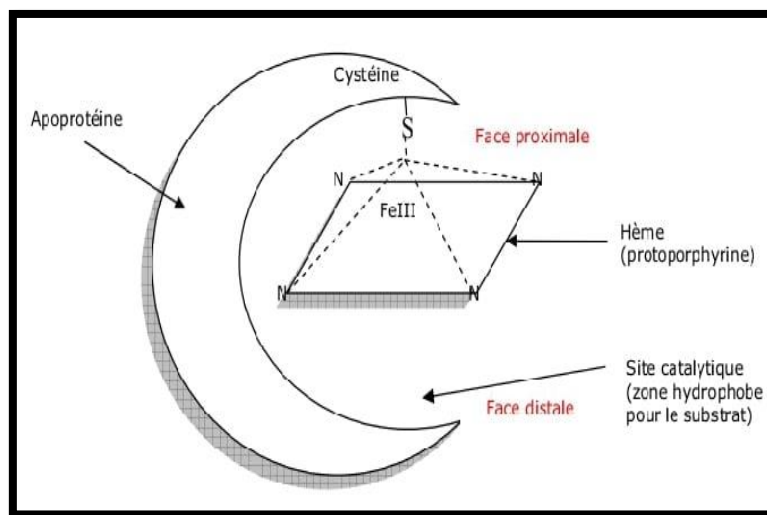


Figure 9 : Représentation schématique d'un cytochrome (Nguyen, 2007).

Les cytochromes P450 (CYP) sont une source majeure de variabilité dans la pharmacocinétique et la réponse aux médicaments. Sur 57 CYPS humains présumés fonctionnels, seule une douzaine d'enzymes, appartenant aux familles CYP1, 2 et 3, sont responsables de la biotransformation de la plupart des substances étrangères, dont 70 à 80 % de tous les médicaments utilisés en clinique. Les formes les plus exprimées dans le foie sont CYPS 3A4, 2C9, 2C8, 2E1 et 1A2, tandis que 2A6, 2D6, 2B6, 2C19 et 3A5 sont moins abondants et CYPS 2J2, 1A1 et 1B1 sont principalement exprimés de manière extrahépatique (Zanger, 2013).

### 2-2-1-1- Le rôle des cytochromes P450 :

Les cytochromes P450 (CYP) ont pour fonction l'oxydation des molécules au moyen de réactions chimiques très diverses. Ces réactions donnent naissance à des métabolites inactifs, actifs ou toxiques (Zhang et al, 2021).

### 2-2-1-2- Quelques types de cytochromes et leurs fonctions :

Cytochrome P450	Fonctions métaboliques
CYP1	Métabolisme des xénobiotiques et des stéroïdes
CYP2	Métabolisme des xénobiotiques et des stéroïdes
CYP3	Métabolisme des xénobiotiques et des stéroïdes
CYP4	Métabolisme des acides gras, eicosanoïdes, acide arachidonique et médicaments
CYP5	Thromboxane A2 synthase
CYP7	Synthèse des acides biliaires
CYP8	Synthèse des acides biliaires, prostacycline synthase
CYP11	Stéroïdogénèse
CYP17	Stéroïde 17-alpha hydroxylase
CYP19	Aromatase (synthèse des œstrogènes)
CYP21	Stéroïdogénèse, stéroïde 21-hydroxylase
CYP24	Dégradation de la vitamine D, vitamine D-24 hydroxylase
CYP26	Hydroxylation de l'acide rétinoïque
CYP27	Synthèse des acides biliaires, hydroxylation de la vitamine D3
CYP39	7 $\alpha$ -hydroxylation du 24S-hydroxycholestérol
CYP46	Cholestérol 24S-hydroxylase
CYP51	Lanostérol 14-alpha déméthylase

**Figure 10 :** Fonctions métabolique des cytochromes P450 (Guéguen et al, 2006)

### **2-3- Elimination des xénobiotiques :**

La plupart des xénobiotiques hydrosolubles sont éliminés par le rein, cependant le rein ne peut pas éliminer directement les molécules liposolubles. Le foie joue un rôle majeur dans l'élimination des médicaments liposolubles. Le foie détoxifie les xénobiotiques et empêche qu'ils passent dans la circulation générale (Julie, 2013).

### **3- Stress oxydatif :**

#### **3-1- Définition d'un radical libre :**

Un radical libre est une espèce chimique, atome ou molécule, contenant un électron non apparié. Extrêmement instable, ce composé peut réagir avec les molécules les plus stables pour apparier son électron.

Une espèce réactive de l'oxygène (Reactive Oxygen Species : ROS) est un radical oxygéné ( $O_2^{\bullet-}$ ,  $OH^{\bullet}$ ) ou une molécule pouvant produire des radicaux libres ( $H_2O_2$ ). Ces espèces chimiques très instables et très réactives sont produites d'une manière continue au sein de notre organisme dans le cadre de nombreux phénomènes biologiques. En condition dite "physiologique", la production de ROS reste faible et ne concerne qu'un faible pourcentage de l'oxygène capté par la respiration (FAVIER, 2006).

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) peuvent endommager les lipides, les acides nucléiques et les protéines, altérant ainsi leurs fonctions. Lorsqu'un équilibre entre la production de ROS et la défense antioxydante est perturbé, un état de stress oxydatif se produit (Jelic, Mandic, Maricic et Srdjenovic, 2021).

#### **3-2- stress oxydatif et pathologies :**

Le stress oxydatif c'est un déséquilibre de la balance prooxydant/antioxydant. La cellule ne contrôle alors plus cet excès de ROS (fig 11) qui va engendrer de nombreux dégâts cellulaires ; une situation que l'on retrouve dans le processus de vieillissement (théorie radicalaire du vieillissement) et dans la plupart des pathologies humaines (Alzheimer, diabète, cancer, cataracte, parkinson, psoriasis, sida). Ainsi, ayant besoin d'une certaine quantité de ROS, l'organisme ne cherche pas à éliminer mais à contrôler leur niveau pour éviter ce stress oxydant (FAVIER, 2006).

Les espèces réactives de l'oxygène jouent un rôle important en tant que seconds messagers dans de nombreuses cascades de signalisation intracellulaire visant à maintenir la cellule en homéostasie avec son environnement immédiat. À des niveaux plus élevés, ils peuvent causer des dommages aveugles aux molécules biologiques, entraînant une perte de fonction et même la mort cellulaire (Burton, Jauniaux, 2011).

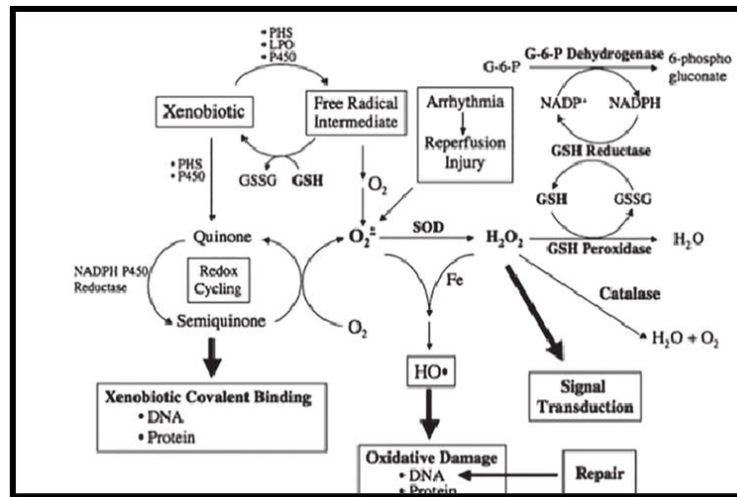


Figure 11 : Formation de ROS améliorée par les xénobiotiques (Sedha, Kumar et Shukla, 2015).

#### 4- Pathologies et maladies hépatiques :

Les lésions hépatiques se produisent en raison de divers xénobiotiques et stress oxydant entraînant une distorsion de l'ensemble des fonctions du foie (Al-Harbi et Reham, 2015).

##### 4-1- Lésions hépatiques :

Tableau1 : Les lésions hépatiques sont montrées dans le tableau suivant (Pernel, 2021) :

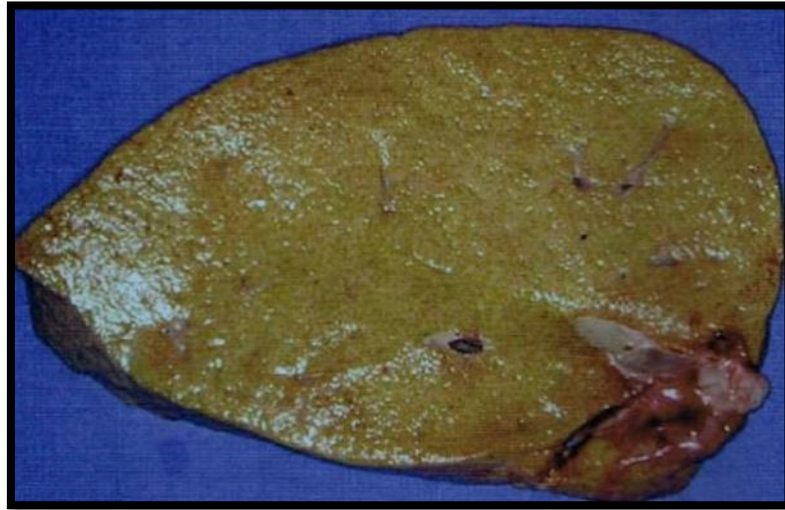
Type d'atteinte	Rapport ALAT/PAL	Activité enzymatique
Cytolytique	>5	Transaminases >2N
Choléstatique	<2	PAL >2N
Mixte	2 < R < 5	PAL et ALAT >2N

##### 4-1-1- La stéatose hépatique :

La stéatose hépatique est l'accumulation de gouttelettes de graisse au sein des hépatocytes (fig 12). La stéatose est généralement une réponse notée avec une variété de



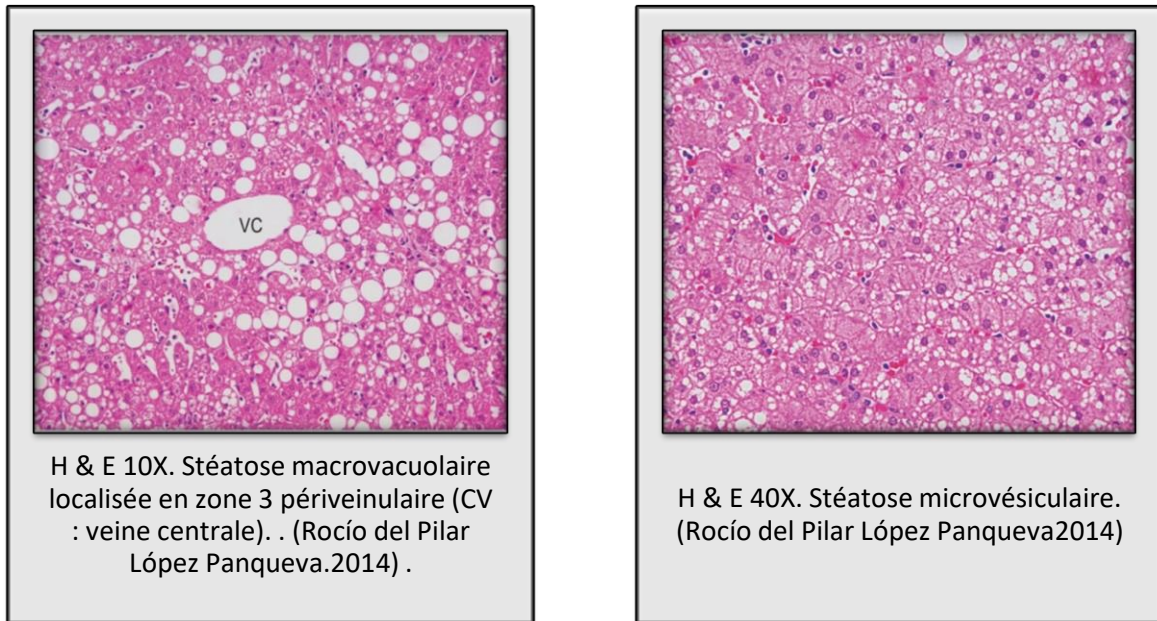
toxiques hépatiques et représente une lésion potentiellement réversible des hépatocytes (Banerjee, 2020). Elle est significative lorsqu'elle est supérieure à 5 % (Anty et Gual, 2019).



**Figure 12 :** Aspect macroscopique de la stéatose hépatique : le foie est jaune, mou, de taille augmentée (Emile, 2010).

La stéatose micro vésiculaire (fig 13) survient dans des conditions caractérisées par une altération sévère du processus de B- oxydation mitochondriale, due à des causes génétiques et/ou acquises. Les médicaments et certains composés endogènes peuvent séquestrer la coenzyme A (aspirine, acide valproïque) et inhiber les enzymes mitochondriales de B- oxydation (tétracyclines, plusieurs anti- inflammatoires 2-arylpropionate, amineptine et tianeptine) (Fromenty, 1997).

Les triglycérides peuvent également s'accumuler sous forme d'une grosse vacuole déplaçant le noyau à la périphérie de la cellule. Dans ce cas, la stéatose est dite « macro vacuolaire » (fig13) (Fromenty, 2010).



**Figure 13** : types de Stéatose (López Panqueva, 2014).

#### 4-1-2- La cirrhose hépatique :

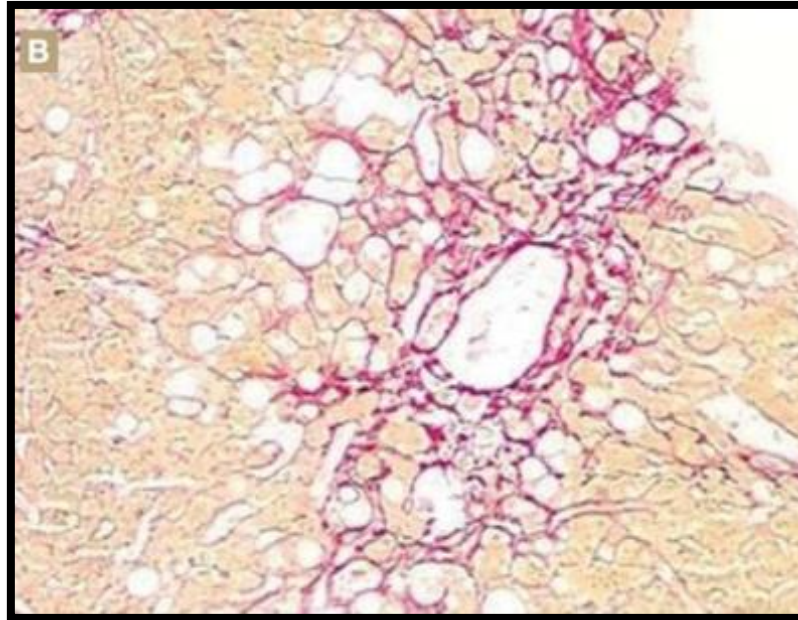
La cirrhose du foie décrit une condition où le tissu cicatriciel remplace progressivement les cellules hépatiques saines (fig 14). Il s'agit d'une maladie évolutive, se développant lentement sur de nombreuses années. Si on le laisse continuer, l'accumulation de tissu cicatriciel peut éventuellement arrêter la fonction hépatique. La maladie devient grave, car elle peut commencer à bloquer la circulation du sang dans le foie (Felman, 2017).



**Figure 14** : Cirrhose hépatique hypertrophique (vue macroscopique de la surface) (Emile, 2010).

#### 4-1-3- La fibrose hépatique :

La fibrose hépatique est un processus dynamique qui implique une interaction entre les cellules parenchymateuses (hépatocytes), les cellules étoilées hépatiques, les cellules endothéliales sinusoidales et les cellules immunitaires résidentes (fig 15) (Dhar et al, 2020).



**Figure 15 :** Fibrose périsinusoidale centrolobulaire avec stéatose (Potéa et Paradis, 2013).

Comme dans les autres maladies chroniques du foie, la fibrose dépend du résultat net entre la fibrogénèse (production de fibrose) et la fibrolyse (dégradation de la fibrose) (Anty et Gual, 2019).

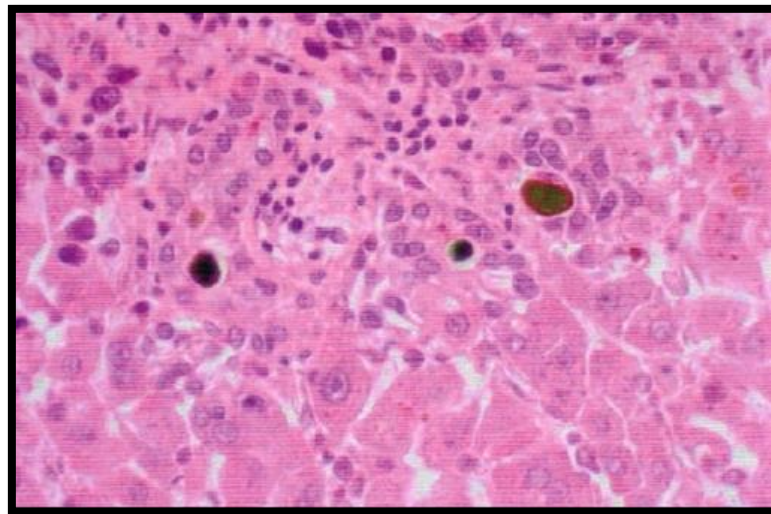
La fibrogénèse hépatique est une conséquence physiopathologique d'une lésion hépatique chronique caractérisée par une accumulation excessive de protéines extracellulaires de la matrice. La fibrose est un processus dynamique qui implique une interaction entre les cellules parenchymateuses (hépatocytes), les cellules étoilées hépatiques, les cellules endothéliales sinusoidales et les cellules immunitaires résidentes et infiltrantes (Jesse Civan, 2019).

Les principales causes sont l'infection chronique par le VHC et le VHB, l'exposition à des toxines (par exemple, une maladie du foie due à l'alcool), la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et les maladies auto-immunes telles que cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive et hépatite auto-immune (Dhar, Baglieri, Kisseleva et Brenner, 2020).

**4-1-4- La cholestase :**

La cholestase est définie comme l'accumulation excessive d'acides biliaires (AB) toxiques dans hépatocytes et le sérum, ou une déficience en AB dans l'intestin, perturber l'homéostasie des acides biliaires, une condition considérée comme représentant l'une des principales causes de maladie ou de lésion du foie (Wei et al, 2020).

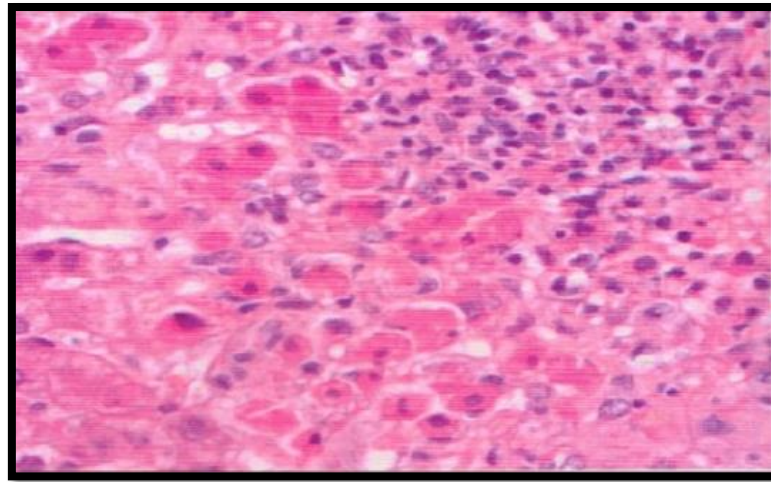
La cholestase peut survenir simplement à la suite d'obstruction physique des canalicules à l'intérieur du parenchyme hépatique (intra-hépatique) ou à l'extérieur du foie (extra-hépatique) (fig 16) (Banerjee, 2020).



**Figure 16 :** Cholestase intrapatocyttaire et intracanaliculaire (Emile, 2010).

**4-1-5- La nécrose hépatique :**

La nécrose hépatocytaire est caractérisée par l'association d'une cytolysse majeure et d'une cholestase (augmentation de la bilirubine libre et conjuguée, de la phosphatase alcaline et des  $\gamma$  GT) (fig17). Elle peut être de nature infectieuse ou toxique ou être l'aboutissement terminal d'une hépatopathie chronique (Wilson, 2022).



**Figure 17 :** Nécrose hépatocytaire, au cours d'une hépatite toxique (Emile, 2010).

#### **4-1-6- Le cancer du foie :**

Le cancer du foie comprend principalement le carcinome hépatocellulaire (CHC), intra hépatique Cholangio-carcinome (ICC) et hépatocytes mixtes Carcinome-cholangiocarcinome (hépatocellaire-cholangiocarcinome combiné, cHCC-CCA) trois types pathologiques différents (Ying, 2022).

#### **5- Hépatotoxicité des certains médicaments :**

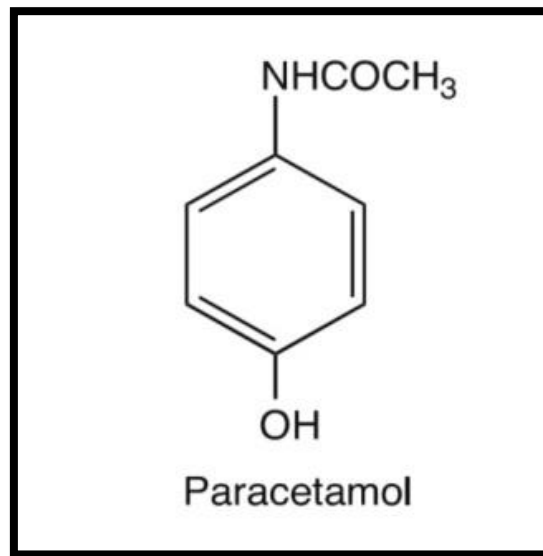
Les mécanismes des lésions hépatiques ont été classés comme intrinsèque ou idiosyncrasique. Une blessure intrinsèque peut produire stéatose, nécrose, cholestase ou lésions multiples, souvent avec une inflammation minimale.

L'atteinte hépatique intrinsèque est une réponse prévisible, reproductible et dose dépendante à un xénobiotique. Une dose seuil existe pour les xénobiotiques causant des lésions hépatiques intrinsèques, et il y a souvent une période de latence prévisible entre le moment d'exposition et des signes cliniques des lésions hépatiques (Bischoff et al, 2018).

Les hépatotoxicités idiosyncrasiques ne concernent que certains sujets qui présentent des facteurs individuels de sensibilité. La période de latence entre exposition au médicament et réaction toxique est dans ce cas variable, généralement entre un et trois mois, bien que des atteintes aient été rapportées comme ayant une latence pouvant aller jusqu'à un an (Le Daré, Ferron et Gicquel, 2021).

### 5-1- Le paracétamol :

L'acétaminophène (fig 18), communément appelé paracétamol, est actuellement l'un des analgésiques et antipyrétiques, les plus utilisés comme médicament dans le monde entier. Le paracétamol est généralement classé comme anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) (Zur et al, 2018).



**Figure 18 :** La structure chimique du paracétamol (Graham et al, 2013).

#### 5-1-1- L'absorption du paracétamol :

Cependant, en raison de la variation de la biodisponibilité après administration orale et rectale (L'absorption digestive du paracétamol est complète, le pic plasmatique est atteint en 30 à 60 minutes) le début et la durée de l'analgésie peut être lente et imprévisible. Pendant ce temps, l'administration intraveineuse (IV) assure analgésie dans les 5 min et est donc préférable en cas de douleur immédiate un soulagement est nécessaire ou dans des situations où l'administration orale ou rectale n'est pas possible (Eliassen et al, 2022 ; Villoing, 2019).

#### 5-1-2- Métabolisme du paracétamol :

La toxicité du paracétamol, dans les 15 premières heures après ingestion, est dépendante de son métabolisme médié par les cytochromes P450 (essentiellement la CYP2E1 et CYP3A4) en un dérivé hépatotoxique, la N-acétyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) (Masri et al 2016).

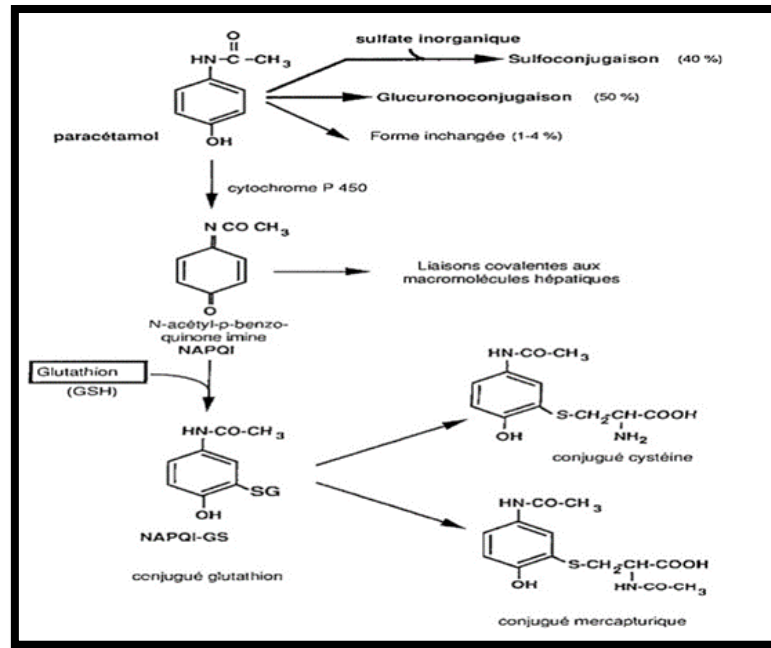


Figure 19 : Métabolisme hépatique du paracétamol (Mégarbane et al, 2010).

### 5-1-3- La toxicité hépatique du paracétamol :

La toxicité hépatique est attribuée à la dégradation du paracétamol en métabolites électrophiles NAPQI et p-benzoquinone (p-BQ), majoritairement par la voie alternative du Cytochrome P450 (essentiellement la CYP2E1 et CYP3A4). Bien que le NAPQI et le p-BQ soient rapidement détoxifiés par le glutathion endogène à des doses thérapeutiques de paracétamol, des doses plus élevées épuisent progressivement les réserves hépatiques de glutathion (fig 20). Le NAPQI résiduel se lie aux protéines des hépatocytes, entraînant un dysfonctionnement mitochondrial. Cela augmente les niveaux de produits médiés par le stress oxydatif, qui provoquent finalement une nécrose centro-lobulaire et une insuffisance hépatique (Nilsson et al, 2018).

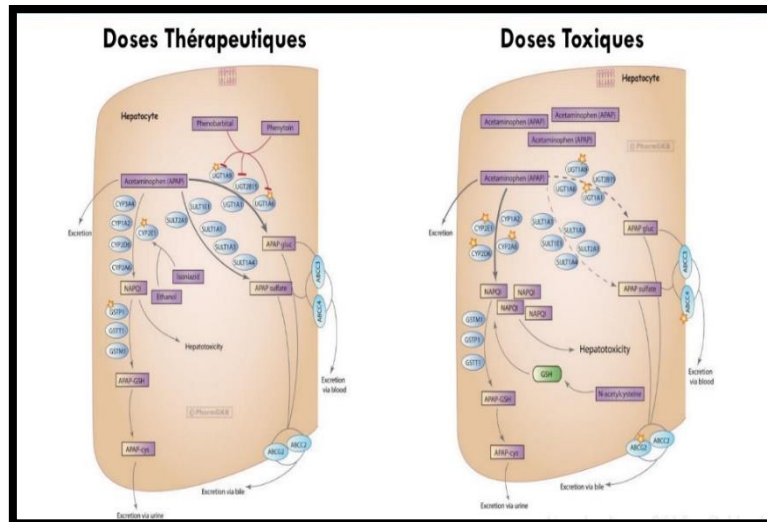


Figure 20 : Mécanisme d'action du paracétamol (Decoster, 2018).

#### 5-1-4- Détoxification et élimination du paracétamol :

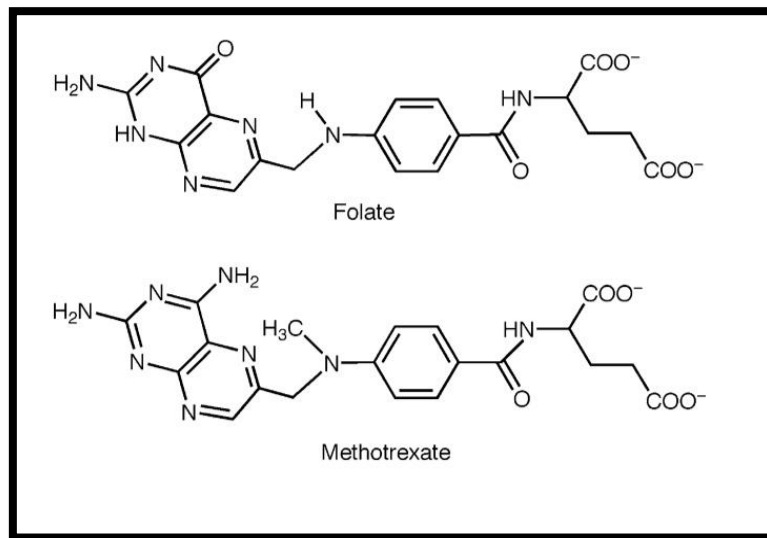
Le métabolisme de paracétamol est essentiellement hépatique et moins de 5% du paracétamol absorbé est éliminé dans les urines sous forme inchangée. A dose thérapeutique, il est éliminé à 90% par voie urinaire après glucuroconjugaison et sulfuroconjugaison au niveau des hépatocytes. Les 10% restant sont métabolisés par la voie alternative du Cytochrome P450 en N- acétyl p-benzoquinone imine (NAPQI). Ces composés hautement hépatotoxiques sont ensuite rapidement détoxifiés par liaison au glutathion réduit (via la Glutathion-S-Transferase=GST) puis éliminés dans les urines après conjugaison à la cystéine ou à l'acide mercaptopurique (Decoster, 2018).

La N-acétylcystéine (NAC) est l'antidote standard de l'intoxication au paracétamol. Lorsqu'elle est administrée dans les 8 à 10 heures suivant la prise de paracétamol, la NAC prévient complètement les événements toxiques pour le foie en reconstituant le glutathion intracellulaire, qui se lie au NAPQI mais protège également l'environnement mitochondrial en détoxifiant produits médiés par le stress oxydatif. Cependant, le début du traitement par la NAC au-delà de 8 à 10 heures réduit considérablement sa capacité à prévenir les dommages au foie. De plus, la NAC est associée à des événements indésirables, y compris des réactions anaphylactoïdes avec une incidence rapportée d'environ 20 % (Nilsson et al 2018).



### 5-2- Le méthotrexate :

Le Méthotrexate (Fig 21), est un antagoniste spécifique de l'acide folique du cycle cellulaire en phase S, en inhibant l'enzyme dihydrofolate réductase, qui est nécessaire dans la voie fournissant des groupes donneurs de méthyle ; pour la synthèse d'ADN, d'ARN et des protéines (Sterling et West, 1997).



**Figure 21 :** La structure chimique de méthotrexate et de Folate (Dehne et al, 2016).

#### 5-2-1- Administration et absorption du méthotrexate :

Pharmacologie du méthotrexate Qu'il soit administré par voie orale ou parentérale à faible dose, le méthotrexate a une demi-vie environ 6 heures. La biodisponibilité du méthotrexate administré par voie orale est très variable, en raison de la capacité limitée de l'intestin à absorber le méthotrexate et de l'absorption maximale d'une dose orale unique est <25mg.

Mono glutamate de méthotrexate (la forme native du médicament) subit une polyglutamation en série dans les cellules, avec un nombre variable d'ajouts d'acide glutamique, et des polyglutamates de méthotrexate peuvent être détectés dans les tissus pour semaines 8) (Cronstein et Aune ,2020).

#### 5-2-2- Métabolisme du méthotrexate :

Le méthotrexate polyglutamé est l'actif forme du médicament et la puissance du polyglutamate méthotrexate en tant qu'inhibiteur d'un certain nombre d'enzymes diffère de la puissance du composé natif) (Cronstein et Aune, 2020).

**5-2-3- Hépatotoxicité du méthotrexate :**

Le méthotrexate affecte indirectement la MTHFR (méthylène-tétrahydrofolate réductase) et donc la génération de méthionine à partir d'homocystéine. Il a été démontré que le traitement au méthotrexate, chez les patients atteints de PR (polyarthrite rhumatoïde) augmente les taux plasmatiques d'homocystéine, bien que cet effet varie en fonction sur l'administration concomitante de folate.

L'excès d'homocystéine peut générer un stress oxydatif ou sensibiliser la cellule à ses propriétés cytotoxiques. Il a été démontré que l'homocystéine induisait le stress oxydatif en réticulum endoplasmique (ER), qui lorsqu'il n'est pas résolu, conduit à la graisse infiltration du foie. L'homocystéine, en outre peut également activer les cytokines pro-inflammatoires. Et la combinaison de ces les insultes pourraient contribuer à l'activation des cellules étoilées hépatiques, ce qui entraîne une fibrose hépatique (Pandit, Sachdeva et Bafna, 2012).

**5-2-4- Elimination du méthotrexate :**

Chez l'homme, le MTX rénal l'excrétion est également d'une importance majeure, mais des concentrations de ce médicament ont également été trouvées dans bile. Environ 15% d'une seule dose élevée est hydroxylé, et la demi-vie du métabolite est beaucoup plus longue que celle du composé parent. Ainsi, 7-OH-MTX les concentrations plasmatiques peuvent finalement dépasser les concentrations de MTX d'un facteur 10 voire 100 (Lutz Fahrig, Helmut Brasch et Heiko Iven 1989).

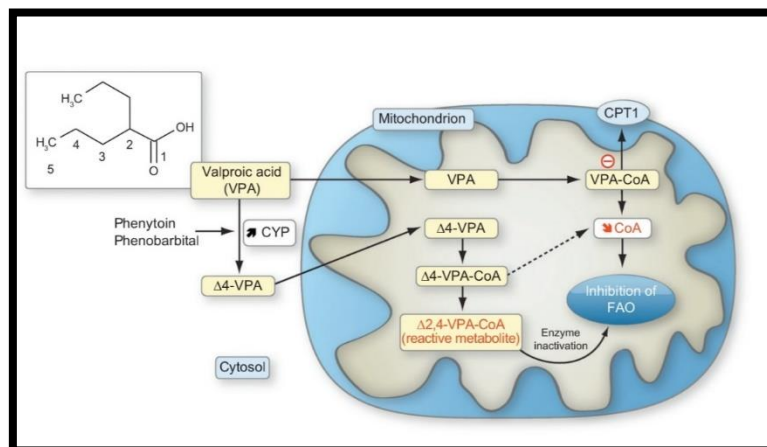
**5-3- L'acide valproïque :**

L'acide valproïque (AVP) est un médicament largement utilisé comme antiépileptique (Hanfer et al, 2016), une déviation du métabolisme de l'AVP, (acide gras ramifié à chaîne moyenne) vers une  $\beta$ -oxydation microsomale avec formation de métabolites dicarboxyliques hépatotoxiques est à l'origine de cette toxicité. Cette déviation est rendue possible par une concentration intracellulaire élevée d'acide valproïque qui bloque la butyrobétaine-3-hydroxylase, enzyme responsable de la synthèse de L-carnitine, nécessaire à son transport au travers de la membrane mitochondriale pour y subir une  $\beta$ -oxydation (Mégarbane et al, 2010).

### 5-3-1- Mécanismes d'inhibition induite par l'acide valproïque de $\beta$ -oxydation de l'acide gras mitochondrial :

L'acide valproïque (VPA ou dipropylacétique) est un analogue d'acide gras à chaîne moyenne qui entre librement dans la mitochondrie et génère une coenzyme d'ester (VPA-CoA) dans la matrice mitochondriale ce dérivé VPA-CoA peut inhiber la palmitoyltransférase-1 carnitine (CPT 1), une enzyme catalysant l'étape de limitation de vitesse de l'entrée mitochondriale et de  $\beta$ -oxydation des acides gras à longue chaîne. En outre, la génération de l'ester VPA-CoA réduit les niveaux mitochondriaux de CoA, qui est un cofacteur obligatoire pour l'oxydation des acides gras (fig 22) (FAO).

Un deuxième mécanisme qui pourrait jouer un rôle majeur dans l'inhibition induite par l'AVP de la FAO est la génération métabolique de D4-VPA de la D4-VPA (Métabolite de VPA qui présente une double liaison entre les carbones 4 et 5). En effet, ce métabolite entre également dans la mitochondrie pour générer D2, 4-VPA-CoA, une métabolite réactive capable de se lier de manière covalente à des enzymes de la FAO. La génération de D4-VPA peut être améliorée par un traitement de phénytoïne et phénobarbital qui sont des inducteurs du CYP (fig 22) (Begrliche et al, 2010).



**Figure 22 :** Mécanismes d'inhibition induite par l'acide valproïque de  $\beta$ -oxydation de l'acide gras mitochondrial (Begrliche et al, 2010).

**5-4- L'isoniazide :**

L'isoniazide hydrazine peut ensuite être métabolisé par les isoenzymes 2E1 du cytochrome P450 en dérivés/métabolites réactifs plus toxiques. Les sujets avec des allèles CYP2E1 c1/c1 et une activité enzymatique plus élevée se sont avérés plus sujets à l'hépatotoxicité associée à l'isoniazide.

Une déficience de l'activité de la glutathion S-transférase (GST) en raison de mutations nulles homozygotes au niveau des locus GSTM1 et GSTT1 peut influencer la sensibilité à l'hépatotoxicité induite par l'isoniazide. Dans une étude cas-témoin, la fréquence des mutations nulles de GSTM1 chez les sujets présentant un dysfonctionnement hépatique induit par un médicament antituberculeux s'est avérée deux fois plus fréquente (Wai Yew, Chiu Chang et Chan, 2018).

## 5-5- Autres médicaments :

**Tableau 2** : hépatotoxicité des quelques médicaments et leurs mécanismes (Asija, 2014) :

Classe de médicament	Nom de médicament	Mécanisme
Antituberculeux	Rifampicine	La Rifampicine induit l'hydrolase de l'isoniazide, lorsque la rifampicine est associée à l'isoniazide, expliquant ainsi la toxicité plus élevée de l'association/lésion des voies biliaires.
	Pyrazinamide	Le pyrazinamide inhibe les isoenzymes de Cyt P450.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS	Sulindac	Inhibe la progression des sels biliaires canaliculaires, et une telle réserve peut éventuellement alimenter une lésion hépatique cholestatique
Anesthésie	Halothane, Isoflurane, Enflurane, Desflurane, Nitrous oxide	Provoque une toxicité hépatique idiosyncrasique en formant un métabolite réactif du chlorure de trifluoroacétyle par le cytochrome P450 et suggère une réaction à médiation immunitaire. Ce métabolite toxique instable se lie aux protéines hépatiques causant des lésions cellulaires.
Antibiotiques à base d'aniline	Sulfamides	L'infection par le VIH a probablement été causée par la croissance de l'oxydation en métabolites toxiques par la voie Cyt P450
Anti-épileptiques	Carbamazépine	Conduisent à une cytotoxicité directe et à l'enlèvement des cellules hépatiques
	Phénytoïne	Augmentation des niveaux de LDH, AST, ALT, PAL, $\gamma$ GT, bilirubine et de temps de prothrombine dans le sérum.

## 6- Hépatotoxicité d'un produit chimique :

6-1- Le Tétrachlorure de carbone (CCl<sub>4</sub>) :

Le tétrachlorure de carbone (CCl<sub>4</sub>) est un liquide incolore, volatil et ininflammable qui est produit par le mélange de chlore et de chloroforme en présence de lumière. Il s'agit structurellement d'un hydrocarbure chloré appelé tétrachlorométhane (Al Amin et Menezes, 2022).

**6-1-1- L'absorption de CCL4 :**

- **Pulmonaire** : L'absorption du poumon a été estimée à environ 60% chez l'homme.
- **Gastrointestinal** : Les résultats de plusieurs études sur l'animal ont montré que CCl<sub>4</sub> est rapidement et largement absorbée par le tube digestif.
- **Dermique** : liquide CCl<sub>4</sub> est facilement absorbé par la peau des humains. Une étude a montré que l'immersion des deux mains dans CCl<sub>4</sub> liquide pendant 30 minutes produirait une exposition équivalente à la respiration de 100 à 500 ppm pendant 30 minutes (Yu, 2019).

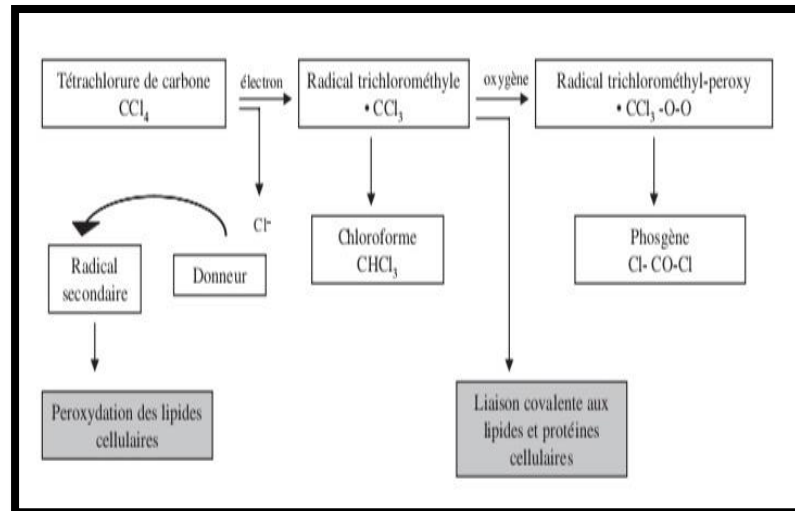
**6-1-2- L'excrétion du CCL4 :**

La majeure partie du composé d'origine non métabolisé est excrété dans l'air expiré. Les études animales montrent que les métabolites volatils (tels que le chloroforme [CHCl<sub>3</sub>]) sont libérés dans l'air expiré, alors que ses métabolites non volatiles sont excrétés dans les matières fécales et, à un moindre degré dans l'urine (Yu, 2019).

**6-1-3- La toxicité du CCl4 :**

La toxicité du CCl<sub>4</sub> ne se développe pas en raison du CCl<sub>4</sub> lui-même mais de la génération des radicaux libres CCl<sub>3</sub> et d'autres métabolites produits par le cytochrome P450 (Al Amin et Menezes, 2022).

Le radical CCl<sub>3</sub> peut avoir plusieurs destins différents. Il pourrait Réagir avec des molécules intracellulaires à cause de la peroxydation des lipides et d'autres formes de dommages oxydatifs, être converti en trichlorométhyle radical peroxy le radical OOCCL<sub>3</sub> (fig 23) (Yu, 2019).



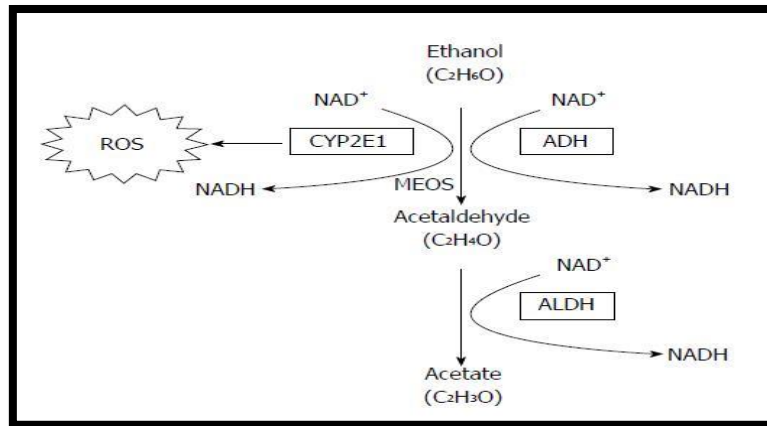
**Figure 23 :** Activation métabolique du CCl<sub>4</sub> à l'origine de son hépatotoxicité (Mégarbane et al, 2010).

## 7- Hépatotoxicité Par Alcool :

### 7-1- Ethanol :

Le métabolisme de l'éthanol (fig 24) génère un stress oxydatif avec la production d'espèces réactives à l'oxygène (ROS). Ainsi la toxicité cellulaire est due à l'acétaldéhyde, qui est le principal métabolite de l'alcool produit presque exclusivement par l'alcool déshydrogénase cytosolique (ADH) des hépatocytes, et accessoirement par le cytochrome P450 dans le microsome.

Les autres causes de la majoration du stress oxydatifs sont la peroxydation lipidique sur un foie stéatosique, et une diminution du glutathion mitochondrial et de la S-adénosine méthionine largement consommés par la production concomitante de ROS (Nguyen-Khac et al, 2018).



**Figure 24 :** Métabolisme de l'alcool dans les hépatocytes (Lamas-Paz et al, 2018).

### 7-2- Interaction de l'alcool avec le paracétamol :

L'alcool augmente la toxicité du paracétamol via plusieurs mécanismes : Tout d'abord le fait de consommer de l'alcool de manière chronique induit la synthèse du cytochrome CYP2E1 qui intervient dans la transformation du paracétamol en son métabolite toxique : le NAPQI. De ce fait la transformation du paracétamol en NAPQI est à la fois plus rapide et en plus grande quantité. - Ensuite la consommation d'alcool entraîne un abaissement des stocks de glutathion, qui participe à la détoxification du NAPQI au niveau hépatique. - Enfin le foie est plus sensible aux différentes agressions par des toxiques du fait de lésions hépatiques chroniques liées à l'alcool. Malgré la présence de ces mécanismes il n'a pas été prouvé que la prise de paracétamol aux doses thérapeutique (4g/24H) chez des patients alcooliques chroniques ayant récemment arrêté l'alcool ou poursuivant une consommation modérée entraîne des anomalies hépatiques sur le court terme.

Des études de la méta-analyse montrent qu'après 11 jours de traitements il y a une faible hausse des ASAT restant non statistiquement significative par rapport au groupe placebo. Dans les situations de surdosage, la consommation chronique d'alcool est un facteur de risque de décès. Par contre dans ce sous-groupe de patients une ingestion aigue d'alcool concomitante de l'intoxication médicamenteuse devient un facteur protecteur. Ceci s'explique par le fait que dans ce cas il s'installe un phénomène de compétition au niveau des sites actifs de l'enzyme cytochrome P450 et le paracétamol est donc moins transformé en NAPQI, il n'y a donc pas de toxicité hépatique (Decoster, 2018).



## 8- Hépatotoxicité et plante :

On est choisi un exemple :

### 8-1- Le thé vert :

Le thé vert (fig 25), ou thé vierge, est un arbuste à feuilles persistantes, originaire d'Extrême-Orient. Il peut atteindre 30 m de hauteur, mais, en culture, il est généralement maintenu à une hauteur d'environ 1,5 m. Il produit des fleurs blanches odorantes. Selon la variété, ses feuilles vert foncé peuvent mesurer de 3 à 20 cm et présenter un aspect brillant ou mat (Cardenas, 2017).



Figure 25 : *Camellia sinensis* (Marstal, 2018).

#### 8-1-1- La toxicité du thé vert :

Le thé vert est produit à partir des feuilles de *Camellia sinensis* L, sans fermentation ce qui empêche l'oxydation des composants polyphénoliques. La plupart des polyphénols du thé vert sont des catéchines. Le groupe scientifique a examiné l'association possible entre la consommation d'épigallocatechine - 3- gallate (EGCG) (Azogagh, 2021).

L'exposition des hépatocytes à EGCG a été montrée pour induire une toxicité mitochondriale et la génération d'espèces réactives de l'oxygène. L'association étroite des lésions du foie du thé vert avec le HLA allèle B \* 35 : 01 suggère une étiologie immunologique. Cette association HLA, l'absence de dépendance à la dose de coupe claire et la récurrence des blessures sur réexposition (avec une latence plus courte) indique que la blessure est idiosyncrasique et non en raison de la toxicité directe des catéchines (Bethesda, 2020).

## **Chapitre III**

**L'activité hépato-protectrice de  
quelques plantes largement utilisées**

**Introduction :**

Après la révélation de la toxicité des xénobiotiques notamment sur le foie, les gens ont tendance vers l'utilisation des produits à base de plantes à fin d'éviter les effets secondaires des médicaments.

De nombreuses plantes sont utilisées pour des fins médicales. En général, ces plantes avec leurs divers extraits et huiles essentielles, contiennent une variété des composés chimiques qui ont des propriétés hépato-protectrices, tels que des phénols, des flavonoïdes, des alcaloïdes... (Madrigal Santillán et al, 2014).

Les polyphénols prennent une grande importance, notamment à cause de leurs effets bénéfiques sur la santé humaine. Leur rôle antioxydant suscite de plus en plus d'intérêt pour la prévention et le traitement de plusieurs maladies hépatiques et même les plus dangereuses (Rejeb, 2009).

Après avoir consulter des personnes ayant des connaissances en phytothérapie, nous avons choisi quelques plantes médicinales leurs efficacité est connue et confirmé par des recherches scientifiques pour démontrer leurs effet hépato-protecteur.

**1- *Curcuma Longa* :**

Le *curcuma* (fig 26) qui appartient à la famille du gingembre, cultivé majoritairement en Inde et en Asie du Sud-est. Les gens ont utilisé les rhizomes du *curcuma* comme épice, colorant alimentaire, teinture, cosmétique et médicament ; et grâce à ses propriétés antioxydants qui se trouve dans ses principaux constituants tels que : l'huile essentielle dont alpha-phéllandrène, zingibérène et atlantone, turmérone et des pigments phénoliques appelés : curcuminoïdes la curcumine montrerait à un effet hépatoprotecteur (Avramov, 2016).

---

**1-1- La classification scientifique de *Curcuma Longa* :** (Jayaprakasha et al, 2005)

- Règne** : Plantae  
**Division** : Magnoliophyta  
**Classe** : Liliopsida  
**Ordre** : Zingiberales  
**Famille** : Zingiberaceae  
**Genre** : *Curcuma*  
**Espèce** : *Longa*

**1-2- La Description de la plante *Curcuma Longa* :**

Si l'on réduit généralement le curcuma à son rhizome, tout comme le gingembre, il s'agit d'abord d'une plante vivace à tige courte, mesurant entre 60 et 100 cm, et originaire d'Asie du sud. Le genre curcuma, proche cousin du bananier, regroupe une quarantaine de variétés qui ont en commun des feuilles lancéolées et un rhizome noueux à la chair jaune ou orange vif. Les fleurs de *curcuma* peuvent être de différentes couleurs, en l'occurrence jaune pâle pour celles de *curcuma longa*, utilisé en phytothérapie (Cardenas, 2000).



**Figure 26 :** *Curcuma Longa* (Avramov, 2016).

Afin de déterminer l'efficacité du *Curcuma Longa* contre l'hépatotoxicité induit par le CCl<sub>4</sub> (2 ml/Kg) Chez des rats, Serairi Beji et al (2018) ont montrées que l'administration du curcuma à une dose de (200 mg/kg) à causer une diminution de l'activité enzymatique du foie et les taux de lipides dans le sérum. De plus après administration de curcuma, les protéines totales et la teneur en albumine a été restaurée à des niveaux presque normaux accompagnée d'une augmentation d'activités des enzymes anti-oxydantes (Serairi Beji et al, 2018). Dans une autre étude de Saidi et al (2019), qui ont étudié l'effet hépatoprotecteur de *Curcuma Longa* intégré dans un régime alimentaire à 2 % pendant 30 jours, contre une hépato-toxicité crée par l'administration du chrome à dose 15 mg/kg chez des rats mâles Wistar. Les résultats ont montré une réduction intense du stress oxydatif, améliorant ainsi la majorité des paramètres biochimiques : alanine aminotransférase (ALT), alcaline phosphatase (ALP), aspartate transaminase (AST), lactate déshydrogénase (LDH), cholestérol, glycémie, triglycérides (TG) et histologiques précédents. Les données de cette étude ont révélé les puissants effets antioxydants et hépato-protecteurs du curcuma contre les dommages oxydatifs et les altérations (Saidi, Aouacheri et Saka, 2019).

Sedky et al (2019) ont étudié l'effet hépato-protecteur du *Curcuma Longa* des doses 200mg/kg, 400mg/kg, contre la toxicité hépatique induite par le paracétamol à la dose 500 mg/kg dans les rats mâles. Les résultats ont prouvé que la curcumine a pu diminuer la détérioration hépatique via la restauration du glutathion appauvri, des antioxydants rééquilibrés, comme la curcumine (200 mg/kg de poids corporel) a réduit avec succès le degré de vacuolisation hépatique avec la meilleure amélioration via la curcumine (400 mg/kg de poids corporel) (Sedky et al, 2019). D'autre étude d'après Albasha et al (2022) sur l'hépatoprotection de la curcumine contre la toxicité induite par la nicotine à dose de 0,8mg/kg, chez les rats mâles albinos. La curcumine administrée à dose de 20 g/kg a entraîné une amélioration de la fonction hépatique sérique, et de la structure histologique du foie (Albasha, Elsayed Azab et Abuelkasem Elnaif, 2022).

A partir de l'extrait de *Curcuma Longa L*, les principaux composés, dans la curcumine : la bis-déméthoxycurcumine (BDMC), et la déméthoxycurcumine (DMC) (Lee et al, 2017), qui permettent de diminuer, voire de supprimer, la production de l'oxyde nitrique qui est un agent pro-inflammatoire puissant. Ils permettent aussi de capter les radicaux libres (anions superoxydes, radicaux hydroxydes...), de protéger les cellules contre le stress oxydatif, de prolonger l'activité des enzymes anti-oxydantes : la superoxyde dismutase, la

catalase, améliore significativement les niveaux de GSH, mais aussi de réparer les dommages causés par les radiations sur les protéines (Saidi, Aouacheri et Saka, 2019).

## **2- *Rosmarinus officinalis* :**

*Rosmarinus officinalis* L (fig 27) est une plante cultivée dans le monde (C'est une plante arbustive originaire de la Méditerranée), il est utilisé en médecine sous forme de teinture ou de thé à partir des parties aériennes de la plante, et aussi comme des arômes et des agents de conservation des aliments en raison de son potentiel antioxydant (Sousa Borges et al, 2019). *Rosmarinus officinalis* L contient des quantités substantielles de composés phénoliques (carnosol, l'acide rosmarinique et l'hespéridine) qui réduisent le cyt c et piègent les radicaux hydroxyles (Kompelly et al, 2019).

### **2-1- La classification scientifique de *Rosmarinus officinalis* : (Hoefler, 2018)**

<b>Embranchement</b>	: Spermaphytes
<b>Sous-Embranchement</b>	: Angiospermes
<b>Classe</b>	: Dicotylédones
<b>Sous-Classe</b>	: Gamopétales
<b>Ordre</b>	: Tubiflorales
<b>Sous-Ordre</b>	: Lamiales
<b>Famille</b>	: Lamiacées
<b>Genre</b>	: <i>Rosmarinus</i>
<b>Espèce</b>	: <i>Officinalis</i>

### **2-2- La description de la plante *Rosmarinus officinalis* :**

Plante aromatique pouvant atteindre 2 mètres de haut, à branches brunes dressées vers le haut ou rarement courbées vers le bas. Feuilles sessiles de 15 à 40 mm de long sur 2 à 3,5 mm de large, droites, coriaces, à bords enroulés, d'un vert brillant et rugueux sur la face supérieure, blanches et velues sur la face inférieure. Pédoncule velu ; calice de 3 à 4 mm, vert ou violacé et quelque fois velu lorsqu'il est jeune ; calice de 5 à 7 mm, glabre et veiné plus tardivement. Corolle de 10 à 12 mm, bleu pâle (rarement rose ou blanche). Fruits bruns. Présent sur sol sec. D'origine méditerranéenne étendue au Portugal et au nord-ouest de l'Espagne ; cultivé dans d'autres pays pour l'ornement et pour son huile essentielle (Hoefler, 2018).



**Figure 27 :** *Rosmarinus officinalis* (Marion, 2017).

L'étude d'El-Hadary et al (2019) visait à explorer les effets hépato-protecteurs de l'huile de *R. officinalis* contre la toxicité hépatique induite par le CCl<sub>4</sub> dans le cadre expérimental sur les rats. L'huile de *R. officinalis* a été administré par voie orale en deux doses 100 et 200 mg/kg, avec le CCl<sub>4</sub> à concentration de 1 ml/kg dans l'huile d'olive. Les résultats ont montré une réduction dans les niveaux de malondialdéhyde et l'activité de l'ALT, de l'AST et de l'ALP, et une augmentation au niveau de GSH dans le foie (El-Hadary et al, 2019).

Ragab et al (2020) ont étudié l'extrait éthanolique de *Rosmarinus officinalis* et son effet hépato-protecteur contre la toxicité de thioacetamide (TAA) à dose de 200 mg/kg chez les rats. Les résultats obtenus avec l'extrait éthanolique à dose 200mg/kg, ont montré une amélioration significative de la fonction hépatique, de capacité anti-oxydantes et de l'état inflammatoire du foie. Donc cet extrait a un effet atténuant contre la cirrhose induite par le TAA (Ragab et al, 2020).

L'effet antioxydant des extraits de romarin a été testé par Taha Yaseen et al en 2021 contre la toxicité hépatique provoquée par FeCl<sub>3</sub> chez les souris. Ils ont conclu que la *Rosmarinus officinalis* de dose 100 mg/kg, a un rôle essentiel dans l'inhibition de l'effet nocif du FeCl<sub>3</sub>. Car il peut réduire la peroxydation lipidique, et améliore considérablement les enzymes anti-oxydantes (Taha Yaseen et al, 2021).

D'autre part, El-Demerdash et ses collaborateurs (2021), ont fait une étude in vivo sur l'effet hépato-protecteur de romarin contre la toxicité de Chrome hexa valent (Cr VI) chez les

rats mâles Wistar. Les résultats des analyses des paramètres hépatiques montrent que l'administration de REO avant le traitement au Chrome a restauré les paramètres cités proches des valeurs normales, il abaissait la peroxydation lipidique et obtenait un meilleur statut antioxydant (El-Demerdash, El-Sayed et Abdel-Daim, 2021).

L'effet du romarin est notamment lié à la fois à la présence d'acide carnosique, de carnosol et d'acide rosmarinique. L'action hépatoprotectrice des deux premiers de ces composés passerait en partie par leur capacité à maintenir et à augmenter l'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx) et du superoxyde dismutase (SOD), dont l'activité est diminuée en présence d'un toxique. In vitro, l'extrait de romarin exerce en effet une activité antilipoperoxydante et antihépatotoxique. In vivo, le romarin empêche partiellement l'inflammation, la nécrose et la vasculisation, en agissant en tant qu'antioxydant et en améliorant les systèmes de détoxification, dépendants du glutathion-S-transférase (GST). Cette activité est liée au carnosol, qui permet de normaliser la bilirubine plasmatique, réduit le contenu hépatique en malondialdéhyde (MDA), abaisse de 50% l'activité plasmatique de l'alanine- aminotransférase (ALAT=TGP), et prévient partiellement la chute du glycogène et les lésions parenchymateuses dans le foie.

In vitro, l'acide carnosique ainsi que le carnosol sont des activateurs des enzymes de phase II. De plus, l'acide rosmarinique est capable d'activer à la fois des enzymes de phase I (CYP) et des enzymes de phase II (glutathion S- transférase et UDP- glucuronosyltransférase) (Clémentine, 2022).

### **3- *Allium sativum* :**

L'ail *Allium sativum* (fig 28), une espèce végétale appartenant à la famille des Alliacées, c'est une épice populaire dans la cuisine et elle est largement utilisée comme une plante médicinale. Il contient des glucides, des polyphénols, des alcaloïdes, des flavonoïdes, de la saponine, des tanins et une teneur élevée en organosulfures qui sont de puissants antioxydants et détoxifiants ; il a été utilisé au cours des siècles dans de nombreux cultures comme agent médicinal protecteur et thérapeutique (Ait Abderrahim et al, 2021).



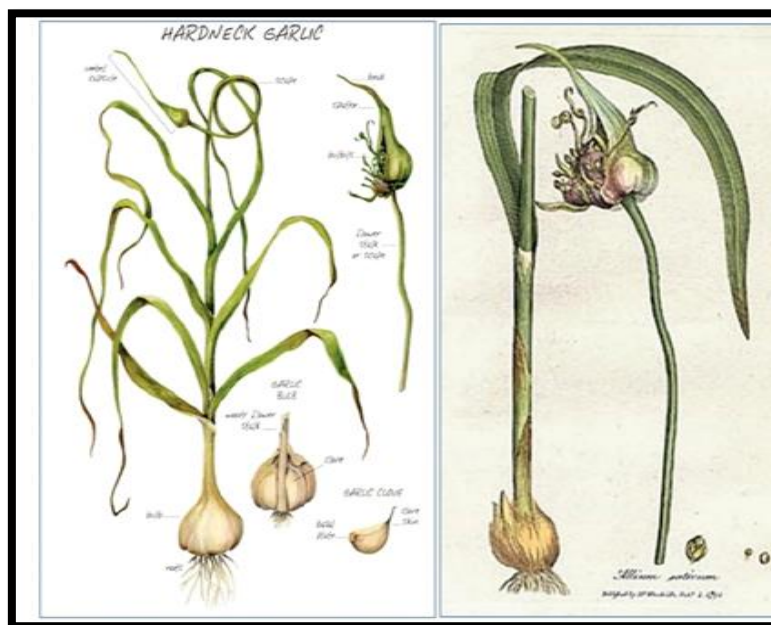
**3-1- La Classification scientifique d'*Allium sativum* L : (Shailendra Suryawanshi**

Sanjay et al, 2018).

<b>Règne</b>	: Plantae
<b>Sous-Règne</b>	: Tracheobionata
<b>Super division</b>	: Spermatophyta
<b>Division</b>	: Magnoliophyta
<b>Classe</b>	: Equisetopsida
<b>Sous-classe</b>	: Magnoliidae
<b>Super ordre</b>	: Liliales
<b>Ordre</b>	: Asparagales
<b>Famille</b>	: Amaryllidaceae
<b>Genre</b>	: <i>Allium</i>
<b>Espèce</b>	: <i>Allium sativum</i>

**3-2- La Description de la plante *Allium sativum* :**

- **Nom commun** : Ail
- **Plante** : vivace de 20-40 cm, glabre, à odeur très forte
- **bulbe** : bulbifère, à tunique membraneuse
- **tige** : cylindrique, feuillée jusqu'au milieu, enroulée en cercle avant la floraison
- **feuilles** : linéaires-élargies, planes, lisses
- **spathe** : caduque, univalve, terminée en pointe très longue dépassant l'ombelle
- **fleurs** : blanches ou rougeâtres, en ombelle pauciflore et bulbifère
- **périanthe** : connivent en cloche
- **étamines** : incluses, les 3 intérieures à 3 pointes presque égales
- **Écologie** : Cultivé partout pour les usages domestiques ; naturalisé dans l'Europe méridionale, où il fleurit rarement.
- **Répartition** : Spontané dans l'Asie centrale en Songari.
- **Floraison** : Juin-août (Benoît Bock et al, 2021).



**Figure 28 :** *Allium sativum* (Suryawanshi Sanjay et al, 2018).

D'après Berrouague et al (2019), qui ont étudié l'hépatotoxicité induite par le tébuconazole (TEB) à dose 100 mg/kg chez des rats adultes. Les résultats ont révélé que les niveaux de cholestérol total et les activités d'AST, d'ALT, d'ALP, de LDH et de GT étaient significativement augmentés à la suite de l'administration de TEB, et que les concentrations de protéines plasmatiques totales, d'albumine et de triglycérides étaient diminuées, tandis que la co-administration de l'huile d'allium (ASO ; 5 mL/kg) a amélioré l'état de tous les paramètres étudiés (Berrouague et al, 2019).

En 2019 aussi, Usmani et al. ont mené une étude pour déterminer l'effet hépatoprotecteur et antioxydant de l'extrait éthanolique d'*Allium sativum* chez des rats albinos mâles traités par l'APAP à une dose unique de 750 mg. Ils ont obtenu les mêmes résultats que l'étude précédente ; Alors que l'administration d'*Allium sativum* à la dose de 500 mg/kg montre une diminution des taux sériques d'ALT, AST et ALP. Cet extrait d'ail a également produit une augmentation significative des niveaux de protéines totales, d'albumine et de glutathion peroxydase dans le sang (Usmani et Zaheer, 2019).

En 2020, Almatroodi et al ont étudié l'activité hépatoprotectrice de l'extrait méthanolique d'ail à dose de 75 mg/kg, chez des rats mâles albinos, qui ont été intoxiqué avec 150 µl de CCl<sub>4</sub>, où les résultats ont montré une augmentation significative à tous les niveaux des enzymes antioxydantes testées (Almatroodi et al. 2020).

L'ail c'est une bonne source de composés phytochimiques alimentaires tels que sulfhydryle et autres composés organosoufrés : comme le sulfure de diallyle (DAS), disulfure de diallyle (DADS), ajoène, allixine, allyl mercaptans et allyl sulfures de méthyle (Dorrigiv, 2020).

Les extraits d'ail vieilli sont des produits conventionnels prometteurs traitement pour exploiter la protection endogène et défendre contre le stress oxydatif. Afin de maintenir la stabilité homéostatique dans la vie organisme, il est nécessaire de maintenir un équilibre critique entre la défense oxydative et antioxydante. L'administration de l'extrait d'ail brut a significativement augmenté la fonction hépatique activités de SOD, CAT et GST et les niveaux de glucose et GSH tandis que le niveau de LPO, AST, ALT, ALP et l'acide urique s'est avéré être diminué (Zaidi et al, 2019).

#### **4- *Solanum paniculatum* :**

La tomate (*Solanum lycopersicum* L) (fig 29) est l'un des légumes les plus importants au monde en raison de sa consommation élevée, de sa disponibilité toute l'année et de sa grande teneur en composants liés à la santé. Ces effets protecteurs sur la santé ont été largement attribués à la présence d'antioxydants clés tels que le lycopène, le β-carotène, la vitamine C, les glycosides de quercétine... Tous ces éléments sont classés parmi les agents hépatoprotecteurs (Weremfo, Asamoah et Abassah-Oppong, 2011).

---

**4-1- La Classification scientifique de *Solanum Lycopersicum L* :** (Peralta, Knapp et Spooner, 2006)

<b>Règne</b>	: Plantae
<b>Sous règne</b>	: Tracheobiota
<b>Division</b>	: Magnoliophyta
<b>Classe</b>	: Magnoliopsida
<b>Sous classe</b>	: Asteridae
<b>Ordre</b>	: Solanales
<b>Famille</b>	: Solanaceae
<b>Genre</b>	: Solanum
<b>Espèce</b>	: Solanum Lycopersicum L

**4-2- La Description de la plante *Solanum Lycopersicum* :**

**Système racinaire** : Le système racinaire est puissant, très ramifié et à tendance fasciculé. Il est très actif sur les 30 à 40 premiers centimètres. En sol profond, les racines peuvent jusqu'à un mètre (Chaux et Foury 1994 et Arvy, 2007).

**Tige** : la tige est herbacée à l'état juvénile, puis se lignifie à l'âge adulte. Elle est épaisse et ramifiée, atteignant une longueur de 30 jusqu'à 200 cm. Elle porte des feuilles alternées composées et ont différent nombre de folioles principales et intercalaires et ceci en fonction de la variété (Nadi R. 2013-2014). La plante est à port buissonnant, dont les tiges retombent en l'absence de tuteur. Ces dernières sont violacées à la base du pied, portent des nœuds saillants et sont couvertes de poils fins, le développement de la tige est particulier et résulte, dans un premier temps, d'une croissance de type monopodiale, puis, lorsque plusieurs feuilles apparaissent, le plant poursuit sa croissance sur le mode sympodiale (Arvy, 2007).

**Feuille** : Les feuilles sont disposées en spirale. Elles sont de 15 à 50 cm de long et 10 à 30 cm de large, à nervures larges et arrondies et sont découpées profondément sur le limbe ; avec un pétiole long mesurant entre 3 et 6 cm (Lemoine, 1999). Les feuilles sont imparipennées, composées de 3 à 5 paires de folioles. La face inférieure des feuilles, et parfois repliée sur elle-même, de couleur grisâtre légèrement velue. Elle est pourvue de poils tecteurs simples et de poils glanduleux, responsables de l'odeur particulière, spécifique, puissante, mais agréable de la plante (Arvy, 2007).

**Fleur** : est bisexuée (hermaphrodite) et généralement autogame mais la fécondation croisée entomogame peut avoir lieu (surtout par les abeilles et bourdons). L'aspect de la fleur

et actinomorphe de diamètre d'environ 2 cm. Généralement le calice est formé de 5 sépales vert persistants, la corole est formée par 6 pétales de couleur jaune vif et soudés à leurs bases. Ces pétales d'un centimètre de longueur se courbent vers l'arrière à maturité de la fleur. Nous observons aussi 6 étamines dont les anthères de couleur jaune vif forment un manchon autour du style de l'ovaire. L'ovaire est super (situé au-dessus du calice) contenant 2 à 9 carpelles (loges) selon les variétés (Nadi R. 2013-2014).



**Figure 29 :** *Solanum lycopersicum L* (Kumar et al, 2021).

Pour étudier l'effet hépato-protecteur du *Solanum paniculatum*, Gazolla et al (2019) ont utilisé des extraits méthanoliques et aqueux à doses 100 et 200 mg/kg contre la toxicité hépatique induite par le CCl<sub>4</sub> de dose 10 ml/kg, introduit par voie intra-péritonéale chez les souris. Ils ont remarqué une diminution significative des taux sériques d'ALT (Gazolla et al, 2019). Dans une autre étude de Buabeid et al apportés sur l'hépatoprotecteur potentiel du *Solanum lycopersicum* chez les rats wistar albinos, intoxiqués par l'Isoniazide et la Rifampicine pour induire hépato-toxicité. Les résultats montrent que le *Solanum lycopersicum* à la dose de 80 mg/kg réduit significativement les enzymes hépatiques AST, ALT, ALP et la bilirubine tandis que le taux d'albumine était significativement augmenté (Buabeid et al 2021).

La tomate a une forte teneur élevée en composés phénoliques (flavonoïdes, acides phénoliques), caroténoïdes ( $\beta$ -carotène, lycopène) et des nucléosides (guanidine, inosine, adénosine) qui minimisent les effets délétères des radicaux libres et sont donc considérés comme des agents hépatoprotecteurs. Les flavonoïdes se sont des antioxydants qui piègent les ROS (espèces réactives de l'oxygène) par espèces réactives de l'oxygène), par l'inhibition d'enzymes ils suppriment la formation de ROS ou bien ils forment des chélates avec les oligo-éléments qui sont impliqués dans la formation des radicaux libres. Les flavonoïdes ont également prétendu réguler ou protéger les défenses antioxydantes, dont le glutathion. Il a proposé qu'un ou plusieurs de ces mécanismes puissent avoir contribué à l'effet hépatoprotecteur de la tomate (Buabeid et al, 2021).



**CONCLUSION**

### **Conclusion :**

Comme nous avons appris plus tôt, l'importance du foie est la biotransformation et l'élimination des substances toxiques entrant dans l'organisme (drogues, alcool et produits chimiques et certaines plantes) qui causent des dommages plus ou moins graves tels que Maladies du foie ; Stéatose, fibrose hépatique, fibrose, cholestase, nécrose et cancer du foie, qui conduisent à un dysfonctionnement hépatique, qui nécessite la protection de cet organe important contre divers facteurs.

La phytothérapie est l'un des sciences médicales les plus anciennes et les plus importants. Actuellement, plusieurs études confirment que l'extrait des plantes médicinales contient des produits végétaux dotés de composants pharmacologiquement actifs, qu'il a la capacité de produire différente action pharmacologique sur le corp humaine, parmi lesquelles les antioxydants naturelles dont, des études récent ont montré que *Curcuma Longa*, *Rosmarinus officinalis*, *Allium sativum* et *Solanum paniculatum* ont un effet hépatoprotecteur à cause de leurs richesse en flavonoïdes, alcaloïdes et polyphénol notamment la quercétine et l'acide phénolique lesquelles jouent un rôle comme antioxydant grâce à leurs capacités de piéger les radicaux libres.





# Résumé

### Résumé :

Le foie est l'organe le plus grand et le plus important du corps humain. Il pèse environ 1500 g. Il se compose de quatre lobes de tailles différentes. Il se distingue par sa diversité cellulaire. Il se compose de cinq types de cellules : principalement les hépatocytes, qui représentent 60% du total des cellules, cellules endothéliales, cellules de Kupffer (macrophages), cellules de l'épithélium biliaire (cellules cholériques) et cellules étoilées (ou Ito) ... Le foie a de nombreuses fonctions vitales importantes dont les plus importantes sont contrôler la plupart des réactions métaboliques, la synthèse des protéines, le métabolisme des sucres, des acides aminés et des graisses, en plus de la fonction la plus importante de se détoxifier des toxines provenant de xénobiotiques internes ou externes.

La biotransformation des substances biologiques toxiques est la fonction la plus importante du foie, car il contient de cytochrome P450 est une source majeure de variabilité dans la pharmacocinétique. Qui convertit les métabolites en corps solubles dans l'eau qui sont ensuite excrétés par le corps. Physiologiquement, lors de toutes ces biotransformations, des électrons libres s'échappent pour former ce que l'on appelle les radicaux libres oxygénés (ROS), ces derniers attaquant divers tissus et molécules (protéines, lipides, ADN...) de manière réparable. Mais l'accumulation de ces ROS entraîne ce que l'on appelle le stress oxydatif, provoque un déséquilibre au niveau des cellules, les détruisant et provoquer des maladies hépatiques, notamment : la stéatose hépatique est définie comme l'accumulation de gouttelettes de graisse au sein des hépatocytes. La cirrhose du foie décrit une condition le tissu cicatriciel remplace progressivement les cellules hépatiques saines. La cholestase : est définie comme l'accumulation excessive d'acides biliaires (AB) toxiques dans les hépatocytes et le sérum. Une autre maladie qui affecte le foie, qui est un cas tardif de maladie du foie qui survient à la suite du développement d'une cirrhose c'est La fibrose hépatique qui implique une interaction entre les Cellules parenchymateuses (hépatocytes), les cellules étoilées hépatiques, les cellules endothéliales sinusoidales et les cellules immunitaires résidentes. La nécrose hépatocytaire est caractérisée par l'association d'une cytolysse majeure et d'une cholestase. Et Le cancer du foie comprend principalement le carcinome hépatocellulaire.

Parmi les xénobiotiques qui provoquent l'hépatotoxicité ; par exemple, nous avons étudié certains médicaments comme l'une des causes les plus importantes de toxicité et leur large diffusion et en raison de leur utilisation extensive, que ce soit à des fins thérapeutiques ou aléatoires, comme le paracétamol, le méthotrexate, l'acide valproïque et l'isoniazide, en

## **Résumé**

---

plus d'autres facteurs : alcool d'éthanol, le produit chimique comme CCL4, et la plante de thé vert.

Ce travail vise à étudier l'effet protecteur de certaines plantes médicinales avec leurs différents extraits, contre l'hépatotoxicité induite par les médicaments, les produits chimiques, les plantes et l'alcool... Ces plantes comme la *curcuma longa*, *Rosmarinus officinalis*, *Allium sativum* et *Solanum paniculatum* se caractérisent par leurs propriétés antioxydantes à cause de leurs richesses en polyphénols, en particulier les flavonoïdes.

### **Mots clés :**

Hépatotoxicité, xénobiotiques, stress oxydatif, plantes médicinales, effet protecteur, antioxydant.

**Abstract :**

The liver is the largest and most important organ in the human body. It weighs about 1500 g. It consists of four lobes of different sizes. It is distinguished by its cellular diversity. It consists of five types of cells: mainly hepatocytes, which represent 60% of the total cells, endothelial cells, Kupffer cells (macrophages), cells of the biliary epithelium (cholera cells) and stellate cells (or Ito) ... The liver has many important vital functions of which the most important are controlling most metabolic reactions, protein synthesis, metabolism of glucids, amino acids and fats, in addition to the most important function of detoxifying toxins from internal or external xenobiotics.

The biotransformation of toxic biological substances is the most important function of the liver, since it contains cytochrome P450 is a major source of variability in pharmacokinetics. This converts metabolites into water soluble bodies which are then excreted from the body. Physiologically, during all these biotransformations, free electrons escape to form what are called oxygenated free radicals (ROS), the latter attacking various tissues and molecules (proteins, lipids, DNA...) in a reparable way. But the accumulation of these ROS causes what is called oxidative stress, causing imbalance at the cells level, destroying them and causing liver diseases, in particular: hepatic steatosis is defined as the accumulation of droplets of fat within the hepatocytes. Liver cirrhosis describes a condition where scar tissue gradually replaces healthy liver cells. Cholestasis: is defined as the excessive accumulation of bile acids (BA) toxic in hepatocytes and serum. Another disease that affects the liver, which is a late case of liver disease that occurs as a result of the development of cirrhosis is Hepatic fibrosis which involves an interaction between Parenchymal cells (hepatocytes), hepatic stellate cells, hepatic cells sinusoidal endothelial cells and resident immune cells. Hepatocyte necrosis is characterized by the association of major cytolysis and of cholestasis. And Liver cancer mainly includes hepatocellular carcinoma.

Among the xenobiotics that cause hepatotoxicity; for example, we have studied certain drugs as one of the most important causes of toxicity and their wide distribution and because of their extensive use, whether for therapeutic or random purposes, such as paracetamol, methotrexate, valproic acid and isoniazid, in addition to other factors: ethanol alcohol, chemical like CCL<sub>4</sub>, and the green tea plant.

## **Résumé**

---

This work aims to study the protective effect of certain medicinal plants with their different extracts, against hepatotoxicity induced by drugs, chemicals, plants and alcohol.... These plants such as *curcuma longa*, *Rosmarinus officinalis*, *Allium sativum* and *Solanum paniculatum* are characterized by their antioxidant properties due to their richness in polyphenols, in particular flavonoids.

### **Key Words :**

Hepatotoxicity, xenobiotics, oxidative stress, medicinal plants, protective effect, antioxidant.

إن الكبد أكبر وأهم عضو في جسم الإنسان، يزن حوالي 1500 غرام، و يتكون من أربعة فصوص مختلفة الأحجام. حيث يتميز بتنوعه الخلوي، ويتكون من خمسة أنواع من الخلايا: خلايا الكبد بشكل رئيسي، والتي تمثل 60% من إجمالي الخلايا، الخلايا البطانية، خلايا كويفر (الضامة)، الخلايا الصفراوية والخلايا النجمية (أو خلايا إيتو) ... للكبد العديد من الوظائف الحيوية المهمة من أهمها التحكم في معظم النفاعلات الأيضية، تخليق البروتين، استقلاب السكريات، الأحماض الأمينية والدهون، بالإضافة إلى وظيفة التخلص من سموم المواد الغريبة الداخلية أو الخارجية.

يعتبر التحول الحيوي للمواد البيولوجية السامة من أهم العمليات التي يقوم بها الكبد، حيث أنه يحتوي على السيتوكروم P450 وهو مصدر رئيسي للتنوع في الحركية الدوائية. الذي يحول المستقلبات إلى أجسام قابلة للذوبان في الماء والتي تفرز بعد ذلك من الجسم. من الناحية الفسيولوجية، خلال كل هذه التحولات الحيوية، يحدث تسرب للإلكترونات الحرة لتشكل ما يسمى الجذور الحرة الأكسجينية (ROS)، هذه الأخيرة تهاجم الأنسجة والجزيئات المختلفة (البروتينات، والدهون، والحمض النووي ...) بشكل قابل للإصلاح ينتج عن تراكم هذه الجذور الحرة ما يعرف بالإجهاد التأكسدي متسببا في إختلالات على مستوى الخلايا، مما يؤدي إلى تحليلها وفقدان وظيفتها فظهر امراض كبدية، نذكر منها : التتسكس الدهني الكبدى الناجم عن تراكم قطرات من الدهون داخل خلايا الكبد. وتليف الكبد الذي يصف حالة استبدال الأنسجة المتندبة تدريجيا لخلايا الكبد السليمة. الركود الصفراوي الذي يعرّف بأنه التراكم المفرط للأحماض الصفراوية السامة في خلايا الكبد والمصل. وهناك أيضا مرض آخر يصيب الكبد، وهو حالة متأخرة يحدث نتيجة لتطور التليف الكبدى الذي ينطوي على تفاعل بين الخلايا الكبدية، الخلايا النجمية، الخلايا البطانية الجيبية والخلايا المناعية. نخر الخلايا الكبدية يتميز بارتباط التحلل الخلوي الرئيسي والركود الصفراوي. كذلك يشمل سرطان الكبد بشكل رئيسي سرطان الخلايا الكبدية.

من بين المواد التي تسبب السمية الكبدية؛ على سبيل المثال، قمنا بدراسة بعض الأدوية كواحد من أهم أسباب التسمم وانتشارها الواسع وبسبب استخدامها المكثف سواء لأغراض علاجية أو عشوائية، مثل الباراسيتامول و الميثوتريكسات وحمض الفالبرويك والأيزونيازيد، بالإضافة إلى أدوية أخرى. وكذلك عوامل أخرى ككحول الإيثانول، ومواد كيميائية مثل CCL4، ونبات الشاي الأخضر .

يهدف هذا العمل إلى دراسة التأثير الوقائي لبعض النباتات الطبية مع مستخلصات مختلفة ضد السمية الكبدية التي تسببها الأدوية والمواد الكيميائية، النباتات والكحول.... تتميز هذه النباتات مثل *Rosmarinus curcuma longa* و *Allium sativum*، *Solanum paniculatum* بخصائصها المضادة للأكسدة بسبب ثرائها بمادة البوليفينول، ولا سيما الفلافونويد.

#### ال د ل ا ت ال ف ا ح ا دة :

السمية الكبدية، المواد الغريبة، الإجهاد التأكسدي، نباتات طبية، تأثير وقائي، مضاد للأكسدة.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : KHELIL Khouloud

BOUSSENDEL Meryem

KENDOULI Saida

## Etude bibliographique d'activité hépatoprotective de quelques plantes largement utilisées

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Toxicologie et Santé

### Résumé :

Le foie est l'organe le plus grand et le plus important du corps humain. Il pèse environ 1500 g. Il se compose de quatre lobes de tailles différentes. Il se distingue par sa diversité cellulaire. Il se compose de cinq types de cellules : principalement les hépatocytes, qui représentent 60% du total des cellules, cellules endothéliales, cellules de Kupffer (macrophages), cellules de l'épithélium biliaire (cellules cholériques) et cellules étoilées (ou Ito) ... Le foie a de nombreuses fonctions vitales importantes dont les plus importantes sont contrôler la plupart des réactions métaboliques, la synthèse des protéines, le métabolisme des sucres, des acides aminés et des graisses, en plus de la fonction la plus importante de se détoxifier des toxines provenant de xénobiotiques internes ou externes.

La biotransformation des substances biologiques toxiques est la fonction la plus importante du foie, car il contient de cytochrome P450 est une source majeure de variabilité dans la pharmacocinétique. Qui convertit les métabolites en corps solubles dans l'eau qui sont ensuite excrétés par le corps. Physiologiquement, lors de toutes ces biotransformations, des électrons libres s'échappent pour former ce que l'on appelle les radicaux libres oxygénés (ROS), ces derniers attaquant divers tissus et molécules (protéines, lipides, ADN...) de manière réparable. Mais l'accumulation de ces ROS entraîne ce que l'on appelle le stress oxydatif, provoque un déséquilibre au niveau des cellules, les détruisant et provoquer des maladies hépatiques, notamment : la stéatose hépatique est définie comme l'accumulation de gouttelettes de graisse au sein des hépatocytes. La cirrhose du foie décrit une condition le tissu cicatriciel remplace progressivement les cellules hépatiques saines. La cholestase : est définie comme l'accumulation excessive d'acides biliaires (AB) toxiques dans les hépatocytes et le sérum. Une autre maladie qui affecte le foie, qui est un cas tardif de maladie du foie qui survient à la suite du développement d'une cirrhose c'est La fibrose hépatique qui implique une interaction entre les Cellules parenchymateuses (hépatocytes), les cellules étoilées hépatiques, les cellules endothéliales sinusoidales et les cellules immunitaires résidentes. La nécrose hépatocytaire est caractérisée par l'association d'une cytolyse majeure et d'une cholestase. Et Le cancer du foie comprend principalement le carcinome hépatocellulaire.

Parmi les xénobiotiques qui provoquent l'hépatotoxicité ; par exemple, nous avons étudié certains médicaments comme l'une des causes les plus importantes de toxicité et leur large diffusion et en raison de leur utilisation extensive, que ce soit à des fins thérapeutiques ou aléatoires, comme le paracétamol, le méthotrexate, l'acide valproïque et l'isoniazide, en plus d'autres facteurs : alcool d'éthanol, le produit chimique comme CCL4, et la plante de thé vert.

Ce travail vise à étudier l'effet protecteur de certaines plantes médicinales avec leurs différents extraits, contre l'hépatotoxicité induite par les médicaments, les produits chimiques, les plantes et l'alcool.... Ces plantes comme la *curcuma longa*, *Rosmarinus officinalis*, *Allium sativum* et *Solanum paniculatum* se caractérisent par leurs propriétés antioxydantes à cause de leurs richesses en polyphénols, en particulier les flavonoïdes.

**Mots-clés :** hépatotoxicité, xénobiotiques, stress oxydatif, plantes médicinales, effet protecteur, antioxydant.

**Laboratoires de recherche :**

Laboratoire de ..... (Université Frères Mentouri, Constantine 1).

<b>Encadreur :</b>	IHOUAL S	(MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).
<b>Examineur 1 :</b>	AMRANI A	(Prof - Université Frères Mentouri, Constantine 1).
<b>Examineur 2 :</b>	ZOUAGHI Y	(MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).





# RÉFÉRENCES

- **Ait Abderrahim L; Taibi K; Boussaid M; Al-Shara B; Ait Abderrahim N et Ait Abderrahim S (2021):** Allium sativum mitigates oxidative damages induced by Microcystin-LR in heart and liver tissues of mice. *Toxicon*, p (30–37)
- **Ait-Oufellaa H ; Maury E ; Guidet B et Offenstadt G (2008) :** L'endothélium : un nouvel organe. *Elsevier Masson SAS*, p (126-136)
- **Al Amin A et Menezes R G (2022) :** Carbon Tetrachloride toxicity. *StatPearls Publishing*, p (1-6)
- **Albasha M O; Elsayed Azab A et Abuelkasem Elnaif M (2022):** Hepatoprotective effects of fenugreek seeds and curcumin against hepatotoxicity induced by nicotine in male albinos rats. *Scientific Research Journal of Medical Sciences*, p (1-12)
- **Al-Harbi M et Reham Z (2015):** Amelioration of paracetamol hepatotoxicity and oxidative stress on mice liver with silymarin and Nigella sativa extract supplements. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, p (521-531)
- **Almatroodi S A; Anwar S; Almatroudi A; Khan A A; Alrumaihi F; Alshahli M A et al (2020):** Hepatoprotective effects of Garlic extract against Carbon Tetrachloride (CCl<sub>4</sub>)-induced liver injury via modulation of antioxidant, anti-Inflammatory activities and hepatocyte architecture. *Applied Science*, p (1-22)
- **Anty R et Gual P (2019):** Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Presse Medicale*, p (1468-1483)
- **Arvy M et Gallouin F (2007) :** Légumes d'hier et d'aujourd'hui. *Ed : Belin, Paris*, p (481)
- **Asija R (2014):** hepatoprotective models and screening methods. *Medicine journal of drug discovery and therapeutics*, <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:99220822>
- **Avramov Y (2016) :** Curcuma Longa : origine, transformation et utilisation dans nos produits. *Blog A la une*, <http://www.kotorpharma.com/blog/curcuma-longa/>
- **Azogagh B (2021) :** Hépatotoxicité des plantes médicinales. UNIVERSITE MOHAMMED V-RABAT. N°: 133, p (136)
- **Banerjee A (2020):** Liver toxicity of chemical warfare agents. *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*, p (659-670)
- **Begrliche K; Massart J; Robine M A; Borgne-Sanchez A et Fromenty B (2010):** Drug- induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *Journal of hepatology*, p (780)
- **Benoît Bock et al (2021):** Allium sativum L. *Tela botanica*, <https://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-3195-description>
- **Berrouague S; Rouag M; Khaldi T; Boumendjel A; Boumendjel M; Taibi F et al (2019):** Efficacy of Allium sativum oil to alleviate tebuconazol-induced oxidative stress in the liver of adult rats. *Cellular and Molecular Biology*, p (23-31)

- **Bessagnet F et Desmoulière A (2021)** : Le foie. Université de Limoges, France, p (57-61)
- **Bethesda M D (2020)**: Green Tea. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643260/>
- **Bischoff K; Mukai M et Ramaiah S K (2018)**: Liver Toxicity. *Veterinary Toxicology*, p (239-255).
- **Buabeid M A; Arafaa E S A; Rani T; Ahmad F U D; Ahmed H; Hassan W et al (2021)**: Effects of Solanum lycopersicum L. (tomato) against isoniazid and rifampicin induced hepatotoxicity in wistar albino rats. *Brazilian Journal of Biology*, p (1-8)
- **Burton GJ et Jauniaux E (2011)** : Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, p (287-99)
- **Burton GJ et Jauniaux E (2011)** : Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*,p (287-99)
- **Cardenace J (2017)** : Thé vert. La rédaction de Doctissimo, [https://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/thevert.htm?fbclid=IwAR39LNsz4xKbe\\_XeZWDqoWjtsJTZZIxJtWsqWIQnxCcXV8a8jgA-PrdPd3E](https://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/thevert.htm?fbclid=IwAR39LNsz4xKbe_XeZWDqoWjtsJTZZIxJtWsqWIQnxCcXV8a8jgA-PrdPd3E)
- **Cardenas J, (2000)**: Curcuma, Doctissimo <https://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/curcuma.htm>
- **Castaing D et Veilhan L A (2006)** : Anatomie du foie et des voies biliaires. Centre hépato-biliaire (CHB), hôpital Paul-Brousse, France, p (40-760)
- **Chaux C et Foury C L (1994)** : Production légumières. Tome 3 : Légumineuses potagères, légumes fruits. *Ed : Lavoisier, Paris*, p (477)
- **Ciaccio O et Castaing D (2015)** : Le foie et les voies biliaires : Anatomie. Centre hépato-biliaire Paul Brousse, <https://www.centre-hepato-biliaire.org/content/le-syndrome-dalagille>
- **Clémentine M (2022)** : Le Romarin, symbole d'amour et de prospérité. Romarin, <https://blog.soin-et-nature.com/fr/le-romarin-symbole-amour-et-de-prosperte/>
- **Cronstein B N et Aune T M (2020)**: Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. The New York University School of Medicine, p (145)
- **Croom E (2012)**: Metabolism of Xenobiotics of Human Environments. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, p (31-88)
- **Croom E (2012)**: Metabolism of Xenobiotics of Human Environments. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, P (31-88).
- **Daniel C (2022)**: The Many Vital Functions of the Liver. *HEPATITIS*, p (1)
- **Decoster C (2018)** : paracétamol : Quelle Est Rellement La dose Toxique ? *Journées AFEF*, p (6)

- **Dehne N; Jung M; Mertens C; Mora J et Weigert A (2016):** Macrophage heterogeneity during inflammation. *Compendium of Inflammatory Diseases*, p (865-954)
- **Deltor O (2019) :** Médicaments et hépatotoxicité, conseils et suivi à l'officine. Université de Limoges, p (19-21)
- **Dhar D; Baglieri J; Kisseleva T et Brenner D A (2020):** Mechanisms of liver fibrosis and its role in liver cancer. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, p (96–108)
- **Dhar D; Baglieri J; Kisseleva T et Brenner D A (2020):** Mechanisms of liver fibrosis and its role in liver cancer. *Experimental biology and medicine*, p (96–108)
- **Dorrigiv M; Zareiyan A et Hosseinzadeh H (2020):** Garlic (*Allium sativum*) as an antidote or a protective agent against natural or chemical toxicities: A comprehensive update review. *Phytotherapy Research*, p (1-28)
- **El-Demerdash F M; El-Sayed R A et Abdel-Daim M M (2021):** Hepatoprotective potential of *Rosmarinus officinalis* essential oil against hexavalent chromium-induced hematotoxicity, biochemical, histological, and immunohistochemical changes in male rats. *Environmental Science and Pollution Research*, p (17445-17456)
- **El-Hadarya A E; Elsanhoty R M et Mohamed Fawzy Ramadan (2019):** In vivo protective effect of *Rosmarinus officinalis* oil against carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>)-induced hepatotoxicity in rats. *Pharma Nutrition*, p (1-7)
- **Eliassen A; Otnes S; Matz M; Aunsholt L et Mathiasen R (2022):** Safety of rapid intravenous paracetamol infusion in paediatric patients. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, p (1077)
- **Emile J F ; Leteurte E ; Guyétant S (2010) :** pathologie générale. *Masson E France*, p (18-23 ,41)
- **Fahrig L; Brasch H; et Iven H (1989):** Pharmacokinetics of methotrexate (MTX) and 7-hydroxymethotrexate (7-OH-MTX) in rats and evidence for the metabolism of MTX to 7-OH-MTX. Medical University of Lfibeck, Ratzeburger Allee 160, D-2400 Lfibeck, Federal Republic of Germany. *Cancer Chemother Pharmacol*, p (156-160)
- **Favier R (2006) :** Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin. *HAL open science*, p (1)
- **Féléto M; Busse R; Edwards G; Fleming I; Weston A H et Vanhoutte P M (2003):** Dialogue entre cellules endothéliales et cellules musculaires lisses. *Médecine Sciences (Paris)*, p (1242-1250)
- **Felman A (2017) :** Tout ce que vous devez savoir sur la cirrhose. *MÉDICALE NEWS TODAY*, p (1)

- **Fromenty B (1997)** : Altération de la fonction mitochondriale dans les effets de la stéatose microvésiculaire des médicaments, de l'éthanol, des hormones et des cytokines. *Journal d'hépatologie*, p (43-53)
- **Fromenty B (2013)**: Drug-induced liver injury in obesity. *Journal of Hepatology*, p (824-826)
- **Fromenty B. (2010)** : mécanisme de l'hépatotoxicité médicamenteuse. *Hépatologie*, p (12)
- **Gazolla M C; Mauriz Marques L M; Silva M G; Mendes R L; Vessecchi R; Lopes N P et al (2019)**: Characterization of 3-aminospirostane alkaloids from roots of *Solanum paniculatum* L. With hepatoprotective activity. *Rapid Commun Mass Spectrom-wiley*, p (1-9)
- **Gorzowski M (2022)** : Quel est le rôle du foie dans notre organisme ? *Pharma GDD*, <https://www.pharma-gdd.com/fr/quel-est-le-role-du-foie-dans-notre-organisme>
- **Graham G G; Davies M J; Day R O; Mohamudally A et Scott K F (2013)**: The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*, p (201-232)
- **Guéguen Y; Mouzat K; Ferrari L; Tissandie E; Lobaccaro J M A; Batt A M et al (2006)**: Les cytochromes P450: métabolisme des xénobiotique, régulation et role en clinique. *Annales de Biologie clinique*, p (539)
- **Hanfer M; Mezdoor H; Ameddah S et Menad A (2016)**: Valproic acid and its relationship with onset of hepatotoxicity in patients. *Batna Journal of Medical Sciences*, p (39-44)
- **Hoefler C (2018)** : Contribution à l'étude pharmacologique des extraits de *Rosmarinus officinalis* L et notamment des jeunes pousses : activités cholérétiques, antihépatotoxiques, anti-inflammatoires et diurétiques. Médecine humaine et pathologie. Université Paul Verlaine - Metz. *HAL open science*, p (1-148)
- **Jayaprakasha G K; Jagan L; Jagan Mohan Rao L et Sakariah K S (2005)**: Chemistry and biological activities of *Curcuma longa*. *Journal of Food Science and Technology -Mysore-*, p (1-6)
- **Jelic M D; Mandic A D; Maricic S M et Srdjenovic B U (2021)**: Oxidative stress and its role in cancer. *Journal of cancer research and therapeutics*, p (22-28)
- **Joseph P (2017)**: Transcriptomics in toxicology. *Food and Chemical Toxicology*, p (650-662)
- **Kalra A; Yetiskul E; Wehrle CJ et Tuma F (2021)**: Physiology, Liver. *Stat Pearls Publishing LLC*, p (1)
- **Kamiya S ; Russo M A ; Lu P et Lazar V (2018)** : Le rôle des cytochromes P450 dans l'infection. *Frontiers en immunologie*, p (89)

- **Kingston H (2019):** What Is The Function Of The Liver? Medical reviewed, p (1)
- **Kompelly A; Kompelly S; Vasudha B et Narender B (2019):** Rosmarinus officinalis L an update review of its phytochemistry and biological activity. *Journal of drug delivery and therapeutics*, p (323-330)
- **Kumar M; Tomar M; Bhuyan D J; Punia S; Grasso S; Mekhemar M et al (2021) :** Tomato (*Solanum lycopersicum L.*). *bioactives and biomedical activities. Biomedicine & Pharmacotherapy*, p (2-18)
- **Lamas-Paz A; Hao F; Nelson L J; Vázquez M T; Canals S; Gómez del Moral M et al (2018):** Alcoholic liver disease: Utility of animal models. *World Journal Gastroenterology*, p (45)
- **Larrey D (2009) :** Foie, médicaments et agents chimiques hépatotoxicité des médicaments et des produits chimiques. *Gastroentérologie clinique ET biologique*, p (1136-1146)
- **Larrey D (2019) :** Hépatotoxicité des médicaments, des plantes médicinales et compléments alimentaires. *Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie*, p (740-777)
- **Le Daré B ; Ferron P-J et Gicquel T (2021) :** Il était une fois l'hépatotoxicité. *Médecine Sciences*, p (235-241)
- **Lee G H; Lee H Y; Choi M K; Chung H W; Kim S W et Chae H J (2017):** Protective effect of Curcuma longa L. extract on CCl4-induced acute hepatic stress, *BMC Research Notes*, p (1-9)
- **Lemoine E (1999) :** Guide des légumes du monde. Ed : Delachaux et nistlé, Paris, p (200)
- **Li S; Tan H; Wang N; Zhang Z; Lao L; Wong C et al (2015):** The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, p (26087-26124)
- **López Panqueva R P (2014):** Pathological aspects of fatty liver disease. *Continued education in hepatopathology*, p (74)
- **Madrigal-Santillán E; Madrigal-Bujaidar E; Álvarez-González I; Sumaya-Martínez M T; Gutiérrez-Salinas J; Bautista M et al (2014):** Review of natural products with hepatoprotective effects. *World Journal Gastroenterology*, p (14787-14804)
- **Marion L (2017):** Le Romarin, *Rosmarinus officinalis L.*, une Lamiacée médicinale de la garrigue provençale. Université d'Aix-Marseille, p (50)
- **Marstal D (2018) :** Le Théier en 10 points : plantation, conservation, vertus. *Maison & travaux*, <https://monjardinmamaison.maison-travaux.fr/wp-content/uploads/sites/8/2018/12/istock-186859522-615x410.jpg>

- **Masri W; Hdhili A et Amamou M (2016):** Défaillances hépatiques au cours des intoxications [ Hepatic Failure during intoxication]. *International Journal of Innovation and Applied Studies*, p (615-626)
- **Mckinley M P ; O'Loughlin V D et Bidle T S (2014) :** Anatomie et physiologie, une approche intégrée .*Editions Maloine. France*, p (1240)
- **Mégarbane B et al (2010) :** Hépatites toxiques : mécanismes lésionnels et principes de prise en charge. *Réanimation hépatosplanchnique*, p (41-59)
- **Mégarbane B et al (2010) :** Hépatites toxiques : mécanismes lésionnels et principes de prise en charge. *Réanimation hépatosplanchnique*, p (1)
- **Mohammed R Ragab; Omnia M Abdelhamid; Alshaimaa M Said et Rania A A Farrag (2021):** Protective effect of rosemary on liver cirrhosis induced experimentally in rats. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, p (413-423)
- **Moman R ; Gupta N et Varacallo M (2022) :** Physiology Albumin. *Stat Pearls Publishing LLC*, p (1)
- **Mony C ; Duclos-Vallée J C (2014) :** Les fonctions du foie. Centre Hépato-Biliaire-Hopital Universitaire Paul Brousse.
- **Nadi R (2013-2014) :** Essai comparatif d'une culture de tomate (*Solanum lycopersicum*) en pépinière sur les substrats : tourbe/sphaigne (*Sphagnum cristatum*). UNIVERSITE SAAD DAHLEB DE BLIDA, p (4)
- **Nakatani K; Kaneda K; Seki S et Nakajima Y (2004):** Pit cells as liver-associated natural killer cells : morphology and function. *Medical Electron Microscopy*, p (29-36)
- **Newman T (2018):** Whate does the liver do? *MEDICAL NEWS TODAY*, Phang-Lyn S; Llerena V (2021): Biochemistry, Biotransformation. *StatPearls Publishing LLC*, p (1)
- **Nguyên T Â (2007) :** Relations Structure-Fonction Dans La Superfamille Des Cytochromes P450, Études Bioinformatiques. Université Paris Diderot, p (15)
- **Nguyen-Khac E ; Dejour V ; Sarba R ; Yzet T ; Châtelain D ; Marcq I et al (2018) :** Hépatite alcoolique aiguë sévère. *La Presse Médicale*, p (655-666)
- **Nguyen-Lefebvre A T et Horuzsko A (2015):** Kupffer Cell Metabolism and Function. *J enzymol Metab*, p (1-26)
- **Nilsson J L A; Blomgren A; Nilsson U J; Högestätt E D et Grundemar L (2018):** N,N'-Bis(2-mercaptoethyl)isophthalamide Binds Electrophilic Paracetamol Metabolites and Prevents Paracetamol-Induced Liver Toxicity. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, p (589-593).
- **Nilsson J L A; Blomgren A; Nilsson U J; Högestätt E D et Grundemar L (2018) :** N,N'-Bis(2-mercaptoethyl)isophthalamide Binds Electrophilic Paracetamol

- Metabolites and Prevents Paracetamol-Induced Liver Toxicity. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, p (589-593)
- **Pandit A; Sachdeva T et Bafna P (2012):** Drug-Induced Hepatotoxicity: A Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, p (233-243).
  - **Patterson A D ; Gonzalez F J et Idle J R (2010) :** Métabolisme xénobiotique - une vue à travers le métabolomètre. *Chemical Research in Toxicology*, p (851-860)
  - **Peralta I E; Knapp S et Spooner D M (2006):** Report of the tomato genetics cooperative. *Ed: TGC REPORT*, p (10)
  - **Pernel J (2013) :** Les hépatites médicamenteuses : étiologie, mécanisme et étude pharmacoépidémiologique à partir du site Hépatox®. *Sciences pharmaceutiques*, p (16-36)
  - **Picard N (2002) :** Métabolisme des xénobiotiques, modèles in vitro et outils analytiques : application à l'étude du métabolisme de l'acide mycophénolique. Université de LIMOGES, p (9)
  - **Potéa N et Paradis V (2013) :** Pathologie hépatique Cirrhose et carcinome hépatocellulaire : indications et rôles de la biopsie hépatique. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES*, p (39-48)
  - **REJEB I (2009) :** Etude de l'effet de l'irradiation sur les polyphénols du curcumin. Université du 7 novembre à Carthage, p (1)
  - **Rosenbaum J; Mavier P et Dhumeaux D (1991) :** Interactions cellulaires dans le foie. *Médecine sciences*, p (7-110)
  - **Sabolonnière B (2010) :** Chimie, biochimie & biologie moléculaire. *Omniscience*. France, p (313-315)
  - **Saidi M ; Aouacheri O et Saka S (2019) :** L'effet protecteur de curcuma contre l'hépatotoxicité du chrome chez les rats. *Phytothérapie*, p (1-8)
  - **Sanz-Garcia C; Fernandez-Iglesias A; Gracia-Sancho Arraez-Aybar L A; Nevzorova Y A et Cubero F J (2021):** The Space of Disse: The Liver Hub in Health and Disease. *Livers*, p (3-26)
  - **Sedha S; Kumar S et Shukla S (2015):** Role of Oxidative Stress in Male Reproductive Dysfunctions with Reference to Phthalate Compounds. *Urology Journal*, p (1)
  - **Sedha S; Kumar S; Shukla S (2015) :** Role of Oxidative Stress in Male Reproductive Dysfunctions with Reference to Phthalate Compounds. *Urology Journal*, p (1)
  - **Sedky R A; Taha N M; Mandour A W; Lebda M A et Hashem A E (2019):** Potential protective effect of curcumin on paracetamol model of liver injury in rats. *Alexandria Journal of Veterinary Sciences*, p (77-84)



- **Serairi Beji R; Ben Mansour R; Bettaieb Rebey I; Aidi Wannas W; Jameleddine S; Hammami M et al (2018):** Does Curcuma longa root powder have an effect against CCl<sub>4</sub>- induced hepatotoxicity in rats: a protective and curative approach. *Food Science Biotechnology*, p (181-189)
- **Sousa Borgesa R; Sánchez Ortiza B L; Matias Pereira A C; Keitaa H et Tavares Carvalho J C (2019):** Review Rosmarinus officinalis essential oil: A review of its phytochemistry, anti-inflammatory activity, and mechanisms of action involved. *Journal of Ethnopharmacology*, p (29-45)
- **Speller J (2021):** Metabolic Functions of the Liver. *TeachMe Physiolog searme*. p (1)
- **Sterling G et West MD (1997):** Methotrexate hepatotoxicity, from the division of Rheumatology. University of Colorado Health Sciences Center, p (883-915)
- **Suryawanshi Sanjay S; Darshan K N; Radhakrishna D B; Rakesh M N; Kabbinavar Se t Zaranappa (2018):** Phytochemicals and Potential Biological Activities of Allium sativum Linn. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, p (662-670)
- **Suryawanshi Sanjay S; Darshan KN; Radhakrishna DB; Rakesh MN; Sameed Kabbinavar et Zaranappa (2018):** Phytochemicals and Potential Biological Activities of Allium sativum Linn. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 7(6), p (662-670)
- **Taburet A M et Furlan V (2000) :** le système des cytochromes P450 : définition, rôle et implication de la pharmacocinétique des anti-infectieux. *Pharmacie clinique*, p (12-17)
- **Taha Yaseen A; Khalid Saeed M; Al-Abachi R Y Q; Al-Hamadany A Y M et Al-Bajari S A (2021):** Protective effect of Rosmarinus Officinalis L. Against hepatic injury stimulated by ferric chloride in male rats. *Naturel Volatiles and Essential Oils*, p (1218-1270)
- **Usmani S; Qureshi H J et Zaheer A (2019):** Hepatoprotective and antioxidative effects of allium sativum var lehsun gulabi on acetaminophen induced acute hepatitis in male albino rats. *Pakistan Journal Physiology*, p (6-32)
- **Vacheret N (1999):** histologie fonctionnelle des organes. Université Claude Bernard - Lyon 1 France, [http://lecannabiculteur.free.fr/SITES/UNIV%20LYON/cris-wnts.univlyon1.fr/Polycopies/HistologieFonctionnelleOrganes/FrameAccueil.html?fbclid=IwAR0s\\_FDj0Eko0Rj68sUg-1kqaLCcssKMPurQWwmtmaDB0XfReF4KNi1Nq4](http://lecannabiculteur.free.fr/SITES/UNIV%20LYON/cris-wnts.univlyon1.fr/Polycopies/HistologieFonctionnelleOrganes/FrameAccueil.html?fbclid=IwAR0s_FDj0Eko0Rj68sUg-1kqaLCcssKMPurQWwmtmaDB0XfReF4KNi1Nq4)
- **Wai Yew W; Chiu Chang K et Chan D P (2018):** Oxidative Stress and First-Line Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, p (1-10)

- **Wei X; Ma X; Dong Z; Wang G; Lan X; Liao Z et al (2020):** Dehydrodiconiferyl alcohol, a lignan from *Herpetospermum pedunculatum*, alleviates cholestasis by activating pathways associated with the farnesoid X receptor. *Phytomedicine*, p (1-14)
- **Weremfo A; Asamoah K A et Abassah-Oppong S (2011):** Preliminary Study on Hepatoprotective Activity of Tomato (*Solanum lycopersicum* L.) Pulp against Hepatic Damage in Rats. *Advances in Biological Research*, p (248-250)
- **Whitney J (2020) :** Présentation des maladies vasculaire du foie. University of colorado school of medicine, <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-foie-et-de-la-v%C3%A9sicule-biliaire/maladies-vasculaires-du-foie/pr%C3%A9sentation-des-maladies-vasculaires-du-foie?fbclid=IwAR3zfhR08Lhdcp6xf2f9zb9DdGTQcgpwjGNOtUUoT1xkvLg2s7vBzum2ZI>
- **Wilson S A (2022) :** insuffisance hépatocellulaire. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=insuffisance%20h%C3%A9patocellulaire%20de%20l%27enfant>
- **Ying W (2022) :** Standard pour le diagnostic et le traitement du cancer primitif du foie. *Journal of Clinical Hepatobiliary Disease*, p (288-303)
- **Yu D (2019):** ATSDR Case Studies in Environmental Medicine: Carbon Tetrachloride Toxicity. *AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY*, p (1)
- **Yu D (2019):** Carbon Tetrachloride Toxicity. *AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY*, p (1-79)
- **Zaidi S K; Ansari S A; Tabrez S; Ashraf G Md; Shakil S; Jafri M A et al (2019):** Hepato-protective effect of *Allium sativum* against immobilization stress in rats. *Pharm. Sci*, p (521-528)
- **Zanger M (2013):** Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*, p (103-141)
- **Zanger M (2013):** Cytochrome P450 enzymes in drugmetabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*, p (103-141)
- **Zhou Z; Xu M J et Gao B (2016):** Hepatocytes: a key cell type for innate immunity. *Cellular and molecular immunology*, p (301-315)
- **Zur J; Wojcieszynska D; Hupert-Kocurek K; Marchlewicz A et Guzik U (2018):** Paracetamol – toxicity and microbial utilization. *Pseudomonas moorei* KB4 as a case study for exploring degradation pathway. *Chemosphere*, p (19).