



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

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

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

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : *toxicologie et santé***

**Département : biologie animales.**

Intitulé :

---

# La relation entre l'hépatotoxicité et le stress oxydant

---

**Présenté et soutenu par : Le : 15 /06/2015**

**REDOUANE SALAH YOUNES**

**FLIH RABIAA**

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury : M<sup>r</sup> LALAOUI korichi** (professeur a l'université Constantine 1 )

**Rapporteur : M<sup>r</sup> BOULKANDOUL ramzi** (MAA- UFM Constantine 1)

**Examineur : M<sup>me</sup> BOUBEKRI nassima** (MCB- UFM Constantine 1)

**Examineur : M<sup>elle</sup> IHOUAL safia** (MAA- UFM Constantine 1)

*Année universitaire*  
*2014 – 2015*

# *Remerciements*

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et  
miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience  
d'accomplir ce Modeste travail.*

*En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur M<sup>r</sup> :  
(ramzi Boulkendoul), son précieux conseil et son aide durant  
toute la période du travail.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury  
( Mr.korichi lalaouiet M. Boubekri Nassima M<sup>elle</sup> .Ihoual  
safia) pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en  
acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs  
propositions. Enfin, nous tenons également à remercier toutes  
les personnes qui ont participé de près ou de loin à la  
réalisation de ce travail.*

# *Dédicace*

*J'ai l'honneur de dédie ce modeste travail à mes  
chers parents **NOUR EL DIN** et **HOURIA** qui m'avez dirigé et  
suivi pondent toute mes années d'étude et surtout ma mère pour  
leurs sacrifices de tous les instants, sa patience sans limite et  
l'éducation qu'elle ma donnée,  
je lui dit merci mille fois.*

*Je ne pourrai jamais oublier d'exprimer ma profonde  
gratitude à:  
ma grande famille*

*Egalement je dédie ce travail à mes  
Amies sans exception et mes collègues de promotion  
Et a tous que ceux j'aime.*

**RABIAA**

# Dédicace

*J'ai l'honneur de dédie ce modeste travail à mes chers parents Amida et aicha qui m'avez dirigé et suivi pendant toute mes années d'étude et surtout ma mère pour leurs sacrifices de tous les instants, sa patience sans limite et l'éducation qu'elle ma donnée, je lui dit merci mille fois.*

*Je ne pourrai jamais oublier d'exprimer ma profonde gratitude à:*

*Mon cher a mes frère : nacer , amine .*

*Ma soeur: sabah .*

*Ma soeur: soria .*

*Egalement je dédie ce travail à mes amis: bilel , chouaib, nabil et à tous mes collègues.*

**YOUNES REDOUANE SALAH**

# Sommaire

## Chapitre I

Introduction.....	1
1-le foie.....	4
1-1-Anatomie et physiologie du foie .....	4
2- Hépatotoxicité .....	7
2-1 -Mécanismes de l'hépatotoxicité.....	7
2-2- Métabolisme des xénobiotiques.....	10
2-3-Hépatotoxicité des substances récréatives .....	14
2-4-Hépatotoxicité des produits chimiques .....	15
2-5- Hépatotoxicité des Métaux .....	17
2-6 -Hépatotoxicité des Produits industriels.....	18
2-7-Métabolisme hépatique des médicaments .....	19
2-8-Les différentes formes d'hépatopathies médicamenteuses.....	27
2-9- Hépatotoxicité de Médicament étudié :THiabendazole (Mintezol <sup>MD</sup> ).....	29
2-9-1- THiabendazole (généralité).....	29

## Chapitre II

### 1- Le stress oxydant

1-1- Définition .....	33
1 -2-Les radicaux libres dans la biologie.....	33
1-3- Les principales espèces réactives de l'oxygène.....	34
1-4- L'Origine des radicaux libres .....	38
1-4-1- La production endogène .....	38
1-4-2- La production exogène.....	41
1-5- les conséquences du stress oxydant .....	41
1-5-1-Les dommages oxydatifs à l'ADN .....	42
1-5-2- Les dommages oxydatifs aux lipides.....	42
1-5-3- Les dommages oxydatifs aux protéines .....	42
1-5-4 -Oxydation des lipoprotéines .....	42
1-5-5-Oxydation des glucides.....	43
1-6-Les systèmes de défenses antioxydants .....	43
1-6-1-Systèmes antioxydants enzymatiques .....	44

1-6-1-1-Les super oxydes dismutases (SOD).....	44
1-6-1-2-Glutathion peroxydase (GPx) et réductase (GR) .....	45
1-6-1-3-Catalase (CAT).....	45
1-6-1-4 -La thiorédoxine .....	46
1-6-1-5- Les Hèmes oxygénases .....	46
1-6-1-6- Autre enzymes antioxydantes .....	47
1-6-2- Systèmes antioxydants non enzymatiques .....	47
1-6-2-1- Glutathion (GSH) .....	48
1-6-2-2- Ubiquinones et cytochrome c .....	48
1-6-2-3- les vitamines .....	48
1-6-2-4-l'acide urique .....	49
1-6-2-5-polyphénols.....	49
1-6-2-6 -La bilirubine .....	50
1-6-2-7 -L'albumine.....	50
1-6-2-8-Flavonoïdes.....	50
1-6-2-9-Les oligo-éléments .....	51
<b>Chapitre III</b>	
1- métabolisme de thiabendazole .....	54
2- formation de GSH congugué de 5-OH TBZ par microsomes hépatique des humains et souris .....	55
3- CONCLUSION.....	58
CONCLUSION GENERALE.....	61
<b>Références</b>	

## Liste des figures :

Figure N° 01 :vue supérieure d'un foie de rat in situ .....	4
Figure N° 02 :représentation de différent lobes hépatiques et vascularisation chez le rat.....	4
Figure N° 03: Segmentation hépatique .....	5
Figure N° 04: Schéma d'un lobule hépatique.....	6
Figure N° 05 : Localisation histologique préférentielle au sein du lobule hépatique, de certaines atteintes hépatiques toxiques.....	7
Figure N° 06 : Les 5 phases de la biotransformation des xénobiotiques par les hépatocytes.....	14
Figure N° 07 : Schéma général du métabolisme des médicaments.....	25
Figure N° 08: Formule structurale du thiabendazole.....	29
Figure N° 09 : Différents espèces réactifs de l'oxygène Et leur formation en cascade.....	35
Figure N° 10: L'Origine des radicaux libres.....	38
Figure N° 11 : Principales sources endogène des radicaux libres.....	38
Figure N° 12: La chaîne respiratoire.....	39
Figure N° 13 : Production des ROS par le phagocyte.....	40
Figure N° 14: Schéma des différentes formes de ROS.....	43
Figure N° 15 : Les types de la Super oxyde dismutase (SOD).....	45
Figure N° 16 : Le système Thiorédoxine (TRX).....	46
Figure N° 17: Régénération de la vitamine E via l'action de la vitamine C lors de la peroxydation Lipidique.....	49
Figure N° 18. Effets biologiques des polyphénols.....	50
Figure N° 19 : Structure du 2-phénylène chromane.....	51
Figure N° 20 : Structure générale des flavonoïdes.....	51
Figure N° 21 : Pyramide des systèmes de défenses antioxydants.....	51
Figure N° 22: Mécanisme d'hépatotoxicité du thiabendazole .....	55
Figure N° 23: Mécanisme d'hépatotoxicité du thiabendazole.....	55
Figure N° 24 : Structures de TBZ et 5 hydroxy thiabendazole ( 5OHTBZ).....	56
Figure N° 25 : Extrait chromatogramme d'ions . GSH conjugué avec 5 OH-TBZ (M3).....	57
Figure N° 26 : Extrait chromatogramme d'ions de (A), un conjugué de 5 GSH-OHTBZ (M3) .(B) un dimère M4.....	58
Figure N°27 : Proposition pour la formation de GSH conjugué avec TBZ ou 5-OHTBZ (M3).....	58
Figure N° 28 : Projet pour la formation de GSH conjugué M3, et le dimère M4.....	60

## Liste des tableaux :

P

Tableau 1 : Critères diagnostiques d'une hépatite aiguë toxique et liste non exhaustive des Principaux médicaments.....	7
Tableau 2 : Liste partielle des iso-enzymes du CYP450 retrouvées chez le rat.....	10
Tableau 3 : Liste partielle d'inducteurs connus de certaines isoformes du CYP450 chez le rat .....	10
Tableau 4 : Liste d'inhibiteurs généraux des isoformes du CYP450 chez le rat.....	11
Tableau 5 : Mécanismes moléculaires pouvant aboutir à une lésion cellulaire hépatique toxique ...	15
Tableau 6 : Facteurs de risque de l'hépatotoxicité médicamenteuses.....	22
Tableau 7: Principales hépatopathies médicamenteuses: Pathogénèse et exemples de Causes.....	24
Tableau 8: Principales espèces réactives dans les systèmes biologiques.....	29
Tableau 9: Principaux antioxydants non enzymatiques et sources alimentaires associées.....	41

## **Abréviations :**

AINS : anti-inflamatoire non stéroïde

ASAT : aspartate aminotransferase

AGE : advanced glycosylation end products (produit terminaux de glycosylation )

CYP 450 : cytochrome P 450

CYP1A2 : cytochrome 1A2

CAT : catalase

EMTX : enzymes du métabolisme et du transport des xénobiotiques

ERN : espèces réactives d'azote

EOR : espèces réactives de l'oxygène

Fe :ferre

GPX : glutathion peroxydase

GR : glutathion réductase

GSH : glutathion

HRP : enzyme peroxydase de raifort

HLA I :antigène des leucocytes humains classe I

HLA II :antigène des leucocytes humains classe II

HO<sub>2</sub> : radicale hydroperoxyde

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> :peroxyde d'hydrogène

HO : hémes oxygénases

HNO<sub>2</sub> : acide nitreux

HOCl : acide hypochloreux

LDL : low density lipoprotéines (lipoprotéines de basse densité )

LC : chromatographie en phase liquide

MRPS : multdrug resistance associated protéines

Mn :magnesium

M3 : produit d'addition

M4 : dimer de 5 hydroxy thiabendazole

MS : spectrométrie de masse

NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

$\text{NO}^\circ$  : monoxyde d'azote

$\text{NO}_2^\circ$  : dioxyde d'azote

$\text{N}_3^\circ$  : nitrate

$\text{NO}^+$  : cation nitroxyl

$\text{NO}^-$  : anion nitroxyl

$\text{O}_2^-$  : anion superoxyde

$\text{OH}^\circ$  : radicale hydroxyle

$\text{ONOO}^\circ$  : anion peroxy-nitrate

$\text{OONOO}$  : anion peroxy-nitrate

$\text{ONOO}^-$  : anion peroxy-nitrite

$\text{OONOO}^-$  : anion peroxy-nitrate

$\text{ONOOH}$  : acide peroxy-nitrique

$\text{O}_3$  : ozone

OATS : organic anion transporters (transporteurs d'anions organiques )

OATPS : organic anion transporting polypeptides (anion transport polypeptides organiques )

OCTS : organic cation transporters ( transporteurs des cations organiques )

PGPS : p-glycoprotéines

PGS-H : prostaglandine H

PGS : prostaglandines

$\text{RO}^\circ$  : radicale alkoxylo

$\text{ROOH}^\circ$  : radicale hydroxyperoxylo

$\text{ROOH}$  : peroxyde organiques

$\text{ROONO}$  : alkyl peroxy-nitrate

ROS : Réactive oxygen species

RMN : résonance magnétique nucléaire

SOD : super oxyde dismutase

Se : sélénium

SLC : solute carrier

TRX : thiorédoxines

TRXR : thioridoxine réductase

TBZ : thiabendazole

UDPGT : uridine diphosphate glucuronyl transferase

Zn : zinc

$\frac{1}{2} O_2$  : l'oxygène singulet

3 OH TBZ : 3 hydroxy thiabendazole

4 OH TBZ : 4 hydroxy thiabendazole

5 OH-TBZ : 5 hydroxy thiabendazole

## **Introduction :**

Le foie est une glande vitale pour le corps, car il assure la sécrétion exocrine et endocrine à de nombreuses substances à la fois. beaucoup des substances sécrétées par le foie, qu'elles soient intrinsèques (bilirubine et hormones stéroïdiennes par exemple) ou extrinsèques (xénobiotiques, médicaments et toxines...) sont trop peu solubles dans l'eau pour être éliminées dans l'urine, les hépatocytes doivent d'abord les rendre hydrosolubles (biotransformation, métabolisme des xénobiotiques) par incorporation dans leur molécules de groupes chimiques réactifs, comme l'hydroxyle OH, qui permettent leur conjugaison avec des acides comme l'acide glycuronique et sulfurique. les métabolites hydrosolubles sont éjecter par les hépatocytes soit dans la bile (pour être excrétés par voie biliaire) ou dans le sang (pour être excrétés dans les reins)[1]

Comme notre vie est menacée par l'exposition à plusieurs xénobiotiques notamment les médicaments, le foie reste un organe cible pour son toxicité. Selon Organisation Mondiale de santé, le médicament est un produit qui comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, le principale actif et le plus souvent, une partie inactive fait d'un ou plusieurs excipients. les médicament présentent comme possédant des propriétés préventives ou curatives à l'égard des maladies humaines ou animales lorsque la quantité ou la puissance des métabolites toxiques dépasse les capacités métaboliques du foie. il attaque et détruit les cellules hépatiques : c'est l'hépatotoxicité selon cette étiologie plusieurs maladies hépatiques : cirrhose, stéatose, tumeur du foie et nécrose hépatique... sont détectées suite à une intoxication médicamenteuse. Prés de 1000 médicaments sont répertoriés comme susceptibles de provoquer une hépatotoxicité. Si la fréquence dépasse une hépatite pour 100 malades, le médicament est retiré du marché [2]. En générale, la santé du foie est essentielle parce que tout ce qui l'affecte transmet très rapidement aux autres organes, Parmi les médicaments qui conduisent à une insuffisance hépatique ont sélectionnés le thiabendazole qui libérée les ROS. Heureusement l'organisme est doté d'un système antioxydant qui nous protège en détruisant les radicaux libres et/ou les métabolites toxiques de médicaments. Il est principalement constitué d'enzymes que nous produisons. ainsi que de vitamines (A,C,E) et de minéraux (sélénium, zinc, cuivre) que nous ingérons les vitamines, les polyphénols présents dans les aliments sont des molécules bénéfiques pour la santé. les polyphénols aident, notamment à ralentir le vieillissement cellulaire. Ils entrent dans la composition des produits de consommation les plus courants.

Dans notre étude nous avons essayé de connaître la relation entre le stress oxydatif et l'hépatotoxicité induite par le médicament thiabendazole.

# *Chapitre 1*

The title 'Chapitre 1' is rendered in a large, bold, red, italicized sans-serif font. Below the text is a gold-colored shadow that is slightly offset to the right and bottom, creating a 3D effect. The shadow is also in an italicized font, matching the main text.

# *Hépatotoxicité*

# 1 le foie

## 1-1 Anatomie et physiologie du foie

Le foie représente l'organe interne le plus volumineux du corps humain et pèse en moyenne 1.5 kg chez l'adulte, se situe du côté supérieur droit de la cavité abdominale, entre le diaphragme et l'estomac, et s'avère responsable de plusieurs fonctions physiologiques vitales, il reçoit et gère la plupart des nutriments et des substances nocives provenant du métabolisme cellulaire et de circulation [3].

le foie est formé de deux lobes principaux, le droit et le gauche, ainsi que de deux petits lobes, à savoir, le lobe caudé à la face postérieure, et le lobe carré à la face inférieure, et chaque lobe se subdivise lui-même en un grand nombre d'unités fonctionnelles appelées lobules. ces lobules sont formés de cellules hépatiques, les hépatocytes [4], l'apport sanguin hépatique est double :

- La veine porte qui draine le territoire splanchnique (veine splénique, veine mésentérique supérieure et veine mésentérique inférieure) et apporte les 2/3 du volume sanguin hépatique(Figure 1,2).

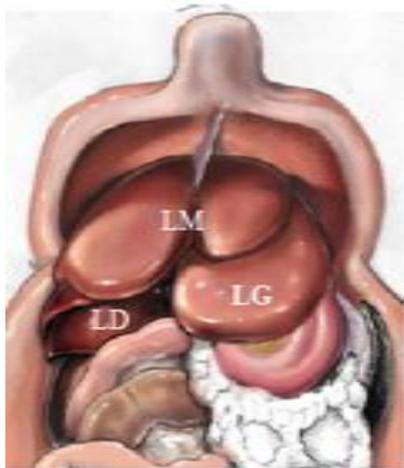


Figure 1 :vue supérieure d'un foie de rat

LG :lobe gauche,LM :lobe median, LD :lobe droit

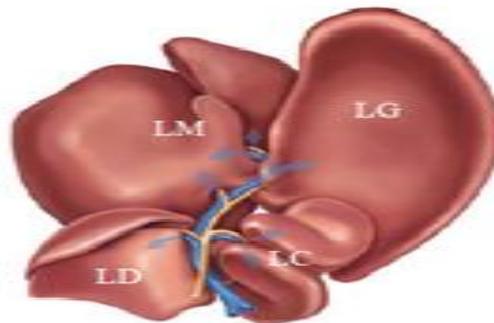


Figure 2 :représentation des différents lobes hépatiques et

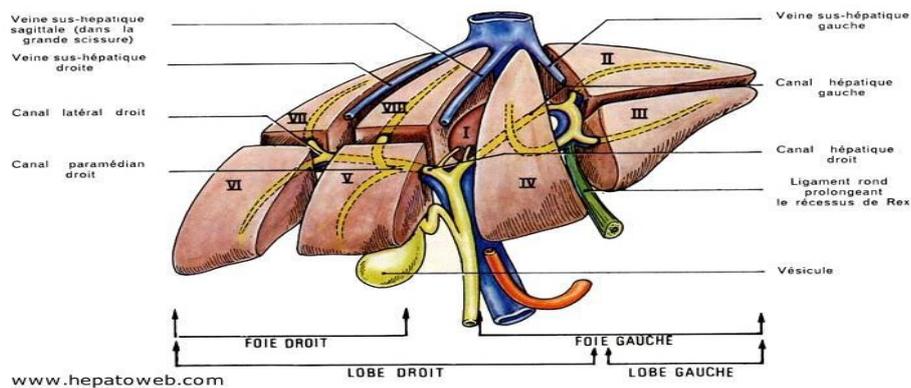
vascularisation chez le rat LG :lobe gauche ,LM :lobe median

LD :lobe droit

- L'artère hépatique issue du tronc coeliaque. L'ensemble veine porte - artère hépatique constitue, avec le canal cholédoque, le pédicule hépatique. La ramification de ce pédicule

permet d'isoler 8 segments. La numérotation de ces segments a été déterminée par Couinaud, en partant du centre vers la périphérie(**Figure 3**).

- Le sang quitte le foie par trois veines sus-hépatiques principales (droite, médiane et gauche) et des veines accessoires qui drainent le segment 1 (ou lobe de Spiegel). Les veines sus-hépatiques principales délimitent 4 secteurs composés chacun de 1 à 2 segments : latéral gauche (segments 2 et 3) paramédian gauche (segment 4), paramédian droit (segments 5 et 8) et latéral (ou postérieur) droit (segments 6 et 7). Elles se jettent dans la veine cave inférieure[5] (Figure3).

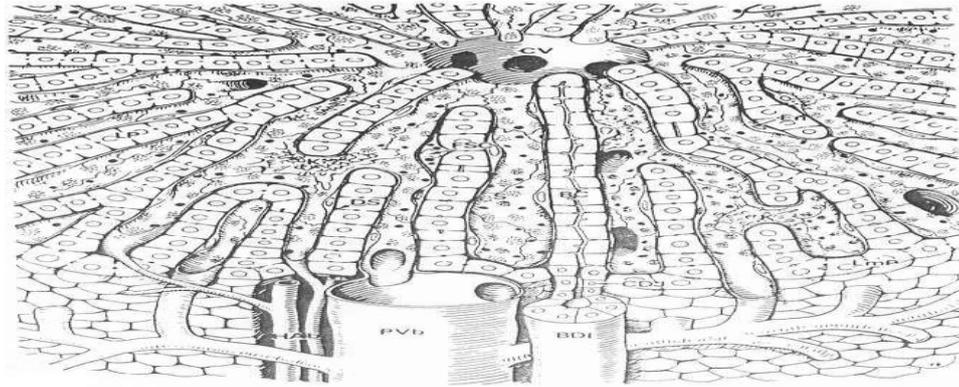


**Figure 3: Segmentation hépatique (source : <http://www.hepatoweb.com>).**

## 1-2 Le lobule hépatique :

Le lobule hépatique correspond à l'unité structurelle du foie, c'est-à-dire aux travées dont les sinusoides se drainent dans la veine centrolobulaire. Toutefois, deux autres concepts, davantage adaptés à la physiologie et à la pathologie, ont été développés pour définir la subdivision de cet organe [3].

En particulier, l'acinus de Rappaport, qui est de forme losangique, est cloisonné par les veines centrolobulaires de deux lobules contigus et par les angles de jonction de ces derniers, dont l'un s'avère portal et l'autre non portal; il constitue l'unité artérielle car centrée sur une branche de l'artère hépatique. L'acinus se divise en trois zones définies selon la distance les séparant des vaisseaux nourriciers, donc selon le degré d'oxygénation. La zone la mieux oxygénée est appelée zone périportale (zone 1), alors que la moins oxygénée correspond à la zone centrolobulaire (zone 3). La région de transition entre les zones 1 et 3 se nomme zone médiolobulaire ou intermédiaire [3](Figure 4).



**Figure 4: Schéma d'un lobule hépatique .**

CV: veine centrale; K:cellules de Kupffer; FSC: cellules de Ito; BC: canalicule biliaire; En: cellule endothéliale; S: sinusoïde avec fenestrations; DS: espace de Disse; HAb: branche de l'artère hépatique; PVb: branche de la veine porte; CDJ: canal de Hering ; BDI: canal biliaire; LmP: travée circonscrivant le lobule LP: travée hépatocyttaire[87].

### **1-3 Hépatocyte :**

Les hépatocytes sont les plus nombreuses des cellules du foie , Il s'agit de cellules épithéliales polygonales de grande taille, organisées en travées anastomosées irrégulières et unicellulaires rayonnant autour d'une veine centrale. Également, elles sont associées les unes aux autres par des jonctions lacunaires et séparées par les capillaires sinusoides[1].

Par ailleurs, les hépatocytes possèdent un noyau central, rond et volumineux, et certains sont binucléés, voire polynucléés .Également, leur cytoplasme est de type éosinophile granuleux puisque très riche en mitochondries et organites intracellulaires (ex.: appareil de Golgi et les réticulum endoplasmiques lisse et rugueux). Cette abondance en organites cytoplasmiques reflète une importante activité métabolique, ce qui explique d'ailleurs que ce type cellulaire en particulier ait été choisi comme modèle pour notre étude: les hépatocytes représentent le centre fonctionnel du foie [3].

Les hépatocytes s'avèrent responsables de la biotransformation des composés potentiellement toxiques en composés non toxiques, excrétés dans les sécrétions biliaires et l'urine. C'est en fait principalement le système enzymatique monooxygénase du cytochrome P450 qui permet la conversion des xénobiotiques, c'est-à-dire, de toutes les substances naturelles ou artificielles de faible poids moléculaire étrangères à l'organisme (médicaments, produits de l'alimentation, substances polluantes de l'environnement) et souvent hydrophobes, en composés hydrosolubles facilement éliminés [6].

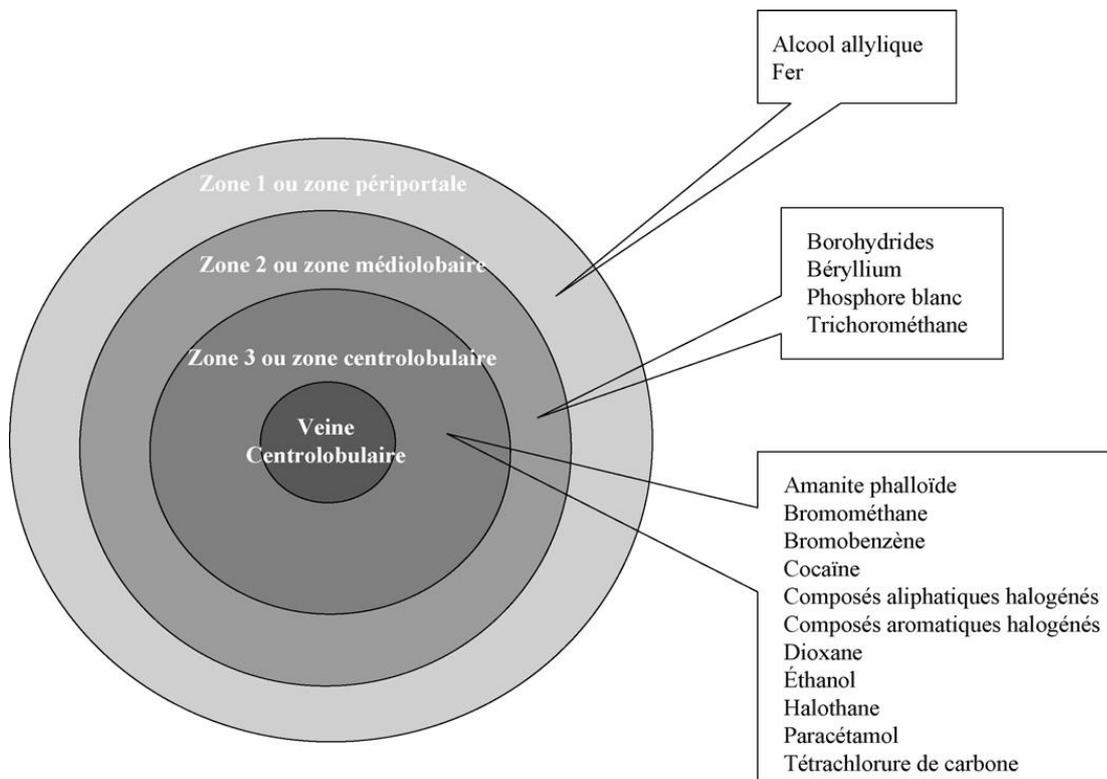
## 2 Hépatotoxicité :

L'Hépatotoxicité est définie comme le pouvoir qu'a une substance (comme les médicaments) de provoquer des dommages au foie. La toxicité du foie se manifeste sous forme d'inflammation (on parlera d'hépatite) ou encore de nécrose (mort des cellules du foie), dans les cas plus sévères. La stéatose hépatique survient lorsqu'il y a accumulation des acides gras dans le foie[7].

### 2-1 Mécanismes de l'hépatotoxicité:

Généralement, l'hépatotoxicité est dose-dépendante et donc prévisible, apparaissant après un court délai (1-12 semaines) après exposition au toxique [8].

Plus rarement, elle est idiosyncrasique, dose-indépendante et apparaît avec une période de latence plus longue (jusqu'à 12 mois). Le mécanisme des lésions hépatiques n'est pas unique, mais est généralement spécifique du toxique en cause, avec une atteinte régiosélective du lobule hépatique. Il peut être cytolytique, cholestatique ou mixte. Différents mécanismes moléculaires peuvent y conduire [8,9,10] (Figure 5).



**Figure 5 : Localisation histologique préférentielle au sein du lobule hépatique, de certaines atteintes hépatiques toxiques[10].**

un produit chimique (insecticide organochloré, raticide à base de phosphore ou dérivés trivalents d'arsenic) est une circonstance usuelle de découverte d'une hépatotoxicité. Une exposition à un produit chimique, dans un contexte professionnel ou domestique, peut aussi être à l'origine d'une toxicité hépatique, comme pour certains solvants à base de tétrachlorure de carbone (CCl<sub>4</sub>), de phénol ou de nitrobenzène, certains herbicides contenant des dioxines ou certains matériaux plastiques utilisant des pH talâtes ou l'éthylène dichloré. Dans d'autres situations, seul un interrogatoire méticuleux permet de reconnaître une exposition à un toxique et notamment à un produit délivré sans ordonnance, une préparation médicinale traditionnelle ou une phytothérapie. Au total, plus de 1000 produits disponibles sur le marché sont potentiellement hépatotoxiques. Une liste non exhaustive des principaux d'entre eux est fourni [9,10] (Tableau1).

**Tableau 01 :Critères diagnostiques d’une hépatite aiguë toxique et liste non exhaustive des principaux médicaments. [8].**

<b>Critère diagnostique</b>	<b>Type d’hépatite</b>
Augmentation des ALAT > 2N Augmentation des ALAT et Pal avec ALAT/Pal ≥ 5	Hépatite cytolytique
Augmentation des Pal > 2N Augmentation de la bilirubine conjuguée > 2N	Hépatite cholestatique
Augmentation des ALAT et Pal avec ALAT/Pal ≤ 2  Augmentation des ALAT et Pal avec ALAT/Pal de 2 à 5	Hépatite mixte
<b>Principaux médicaments</b>	<b>Type d’hépatite</b>
Acarbose Acide valproïque  AINS (Diclofenac)  Antiviraux nucléosidiques, Allopurinol, Amiodarone, Aspirine®  Baclofène, Bupropion, Disulfiram, Fluoxétine, Flucytosine  Furosémide, Halothane, isoflurane, enflurane,  Herbes (Piper methysticum oukava), Hydralazine, Isoniazide  Ketoconazole, fluconazole, voriconazole, Lisinopril, Losartan  Méthotrexate, Méthyl dopa, Ofloxacine, norfloxacine, trovafloxacine  Oméprazole, Paracétamol, Paroxétine, Pentamidine, Pyrazinamide  Ranitidine, Rifampicine, Rispéridone, Sertraline, Statines  Streptokinase, Sulfasalazine, Tétracyclines, Trazodone	Hépatite cholestatique
Amoxicilline , acide Clavulanique , Acide fusidique	Hépatite cytolytique

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

Le foie constitue le principal site de la biotransformation des xénobiotiques pénétrant intentionnellement (médicaments, produits de l'alimentation) ou non intentionnellement (ex: polluants environnementaux) dans l'organisme, et ce processus se déroule spécifiquement dans les hépatocytes [3,12]. Certains xénobiotiques peuvent traverser la bicouche lipidique des cellules, et leur biotransformation a pour principale conséquence la formation de métabolites qui sont ensuite retirés du corps [3,12] Étant donné la variabilité importante de la nature chimique des xénobiotiques, de nombreuses enzymes et isoenzymes se montrent nécessaires pour leur métabolisme; il s'agit des enzymes du métabolisme et du transport des xénobiotiques (EMTX), réparties en différentes phases [3,11]

Habituellement, il y a premièrement transport du xénobiotique du sang vers l'intérieur de la cellule «(métabolisme de phase 0) (Figure 6), puis la substance est tout d'abord oxydée, mais aussi parfois réduite ou hydrolysée, principalement par le système enzymatique monooxygénase du cytochrome P450 (métabolisme de phase 1) (Figure 6); elle est ensuite conjuguée à des molécules hautement polaires telles que le glutathion, la cystéine et le sulfate (métabolisme de phase 2) (Figure 6). Les métabolites, devenus hydrosolubles, sont ensuite transportés à l'aide de protéines de transport directement vers les canalicules biliaires puis excrétés dans la bile, ou sont à nouveau libérés dans le système sanguin et excrétés dans l'urine via les reins (métabolisme de phase 4) (Figure 6). De plus, le métabolisme de phase 3 correspond au transport intracellulaire des xénobiotiques( Figure 6) [12].

Enfin, bien que le système de biotransformation se retrouve également dans d'autres sites (poumons ,reins ,intestins, peau et organes endocrines) quantitativement ,celui du foie demeure plus important [3].

### **2-2-1 Les 5 phases du métabolisme des xénobiotiques :**

#### **2-2-1-1 Métabolisme de phase 0**

La première phase du métabolisme des xénobiotiques, nommée phase 0, est médiée par les transporteurs «Solute carrier» (SLC), qui comprennent les «Organic anion transporters» (OATs), les «Organic anion transporting polypeptides» (OATPs), et les «Organic cation transporters» (OCTs). Il s'agit de l'étape initiale de l'élimination des xénobiotiques du sang aux hépatocytes, via le transport à travers la membrane basolatérale, ou de la première étape de

l'absorption des xénobiotiques de l'intestin, c'est-à-dire, le transport à travers la membrane luminale vers les entérocytes [14].

## **2-2-1-2 Métabolisme de phase 1**

Le métabolisme de phase 1 a pour but la biotransformation des xénobiotiques en métabolites dotés d'une fonction réactive qui leur permettra de réagir avec un groupement polaire et de devenir ainsi plus hydrosolubles. Ce métabolisme met en jeu la réduction, l'hydrolyse mais surtout l'oxydation des composés exogènes par des enzymes dites de fonctionnalisation, il existe plusieurs enzymes impliquées dans le métabolisme de phase 1 [3].

### **2-2-1-2-1 Le système enzymatique monooxygénase du cytochrome P450**

Les cytochromes P450s ils sont localisés principalement dans le réticulum endoplasmique et exprimés de façon largement prédominante dans le foie[3,15]. Outre leur rôle dans la biotransformation des xénobiotiques, les CYP450 s'avèrent impliqués dans la synthèse et/ou du catabolisme de composés endogènes critiques pour la fonction cellulaire (ex : stéroïdes et des acides gras). Enfin, l'expression et l'activité des CYP450s dans les différents tissus de l'organisme se caractérisent par une importante diversité intra et interspèces [16].

### **2-2-1-2-2 Réaction catalysée par le CYP450**

Le CYP450 est un cytochrome de type b dont la molécule d'hème se trouve attachée à l'apoprotéine par une liaison de coordination établie entre le fer de l'hème et un résidu cystéine de l'apoprotéine. Le fer se présente sous forme d'ion ferreux ( $Fe^{2+}$ ) lorsqu'il est réduit, et d'ion ferrique ( $Fe^{3+}$ ) lorsqu'il est oxydé [3]. La liaison du substrat à la forme ferrique de l'enzyme dans la poche hydrophobe de l'apoprotéine mène à la réduction à l'état ferreux suite au transfert d'un électron via la réductase; le  $Fe^{2+}$  servira à la fixation de l'oxygène moléculaire ( $O_2$ ), lequel ira réagir avec le substrat selon un cycle réactionnel complexe dans lequel le NADPH sert de donneur d'électrons[11].

### **2-2-1-2-3 Isoenzymes du CYP450**

Le CYP450 est présent sous forme de plusieurs isoenzymes (Tableau 2) possédant toutes comme centre actif le fer de l'hème où se fixera l'oxygène moléculaire pour permettre l'oxydation du substrat; ces enzymes se différencient donc uniquement par l'apolipoprotéine [11].

**Tableau 2 : Liste partielle des isoenzymes du CYP450 retrouvées chez le rat [11].**

Famille/Sous-famille
CYP1A1/2
CYP2A1/2
CYP2B1/2
CYP2C6/17/1 /12
CYP2D1/2
CYP2E1
CYP3A1/2
CYP4A1

#### **2-2-1-2-4 Induction des CYP450**

Certaines isoenzymes du CYP450 sont inductibles, ce qui signifie que, suite à l'exposition de la cellule à une substance inductrice (Tableau 3 ), l'activité de l'enzyme augmente de façon modérée à très importante. Habituellement, l'induction enzymatique favorise la détoxification, en particulier en présence de concentrations faibles à modérées de substrat [11].

Tableau3: Liste partielle d'inducteurs connus de certaines isoformes du CYP450 chez le rat [11].

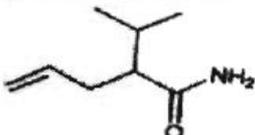
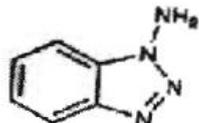
Isoforme	Inducteurs
CYP1A1	béta-naphthoflavone
CYP2B 1/CYP2B2	Phénobarbital
CYP2E1	Ethanol
CYP3A1/2	Déxaméthasone

#### **2-2-1-2-5 Inhibition des CYP450**

Le CYP450 peut être inhibé par plusieurs types d'agents (ex: gaz, substances chimiques, médicaments) [19]. Habituellement, un médicament pouvant inhiber une isoforme spécifique du CYP450 s'avère capable d'inhiber le métabolisme des médicaments étant des substrats de cette isoenzyme. Cette inhibition aboutit à l'augmentation de la concentration

plasmatique et tissulaire des médicaments et peut engendrer une toxicité, en particulier lorsque ceux-ci se caractérisent par un index thérapeutique étroit [12] (Tableau 4).

**Tableau 4 : Liste d'inhibiteurs généraux des isoformes du CYP450 chez le rat. DDEP : 3,5dicarbethoxy-2,6-diméthyl-4-éthyl-1,4-dihydropyridine [11].**

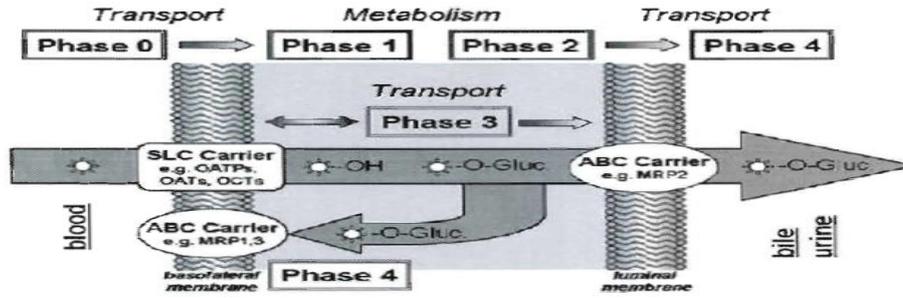
Inhibiteur	Structure chimique	Isoforme
Monoxyde de carbone	$C=O$	Toutes
Allylisopropyl-acétamide		Plusieurs (2B1, 2C11, 3A, 2C6)
1-Aminobenzotriazole		Plusieurs (2C11, 2B1, 3A, 2C6)

### 2-2-1-3 Métabolisme de phase 2

Lors des réactions de phase 2, la molécule originale ou le métabolite de phase 1 est conjugué à des composés endogènes de haute polarité. Les métabolites obtenus se montrent alors plus hydrosolubles et donc plus facilement excrétables. Les réactions les plus importantes de biotransformation de phase II des xénobiotiques sont la glucuronidation, la sulfatation, la conjugaison du glutathion et l'acétylation, catalysées par différentes enzymes de conjugaison[3,12].

### 2-2-1-4 Métabolismes de phase 3 et 4

Alors que le métabolisme de phase 3 se rapporte au transport intracellulaire cytoplasmique des xénobiotiques vers l'excrétion, la quatrième phase concerne l'élimination extracellulaire des métabolites des phases précédentes; elle est assurée par différentes protéines de transport, principalement les P-glycoprotéines (P-gps) et les « multidrug resistance-associated proteins» (MRPs). Il s'agit de protéines membranaires intégrales appartenant à la superfamille des ATPases « ATP-binding cassette» (ABC), et qui utilisent donc l'énergie de l'hydrolyse de l'ATP afin d'expulser activement leurs substrats à l'extérieur des cellules. Exprimés entre autres au niveau du domaine canaliculaire des hépatocytes, ces transporteurs s'avèrent impliqués dans le passage transmembranaire des xénobiotiques (en particulier les médicaments) ou de leurs métabolites dans la bile et dans l'urine [14] (Figure 6).



**Figure 6 : Les 5 phases de la biotransformation des xénobiotiques par les hépatocytes.**

Les xénobiotiques subissent normalement un métabolisme en 5 phases: le transport, du sang vers l'intérieur de la cellule, par des protéines de transport SLC (ex. : OATPs; OATs; OCTs) (phase 0), la fonctionalisation (phase 1), la conjugaison (phase 2), le transport intracellulaire (phase 3), et le transport de l'intérieur à l'extérieur de la cellule vers le sang ou vers les canalicules biliaires, via des protéines de transport ABC (ex. : MRP 1, 2, 3) (phase 4). ABC: «ATP-binding cassette»; MRP: «multidrug resistance-associated proteins»; OATs: «Organic anion transporters»; OATPs: «Organic anion transporting polypeptides»; OCTs: «Organic cation transporters»; O-Gluc: O-glucorinidated; OH: hydroxylated; SLC: «Solute carrier» [14].

### **2-3 Hépatotoxicité des substances récréatives :**

Le cannabis n'est pas impliqué dans la survenue d'une hépatopathie aiguë ou chronique. En revanche, d'autres substances récréatives sont de plus en plus souvent responsables d'atteintes toxiques aiguës en particulier hépatiques. Les circonstances d'utilisation et les différents produits pris sont variés. Il peut s'agir de substances utilisées de façon illégale comme la cocaïne ou les amphétamines (Ecstasy) .ou de médicaments dont l'usage est détourné comme la buprénorphine Pour l'ecstasy[16]. l'hépatotoxicité peut survenir après l'ingestion d'un ou deux comprimés ou après une utilisation régulière pendant plusieurs semaines ou mois. On distingue deux formes d'hépatotoxicité.

1/ La première est directement liée au produit qui supprime la sensation de fatigue

2/ Le besoin desommeil. Il en résulte que la personne consommatrice peut faire des efforts physiques très importants sans ressentir le besoin de repos ou de réhydratation. On peut alors observer une hépatite de type ischémique, dans un délai court, de l'ordre de 48 heures le plus souvent après la prise . Ce type de complication se voit fréquemment au décours d'une « rave-

party ». Le second type d'hépatotoxicité avec l'Ecstasy résulte de la contamination du produit utilisé par un autre agent potentiellement hépatotoxique .

Dans ce cas, l'atteinte hépatique est souvent plus tardive, une à deux semaines plus tard après la prise avec des manifestations d'hépatite aiguë cytolitique qui peuvent s'associer à des phénomènes allergiques ,l'hépatotoxicité liée à la prise d'Ecstasy représentait la deuxième cause d'hépatite aiguë sévère chez les moins de 25 ans ,Le traitement était symptomatique et la résolution totale de l'hépatite était obtenue en trois à 12 mois . Quelques cas de recours à la transplantation hépatique ont été décrits dans la littérature En pratique ,une hépatotoxicité induite par l'Ecstasy doit être évoquée systématiquement chez un sujet jeune devant un ictère inexplicé associé à une hépatomégalie et une altération de la fonction hépatique[17].

## **2- 4 Hépatotoxicité des produits chimiques :**

L'exposition à des produits chimiques est un problème croissant dans les sociétés industrielles , Le risque est plus difficile à apprécier que pour les médicaments car il n'existe pas de réseaux spécifiques qui recueillent les effets secondaires. De plus, les effets à long terme à des expositions h à doses variables, susceptibles de produire des maladies chroniques du foie et des cancers, restent peu connus. La période de latence entre l'exposition et l'événement peut durer des années.

L'évaluation du risque nécessite l'étude systématique et coordonnée entre l'épidémiologie, la toxicologie, les études cliniques de fac ,on à prendre les mesures les plus appropriées. On estime que moins de 30 % des agents chimiques potentiellement toxiques sont correctement testés et qu'il persiste une exposition dans l'environnement et au travail, à des produits hépatotoxiques connus comme le chlorure de vinyle [18]. Les atteintes causées par les agents industriels posent un problème spécifique particulier de mode d'exposition. La structure et la liposolubilité du produit sont des déterminants majeurs du mode de transport à travers les membranes cellulaires, Les voies principales d'exposition sont transcutanées, gastro-intestinales par ingestion et pulmonaire par inhalation [12]. La voie parentérale reste possible mais rare. L'exposition industrielle survient principalement par inhalation ou par contact cutané alors que les agents environnementaux agissent principalement par inhalation et par voie digestive . La voie de contamination influence la toxicité du produit chimique. Lorsque le produit est détoxifié dans le foie, l'exposition par inhalation expose à un risque toxique plus grand que par ingestion puisque l'agent chimique va éviter une partie de la détoxification la voie trans- hépatique . Beaucoup de

produits polluants inhalés sont toxiques pour la peau, les poumons, le rein, la moelle alors que l'hépatotoxicité est relativement rare [18]. Comme pour les médicaments, les agents chimiques peuvent entraîner pratiquement l'ensemble des maladies hépatiques connues. L'âge, le sexe, le niveau nutritionnel, une prédisposition génétique, l'exposition à d'autres xénobiotiques et éventuellement l'existence d'une maladie sous-jacente sont les facteurs de susceptibilité individuelle aux risques hépatiques liés aux agents chimiques. Il y a plus de 25 ans, il y a eu une épidémie d'ictère chez des adolescents utilisant des détachants en inhalation à visée récréative. L'ictère a été attribué à l'association tétrachlorure de carbone et le trichloroéthylène. Dans cette association, le produit toxique était le tétrachlorure de carbone et le promoteur, par induction enzymatique, le trichloroéthylène. Un autre exemple concerne les dioxines qui sont des inducteurs potentiels du CYP1A2 et qui contaminent certaines rivières [19].

Des progrès importants ont été faits dans les méthodes de mesure et d'exposition aux agents chimiques. Néanmoins, leur application reste encore limitée. En médecine du travail, la principale méthode consiste à dépister les travailleurs à risques par un dosage des transaminases. Dans une étude récente, faite sur des travailleurs au Venezuela dans une usine de pétrochimie, l'exposition à différents produits comme le benzène, le toluène et le xylène était corrélée avec des anomalies des tests hépatiques.

Toutefois, d'autres facteurs peuvent être confondants comme l'alcool, l'obésité. L'utilisation d'un score biologique (Hepascore) sur un mode assez voisin de celui du Fibrotest ou du Fibromètre est actuellement en cours d'évaluation en médecine du travail chez les sujets exposés à des agents chimiques.

Il n'est pour l'instant pas possible de prédire l'hépatotoxicité à l'exposition chronique des agents chimiques et les tests de surveillance restent peu performants. Il existe une difficulté qui réside dans le mode

d'exposition, En effet, contrairement aux médicaments où généralement le temps d'exposition et la dose peuvent être facilement déterminés, il n'en est pas de même pour les agents chimiques. En effet, dans l'immense majorité des cas, l'exposition à l'agent chimique est inconnue de l'individu, la durée d'exposition ne peut être déterminée, le degré d'exposition non plus, l'exposition peut être discontinuë. L'effet sur l'organisme peut être décalé. C'est particulièrement vrai lorsqu'il existe une atteinte chronique du foie. La relation de cause à effet est donc difficile à établir. Les mécanismes de toxicité des agents industriels sont similaires à ceux des médicaments classiques avec la formation de métabolites réactifs, de radicaux libres

entraînant différentes lésions cellulaires . Cela est bien caractérisé pour le tétrachlorure de carbone et le chlorure de vinyle [19].

L'Agence nationale américaine responsable du contrôle des agents chimiques a récemment listé 667 agents chimiques dont 228 sont référencés comme potentiellement toxiques pour le foie, soit sur la base d'expérimentations animales ou bien d'observations cliniques [20].

## **2-5 hépatotoxicité des Métaux :**

### **2-5-1 l'Arsenic :**

L'arsenic a été utilisé dans le secteur agricole pendant longtemps. Depuis l'avènement des pesticides organochlorés et organophosphorés, l'emploi d'arsenic comme insecticide a diminué. Mais l'utilisation de préparations arsenicales comme herbicides subsiste .L'arsenic en intoxication aiguë chez l'animal provoque des cytolyses hépatiques . Une fibrose hépatique entraînant une hypertension portale mais n'évoluant pas vers la cirrhose a été observée lors d'intoxication chronique chez des souris . En ce qui concerne la cancérogénèse, son étude est rendue difficile du fait de l'absence de modèle animal validé et reproductible Les intoxications aiguës par l'arsenic sont le fait d'ingestions, soit accidentelles ,soit criminelles, de dérivés de l'arsenic. L'atteinte hépatique de type cytolitique y est le plus souvent modérée et survient dans le cadre d'une atteinte multiviscérale avec troubles digestifs sévères, insuffisance rénale, et encéphalopathie. Il s'agit d'une cytotoxicité directe sur les cellules hépatiques [21]. une augmentation de l'activité mitotique hépatique à la biopsie de foie pourrait être un élément de bonne valeur diagnostique. En cas de survie, ont été décrites une dermatite exfoliatrice et une polynévrite sensitivomotrice douloureuse. Les intoxications chroniques professionnelles par l'arsenic ne sont que très exceptionnellement observées du fait de la prévention mise en place. La plupart des données actuelles concernent les expositions d'origine environnementale, par consommation d'eau contaminée par des dérivés de l'arsenic ou lors de traitement par la liqueur de Fowler [22].

### **2-5-2 Le Plomb :**

Le plomb était traditionnellement utilisé dans le secteur de l'imprimerie. De nouvelles applications existent comme pigments et stabilisants de certaines matières plastiques.Chez l'homme, les observations d'atteinte hépatique liée à l'intoxication au plomb sont très rares, du fait des mesures de prévention prises. Elles sont pour la majorité anciennes.Ainsi, en 1984, Carton et al. ont décrit 10 cas d'atteintes hépatiques parmi 134 personnes ayant eu une intoxication aiguë aux sels de plomb par ingestion de pain contaminé. En 1995, a été rapporté un

cas d'hépatite aiguë cytolitique au cours d'un saturnisme. Il s'agissait d'un homme de 27 ans, sans antécédents, ayant été exposé au plomb pendant un mois, lors de la fabrication artisanale de soldats avec des opérations d'ébarbage, de limage, de moulage avec procédure de fonte du plomb dans des locaux dépourvus de ventilation. Il présentait des douleurs abdominales et une fièvre qui ont conduit à une appendicectomie. Le bilan hépatique était perturbé avec une augmentation des transaminases : ASAT à 6 fois la normale et ALAT à 14 fois la normale. Quinze jours après, devant la réapparition des symptômes, un bilan exhaustif sérologique a été réalisé (hépatites A, B, C, Epstein Barr, CMV, Herpes, leptospirose...) et s'est avéré négatif. L'imagerie (échographie et examen tomodensitométrique) et l'histologie hépatique étaient sans particularité. Un nouveau bilan hépatique a montré une diminution des ALAT à 3 fois la normale. Le dosage de la plombémie à 629 µg/L a permis de poser le diagnostic de saturnisme. Généralement, le délai d'apparition des symptômes après exposition au plomb est de 2 jours à 2 mois. L'atteinte hépatique serait dose-dépendante. La normalisation du bilan hépatique survient le plus souvent avant le début du traitement, mais la chélation pourrait réduire la durée d'évolution de l'hépatite. L'atteinte histologique n'est pas spécifique [23].

## **2-6 L'hépatotoxicité des Produits industriels :**

### **2-6-1 Hydrocarbures aliphatiques halogénés chlorés:**

#### **2-6-1-1 Dichlorométhane (Chlorure de méthylène):**

Le dichlorométhane est un solvant utilisé dans de nombreuses applications industrielles . Il s'agit d'une substance très répandue, pourtant on ne retrouve quasiment pas de publications récentes concernant l'hépatotoxicité .chez l'homme, des cytolyses hépatiques ont été observées à la suite d'intoxications aiguës, ont décrit une augmentation sérique des transaminases à plus de 10 fois la normale à la suite d'une intoxication aiguë [21].

#### **2-6-1-2 Trichlorométhane (Chloroforme) :**

L'utilisation du trichlorométhane ou chloroforme est actuellement très limitée. Le chloroforme n'est plus employé comme anesthésique du fait du risque d'atteinte hépatique et d'hyperexcitabilité cardiaque . Chez l'homme, les décès résultant d'une intoxication au chloroforme observent le plus souvent dans des cas de suicides, d'accidents et quelquefois d'homicides. Une nécrose centrolobulaire et une stéatose sont observées lors d'une intoxication aiguë [21].

## **2-6-2 Hydrocarbures aliphatiques bromés :**

### **- dibromoéthane**

Le dibromoéthane est utilisé comme solvant pour la fabrication de colorants et de produits pharmaceutiques. Chez les rongeurs, l'exposition aiguë au dibromoéthane, que ce soit par voie orale, respiratoire ou transcutanée, provoque une nécrose hépatique centrolobulaire. Des cas d'ingestion de dibromoéthane dans un but suicidaire sont toujours décrits, en particulier en Inde où le produit est encore utilisé comme fumigant, avec des atteintes hépatiques à type de nécrose hépatique majeure et d'insuffisance hépatocellulaire entrant dans le cadre de défaillances multiviscérales d'évolution le plus souvent fatale. L'oxydation par le cytochrome P450 conduit à la formation de 2-bromoacétaldéhyde qui serait le premier agent cytotoxique. Les substances produites par ce métabolisme oxydatif conduisent à des liaisons covalentes avec les protéines, une diminution du glutathion et une peroxydation lipidique [ 24].

## **2- 6-3 Hydrocarbures aliphatiques fluorés:**

### **- Hydrochlorofluorocarbones**

Des expérimentations animales ont montré une hépatotoxicité sévère chez le cobaye en cas d'exposition aiguë à de Le 1,1-dichloro-2,2,2-trifluoroéthane et des effets hépatotoxiques chez le rat pour de hauts niveaux d'exposition [51].

Dans les intoxications chroniques, chez le rat on note une augmentation du poids hépatique, des foyers de nécrose à l'histologie, une induction microsomiale et des adénomes hépatocellulaires, la dose sans effet se situe à 99 mg/m<sup>3</sup>. Des doses plus élevées entraînent une atteinte hépatique qui se traduit par une augmentation des transaminases et des lésions histologiques (nécrose, dégénérescence, nodules intrahépatiques) [25].

## **2-7 Hépatotoxicité des médicaments :**

### **2-7- 1 Généralités :**

L'hépatotoxicité induite par les médicaments constitue un problème majeur de santé publique dans la majorité des pays occidentaux, puisqu'elle y représente la principale cause d'insuffisance hépatique aigüe .

La toxicité est le plus souvent due à la transformation du médicament en métabolite réactif toxique principalement par le cytochrome P450 et ses isoenzymes. Ces métabolites réactifs sont transformés en métabolites aréactifs par différents systèmes de protection en particulier la conjugaison au glutathion et les époxydes. Lorsque ces mécanismes sont insuffisants, les

métabolites réactifs peuvent se lier de façon covalente sur certains constituants des hépatocytes et entraîner la mort cellulaire ou en déclenchant des réactions immunologiques , Mais cette toxicité est liée à une susceptibilité individuelle constitutionnelle appelée idiosyncrasie [26].

## **2- 7-2 Mécanismes généraux des médicaments :**

### **2 -7-2-1 Hépatotoxicité dose dépendante**

L'hépatotoxicité dose-dépendante est prévisible, apparaissant après un court délai (1-12 semaines) après exposition au toxique . Elle peut être directe ou par surcharge. On parle de toxicité directe quand l'effet de toxicité est lié à la substance elle-même ou à un de ses métabolites. Dans le cas d'une toxicité liée à un métabolite dit «réactif», la gravité en est modulée par la quantité de métabolite formé. On parle de toxicité par surcharge et/ou accumulation dans le cas de médications qui ont la propriété d'être accumulées dans certaines cellules du foie ou qui induisent l'accumulation, en quantités anormales, de divers produits de métabolisme ou de dégradation [27].

### **2-7-2-2 Hépatotoxicité idiosyncrasique**

L'hépatotoxicité idiosyncrasique est dose-indépendante et apparaît avec une période de latence plus longue (jusqu'à 12 mois). Ce type d'hépatotoxicité n'est pas prévisible et ne touche qu'une petite proportion des sujets traités, en général 1/100 à 1/100 000 , Il s'agit de toxicité indirecte, l'effet toxique de la substance est non reproductible chez l'animal et vraisemblablement d'ordre immunologique [27]. Différents mécanismes moléculaires peuvent y conduire (Tableau5).

**Tableau 5 : Mécanismes moléculaires pouvant aboutir à une lésion cellulaire hépatique toxique (ils sont souvent multiples et associés pour un même toxique) [27].**

Mécanisme	Commentaires et exemples
Formation de liaisons covalentes	Formation d'adduits par liaison d'un toxique ou de son métabolite réactif à des protéines ou autres macromolécules intracellulaires à l'origine de lésions directes (exemple : paracétamol en phase initiale) ou d'une réactivité immunologique (exemple : halothane)
Peroxydation lipidique	Réaction de radicaux libres avec les acides gras polyinsaturés des membranes, à l'origine de troubles de la fluidité, de la perméabilité et de la stabilité des membranes (exemple : tétrachlorure de carbone)
Déplétion en ATP	Découplage de la phosphorylation oxydative mitochondriale (exemple : acide valproïque) ou altération de l'homéostasie calcique cytoplasmique (exemple : fer)
Lésions de l'AND	Lésions directes ou activation de la poly (ADP-ribose) polymérase, conduisant à la mort cellulaire (exemple : agents alkylants) ou à la transformation néoplasique (exemple : stéroïdes)
Apoptose	Voies du récepteur au TNF-/Fas/caspases ou par d'autres cytokines pro-inflammatoires (exemple : paracétamol en phase tardive)
Lésion des organelles intracellulaires	Réticulum (exemple : tétrachlorure de carbone), lysozome (exemple : amiodarone) ou mitochondrie (exemple : hydrazine)
Lésion des organelles intracellulaires	Réticulum (exemple : tétrachlorure de carbone), lysozome (exemple : amiodarone) ou mitochondrie (exemple : hydrazine)
Inhibition enzymatique directe	Blocage d'une enzyme (exemple : amanite phalloïde)
Ischémie	Trouble de l'apport d'oxygène, de nutriments et/ou réduction du débit sanguin hépatique (exemple : cocaïne)

## **2-7-3 Mécanismes généraux du métabolisme hépatique des médicaments :**

### **2-7-3-1 Extraction hépatique des médicaments :**

La phase initiale d'extraction hépatique des médicaments présents dans le flux sanguin périphérique dépend de plusieurs facteurs :

#### **➤ L'effet de premier passage hépatique**

Lorsque le médicament a une forte affinité pour l'hépatocyte et pour les enzymes hépatiques, une fraction de la dose absorbée par voie orale est captée lors du premier passage dans le sang porte, c'est-à-dire avant même d'atteindre la circulation générale. Lorsque l'extraction est totale ou presque totale, cette substance n'apparaît pas ou presque pas dans la circulation générale. C'est l'effet de premier passage hépatique que la voie d'administration intraveineuse permet de limiter . [28]

#### **➤ Le Flux sanguin hépatique**

Le foie élimine la totalité du substrat apporté par le flux sanguin hépatique dans le cas des médicaments à haut coefficient d'extraction hépatique. L'extraction hépatique et la biodisponibilité (fraction de la dose administrée qui atteint la circulation systémique sous forme inchangée) des médicaments fortement extraits par le foie dépendent donc en partie des paramètres hémodynamiques [28] .

#### **➤ La Fixation protéique**

De nombreux médicaments soumis au métabolisme hépatique et/ou à l'élimination hépatobiliaire sont initialement fortement liés aux protéines plasmatiques . Dans le plasma, les deux principales protéines responsables de la fixation des médicaments sont l'albumine et l'alpha1-glycoprotéine acide (orosomucoïde). Ces deux protéines sont synthétisées par le foie. L'albumine, majoritaire, fixe les médicaments acides alors que l'orosomucoïde, moins concentrée dans le plasma, fixe préférentiellement les substances basiques [29].

L'extraction hépatique dépend non seulement de la fixation protéique extracellulaire, mais aussi de la fixation intracellulaire. Après extraction du flux sanguin, les médicaments, anioniques ou cationiques sont fixés par les protéines et organites intracellulaires [28,29].

### **2-7-3-2 Métabolisation hépatique des médicaments :**

Après extraction hépatique, le métabolisme hépatique du médicament est considéré comme un processus de détoxification puisqu'il transforme un composé actif en un métabolite inactif. Le métabolisme hépatique permet la transformation par des réactions enzymatiques, des composants lipophiles (seuls à pouvoir traverser les membranes biologiques et avoir accès à leurs tissus cibles) en composés hydrophiles dont l'élimination est par conséquent possible [29]

Le métabolisme hépatique des médicaments est classiquement divisé en deux phases successives. La phase I, dite de fonctionnalisation. La phase II, dite de détoxification et des réactions de conjugaison .

#### **2-7-3-2-1 Réactions de phase I :**

La première phase dépend du CYP450. Ce système enzymatique est à l'origine de réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. Ces réactions conduisent à des dérivés dont les groupements fonctionnels sont le plus souvent des hydroxyles (-OH), des amines (-NH<sub>2</sub>) ou des carboxyles (-COOH) [30].

Les CYP450 sont des protéines contenant de l'hème qui cohabitent dans la membrane du réticulum endoplasmique (« microsomes ») des hépatocytes ou dans la membrane interne des mitochondries avec la NADPH-CYP-450 réductase. Il existe une nomenclature qui permet de regrouper les systèmes enzymatiques concernés en grandes classes. Les CYP1, CYP2 et CYP3 sont les trois principales familles responsables du métabolisme des médicaments. Parmi celles-ci, le CYP3A constitue l'enzyme la plus abondamment exprimée au niveau hépatique et la plus impliquée dans la biotransformation des médicaments [31].

##### **➤ Réactions d'oxydation**

Elles sont majoritairement localisées dans les microsomes hépatiques. Elles consomment du NADPH, de l'oxygène moléculaire et passent par les CYP450 .

##### **➤ Réactions de réduction**

Elles sont beaucoup moins fréquentes et moins bien explorées. La réduction n'intervient pas exclusivement au niveau hépatique mais également dans l'intestin via la flore bactérienne.

### ➤ Réactions d'Hydrolyse

C'est une voie métabolique banale, qui intervient dans le foie, dans différents tissus et même dans le plasma. Les enzymes de type des estérases sont le plus souvent non spécifiques. La réaction d'hydrolyse par clivage d'un ester ou d'un amide est très rapide chez l'homme [32].

### **2-7-3-2-2 Réactions de phase II :**

Les médicaments ou métabolites de phase I qui ne sont pas suffisamment polaires pour pouvoir être excrétés par le rein; sont rendus plus hydrophiles par conjugaison avec des substituants endogènes dans le foie. Les mécanismes de conjugaison chez l'homme font généralement appel à l'acide glucuronique, au glycoconjugé, au sulfate ou à l'acétyl [33].

### ➤ Glucuroconjugaison

La conjugaison avec l'acide glucuronique est la plus fréquente des conjugaisons et concerne les molécules possédant un groupement hydroxylé, carboxylé ou aminé. Elle est catalysée par le système enzymatique de la glucuronyltransférase [32].

Ce sont des transférases membranaires et cytosoliques dont les UDPGT (Uridine Di Phosphate glucuronyl-transferase), sont les plus représentatives. Exclusivement localisées dans les membranes des hépatocytes, elles sont strictement phospholipidodépendantes et inactivées lors de toute perturbation de l'édifice membranaire. Les glucuroconjugés sont très hydrosolubles ce qui explique la facilité avec laquelle ils sont éliminés dans l'urine et la bile [34].

### ➤ Sulfo-conjugaison

Dans la sulfo-conjugaison, l'agent conjuguant est l'acide sulfurique (sous forme d'ion sulfate). Elle intéresse les phénols surtout, les alcools parfois, donnant naissance à un ester sulfurique, rarement des amines aromatique sont converties ainsi en sulfamates, la réaction est catalysée par une sulfokinase. Les phénols peuvent être donc glycurono ou sulfo-conjugés et il existe un certain balancement entre les deux processus selon l'espèce chez l'homme, sauf cas particulier (morphinique), le premier est le plus important [34].

### **2-7-4 Elimination des médicaments :**

L'élimination des médicaments de l'organisme résulte de l'addition de plusieurs processus. Elle comprend la capacité métabolique de différents organes, en premier lieu le foie. Ce dernier participe à l'excrétion des médicaments hors de l'organisme par le biais du système biliaire. La quantité de médicament éliminé par le foie dépend à la fois du nombre de molécules qui y parviennent et de l'efficacité du tissu hépatique à les métaboliser. Un paramètre synthétique est largement utilisé pour exprimer l'élimination d'un médicament de l'organisme : la demi-vie  $t_{1/2}$

correspond au temps nécessaire pour passer d'une concentration plasmatique à sa moitié, quel que soit le niveau de cette concentration

La capacité globale de l'organisme à éliminer une molécule est la clairance, elle établit une relation mathématique entre la concentration de la substance (dans le plasma) ,et la quantité éliminée par unité de temps, soit :

$$\text{Quantité éliminée par minute} = \text{clairance} \times \text{concentrations plasmatique}$$

Elle s'exprime en volume de plasma totalement épuré par unité de temps. La clairance s'exprime aussi en fonction de l'organe éliminateur (clairance rénale, clairance hépatique...)[35]

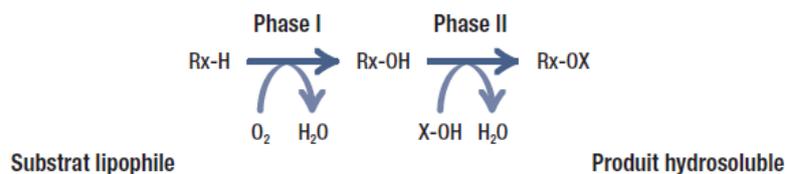
,La clairance hépatique se décompose en deux :

➤ **La clairance métabolique :**

Elle dépend d'une part de la clairance intrinsèque qui est la capacité du ou des systèmes enzymatiques hépatiques à métaboliser le médicament indépendamment des autres facteurs (débit sanguin par exemple). Elle traduit la fonction brute du foie. Elle dépend d'autre part de la fraction libre plasmatique du médicament qui est fonction du degré de fixation protéique.

➤ **La clairance biliaire :**

C'est la capacité du système biliaire à éliminer le médicament. Ce système élimine principalement les molécules de forte masse moléculaire. La sécrétion biliaire est le plus souvent active par le biais de transporteurs [36].



**Figure 7 : Schéma général du métabolisme des médicaments.** [37].

L'hépatotoxicité des médicaments peut être favorisée par différents facteurs :

- Les facteurs génétiques :

➤ **Enzymes métabolisant les médicaments : CYP450**

Les CYP sont parmi les enzymes les plus efficaces de la détoxification , Certaines d'entre elles subissent de fortes variations génétiques, en particulier les sous familles CYP 2D et CYP 2C [38].

➤ **Modulation immunologique**

De très nombreuses hépatites médicamenteuses sont associées à des signes d'hypersensibilité en faveur d'un mécanisme immunoallergique. Les molécules HLA de classes I et II participent à la présentation des antigènes peptidiques, aux cellules immunologiques et à la régulation de la

réponse immunitaire. L'expression des cellules HLA étant génétiquement polymorphe, il est concevable que certains haplotypes HLA puissent moduler l'hépatotoxicité.

- Les facteurs acquis : peuvent être des facteurs thérapeutiques, physiologiques, ou nutritionnels comme indiqué dans le tableau 6 [38].

**Tableau 6** : Facteurs de risque de l'hépatotoxicité médicamenteuses [38].

<b>Facteurs</b>		<b>Médicaments</b>
Age > 60 ans		Isoniazide, nitrofurantoine
Enfant		Acide valproïque, salicylates
Sexe - Femme - Homme		Méthylodopa, nitrofurantoine, flucloxacilline Azathioprine, co-amoxiclav
Obésité		Halothane
Jeune/malnutrition		Paracétamol
Grossesse		Paracétamol et tétracycline
Obésité et diabète		Médicaments responsables de stéatohépatie
Infection HIV		Co-trimoxazole et sulfonamides
Consommation chronique d'alcool		Paracétamol et méthotrexate
- Inhibiteurs enzymatiques - Inducteurs enzymatiques		- Rifampicine et isoniazide - OEstrogènes
Polymorphismes Métaboliques	Détoxification	- N-acétyltransférase -Glucuronosyltransférase - Sulfoxydation - Glutathion synthétase -Glutathion transférase
Polymorphismes métabolique	Oxydation	CYP2D6 ouCYP2C19  Polymorphismes de HLA  Transporteurs biliaires
		- Sulfonamides, dihydralazine - Paracétamol - Chlorpromazine - Paracétamol - Tacrine, paracétamol
		- Perhexilene et barbituriques, phénytoïne, carbamazépine et sulfonamides  - Halothane, antidépresseurs tricycliques, diclofenac, nitrofurantoin et chlorpromazine  - Rifampicine, glibenclamide et oestrogènes

## **2-8 Les différentes formes d'hépatopathies médicamenteuses**

Les dommages hépatiques mènent à des syndromes aigus ou chroniques. D'une part, les atteintes aiguës peuvent s'avérer cytotoxiques (cytolytiques), c'est-à-dire caractérisées par un dommage important aux hépatocytes, cholestatiques (manifestées par un arrêt du flux biliaire et une jaunisse ou ictère), ou une combinaison des deux.

Les lésions cytotoxiques se caractérisent par une nécrose, une stéatose ou les deux. Les nécroses toxiques hépatiques sont intrinsèques, entraînent une réaction inflammatoire et mènent normalement à une jaunisse hépatocellulaire. De plus, les cas sévères peuvent aboutir à une insuffisance hépatique aiguë. Quant aux stéatoses aiguës, elles sont microvésiculaires (formation de plusieurs petites vacuoles dans le cytoplasme), et se caractérisent par un pronostic grave. Les lésions cholestatiques s'apparentent à une jaunisse obstructive extrahépatique dans leurs manifestations cliniques (ictère, prurit) et leurs paramètres biochimiques .

De façon générale, avec un taux de mortalité inférieur à 1%, la cholestase est associée à un pronostic bien plus favorable que la cytolyse .

Par ailleurs, parmi les atteintes hépatiques chroniques, on retrouve principalement les hépatites chroniques actives, les stéatoses, les cholestases, les fibroses, plusieurs formes de cirrhoses, et les néoplasmes (tumeurs) hépatiques [3] .

Les stéatoses chroniques sont surtout macrovésiculaires (formation de larges vacuoles cytoplasmiques) et dues à la consommation excessive d'alcool. Pour sa part, la fibrose se présente comme une prolifération excessive de la matrice extracellulaire de composition altérée en réponse à une agression chronique du foie, peu importe sa cause (ex. : alcoolisme chronique et hépatites chroniques virales C), et sa progression mène à long terme à une cirrhose. L'apparition de celle-ci peut aboutir au développement d'un carcinome hépatocellulaire [3] (Tableau7)

**Tableau 7: Principales hépatopathies médicamenteuses: Pathogenèse et exemples de Causes [74,2].**

<b>Dommage</b>	<b>Exemple médicament</b>	<b>Pathogenèse</b>
<b>Hépatopathies aiguës</b>		
Lésion hépatocellulaire aigue		
-Nécrose toxique	Acétaminophène	-Dommages membranaires; liée à la dose
-Stéatose	Tétracycline	-Surcharge en graisse dans les hépatocytes
Cholestase -Inflammation	Ajmaline	-Jaunisse obstructive; inflammation périportale et cholestase
-Pure	Stéroïdes anabolisants	-Jaunisse obstructive; sans inflammation
-Mixte	Sulindac	-Jaunisse obstructive ou hépatite
<b>Hépatopathies chroniques</b>	<b>Exemple</b>	<b>pathologie</b>
Hépatite chronique	Méthyl dopa	-Idiosyncrasie
Cholestase chronique	Chlorpromazine	-Inconnue, rare
Stéatose chronique	Asparaginase	-Stéatose alcoolique le plus souvent
Fibrose/cirrhose	Méthotrexate	-Liée à la dose; dommages métaboliques toxiques insidieux
Tumeurs: néoplasmes	Contraceptifs oraux	-Inconnue

## 2-9 Hépatotoxicité de Médicament étudié :Le thiabendazole (Mintezol<sup>MD</sup>)

### 2-9-1 thiabendazole

#### 2-9-1-1 Généralités :

Le Mintezol<sup>MD</sup> est un antiparasitaire antihelminthique délivré uniquement sous prescription médicale, et utilisé pour le traitement des infestations par les vers chez les animaux et l'humain . De plus, il sert de fongicide en agriculture suite à la récolte des fruits et des légumes , et d'agent de conservation dans l'industrie alimentaire. Son principe actif est le thiabendazole (Tbz), un dérivé benzimidazole (benzimidazole 2-substitué) ayant pour nom chimique 2-(4'-thiazolyl)-1-H-benzimidazole[40].

thiabendazole utilisés dans les maladies infectieuses et parasitaires comme par exemple : association amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporine , pénicilline,rifampicine, roxithromycine, stavudine, sulfamides, ritonavir, tétracycline [41].

#### 2-9-1-2 Famille des benzimidazoles :

Albendazole: Zentel\* Eskazole\*

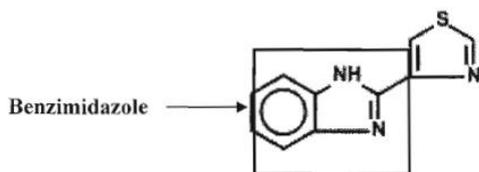
Mebendazole: Vermox\*

Flubendazole: Fluvermal\* oxyurose

Triclabendazole: Egaten\* Fasciolose

Thiabendazole:( Mintezol) appartient a la famille de benzimidazoles.

Oxafundazole: animaux uniquement forme active dans le plasma : 144 H après la prise [42].



**Figure 8: Formule structurale du thiabendazole. Le principe actif du Mintezol<sup>MD</sup> est un dérivé du benzimidazole.**

Également, la dose maximale recommandée pour ce médicament est de 3g par jour, ou une seule dose de 50 mg/kg de masse corporelle et le DL 50 est égale 1300 mg / kg . Bien que

considéré comme un composé généralement sécuritaire , on lui associe de nombreux effets secondaires parmi lesquels certains désordres gastrointestinaux. Également, le Mintezol<sup>MD</sup> doit être utilisé avec précaution en présence d'une dysfonction hépatique . Des choléstases intrahépatiques sévères progressant souvent vers des cirrhoses [77,84] et nécessitant parfois une transplantation hépatique orthotopique (i.e. : remplacement du foie malade d'un patient par le foie sain d'un donneur) [42] ont d'ailleurs été rapportées chez l'humain, bien que le mécanisme exact ne soit pas encore éclair .Il n'existe toute fois que de rares cas de dommages parenchymateux majeurs ayant mené à une insuffisance hépatique irréversible suite à la prise de ce médicament [40].

Chez l'humain, le thiabendazole est métabolisé surtout par le foie ,presque entièrement en composés inactifs excrétés principalement par les reins.mais aussi par la bile. [40,43] .

Par ailleurs, il a été rapporté que le thiabendazole se lie de manière irréversible aux protéines tissulaires par un mécanisme médié par le CYP1A2 , ce qui suggère l'existence d'un intermédiaire réactif électrophile ,toute fois, sa structure n'a pas encore été identifiée. La formation de l'intermédiaire réactif est attribuée à l'activation métabolique du 5 OHTbz en une quinone-imine via l'oxydation par le système du CYP450 ou les peroxydases .En fait, le 5 OHTbz subirait d'abord une oxydation à un électron pour générer des espèces radicales, puis une disproportionnation ou une oxydation additionnelle pour donner une quinone-imine , dans le cas d'un surdosage de MintezolMD, et ceci provoquerait un stress oxydatif et une toxicité hépatique [40,43]

# Chapitre 2

# *Stress oxydant*

# 1. STRESS OXYDANT

## 1.1 Définition :

Le stress oxydatif, parfois appelé stress oxydant, dans les systèmes biologiques, le stress oxydant est la conséquence d'un déséquilibre entre la production des radicaux libres et la destruction par des systèmes de défenses anti-oxydantes donc c'est un déséquilibre de la balance antioxydants/prooxydant en faveur des pro-oxydants. Se définit aussi comme un état dans lequel le niveau de l'oxygène réactif toxique intermédiaires surmonte les défenses antioxydantes endogènes de l'hôte ; Il se développe lorsque il y a une surproduction des radicaux libres et un déficit en antioxydantes, c'est-à-dire les molécules oxydants sont produits plus rapidement qu'ils ne peuvent être neutralisés par l'organisme, donc l'origine du stress oxydatif sont les radicaux libres principalement [44].

## 1-2 Les radicaux libres dans la biologie :

Un radical libre est une espèce chimique, atome ou molécule très réactive contenant un ou plusieurs électrons non paires dans ses orbitales. Ce déséquilibre n'est que transitoire et il est comblé soit par l'acceptation d'un autre électron soit par le transfert de cet électron libre sur une autre molécule. Ces espèces radicalaires très instables et très réactives sont produites d'une manière continue, dans de nombreux phénomènes biologiques .Les radicaux libres sont indispensables à la vie parce qu'ils participent au fonctionnement de certaines enzymes, à la transduction de signaux cellulaires, à la défense immunitaire contre les agents pathogènes, à la destruction par apoptose des cellules tumorales, au cycle cellulaire, à la différenciation cellulaire, à la régulation de la dilatation capillaire, au fonctionnement de certains neurones. Mais de façon générale, les radicaux libres contribuent au stress oxydatif par une série de réactions en chaîne. Leurs durée de vie est très courte (10-4s) et leur réactivité réside dans la recherche d'un électron afin de ré-apparier leur électron célibataire [45]. Et notamment ceux de la mémoire, à la fécondation de l'ovule, à la régulation des gènes, phénomène appelé contrôle redox des gènes .Parmi toutes les espèces radicalaires probablement qui se former dans les cellules, on a distingué deux types d'espèces radicalaires sont les radicaux primaires et secondaires. Les radicaux primaires sont un ensemble restreint de composés radicalaires qui jouent un rôle particulier en physiologie.les radicaux secondaires sont les autres radicaux libres qui se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule. Ces radicaux primaires dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron tels l'anion superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ) et le radical hydroxyle ( $OH^{\bullet}$ ), ou de l'azote tel le monoxyde d'azote ( $NO^{\bullet}$ ) [46].

### 1-3 Les principales espèces réactives de l'oxygène :

Les radicaux libres sont divisés en deux groupes (Tableau 8), les espèces radicalaires (l'anion superoxyde, le radical hydroxyle...) et les espèces non radicalaires (l'oxygène singulet, le peroxyde d'hydrogène, le peroxydinitrite...) [47].

**Tableau 8: Principales espèces réactives dans les systèmes biologiques [47].**

Les radicaux libres			
Espèces radicalaires		Espèces non-radicalaires	
Espèce réactif d'oxygène	Espèce réactif azote	Espèce non réactif de O <sub>2</sub>	Espèce non réactif d'azote
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup> : Anion superoxyde</b>	<b>NO<sup>•</sup> : Monoxide d'azote</b>	<b>ONOO<sup>-</sup> : Anion peroxydinitrite</b>	<b>ONOO<sup>-</sup> : Anion peroxydinitrite</b>
<b>HO<sub>2</sub> : Radical hydroperoxyde</b>	<b>NO<sub>2</sub><sup>•</sup> : Dioxide d'azote</b>	<b>OONO<sup>-</sup> : Anion peroxydinitrate</b>	<b>OONO<sup>-</sup> : Anion peroxydinitrate</b>
<b>OH<sup>•</sup> : Hydroxyle</b>	<b>N<sub>3</sub><sup>•</sup> : Nitrate</b>	<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : peroxyde d'hydrogène</b>	<b>ONOOH : Acide peroxydinitreux</b>
<b>RO<sup>•</sup> : Radical alkoxy</b>		<b>O<sub>2</sub> : Oxygène singulet</b>	<b>ROONO : Alkyl peroxydinitrate</b>
<b>ROO<sup>•</sup> : Radical alkoperoxy</b>		<b>O<sub>3</sub> : Ozone</b>	<b>HNO<sub>2</sub> : Acide nitreux</b>
<b>ROOH<sup>•</sup> : Radical hydroxyperoxy</b>		<b>HOCl : Acide hypochloreux</b>	<b>NO<sup>+</sup> : Cation</b>
		<b>ROOH :</b>	<b>NO<sup>-</sup> : Anion nitrosyl</b>
		<b>Peroxides organiques</b>	

Il ne faut pas penser que tous les radicaux de l'oxygène sont extrêmement réactifs, cette réactivité étant très variable selon la nature du radical, l'appellation (ROS) n'est pas restrictive . Elle inclut les radicaux libres de l'oxygène, ainsi parmi les radicaux formés chez les êtres vivants l'anion radicalaire superoxyde (**O<sub>2</sub><sup>-</sup>**), radical hydroxyle (OH.), monoxyde d'azote (NO.), et aussi certains dérivés oxygénés réactifs non radicalaires dont la toxicité est importante tels que le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) et le peroxydinitrite (ONOO<sup>-</sup>). [48]

### 1- 3- 1. L'oxygène singulet :

Forme excitée de l'oxygène moléculaire, est souvent assimilée à un radical libre en raison de sa forte réactivité [96]. Le radical superoxyde  $O_2^{\cdot-}$ , le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$  et le radical hydroxyle  $OH^{\cdot}$  sont encore appelés espèce réactive de l'oxygène (ROS) car, ces espèces sont beaucoup plus réactives que l'oxygène qui leur a donné naissance. Toutefois, il existe d'autres ROS tels que les radicaux peroxydes  $ROO^{\cdot}$ , hydro peroxydes  $ROOH^{\cdot}$  ainsi que les radicaux alkoxyde  $RO^{\cdot}$ , et des espèces réactives d'azote (ERN) tels que le NO, produit par le NO synthétase [96]. L'oxygène moléculaire peut être produit par plusieurs réactions biochimiques d'oxydation incluant la peroxydase et la lipooxygénase, par la réaction entre divers EOR ou en présence de la lumière, d'oxygène et de photosensibilisateur [49] (Figure 9).

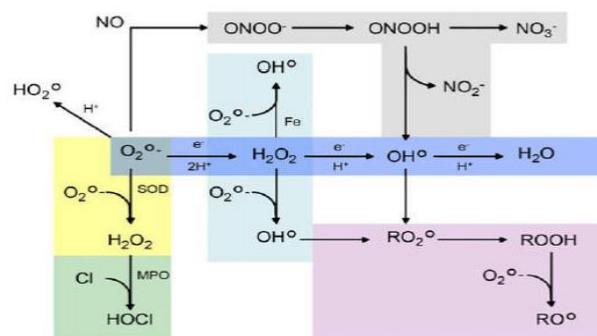


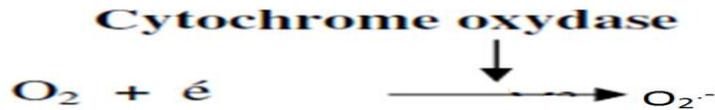
Figure 9 : Différents espèces réactifs de l'oxygène Et leur formation en cascade [50].

### 2-3-2. L'anion superoxyde :

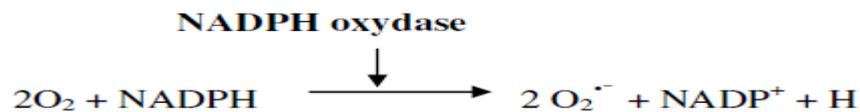
L'anion superoxyde est l'espèce la plus couramment générée par la cellule, par réduction d'une molécule d'oxygène. Cette réaction semble surtout catalysée par des NADPH oxydases membranaires . L' $O_2^{\cdot-}$  peut également être formé dans certains organites cellulaires tels que les peroxyosomes via la conversion de l'hypoxanthine en xanthine, puis en acide urique, catalysée par la xanthine oxydase et les mitochondries où 2% à 5% d'oxygène consommé est transformé en radicaux superoxydes [100].

L'oxygène moléculaire possède deux électrons non appariés; les spins de ses deux électrons son parallèles lui attribuant une stabilité relativement grande. Dans l'organisme, une partie de l'oxygène moléculaire peut capter d'une manière univalente un électron conduisant à la formation du radical superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ) [51].

Le cytochrome oxydase qui se trouve dans la mitochondrie peut également catalyser une telle réaction selon l'équation suivante :



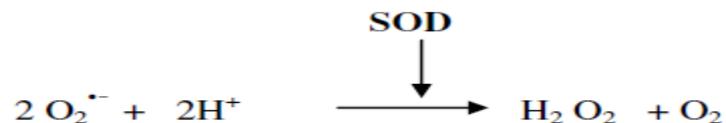
L'anion superoxyde ( $\text{O}_2^{\cdot -}$ ) peut se former aussi lors de la phagocytose grâce à la NADPH oxydase qui se trouve à la surface des membranes plasmiques des phagocytes.



La chaîne de transport d'électrons mitochondrial c'est la source principale de radical superoxyde au niveau du complexe I (NADH /ubiquinone oxydoréductase). Les mitochondries utilisent Environ de 0 à 5 % de l'oxygène moléculaire est partiellement réduit par des électrons qui s'échappent des transporteurs d'électrons de la chaîne respiratoire, ils y a d'autre chaînes de transport d'électrons (microsomes) contribuent pareillement à la production du ( $\text{O}_2^{\cdot -}$ ) dans les cellules en aérobiose [52].

### 2-3-3 Le peroxyde d'hydrogène :

Le peroxyde d'hydrogène se forme par la dismutation du radical superoxyde, catalysée par le superoxyde dismutase (SOD) selon la réaction suivante.



Il existe d'autres enzymes responsables à la production d' $\text{H}_2\text{O}_2$  comme par exemple les oxydases qui se présentent spécifiquement dans les peroxysomes. Mais certaines de ces enzymes peuvent catalyser franchement la réduction de l'oxygène moléculaire produisant ainsi le peroxyde d'hydrogène sans formation du radical superoxyde comme par exemple la glycoxylate oxydase[53].

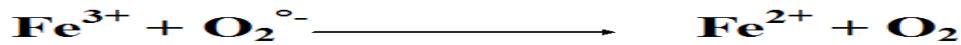
### 2-3-4- le radical hydroxyle :

Le plus important des produits est le radical hydroxyle ( $\text{OH}^\circ$ ). C'est une espèce oxygénée très réactive qui provient de la coexistence de l'anion superoxyde et de peroxyde d'hydrogène. Comme on va voir dans la réaction suivante, le peroxyde d'hydrogène réagit avec le fer (forme ferreux) et produit du fer oxydé (forme ferrique) et le radical hydroxyle.

**C'est la réaction de Fenton.**



Ensuite le fer ferrique est réduit en fer ferreux par l'anion superoxyde principalement.



L'ensemble de ces réactions forme la réaction d'Haber Weiss. [53]



### **2-3-5- Le monoxyde d'azote :**

L'oxyde azotique  $\text{NO}^\circ$  est principalement produit par un système enzymatique, la NO synthase, qui transforme l'arginine en citrulline en présence de la NADPH.



### **2-3-6 Nitrique dioxyde $\text{NO}_2^\circ$ :**

Formé à partir de la réaction du radical pyroxyde avec NO. Le nitrique dioxyde est un puissant déclencheur du lipide peroxydation par sa capacité d'arracher un atome d'hydrogène d'une double liaison au niveau des acides gras polyinsaturés. [54]

### **2-3-7 Le peroxyde nitrite :**

Le monoxyde d'azote par concomitance avec un ion superoxyde va entraîner la formation de peroxyde nitrite ( $\text{ONOO}^-$ ) qui est hautement cytotoxique. Cette réaction est surtout retrouvée au niveau des vaisseaux sanguins. [54]



### **2-3-8 L'acide hypochloreux :**

L'acide hypochloreux ( $\text{HOCl}$ ) Comme le peroxyde d'hydrogène, ne rentre pas dans la définition stricte du radical. Cependant, au cours de l'inflammation, la métabolisation du peroxyde d'hydrogène en acide hypochloreux par La myéloperoxydase (MPO) est élevée et l'acide hypochloreux est un agent chlorant et oxydant fort.



L'acide hypochloreux est considéré comme 100 à 1000 fois plus toxique que le radical superoxyde ou le peroxyde d'hydrogène et a des cibles bien marquées : inactivation enzymatique, oxydation des groupements thiols de la membrane plasmique, diminution des propriétés d'adhésion de certains composés de la matrice extracellulaire. [55]

### 1-4 L'Origine des radicaux libres :

Les facteurs responsables de l'augmentation de la production de radicaux libres par l'organisme sont appelés facteurs oxydants. Ils se divisent en deux facteurs endogènes et exogènes (Figure 10).

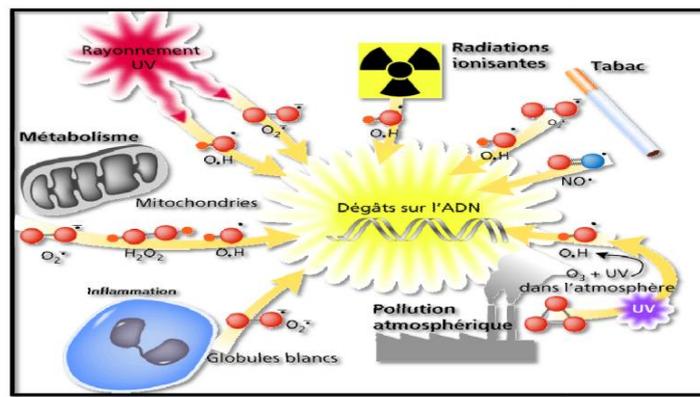


Figure 10: L'Origine des radicaux libres

### 2-4-1 La production endogène :

La formation endogène de radicaux libres s'effectue au niveau de divers voies :

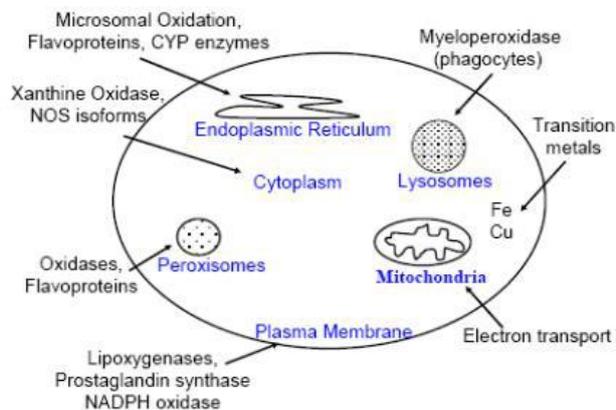


Figure 11: Principales sources endogène des radicaux libres.

#### 1-4-1-4 La chaîne respiratoire :

La vie en aérobiose se traduit au niveau cellulaire par l'existence d'une chaîne respiratoire mitochondriale nécessaire au stockage de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). La chaîne respiratoire est une succession de phénomènes d'oxydoréduction au cours desquels il existe des transferts d'électrons. Ces électrons peuvent réagir avec une molécule avoisinante pour aboutir à la formation d'un radical libre. A l'état normal, l'oxygène respiré subit une réduction tétravalente, conduisant à la production d'eau. Cette réaction est catalysée par le cytochrome oxydase, le récepteur terminal d'électrons présent dans le complexe IV de la chaîne de transport des électrons située de la membrane interne mitochondriale.



Environ de 2% de l'oxygène subit une réduction univalente conduisant à la formation du radical superoxyde au niveau de l'ubiquinone (ou coenzyme Q) [55].

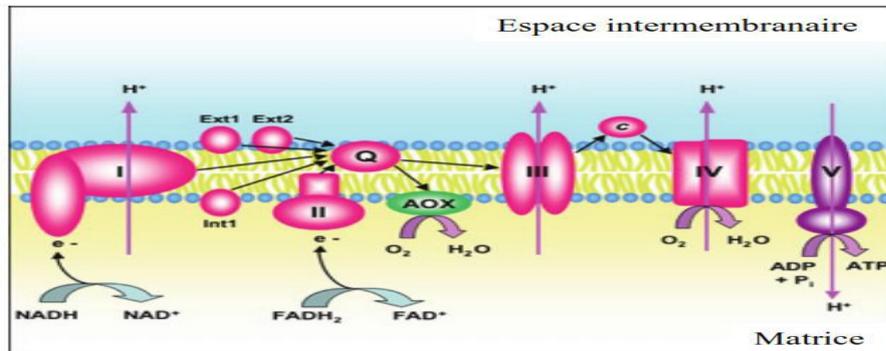


Figure 12: La chaîne respiratoire [47].

#### 1-4-1-5- La réaction immunitaire :

Les radicaux libres jouent un rôle essentiel dans le bon déroulement de la réaction immunitaire. La phagocytose des bactéries et parasites par les macrophages ou les polynucléaires s'accompagne d'une production d'espèces réactives de l'oxygène (Figure 13) si brutale et intense qu'elle est connue, sous le nom de « burst oxydatif », c'est-à-dire explosion respiratoire. Au sein du phagosome, l'activation de la NADPH oxydase et l'action des superoxydes dismutase (SOD) et NOS (oxyde nitrite syntase) aboutissent à un mélange très corrosif de O<sub>2</sub><sup>°-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HO<sup>°</sup>, ONOOH, avec en plus dans le polynucléaire HOCl et O<sub>2</sub><sup>°</sup>. Ce mélange réactionnel, que l'Homme utilise comme désinfectant l'eau de javel ou l'eau oxygénée, détruit par oxydation l'ensemble des composants bactériens [56].

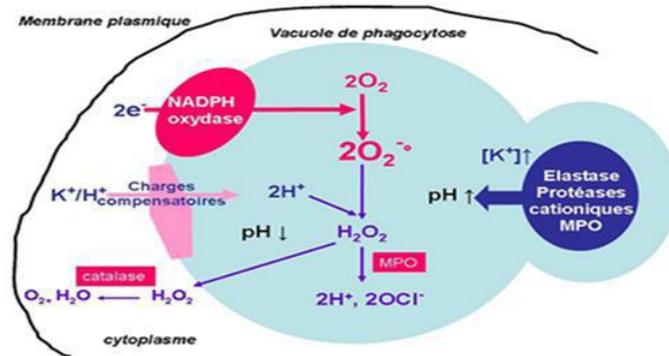


Figure 13 : Production des ROS par le phagocyte [57].

#### 1-4-1-6- La communication cellulaire :

Si la production des ROS est relativement modérée, ils peuvent jouer un rôle de messager intra et/ou extracellulaire. Ils sont ainsi impliqués dans les phénomènes d'apoptose (mort cellulaire programmée), dans la prolifération des cellules musculaires lisses (cellules vasculaires), dans l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales, ou bien encore dans l'agrégation plaquettaire, et permettent aussi l'expression de gènes de défense [58].

La vasodilatation est un exemple de phénomène biologique issu de la signalisation à l'aide du NO. Des messagers cellulaires, dépendants des forces hémodynamiques du flux sanguin, vont permettre d'activer la NOS endothéliale (qui est exprimée de manière constitutive dans l'endothélium, l'épithélium et les cardiomyocytes [59]).

#### 1-4-1-7- Autres source d'origine endogène :

- Le fonctionnement de certains neurones et notamment ceux de la mémoire.
- La fécondation de l'ovule.
- La régulation des gènes [60].
- Le règlement de la croissance des cellules et à la signalisation intracellulaire.
- libération de fer libre à partir des protéines chélatrices ou d'une oxydation de certaines molécules.
- l'acyclo-oxygénase et les lipoxygénases, ainsi que les enzymes du réticulum endoplasmique (cytochrome P450) [61].

## **1-4-2 La production exogène :**

Les agents exogènes générateurs des ROS continue d'attaquer toujours l'organisme humain est obéissante à leur agression [60].

### **1-4-2-1 Les rayonnements UV:**

les radiations UV provoquent particulièrement des démâtements au niveau de l'ADN  
les radiations ionisantes induisent la synthèse de radicaux libres dérivés de l'oxygène tels que :  $(O_2^{\cdot -})$ ,  $(O)$ ,  $(O_2)$  et les molécules génératrices des radicaux libres par l'intermédiaire d'agents photosensibilisants [62].

### **1-4-2-2 Le monoxyde d'azote (NO) et le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>):**

Sont formés par les Nitric Oxyde Synthases (NOS). Ils sont des toxiques présents dans notre environnement comme par exemple: suie, goudron, tabac, polluants industriels. En plus, sont également responsables de la synthèse des radicaux libres.

### **1-4-2-3 L'alimentation:**

comme l'alcool, café, les aliments riches en protéines et en lipides pouvant être à l'origine de la production des radicaux libres, donc ils ont une faible consommation des antioxydants [63].

### **1-4-2-4 Certains médicaments:**

les médicaments qui sont utilisés comme un traitement contre le cancer (anticancéreux comme les anthracyclines) peuvent provoquer aussi la production des radicaux libres . Des facteurs environnementaux peuvent contribuer à la formation d'entités radicalaires. Une production importante des ROS est observée lors d'une intoxication par des métaux lourds (cadmium, mercure, arsenic) ou dans les phénomènes d'irradiations provoquant des dommages au niveau de l'ADN. Par ailleurs la fumée de tabac, l'alcool ou même certains médicaments (Xénobiotiques) peuvent être source de radicaux libres par oxydations de ces composés au niveau du cytochrome P450 [100].

## **1-5 les conséquences du stress oxydant :**

Les ROS deviennent néfastes et toxiques pour l'organisme à des doses excessives. Cette surproduction au-delà des capacités antioxydantes des systèmes biologiques donne lieu au stress oxydant qui est impliqué dans l'apparition de plusieurs maladies allant de l'artériosclérose au cancer tout en passant par les maladies inflammatoires, les ischémies et le processus du vieillissement. Ces ROS attaquent principalement les lipides membranaires, mais aussi les protéines et les acides nucléiques.

La production excessive de radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, des glucides), mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides. L'organisme peut aussi réagir contre ces composés anormaux par production d'anticorps, qui malheureusement peuvent aussi être des auto-anticorps créant une troisième vague d'attaque chimique [64]

### **1-5-1. Les dommages oxydatifs à l'ADN :**

Au niveau de l'ADN, les radicaux libres peuvent induire des effets oxydatifs et mutagènes ou un arrêt des réplifications. Ils agissent en provoquant des altérations des bases, des pontages ADN-protéines ou des ruptures simples et doubles brins [65].

### **1-5-2 Les dommages oxydatifs aux lipides :**

Les cibles des ROS sont principalement les acides gras polyinsaturés, en raison de la présence des doubles liaisons, comme par exemple l'acide linoléique. L'origine des réactions radicalaires sont assurés par peroxydation lipidique qui se traduit par le rancissement *in vitro*. Il se trouve trois différentes étapes pour le mécanisme de la réaction radicalaire sera complet se sont: l'initiation, la propagation et finalement la terminaison [66].

### **1-5-3. Les dommages oxydatifs aux protéines :**

Au cours du stress oxydant, les protéines subissent des modifications soit en présence de métaux de transition, soit se l'action des radicaux libres .

La formation de groupement carbonyles résulte lorsque les radicaux libres réagissent avec le groupement radical des acides aminés. Le dosage plasmatique des protéines carbonylées est actuellement le marqueur d'oxydation avancée des protéines le plus utilisé, aussi bien *in vivo* que *in vitro* [67].

### **1-5-4 Oxydation des lipoprotéines :**

Le dommage oxydatif provoque des changements dans la structure des lipoprotéines de faible densité (low density lipoproteins ou LDL) qui sont riches en acides gras polyinsaturés. La peroxydation induite dans les LDL par les ROS provoque in situ la formation d'aldéhyde (MDA et HNE) qui peuvent à leur tour oxyder les LDL. Ces LDL modifiées sont captés par les macrophages au sein des quels elles s'accumulent en formant des cellules spumeuses . En

s'accumulant dans l'espace interstitiel, ces cellules contribuent au développement de l'athérosclérose [68].

### 1-5-5 Oxydation des glucides :

L'oxydation du glucose conduit à la formation de différents intermédiaires réactifs, dont les produits terminaux de la glycation protéique, les AGE (Advanced Glycosylation End Products) s'accumulent au niveau des protéines à durée de vie longue, entraînant notamment une perte d'élasticité tissulaire au niveau des vaisseaux sanguins et du cristallin, et pourraient ainsi participer au dysfonctionnement endothélial et aux complications vasculaires du diabète. Si la chimie de l'attaque radicalaire des polysaccharides a été beaucoup moins étudiée que celle des autres macromolécules, il n'en demeure pas moins que les ERO attaquent les mucopolysaccharides et notamment les protéoglycanes du cartilage[69] (Figure 14)

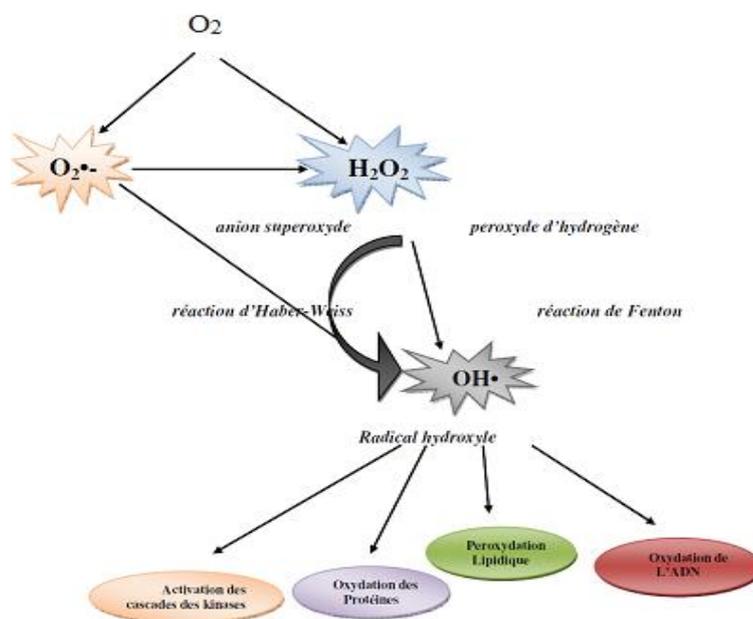


Figure 14: Schéma des différentes formes de ROS [69]

### 1-6 Les systèmes de défenses antioxydants :

L'organisme est déterminé d'un ensemble de systèmes de défenses antioxydants très efficaces afin de diminuer la concentration des espèces oxydants dans l'organisme. Les antioxydants sont des systèmes enzymatiques ou non-enzymatiques .

### 1-6-1 Systèmes antioxydants enzymatiques :

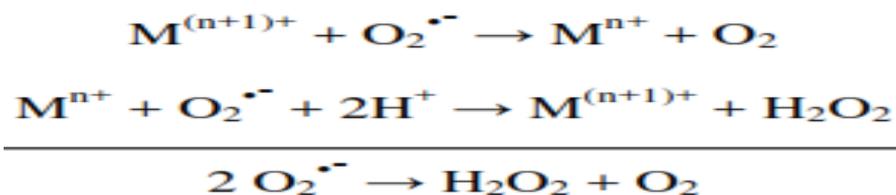
Les antioxydants enzymatiques sont considérés comme la première ligne de défense de notre organisme contre les différentes espèces oxydantes. Leur rôle principal est de diminuer la quantité des ROS dans la cellule. Parfois, ces enzymes nécessitent des cofacteurs comme les oligoéléments (Zn, Cu, Mn, Se, Fe..) pour exercer leur activité enzymatique.

#### 1-6-1-1 Les super oxydes dismutases (SOD) :

Les SOD sont des métallo-enzymes qui catalysent la dismutation des anions super oxydes en peroxyde d'hydrogène et en oxygène 10000 fois plus rapidement que la dismutation spontanée de l'anion superoxyde [70].

Ces enzymes sont largement distribuées dans l'ensemble des organismes vivants. Selon le cofacteur métallique présent dans le centre actif et le nombre de sous-unités constituant l'enzyme, on distingue quatre isoformes (Figure 12) : la SOD à cuivre et à zinc (SOD1), la SOD à manganèse (SOD2), la SOD à cuivre et à zinc extracellulaire (SOD3) et la SOD à nickel récemment décrite [69].

Le mécanisme catalytique des SOD a été appelé mécanisme en « ping-pong » impliquant une étape de réduction suivie d'une oxydation de l'atome métallique concomitantes à l'oxydation puis à la réduction de radicaux superoxydes [71].



La SOD à cuivre et à zinc (SOD1) est un homodimère de 32 kDa. Chaque sous-unité contient un atome de cuivre et de zinc. Les ions cuivre (Cu<sup>2+</sup>) sont nécessaires à son activité catalytique alors que les ions zinc (Zn<sup>2+</sup>) stabilisent la molécule. Elle est principalement localisée dans le cytoplasme, dans une moindre mesure dans le noyau et absente dans les mitochondries. Il s'agit de l'isoforme la plus abondante, représentant environ 70% de l'activité SOD totale. En plus de l'anion superoxyde, la SOD1 accepte le peroxyde d'hydrogène et le peroxynitrite comme substrats générant respectivement des radicaux hydroxyles et des ions nitronium [72].

La SOD à manganèse (SOD2) est un homotétramère de 96 kDa contenant un atome de manganèse par sous-unité. Cette isoforme est exclusivement située dans la mitochondrie et représente environ 15% de l'activité SOD totale.

La SOD extracellulaire (SOD3) est la forme dominante dans le plasma et l'espace extracellulaire. Il s'agit d'une glycoprotéine tétramérique de 135 kDa contenant des atomes de cuivre et de zinc avec une forte affinité pour les glycosaminoglycanes tels que l'héparine. Son activité est estimée comme allant de 0,5 à 17% de l'activité SOD totale [48].

La SOD à nickel, dernière isoforme décrite, présente une structure hexamérique de 80 kDa dont chaque monomère contient un atome de nickel [71].

Elle a été découverte chez des *Streptomyces* et dans les cyanobactéries et ne présente pas d'homologie de séquences avec les autres enzymes de la famille [102] (Figure15).

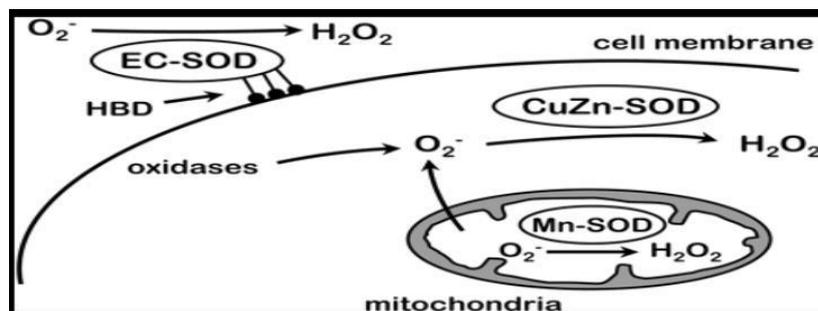


Figure 15 : Les types de la Super oxyde dismutase (SOD) [103].

### 1-6-1-2. Glutathion peroxydase (GPx) et réductase (GR) :

La (GPx) est présente dans les liquides extracellulaires (sang), dans les cellules au niveau du cytoplasme et dans les membranes. Leur rôle principal est d'assurer la réduction du (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en H<sub>2</sub>O et O<sub>2</sub>.

Lors de sa réaction deux molécules de glutathion (GSH) réduites sont oxydées en glutathion-Disulfure (GSSG)

Dans chacune de ces réactions, une molécule de glutathion oxydée est obtenue, pour perdurer cette réaction, il doit y avoir un taux constant de GSH, ce qui est rendu possible par la glutathion réductase (GR), qui catalyse la réduction du (GSSG) en (GSH), à l'aide d'un cofacteur qui est le NADPH sous forme réduite (NADPH, H<sup>+</sup>) [73]. L'équation suivante explique sa:

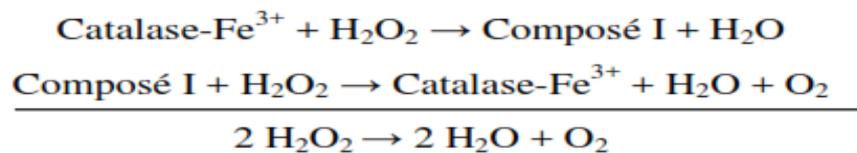


### 1-6-1-3. Catalase (CAT) :

Le peroxyde d'hydrogène généré notamment lors de la dismutation de l'anion superoxyde est dégradé par la CAT qui est donc le responsable à leur détoxification. Cette enzyme est abondante dans le foie et les globules rouges, elle se retrouve préférentiellement dans les peroxysomes et en plus faible quantité dans le cytosol.

La CAT est formée de quatres chaînes polypeptides, chacune porte un groupe hème (Fe), qui constituent les sites actifs de la catalase qui a une très grand affinité pour l' $H_2O_2$  par contre aux globules rouges qui ont une faible affinité pour l' $H_2O_2$ , seulement lorsque les teneurs en peroxyde d'hydrogène sont accrues

Pour catalyser la réaction, l'atome de fer du groupement hème réalise une coupure hétérolytique de la liaison (O-O) le peroxyde d'hydrogène, ce qui crée une molécule d'eau et un groupement intermédiaire très oxydant qui peut oxyder une autre molécule de ( $H_2O_2$ ). [35, 73]



### 1-6-1-4 La thiorédoxine :

Les thiorédoxines (TRX) et la thiorédoxine réductase (TRXR) Les thiorédoxines sont des enzymes à activité antioxydante intrinsèque comme toutes les protéines à groupement thiol (-SH), (Figure 16). elles jouent aussi un rôle important dans la régulation du système immunitaire. Une fois oxydée, la thiorédoxine est réduite par la thiorédoxine réductase (TRXR) qui est une enzyme possédant un groupement sélénocystéine dans son site actif. La TRXR intervient aussi dans la dégradation des peroxydes lipidiques et du peroxyde d'hydrogène et dans la régénération du radical ascorbyl en acide ascorbique .

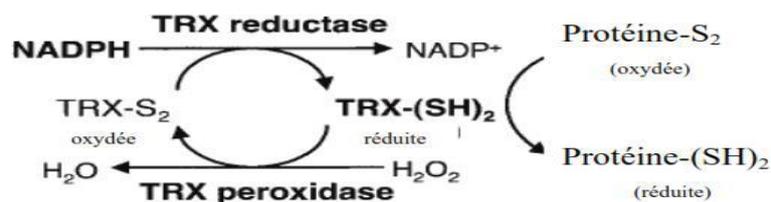


Figure 16 : Le système Thiorédoxine (TRX) [74].

### 1-6-1-5 Les Hèmes oxygénases :

Les hèmes oxygénases (HO) sont des protéines qui catalysent la dégradation des molécules d'hème en iliverdine et génèrent du monoxyde de carbone et du fer. Le mécanisme enzymatique des Hème oxygénases n'est pas encore complètement élucidé mais le fait que la biliverdine et le monoxyde de carbone soient des piègeurs d'espèces radicalaires expliquerait en partie le rôle antioxydant de ces protéines, par conséquent leur capacité à réduire le stress oxydant [75].

### 1-6-1-6 Autre enzymes antioxydantes :

Les protéines liant les métaux, également considérées comme éléments du système antioxydant. En effet, les métaux de transition (fer, cuivre) impliqués dans de nombreuses réactions radicalaires produisent des espèces hautement réactives. Les formes de stockage et de transport de ces métaux (transferrine, ceruloplasmine, lactoferrine) ont une fonction antioxydante via un effet chélateur, la formation de ces complexes protéines-métaux permet ainsi d'inhiber les réactions de Fenton et d'Haber-Weiss, évitant la production du radical hydroxyle [47].

### 1-6-2 Systèmes antioxydants non enzymatiques :

Ce sont des nutriments naturellement amenés par des composés endogène ou par l'alimentation (Tableau 9), ils ont la capacité de trappé les espèces oxydantes en captant leur électron libre et en formant ainsi des espèces plus stables qui pourront être éliminées par d'autre systèmes antioxydants. Dans cette catégorie d'antioxydant les principales molécules sont les oligoéléments, la glutathion réduit (GSH), l'ubiquinone, le cytochrome c et les vitamines E et C.

**Tableau 9:** Principaux antioxydants non enzymatiques et sources alimentaires associées [50]

Principaux nutriments Antioxydants	Sources alimentaires
Vitamine C	Agrume, melon, brocoli, fraise, kiwi, chou, poivron
Vitamine E	Huile de tournesol, de soja, de maïs, beurre, œufs ,noix
β-carotène	Légumes et fruits orangés, et vert foncés
Sélénium	Poisson, œufs viandes, céréales, volaille
Zinc	Viande, pain complet, légumes verts, huîtres, produits laitiers
Flavonoïdes	Fruits, légumes, thé vert
Acides phénoliques	Céréales complètes, baies, cerises
Tanins	Lentilles, thé, raisins, vin
Métabolisme de cystéine, glutathion	Caséine, Lactalbumine (petit-lait), produits laitiers Brocoli, chou Œufs, poissons, viandes

### **1-6-2-1. Glutathion (GSH) :**

Le glutathion est un tripeptide, formé par la condensation du glutamate, de cystéine et glycine est donné une formule semi-développé :  $\gamma$ -L-Glutamyl cystéinyl glycine et le plus abondant est le thiol intracellulaire. Il permet la conversion des ponts disulfures (R-S-S-R) des protéines oxydées en deux fonctions thiols (R-SH) . Les formes GSH (réduite) et GSSG (oxydée) forment un couple d'oxydoréduction très important dans la cellule car il permet les échanges des électrons à l'intérieur de la cellule . Des études ont montré son importance dans plusieurs pathogènes comme le cancer ou une protéine exercerait son effet anti-carcinogène en augmentant les concentrations de GSH [76].

### **1-6-2-2. Ubiquinones et cytochrome c :**

L'ubiquinone y a une forme semi-radicalaire, il joue un rôle principal dans la production de ROS. Contrairement, Il peut être également impliqué dans la régénération de la vitamine E ce qui amplifie son rôle protecteur contre les ROS .

Le cytochrome c ce trouve dans l'espace intermembranaire, il participe a la détoxification par saisir l'électron libre d' $O_2^{\bullet-}$  qui ce produise au niveau de la chaîne respiratoire. Aussi bien que, il donne cet électron au complexe IV pour former le cytochrome c oxydé et le  $H_2O$  [77].

### **1-6-2-3 les vitamines :**

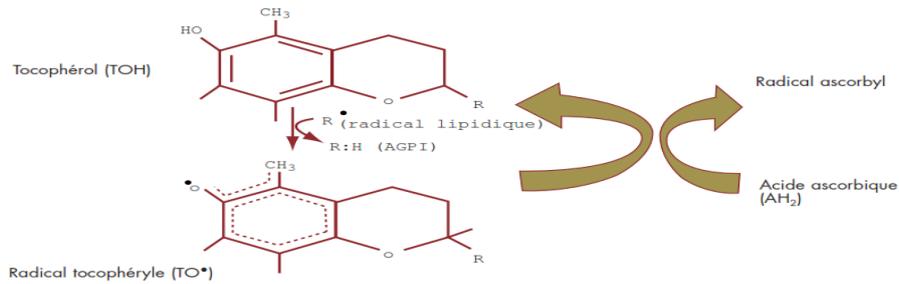
#### **1-6-2-3 vitamine E :**

La vitamine E est le principal antioxydant lipophile pouvant réduire les radicaux peroxy et réagir avec l' $O_2$ , l' $HOCl$  et l' $ONOO^-$ . Il se transforme en radical hydroxyle après l'échange d'un électron libre. Le radical tocophéroxyl est peu réactif de par sa structure cyclique et peut être régénéré par l'acide ascorbique. La vitamine E existe sous huit formes naturelles : quatre tocophérols ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  et  $\delta$ ) et quatre tocotriénols ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  et  $\delta$ ). Chez l'homme, les formes prédominantes sont l' $\alpha$  et le  $\gamma$ -tocophérol, l' $\alpha$ -tocophérol étant la plus active. Du fait de sa nature lipophile, la vitamine E peut agir au site même de la peroxydation lipidique membranaire, elle est essentielle dans la prévention de l'oxydation des lipides et des lipoprotéines [47].

#### **1-6-2-3-2 vitamine C :**

L' $\alpha$ -tocophérol peut être régénéré lors de la réduction du radical tocophéryle par la vitamine C (Figure 14) ou acide ascorbique .Ce dernier est le plus fréquemment présent sous forme d'ascorbate et est considéré comme l'antioxydant le plus important des fluides extracellulaires. C'est un piègeur très efficace de l'ensemble des ERO. Il réagit particulièrement avec les

peroxydes aqueux en formant le radical ascorbyle ce qui protège les lipoprotéines et les membranes de la peroxydation lipidique [78](Figure 17).



**Figure 17: Régénération de la vitamine E via l'action de la vitamine C lors de la peroxydation lipidique [79].**

#### 1-6-2-4. L'Acide urique :

L'acide urique est produit par oxydation de l'hypoxanthine et de la xanthine par la xanthine oxydase et la xanthine déshydrogénase. Au pH physiologique, il est majoritairement présent sous la forme ionisée (urate) pouvant interagir avec les radicaux hydroxyles et conduisant à la formation de l'espèce radicalaire  $UrH^{\ominus}$  stable. Celle-ci est à son tour réduite par l'ascorbate régénérant l'urate. L'urate protège les protéines de la nitration en réagissant avec le peroxy-nitrite. Il peut également chélater les ions métalliques et donner des chélates peu réactifs sur le plan catalytique [80].

#### 1-6-2-5 les polyphénols :

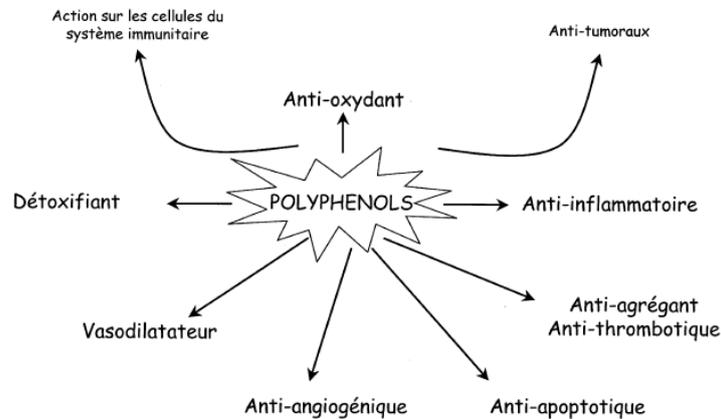
les polyphénols végétaux regroupent une grande variété de composés comprenant entre autres les flavonoides, les anthocyanes et les tanins. Ce sont des composés ubiquistes que l'on retrouve dans les plantes. Ils attirent l'attention depuis quelques années à cause de leurs propriétés antioxydantes, en réduisant les radicaux hydroxyles, superoxydes et peroxydes. Ils sont aussi capables de piéger les ions métalliques, car ils ont des propriétés chélatrices.

Les polyphénols sont associés à de nombreux processus physiologiques interviennent dans la qualité alimentaire, impliqués lorsque la plante est soumise à des blessures mécaniques. La capacité d'une espèce végétale à résister à l'attaque des insectes et des microorganismes est souvent corrélée avec la teneur en composés phénoliques.

Ces composés montrent des activités anti-carcinogènes, anti-inflammatoires, antiathérogènes, anti-thrombotiques, analgésiques, antibactériens, antiviraux, anticancéreux, anti-allergènes, vasodilatateurs [81].

Les composés polyphénoliques sont d'ailleurs de plus en plus utilisés en thérapeutique. Ils sont regroupés dans la catégorie des veinotoniques et des vasculoprotecteurs. Parmi les

veinotoniques, nous citerons le Relven et ou le Cirkant renfermant du ruténoside, le Daflont ou le Diosmilt renfermant de la diosmine. Un certain nombre de molécules polyphénoliques sont également en étude clinique comme des anti-agrégant plaquettaire, ou hypotenseur sans résultats probants [82](Figure18).



**Figure 18 : Effets biologiques des polyphénols[82].**

#### **1-6-2-6 La bilirubine :**

La bilirubine est un produit terminal de la dégradation de l'hémoglobine, un puissant agent réducteur et un potentiel antioxydant physiologique . Dans les fluides extracellulaires, principalement liée à l'albumine elle est une molécule hydrosoluble hydrophobe. La molécule libre et tout comme celle liée à l'albumine peuvent réduire la vitamine E et inhiber la peroxydation lipidique dans le plasma et les lipoprotéines [83].

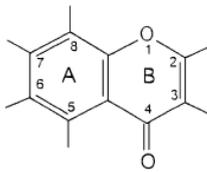
#### **1-6-2-7 L'albumine :**

L'albumine est la protéine circulante la plus abondante, possède de nombreux groupements thiols qui lui permettent, tout comme le GSH, de jouer le rôle de trappe radicalaire; même si la vitesse des réactions dans lesquelles elle est impliquée est plus lente, elle constitue un important antioxydant plasmatique [47].

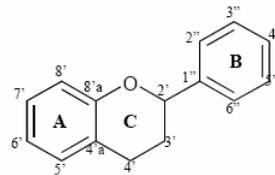
#### **1-6-2-8 Flavonoïdes :**

C'est le groupe le plus représentatif des composés phénoliques. Ces molécules ont des structures chimiques variées et des caractéristiques propres. Elles sont omniprésentes dans les fruits, les légumes, les graines, les boissons tels le thé et le vin rouge et d'autres parties de la plante . Elles sont considérées comme des pigments quasi universels des végétaux qui peuvent participer dans les processus photosynthétiques,dans la régulation de gène et dans le métabolisme de croissance.Actuellement, environ de 4000 composés flavoniques sont connus ,et

ont tous le même squelette de base à quinze atomes de carbones qui sont arrangés à une configuration C6-C3-C6 de type phényl-2-benzopyrane ce qui est synonyme avec la structure 2-phényle chromane [84] (Figures 19 et 20 ).



**Figure 19** : Structure du 2-phénylchromane

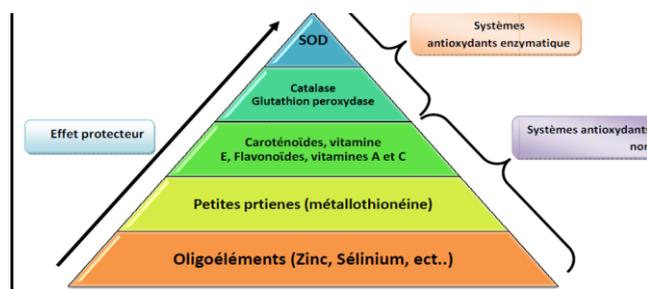


**Figure 20** : Structure générale des flavonoïdes

La nature chimique des flavonoïdes dépend de leur classe structurale, de degré d'hydroxylation et de méthylation, de degré de polymérisation, des substitutions et des conjugaisons sur le cycle C c'est-à-dire la présence : de double liaison C2-C3, du groupe 3-Oet la fonction 4-oxo. En basant sur leur squelette, les flavonoïdes peuvent être divisés en différentes classes : anthocyanidines ;flavonoles ; isoflavonoles ; flavones ; isoflavones ; flavanes ; isoflavanes ; flavanols ;isoflavanols ; flavanones ; isoflavanones ; auronnes [85].

### 1-6-2-9 Les oligo-éléments :

Les oligo-éléments sont des cofacteurs enzymatiques impliqués dans toutes les grandes voies métaboliques et notamment dans la protection contre les espèces radicalaires. Le rôle antioxydant paradoxal du fer s'exerce par l'intermédiaire de la catalase. Cependant sous forme d'ion Fe<sup>2+</sup> libre, le fer peut être pro-oxydant par l'intermédiaire des réactions de Fenton et d'Haber-Weiss. Le zinc remplit de multiples rôles dans l'organisme : un effet antioxydant par sa participation au maintien de l'activité de la SOD cytoplasmique cuivre et zinc dépendante, un effet modulateur de l'apoptose et une activité de défense anti-infectieuse. Le cuivre agit en synergie avec le zinc dans la SOD cytosolique, et possède ainsi un effet antioxydant et par conséquent un effet anti-inflammatoire et anti-infectieux, notamment dans les tissus cutanéomuqueux. [82]



**Figure 21** : Pyramide des systèmes de défenses antioxydants

# Chapitre 3

The title 'Chapitre 3' is rendered in a large, bold, red, sans-serif font. The text is slightly slanted to the right. Below the main text, there is a shadow effect consisting of the word 'Chapitre' in a smaller, brown, sans-serif font, which is also slanted to the right and positioned directly under the main title.

***la relation entre le stress  
oxydant et le thiabendazole***

## 1 Métabolisme de thiabendazole: (TBZ).

Le métabolisme de TBZ a été étudié dans des microsomes hépatiques humains et de souris à comparer le profil métabolique du composé dans les deux espèces. Souris a été choisi parce que la plupart des toxicités TBZ ont été observés dans cette espèce.

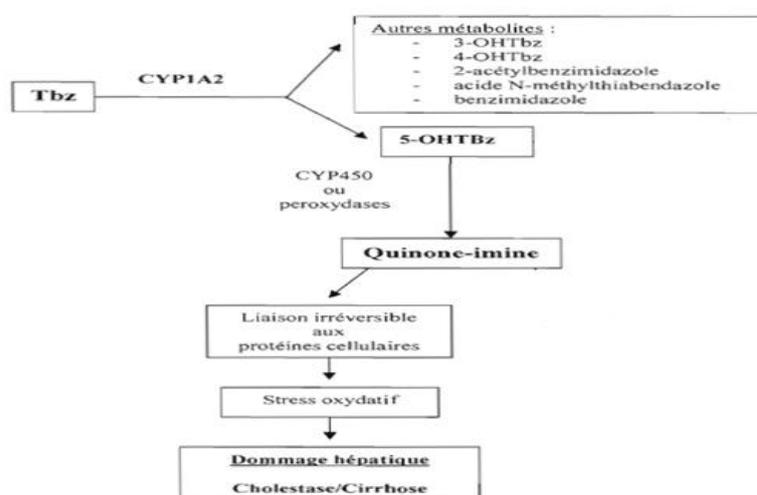
le thiabendazole est métabolisé surtout par le foie, mais aussi par la bile ,le métabolite actif est le 5-hydroxythiabendazole (5-OHTbz), formé par l'hydroxylation de l'anneau aromatique catalysée par le CYP1A2 [43,40]

TBZ est largement métabolisé chez les animaux et les humains ,le 5 oH-tbz est converti en un conjugué sulfate ou glucuronide et après 48 heures, 5% de la dose administrée se retrouvent dans les fèces, et 90% dans l'urine

D'autres métabolites tels que le 4-hydroxythiabendazole, 2-acétylbenzimidazole, N-méthylthiabendazole, benzimidazole et ont également été détectée [88] .

il se produit également l'époxydation du double lien carbone-carbone (C=C) de l'anneau thiazole du thiabendazole et, suite à son hydrolyse subséquente, l'époxyde obtenu se décompose pour former le thioformamide et le benzimidazol-2 -xylglyoxal

La molécule électrophile se lierait ensuite irréversiblement aux protéines cellulaires, pour conséquence un stress oxydatif et une hépatotoxicité se traduisant par une cholestase intrahépatique pouvant dégénérer en une cirrhose micronodulaire [43] (Figure22).

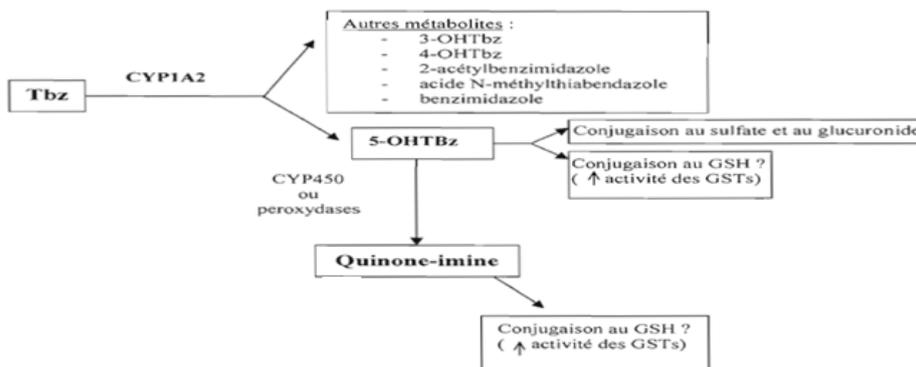


**Figure 22:** Mécanisme d'hépatotoxicité du thiabendazole [89] .

Cette résultat était compatible avec les précédents rapports sur le métabolisme dans TBZ microsomes hépatiques et des hépatocytes humains et les espèces précliniques [90].

## 2 Formation de GSH conjugué de 5-OHTBZ par microsomes hépatique des Humains et souris :

Des études in vitro actuelles ont été entreprises pour sonder le bioactivation du tbz via 5-OHTBZ par le cytochromeP450 et les peroxydases, cette molécule peut être conjuguée avec le GSH (Figure23).



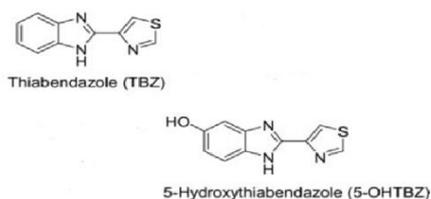
**Figure 23:** Mécanisme d'hépatotoxicité du thiabendazole [40, 91]

L'incubation microsomique du TBZ ou 5-OHTBZ complétée par le NADPH et GSH a donné un produit d'addition de GSH AVEC 5-OHTBZ et était compatible avec une voie de bioactivation qui a impliqué une oxydation à deux électrons par cytochrome P450 catalysée 5-OHTBZ à une quinone imine [90, 92]

Le même produit d'addition a été détecté dans les Incubations de 5 OHTBZ et GSH-fortifiée avec peroxydases. L'identité du conjugué GSH suggère que le même intermédiaire réactif a été formé par les deux systèmes enzymatiques (cytochrome P450 et peroxydase) [93].

En plus, la formation d'un dimère de 5-OHTBZ était perceptible dans des incubations par la médiation de peroxydase. Ces résultats étaient compatibles avec une oxydation d'un électron de 5-OHTBZ aux espèces radicales qui pourraient subir la (dismutation) ou une oxydation supplémentaire d'un électron pour former une quinone imine.

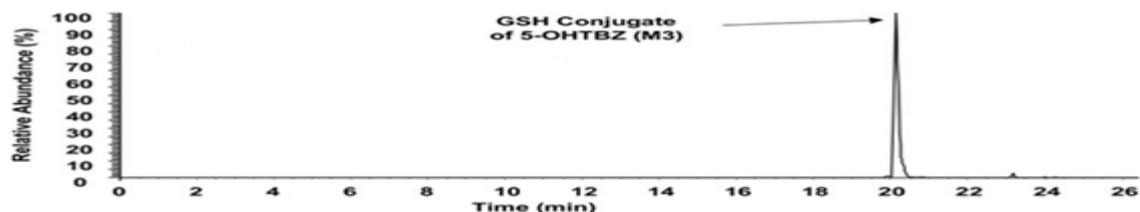
De façon générale, ces études suggèrent que 5-OHTBZ puisse également jouer un rôle dans la toxicité causée par le TBZ, par l'intermédiaire de son bioactivation : P450 et peroxydases .



**figure 24** : Structures de TBZ et 5 hydroxy thiabendazole ( 5-OHTBZ) [89] .

Phénols para-amino-substitués sont connus pour subir bioactivation à électrophiles imines quinoniques par ces enzymes oxydatives et se lient de manière covalente à des thiols cellulaires ou être balayé par (GSH) [94,95]

Une étude par ( Chromatographie en phase liquide(LC) / spectrométrie de masse)(SP) analyse des NADPH supplément microsomes de foie humain ou de souris recombinant et incubations de CYP1A2 contenant TBZ et GSH réduite bénéficient seulement un produit d'addition (M3) (Figure 25).



**Figure 25** : Extrait chromatogramme d'ions . GSH conjugué avec 5 oh-tbz (M3)

après incubation de TBZ avec des microsomes hépatiques humains complété par NADPH en présence de GSH réduit . L'incubation de TBZ avec des microsomes de foie de souris, NADPH, et GSH réduit également entraîné M3 ,Les ions de 5 OH-TBZ ont été réduit par le glutathion après 20 minutes de l'incubation [96] .

### 3 . Formation de GSH conjugué de 5-OHTBZ (M3) par HRP :

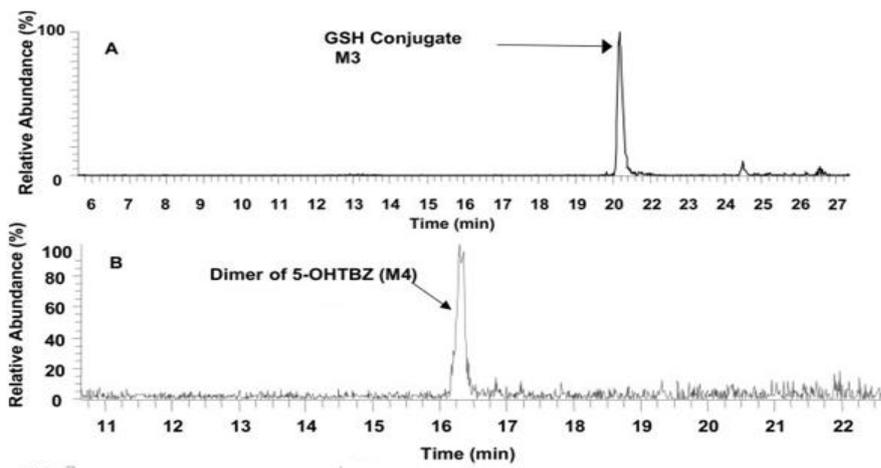
L'enzyme peroxydase de raifort (HRP), trouvait dans les racines de raifort, est largement utilisé dans les applications de biochimie principalement pour sa capacité à amplifier un signal faible et à augmenter la détectabilité d'une molécule cible.

Une étude a montré que l'incubation des extraits 5-OHTBZ avec le système HRP (lorsqu'il est oxydé par HRP en utilisant du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) comme agent oxydant, on obtient un changement de caractéristique qui est détectable par des méthodes spectrophotométriques)

Et le GSH a abouti à un conjugué GSH et formé un produit d'addition (M3) , ce produit formé dans les incubations par cytochrome P450 pendant 20 minutes.

(Figure 26).

dans cet incubations on trouve aussi un autre produit (M4) pendant 16 minutes , qui a donné un dimère de 5 OH-TBZ [96] , (Figure 26).

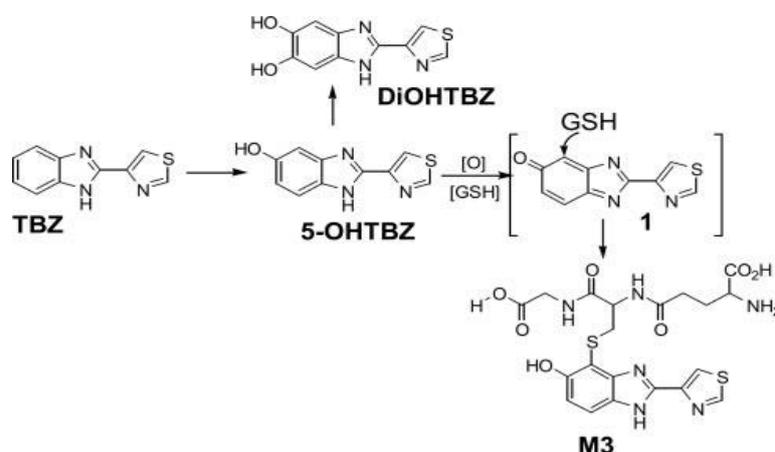


**Figure 26 :** Extrait chromatogramme d'ions de (A), un conjugué de 5 GSH-OHTBZ (M3) .(B) un dimère M4 [96].

## Conclusion :

Après incubation de l'extrait 5 OHTBZ avec HRP (2 unités), en présence de GSH et H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Les ions de 5 OH-TBZ ont été réduits par le glutathion après 20 minutes de l'incubation [96] .

Ce procédé a été utilisé pour piéger les métabolites de la 5-OHTBZ. l'identification de la GSH conjugué avec 5 OHTBZ (M3) dans des incubations de TBZ avec NADPH et GSH-complété de microsomes hépatiques ou recombinant CYP1A2 a clairement indiqué un mécanisme P450 catalysée alternatif de bioactivation de TBZ , l'absence d'autres conjugués dans le GSH mélanges d'incubation suggéré que M3 a été formé par P450 catalysée oxydation à deux électrons de 5-OHTBZ, suivi par une attaque nucléophile de GSH réduit sur la quinone imine résultante ( molécule 1 ) (figure 27).



**Figure 27** : Proposition pour la formation de GSH conjugué avec TBZ ou 5-OHTBZ (M3).

Ce schéma Affiché la formation de quinone imine (molécule1) suivie d'une attaque nucléophile de GSH à la position 4 de la 5-OHTBZ. et la formation de dimer de 5 OH-TBZ.

HRP est un non-spécifique oxydant à un électron qui est largement utilisée dans des études analogues d'oxydation bioactivation de composés endogènes et étrangers, en particulier les phénols et les amines [40,94]

Les incubations de 5 OH-TBZ avec HRP ou microsomes hépatiques également produites M3 (produit d'addition) quand GSH était présent dans les médias. Ceci a suggéré que la 5 OH-TBZ a également été métabolisé par les peroxydases. En plus, la présence de M3 dans les incubations microsomales hépatiques contenant H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> indiqué que l'activité de hydroperoxydase catalyse cette oxydation.

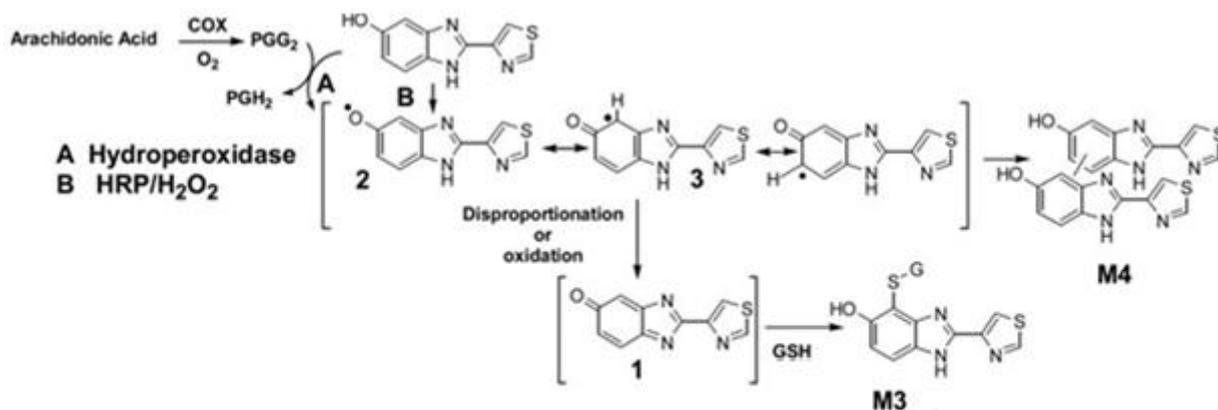
A la lumière de la néphrotoxicité et de la tératogénéicité observées après l'administration du TBZ , PGS a été sélectionné comme une enzyme modèle mammifère pour sonder le métabolisme oxydant de 5-OHTBZ.

PGS est un hémoprotéine microsomique cela catalyse l'oxydation de l'acide arachidonique à la prostaglandine H<sub>2</sub> dans les réactions qui emploient des activités de cyclo-oxygenase et de peroxydase [40,97]

Pendant ce processus, les activités enzymatiques produisent de l'enzyme et des radicaux libres substrat-dérivés cela peut simultanément Co-oxyder de nombreux xénobiotiques. Sinon, détoxifier, ces intermédiaires réactives qui peuvent s'oxyder et/ou en covalence modifier ADN et protéines.

PGS est présent dans le rein à fortes concentrations , Les études immunohistochemique de localisation ont également indiqué la présence de PGS dans de forte activité dans des embryons de souris [98]

Détection de la M4 dimère de 5 OHTBZ dans peroxydase médiation était compatible avec les précédents rapports sur l'oxydation de substrats phénoliques avec peroxydases [94].



**Figure 28 : Projet pour la formation de GSH conjugué M3, et le dimère M4 via les acides médiations PGS-catalysées arachidonique (A) ou H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> médié HRP-catalysée (B) oxydation du 5-OHTBZ.**

Le système Peroxidase catalyse un électron de l'oxydation de 5-OHTBZ produit un radical phénoxy (molécule 2). Ce radical peut réarranger le correspondant carbone centré radical phényle qui peut se dimériser (molécule 3) à M4. En variant, une réaction de dismutation entre deux molécules de (molécule3) ou une oxydation à électron unique peroxydase médiation séquentielle de molécule 2 [100] peuvent se permettre la quinone imine.

La même espèce (molécule 1), qui, par réaction avec le GSH peut se permettre M3, . Parce que l'identité de GSH conjuguée former par P450 et la peroxydase est la même, il était raisonnable de supposer que 5 OHTBZ était activé avec le même intermédiaire réactif par les deux systèmes enzymatiques. [100]

Bien que trois sites étaient disponibles en (molécule 1) pour l'attaque nucléophile par GSH, l'affectation réelle structurale par RMN a proposé l'adjonction de GSH à la position 4 de 5 OH-TBZ. Cela est probablement dû à délocalisation de charge prolongée dans l'électronégativité intermédiaire et supérieure d'oxygène par rapport à celle de l'azote. [101].

Une conclusion similaire peut être faite dans cette étude. C'est possible que le potentielle du conjugué GSH peut augmenter pour s'oxyder facilement, plutôt que de diminuer, les effets toxiques de imines quinoniques en soulignant la piscine de thiol endogène et appauvrissant GSH cellulaire. Parce que le bis-conjugué a été formée en plus petites quantités, aucune tentative n'a été faite pour isoler ou pour caractériser.

En conclusion, cette étude fournit des preuves que le 5-OHTBZ peut subir l'oxydation par P450 et peroxydases à une espèce d'électrophiles et peut être piégé par GSH. Les résultats confirment également le rôle de 5 OH-TBZ à la toxicité du TBZ qui ont déjà été postulé par Coulet et al. (2000). La réaction du 5-OHTBZ activé avec les thiols pourrait être de signification biologique, surtout depuis que l'administration de TBZ a montré qu'on pouvait augmenter l'appauvrissement de GSH rénale et hépatique in vivo

Bien que la pertinence in vivo de 5 OH-TBZ par activation des peroxydases et / ou P450 et la formation conjuguée GSH n'est pas établie dans cette étude, mais les résultats fournissent une indication que les Toxicités observées chez les animaux induites par TBZ , et les humains pourraient être partiellement et potentiellement atteint par la peroxydase et / ou bioactivation P450 de 5-OHTBZ .[93].

## Conclusion générale :

Notre organisme est fondamentalement xénophobe ,et pour se protéger des étrangers, il a développé deux systèmes de défense: d'une part le système du cytochrome P450 (CYP450), et de l'autre le système peroxydase.

Le système P450 peut fabriquer des «bombes» réactives moléculaires qui attaquent les lipides insaturés, les protéines et l'ADN . La cellule a plusieurs dispositifs de défense pour se protéger contre des métabolites réactifs potentiellement toxiques. Le métabolite toxique peut en outre être détoxifié dans de nombreuses situations, avant qu'il provoque des dégâts dans la cellule. La production de conjugués au glutathion, puis leur transport dans la bile, Les métabolites oxydés réactifs, qui s'accumulent après métabolisme de plusieurs xénobiotiques , peuvent être inactivés par des antioxydant. Les radicaux libres produits lors de la métabolisation des xénobiotiques, peuvent être absorbés par des capteurs de radicaux, avant que le dégât se propage à toute la cellule. Une surdose aiguë ou chronique de thiabendazole conduit à un dommage hépatique se manifestant par une choléstase et cirrhose.

Du point de vue mécanistique , lorsqu'il y a surdose de thiabendazole, les voies du sulfate et du glucuronide deviennent saturées et plus de thiabendazole est métabolisé par le CYP450 pour produire le métabolite réactif 5 OH-TBZ; par conséquent, les réserves hépatocellulaires de GSH deviennent déplétées .

Incubation de microsomes TBZ ou 5-OHTBZ complétée par le NADPH et GSH a donné une GSH produit d'addition de 5-OHTBZ et était compatible avec une voie de bioactivation qui a impliqué une oxydation à deux électrons P450 catalysée 5-OHTBZ à une quinone imine.

Des études in vitro ont été entreprise pour sonder la bioactivation de TBZ via 5 OHTBZ par le cytochrome P450 (P450) et les peroxydases et d'identifier les espèces réactives en piégeant avec le glutathion réduit (GSH).

Le même produit d'addition a été détecté dans Incubations de 5 OHTBZ GSH-fortifiée avec peroxydases. L'identité du conjugué GSH suggéré que le même intermédiaire réactif a été formé par ces deux systèmes enzymatiques.

d' autres métabolites sont formés pendant le métabolisation de 5 OH-TBZ (3-OHTbz, 4-OHTbz, 2-acétylbenzimidazole, acide Nméthylthiabendazole, benzimidazole). Également, le 5-OHTbz peut être converti en une quinone-imine via l'oxydation par le système du CYP450 ou les peroxydases. La molécule électrophile se lierait ensuite irréversiblement aux protéines cellulaires, pour conséquence un stress oxydatif et une hépatotoxicité se traduisant par une cholestase intrahépatique pouvant dégénérer en une cirrhose micronodulaire. Le principale métabolite le 5OHTbz, biotransformé en un conjugué sulfate ou glucuronide éliminé dans la bile et l'urine; il se peut aussi que la conjugaison se fasse avec le GSH hépatique.

## Résumé :

Le foie représente l'organe interne le plus volumineux du corps humain et formé de deux lobes principaux, le droit et le gauche. Les cellules hépatocytes sont les plus nombreuses du cellules de foie. Ils s'avèrent responsables de la biotransformation des composés potentiellement toxiques ,C'est en fait principalement le système enzymatique mono- oxygénase du cytochrome P450 qui permet la conversion des xénobiotiques, ces xénobiotique doit être créer l'hépatotoxicité. Parmi ces xénobiotiques, notre exemple dans ce message (TBZ), qui est un médicament pour le traitement de inflammation du foie causée par des, dans le cas d'un surdosage deTBZ, et ceci provoquerait un stress oxydatif et une toxicité hépatique, Qui est la conséquence d'un déséquilibre entre la production des radicaux libres et la destruction par des systèmes de défenses anti-oxydantes. et son traitement du corps a deux types de systèmes anti-oxydation systèmes enzymatiques ou non-enzymatiques ,L'incubation de microsomes hépatique de l'humain et des souris avec TBZ ou 5-OHTBZ complétée par le NADPH et GSH a donné un produit d'addition qui est le GSH conjugué avec 5-OHTBZ . cette incubation a montré le rôle du GSH dans le système antioxydant, et comment cela GSH a été conjugué avec les radicaux libres Quinone imine( 5-OH TBZ) ,TBZ est largement métabolisé chez les animaux et les humains ,le 5 oH-tbz est converti en un conjugué sulfate ou glucuronide et après 48 heures, 5% de la dose administrée se retrouve dans les fèces, et 90% dans l'urine, Nous concluons de cette étude que le rôle de GSH dans la réduction de la proportion de radicaux libres quinone imine). Cela indique l'existence d'une relation entre le système de stress oxydatif et à l'hépatotoxicité causée par TBZ.

**Mots clés :** l'hépatotoxicité , stress oxydant, hépatotoxicité medicamenteuse ,thiabendazole,xénobiotique.

## المخلص :

الكبد هو العضو الداخلي الأكثر ضخامة في جسم الإنسان ,يتكون من فصين رئيسيين ,فص أيمن وفص أيسر , الخلايا الكبدية هي الخلايا الأكثر عددا في خلايا الكبد إذ تبين أنها مسؤولة عن إستقلاب المركبات السامة ,إنزيم cyp 450 الذي يعتبر نظام أحادي الأكسجين يستقلب عن طريقه نسبة معينة من المركبات الغريبة عن الجسم , عند أخذ جرعة كبيرة من هذه المركبات تحدث سمية كبدية , و من هذه المركبات الغريبة عن الجسم نجد الأدوية ومثالثنا في هذه الرسالة (الثيابندازول) الذي يعتبر دواء لعلاج الإلتهابات الكبدية التي تسببها الفطريات , عند أخذ جرعة كبيرة من هذا الدواء ينجم عنها إجهاد تأكسدي وهو عدم التوازن بين إنتاج الجذور الحرة و نظام الدفاع المضاد للتأكسد حيث تكون نسبة الجذور الحرة هي الأكبر و هذا ما يتسبب في حدوث الإجهاد التأكسدي , ولمعالجته يمتلك الجسم نوعين من الأنظمة المضادة للأكسدة , نظام إنزيمي والآخر غير إنزيمي . حيث أعطت حضانة الثيابندازول أو 5 OH-TBZ مع الميكروزومات الكبدية للإنسان و الفأر بالإضافة إلى NADPH و GSH مركب لتصاق GSH مع 5OH-TBZ , حيث بينت هذه الحضانة دور ال GSH في النظام المضاد للأكسدة , وكيف أن GSH يرتبط مع الجذر الحر Quinone imine ( 5 OH-TBZ) , الثيابندازول غالبا يستقلب عند الحيوانات والإنسان , والمستقلب 5 OH-TBZ يترافق مع Sulfate و glucoronide وبعد 48 ساعة نجد نسبة 5 % من الجرعة المأخوذة لثيابندازول في الفضلات و 90 % في البول. و من هذه الدراسة نستخلص أن ل GSH دور في خفض نسبة

الجزر الحر (quinone imine). هذا يدل على وجود علاقة بين نظام الإجهاد التأكسدي و السمية الكبدية التي أحدثها الثيابندازول.

**الكلمات المفتاحية :** السمية الكبدية , الإجهاد التأكسدي , السمية الكبدية للأدوية , الثيابندازول , الأجسام الغريبة عن الجسم.

### **abstract:**

The liver is the most voluminous internal organ of the human body consists of two main lobes, the right and the left. Hepatocytes are the most numerous cells of the liver. They prove responsible for the biotransformation of potentially toxic compounds, This is actually mainly mono-oxygenase enzyme system cytochrome P450, which allows conversion of xenobiotics, these must be created xenobiotic hepatotoxicity. Among these xenobiotics, our example in this message (TBZ), which is a medicament for the treatment of inflammation of the liver caused by, in the case of a deTBZ overdose, and this will result in oxidative stress and liver toxicity, which is the consequence of an imbalance between the production of free radicals and destruction by antioxidant defense systems. and treatment of the body has two types of anti-oxidation systems enzymatic or non-enzymatic systems, Hepatic microsomal incubation of the human and mouse with TBZ or 5-OHTBZ supplemented with NADPH and GSH gave a product of adding that is the conjugate with GSH 5-OHTBZ. this incubation showed the role of GSH in the antioxidant system, and how it was conjugated with GSH free radicals Quinone imine (5-OH TBZ), TBZ is extensively metabolized in animals and humans, 5-oH is tbz converted to a sulfate or glucuronide conjugate and after 48 hours, 5% of the administered dose is recovered in the faeces, and 90% in the urine, we conclude from this study that the role of GSH in reducing the proportion of radicals free quinone imine)). This indicates the existence of a relationship between oxidative stress system and hepatotoxicity caused by TBZ.

Key words: hépatotoxicity, oxidative stress, hepatotoxicity of medicament, thiabendazole xénobitique.

## Les références :

- [1] lullmann-rauch, histologie, édition allemande,2008,449-46.
- [2] lochiot and M.Grima, introduction à la pharmacocinétique-passage transmembranaire,strasbour, 2004,30-40.
- [3] Meeks R. G, Harrison SD, Bull RJ. 1991. Hepatotoxicology. Boca Raton (Florida): CRC Press, 700 p.
- [4] Thomson A. B. R., Shaffer E. A (éds). 2000. First principles ofgastroenterology : the basis of disease and an approach to management, 3e éd. Canadian Association of Gastroenterology, AstraZeneca Canada Inc., 662 p.
- [5] E.A. Shaffer et R.P. Myers. Principes fondamentaux de gastro entérologie États pathologiques et démarches thérapeutiques, 5ème édition, 2005 Janssen-Ortho Inc, 556-559 p.
- [6] Jones A. L., Spring-Mills E. 1984. «The liver and gallbladder». In Modern Concepts of Gastrointestinal Histology, Weiss L. (éd.), p. 706-748. New York: Elsevier.
- [7] Dana G,Benichou C.Causality assessment of adverse ractions to drugs\_I.A novel method based on the conclusions of international consensus meetings : aplication to drug\_induced liver injuries.j clin Epidemiol 1993;46 :13-23-30.
- [8] Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med 2006;354:731-9.
- [9] Lee WM. Acute liver failure in the United States. Semin Liver Dis 2003;23:217-26.
- [10] Kaplowitz N. Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury. Semin Liver Dis 2002;22:137-44.
- [11] Ortiz de Montellano P. R. 1995. Cytochrome P450: Structure, mechanism, and biochemistry, 2e éd. New York: Plenum Press, 652 p.
- [12] Berry, M. N., Edwards, A. M. (éds.). 2000. The Hepatoeyte Review, p. 391-410. Pays-Bas: Kluwer Academic Publishers.
- [13] Jacquemin E.1998. «Sécrétion biliaire». MT Pédiatrie, vol. 1, p. 179-85.
- [14] Petzinger E., Geyer I. 2006. «Drug transporters in pharmacokinetics». Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol., vol. 372, p. 465-475.
- [15] Pessayre, D. 1993. «Cytochromes P450 et formation de metabolites réactifs. Rôle dans l'hépatotoxicité des médicaments». Thérapie, vol. 48, p. 537-548.

- [16] Peyriere H, Tatem L, Bories C, Pageaux GP, Blayac JP, Larrey D. Hepatitis after intravenous buprenorphine (Subutex) misuse in heroin addict patients, infected for hepatitis C virus: report of two cases with disappearance of viral replication after acute hepatitis. *Ann Pharmacother* 2009;43:973-7.
- [17] Larrey D. Hepatotoxicity of psychotropic drugs and drug abuse. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, editors. *Drug-induced liver disease*. Informa Healthcare. London: New-York; 2007. p. 507-26.
- [18] Tolman KG, Dalpiaz AS. Occupational and environmental hepatotoxicity. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, editors. *Drug-induced liver disease*. New-York, London: Informa Healthcare; 2007. p. 755-70.
- [19] Bolt HM. Vinyl chloride - A classical industrial toxicant of new interest. *Crit Rev Toxicol* 2005;35:307-23.
- [20] NIOSH. Pocket Guide to chemicals hazards. US Government Printing Office, ed US Department of Health and Human Services Publications 94-116. US Government Printing Office, 1994.
- [21] Lauwerys RR. *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*. 149 4e ed. Paris : Masson, 1999.
- [45] Bismuth C, Baud F, Conso F, Dally S, Fréjaville JP, Garnier R et al. *Toxicologie clinique*. 5e ed. Paris : Médecine-Sciences, Flammarion, 2000.
- [22] Brenard R, Laterre PF, Reynaert M, Hantson P, Mahieu P, Buchet JP et al. Increased hepatocytic mitotic activity as a diagnostic marker of acute arsenic intoxication. A report of two cases. *J Hepatol* 1996;25(2):218-20.
- [23] D'Alteroche L, Picon L, Dorval ED, Fimbel B, Raabe JJ, Metman EH. Hépatite aiguë par exposition au plomb. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:962-3.
- [24] Humphreys SDM, Rees HG, Routledge PA. 1,2-Dibromoethane-a toxicological review. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1999;18(3):125-48.
- [25] Rusch GM. Liver abnormalities and hydrochlorofluorocarbons. *Lancet* 1997;350:1248;discussion 1249-50.
- [26] Keeffe E. B. 2005. «Acute liver failure». *Rev Gastroenterol Mex.*, vol. 70, p. 56-62.
- [27] B. Mégarbane, N. Deye, F. Baud. Foie toxique : mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques. *Réanimation* (2007) 16, 632-642.
- [28] Ozier Y.C. Lentschener. Anesthésie-réanimation de l'insuffisant hépatocellulaire. Éditions Elsevier SAS. Conférences d'actualisation ; 2002. 85-259p.
- [29] Benhamou JP. *Traité d'hépatologie clinique*. Éditions Flammarion. Médecine-Sciences 2002. p. 134-64.

- [30] S. Buysea, C. Paugam-Burtzb, J. Stoccoc, F. Durand. Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire. *Réanimation* (2007) 16, 576-586.
- [31] Maitre M., Blicklé J.-F. Métabolismes hépatiques. EMC, Hépatologie, 7-005-B-10, 2008.
- [32] B Diquet et C Soubrie. Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments. EMC, Encyclopédie Pratique de Médecine, 10120, 1998, 6 p
- [33] Michael Neal. Pharmacologie Médicale, 2e édition française, De Boeck Université, 2007-05-09, 14 p.
- [34] Schlienger JL et Borg J. Métabolismes hépatiques. EMC, Hépatologie, 7-005-B-10, 1999, 12 p.
- [35] S. Buysea, C. Paugam-Burtzb, J. Stoccoc, F. Durand. Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire. *Réanimation* (2007) 16, 576-586.
- [36] M. Moulin. A. Coquerel. Abrégé de pharmacologie. 2ème édition. Masson. 2002.
- [37] V. Michaud, J. Turgeon. Les cytochromes P450 et leur rôle clinique, *Le Médecin du Québec*, volume 37, numéro 8, août 2002.
- [38] AM Brind. Drugs that Damage the Liver. *Medicine*, Volume 30, Issue 11, 1 November 2002.
- [39] Albanis E., Friedman S. L. 2001. Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy. *Clin Liver Dis.*, vol.5, p.315-344.
- [40] Dalvie D., Smith E., Deese A., Bowlin S. 2006. «In vitro metabolic activation of thiabendazole via 5-hydroxythiabendazole: identification of a glutathione conjugate of 5hydroxythiabendazole». *Drug Metab Dispos.*, vol. 34, p.709-717.
- [41] KIM SH, LEE KM, CHAE HB, PARK SM, YOUN SJ. Clinical experience of 48 acute toxic hepatitis patients. *Korean j hepatol* 2006; 12(1): 74-81.
- [42] Gueniche K. 2002. L'énigme de la greffe: le je, de l'hôte à l'autre. Paris: L'Harmattan, 233 p.
- [43] Coulet M., Eeckhoutte C., Larrieu G., Sutra J. F., Alvinerie M., Mace K., Pfeifer A. M. A., Zucco F., Stammati A. L., De Angelis L, et al. 2000. «Evidence for cytochrome P4501A2 mediated protein covalent binding of thiabendazole and for its passive intestinal transport: use of human and rabbit derived cells». *Chem Biol Interact.*, vol. 127, p. 109-124.
- [44] Koppenol W. H. 100 years of peroxynitrite chemistry and 11 years of peroxynitrite biochemistry. *Redox Rep.* 2001 ; 6(6) : 339-41.
- [45] Tremellen K. Oxidative stress and male infertility--a clinical perspective. *Hum Reprod Update.* 2008; 14: 243-258.

- [46] Halliwell B. Free radicals, antioxidants and human diseases: curiosity, cause, or consequence?. *Lancet*. 1994; 344: 721-724.
- [47] Yzydorkzyk C. (2011). Rôle du stress oxydant en période néonatale dans l'hypertension artérielle et la dysfonction vasculaire et métabolique de l'adulte.
- [48] Gutteridge J. M. Free radicals in disease processes: a complication of cause and consequence. *Free Radic. Res. Commun.* 1993; 19: 141-158.
- [49] Sorg, O. (2004) Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality. *Comptes Rendus Aaa Biologies*. 327: 649-662.
- [50] Koechlin-Ramonatxo C. (2006). Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydants ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutrition clinique et métabolisme*. 20: 165-177.
- [51] Koechlin-Ramonatxo, C. (2006) Oxygen, oxidative stress and antioxidant supplementation, or another way for nutrition in respiratory diseases. *Nutrition clinique et métabolisme*. 20:165-177.
- [52] Bartosz, G. (2003) Generation of reactive oxygen species in biological systems. *Comments on Toxicology*. 9: 5-21.
- [53] Kohen, R., Nyska, A. (2002) Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*. 30: 620-650.
- [54] Del Rio, L.A., Corpos, F.J., Sandalio, L.M., Corpos, F.J., Pastori, G.M., Bueno, P., Lopez-Huertas, E. (1996) Peroxisoms as a source of superoxide and hydrogen peroxide in stressed plants. *Biochemical Society Transactions*. 24: 434-438.
- [55] Cadenas E., Davies J.A. (2000). Mitochondrial free radical generation, oxidative stress and aging, *Free Radical Biology and Medicine*. 29. (3-4): 222-230.
- [56] Delattre Beaudoux J.L., Bonnefont Roisselot. (2005). Radicaux libres et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier edition TEC & DOC éditions médicales internationales Paris. 1-405.
- [57] Reeves A. (2002). Métabolisme oxydatif du neutrophile, *Nature*. 416: 291-97.
- [58] Gardès-Albert M., Bonne font-Rousselot D., Abedinzadeh Z., Jore D. (2003). Espèces réactives de l'oxygène, Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ?, *L'actualité chimique*. P: 91-95.

- [59] Crane .B.R., Arvai A. S., Ghosh D. K., Wu C., Getzoff E. D., Stuehr D. J., Tainer J. A. (1998). Structure of nitric oxide synthase oxygenase dimer with pterin and substrate, *Science*. 297: 2121-2126.
- [60] Favier A. (2003). Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité Chimique*. p108-115.
- [61] Cai H., Harrison D. G. (2000). Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 87(10): 840-844.
- [62] Sutherland B. M, Harber LC, Kochevar IE. Pyrimidin dimer formation and repair in human skin. *Cancer Res*. 1980; 40:3181-5.
- [63] Hu Y., Block G., Norkus E. P., Morrow J. D., Dietrich M., Hudes M. Relations of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84: 70-76., quiz 266-267.
- [64] Meral I., Kanter M. Effects of *Nigella sativa L.* and *Urtica dioica L.* on selected mineral status and hematological values in CCl4-treated rats. *Biol Trace Elem Res*. 2003; 96: 263-270.
- [65] Shimizu T., Bowers A. N., Budzynski C. A., Kahn M. C., Bingman V. P. (2004). *What does a pigeon (Columba livia) brain look like during homing? Selective examination of ZENK expression*. 118: 845-851.
- [66] Wang Y. Bulky DNA lesions induced by reactive oxygen species. *Chem Res Toxicol*. 2008; 21: 276-281.
- [125] Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol.*, 1990, 186:1-85.
- [67] Stadtman ER. Oxydation of free amino acids and amino acid residues in proteins by radiolysis and, by metal-catalyzed reactions. *Annu. Rev. Biochem.*, 1993, 62:797-821.
- [68] Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jurgens G. (1992). The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med*. 13: 341-390.
- [69] Levine R.L., Garland D., Oliver C.N., Amici A., Climent I., Lenz A.G., Ahn B.W., Shaltiel S., Mc Cord JM. (2000). The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med*. 108: 652-659.
- [70] Halliwell B. (1994). Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutrition Reviews*. 52: 253-265.

- [71] Abreu H et coll. (2010). Performance of the electronic readout of the ATLAS liquid argon calorimeters, *JINST*. 5.P09003.
- [72] Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin MT., Mazur M., Telser J. (2006). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 39(1): 44-84.
- [73] Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002; 82: 47-95.
- [74] Galvani S., Coatrieux C., Elbaz M., Grazide M.H., Thiers J.C., Parini V., Uchida N., Kamar L., Rostaing M., Baltas R., Salvayre A., Nègre-Salvayre. (2008). Free Radic. *Biol. Med*. 45: 1457-1467.
- [75] Tenhunen R., Marver H.S., Schmid R. (1968). The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. *Proc.Natl.Acad Sci U.S.A*. 61: 748-755.
- [76] Sentman M.L., Granstrom M., Jakobson H., Reaume A., Basu S., Marklund S. L. Phenotypes of mice lacking extracellular superoxide dismutase and copper- and zinc-containing superoxide dismutase. *J Biol Chem*. 2006; 281: 6904-6909.
- [77] Bounous G. Whey protein concentrate (WPC) and glutathione modulation in cancer treatment. *Anticancer Res.*, 2000, 20(6C) : 4785-92.
- [78] Brigelius-Flohe R., and M.G., Traber. (1999). Vitamin E: function and metabolism. *FASEB JI*. 3: 1145-1155.
- [79] Pincemail J.O., Defraigne M., Meurisse R., Limet. (1998). Antioxydants et prévention des maladies cardiovasculaires 2Eme partie: la vitamine E, *MEDI SPHERE*, MS 90.
- [80] Whitman M., Ketsawatsakul U., Halliwell B. (2002b). A reassessment of the peroxynitrite scavenging activity of uric acid. *Ann. NY Acad. Sci*. 962:242-259.
- [81] Babar Ali, M., Hahn, E.J., Paek, K.Y. (2007) Methyl Jasmonate and Salicylic Acid Induced Oxidative Stress and Accumulation of Phenolics in Panax ginseng Bioreactor Root Suspension Cultures. *Molecules*. 12: 607-621.
- [82] Martin S., Andriantsitohaina R. (2002) Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*. 51:304-315.
- [83] Koechlin-Ramonatxo C. (2006). Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydants ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutrition clinique et métabolisme*. 20: 165-177.
- [84] Crane F.L., and Bottger M. (2001). Plasma membrane redox systems. *Protoplasma* 217: 1-2.

- [85] Cani P.D., Neyrinck A.M., Fava F. (2007). Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*. 10: 2374-2383.
- [86] (Wilson et al, 1973;. Rey-Grobellet et al., 1996; Coulet et al., 1998a, b). Wilson CG, Parke DV, and Cawthorne MA (1973) 5-Hydroxylation of thiabendazole in rat liver microsomal preparations. *Biochem Soc Trans* 1:195–196.
- [87] Rey-Grobellet X, Eeckhoutte C Sutra JF, Alvinerie M, and Galtier P (1996) Major involvement of rabbit liver cytochrome P4501A in thiabendazole 5-hydroxylation. *Xenobiotica* 26:765–778.
- [88] (Fujitani et al., 1991).  
Fujitani T, Yoneyama M, Ogata A, Ueta T, Mori K, and Ichikawa H (1991) New metabolites of thiabendazole and the metabolism of thiabendazole by mouse embryo in vivo and in vitro. *Food Chem Toxicol* 29:265–274.
- [89] Mizutani T, Yoshida K, and Kawazoe S. 1994. «Formation of toxic metabolites from thiabendazole and other thiazoles in mice. Identification of thioamides as ring cleavage products». *Drug Metab Dispos.*, vol. 22, p. 750-755.
- [90] Coulet M, Dacasto M, Eeckhoutte C, Larrieu G, Sutra JF, Alvinerie M, Mace´ K, Pfeifer AMA, and Galtier P (1998a) Identification of human and rabbit cytochrome P4501A2 as major isoforms involved in thiabendazole 5-hydroxylation *Fundam Clin Pharmacol* 12:225–235.
- [91] Price, R.J., Scott, M.P., Walters, D.G., Stierum, R.H., Groten, J.P., Meredith, c., Lake, B.G., 2005. Effect of thiabendazole on some rat hepatic xenobiotic metabolizing enzymes. *Food Chem. Toxicol.* 42, 899-908.
- [92] Coulet M, Eeckhoutte C, Larrieu G, Sutra J-F, Hoogenboom LAP, Huveneers-Oorsprong MBM, Kuiper HA, Castell JV, Alvinerie M, and Galtier P (1998b) Comparative metabolism of thiabendazole in cultured hepatocytes from rats, rabbits, calves, pigs and sheep, including the formation of protein bound residues. *J Agric Food Chem* 46:742–748.
- [93] Mizutani T, Ito K, Nomura H, and Nakanishi K (1990) Nephrotoxicity of thiabendazole in mice depleted of glutathione by treatment with DL-buthionine sulphoximine. *Food Chem Toxicol* 28:169–177.
- [94] Potter DW and Hinson JA (1987a) Mechanisms of acetaminophen oxidation to N-acetyl-pbenzoquinoneimine by horseradish peroxidase and cytochrome P450. *J Biol Chem* 262:966–973.
- [95] Monks TJ and Jones DC (2002) The metabolism and toxicity of quinones, quinonimines, quinone methides, and quinone-thioethers. *Curr Drug Metab* 3:425–438.

[96] Baillie TA and Davis AR (1993) Mass spectrometry in the analysis of glutathione conjugates. *Biol Mass Spectrom* 22:319–325.

[97] Vogel C (2000) Prostaglandin H synthases and their importance in chemical toxicity. *Curr Drug Metab* 1:391–404.

[98] Kulkarni AP (2001) Role of biotransformation in conceptual toxicity of drugs and other chemicals. *Curr Pharm Des* 7:833–857.

[99] DI SILVESTRO RA. zinc in relation to diabetes and oxidative disease .*J nutr* , 2000 ,130,1509S-1511S.

[100] Hink U., Li H., Mollnau H. (2001). Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ.Res.* 88: 14-22.

[101]. Lindqvist T, Kenne L, and Lindeke B (1991) On the chemistry of the reaction between N-acetylcysteine and 4-[(4-ethoxyphenyl)imino]-2,5-cyclohexadien-1-one, a 4-ethoxyaniline metabolite formed during peroxidase reactions. *Chem Res Toxicol* 4:489–496.

*Redouane salah younes*  
*Flih rabiaa*

*Soutenue le : 15/06/2015*

*Thème: la relation entre l'hépatotoxicité et le stress oxydant*

### **Résumé**

Le foie représente l'organe interne le plus volumineux du corps humain et formé de deux lobes principaux, le droit et le gauche. Les cellules hépatocytes sont les plus nombreuses du foie. Ils s'avèrent responsables de la biotransformation des composés potentiellement toxiques ,C'est en fait principalement le système enzymatique mono- oxygénase du cytochrome P450 qui permet la conversion des xénobiotiques, ces xénobiotique doit être créer l'hépatotoxicité. Parmi ces xénobiotiques, notre exemple dans ce message (TBZ), qui est un médicament pour le traitement de inflammation du foie causée par des, dans le cas d'un surdosage deTBZ, et ceci provoquerait un stress oxydatif et une toxicité hépatique, Qui est la conséquence d'un déséquilibre entre la production des radicaux libres et la destruction par des systèmes de défenses anti-oxydantes. et son traitement du corps a deux types de systèmes anti-oxydation systèmes enzymatiques ou non-enzymatiques ,L'incubation de microsomes hépatique de l'humain et des souris avec TBZ ou 5-OHTBZ complétée par le NADPH et GSH a donné un produit d'addition qui est le GSH conjugué avec 5-OHTBZ . cette incubation a montré le rôle du GSH dans le système antioxydant, et comment cela GSH a été conjugué avec les radicaux libres Quinone imine( 5-OH TBZ) ,TBZ est largement métabolisé chez les animaux et les humains ,le 5 oH-tbz est converti en un conjugué sulfate ou glucuronide et après 48 heures, 5% de la dose administrée se retrouve dans les fèces, et 90% dans l'urine, Nous concluons de cette étude que le rôle de GSH dans la réduction de la proportion de radicaux libres quinone imine. Cela indique l'existence d'une relation entre le système de stress oxydatif et à l'hépatotoxicité causée par TBZ.

**Mots clés :** l'hépatotoxicité , stress oxydant , hépatotoxicité medicamenteuse ,thiabendazole , xénobiotique

**Président :** M<sup>r</sup> **Lalaoui korichi.** Professeur a l' univercite Constantine 1

**Rappporteur :** M<sup>r</sup> **Boukandoule ramzi** M.A.A.Univercite Constantine 1

**Examineur :** M<sup>me</sup> **Boubekri nassima** M.C.B. Univercite Constantine 1

**Examineur :** M<sup>elle</sup> **Ihoual safia** M.A.A. Univercite Constantine 1