



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

Département : de Biologie Animale

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Toxicologie et santé

Intitulé :

Etude de l'effet protecteur d'une plante médicamenteuse endémique appartenant au genre *Genista* vis-à-vis la toxicité hépatique provoquée par la gentamicine.

Présenté et soutenu par :

BENDJAFER Khadidja
ZEHANI Lamia

Le : 15 /06/2015

Jury d'évaluation :

Président du jury : MENAD A (Pr -UFM Constantine).

Rapporteur : BOULDJADJ R (MAA - UFM Constantine).

Examineurs : AMRANI A (MC - UFM Constantine).

BENCHAABENE S (MC -UFM Constantine).



Remerciements

Au terme de ce travail, on tient à remercier en premier lieu à 'ALLAH' le bon dieu, le Miséricordieux de nous avoir donné la force, Volonté, et la patience d'achever cette modeste étude.

Nos remerciements les plus respectueux s'adressent à monsieur *BOULDJADJ Radouenequi* nous a fait l'honneur d'avoir guidé et dirigé cette étude. De début jusqu'à la mise en forme de ce document.

Nos remerciements sont également adressés aux membres de jury :

Mr MENAD Ad'avoir acceptée de présider le jury.

Mme AMRANI A et Mme BENCHAAABENE Sd'avoir acceptées d'évaluer et de juger notre travail.

Un grand merci accompagné de notre profond respect et notre gratitude envers les professeurs , les maitres de conférence et les maitres assistant de département de biologie animal pour leurs orientations et leurs conseils éclairés durant les trois années.

En particulier un grand merci pour Mr *LALAOUI K* et Mme *ZAAMA D* .Recevez, nos plus sincères remerciements de nous avoir fait profiter de vos nombreuses connaissances dans cette spécialité.

Les paroles ne suffisent pas pour remercier Madame *AMADAH S* qui nous ont toujours encouragés et aidés aux moments difficiles au cours de la réalisation de ce mémoire, Mercipour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à toutes

Les personnes qui auront contribué de près ou

De loin à l'élaboration de ce mémoire.

Merci à toutes et à tous.

Dédicace

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

♥ A mes chers parents qui sont la source éternelle de mon bonheur,
Qui m'ont aidé à être ce que je suis, avec tant d'amour
Et d'affection.

Que Dieu les gardes en bonne santé toujours.

♥ A mes chères sœurs pour leur
Aide et leur soutien moral

♥ A mon frère adoré pour sa compréhension

♥ A toute ma famille, mes amies, et à tous ceux qui ont contribué un jour à
mon éducation.

Je dédie ce modeste travail.

ZEHANI Lamia

Dédicace

♥Je remercie en premier lieu 'ALLAH' le Miséricordieux de ma avoir donné la force, Volonté, et la patience durant toutes mes années d'étude.

Je décide ce travail à :

♥ A ma chère mère pour sa tendresse, son amour, son affection, sa patience, et ses valeureux conseils durant mes années d'études.

♥A mon père pour son soutien, sa gentillesse, son aide et sa confiance et surtout pour sa noblesse infinie.

♥ *A ma fleure de mon cœur : ma sœur Ilhem.*

♥ *A ma petite chère Amani*

♥*A mon soleil de mon jour : mon frère Mohamed Abdou*

♥ *A toute ma famille*

♥*A toutes mes amies.*

A toi qui m'a toujours soutenu, supporté et était toujours présenté , même dans les pires moments

BENDJAFFERKhadija

SOMMAIRE

	Page
ABREVIATIONS	
INTRODUCTION	1
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	
I. GENERALITE SUR LE FOIE	3
I.1. Anatomie du foie	3
I.1.1. Situation	4
I.1.2. Morphologie	4
I.2. Structure du foie	5
I.2.1. Segmentation hépatique	5
I.2.2. Organisation structurale du foie	6
I.3. Vascularisation hépatique	8
I.3.1. Vascularisation afférente	8
I.3.2. Vascularisation efférente	9
I.4. Voie biliaire intra et extra-hépatique	10
I.5. Cellules composant le foie	10
I.5.1. Cellules parenchymateuses	10
I.5.2. Cellules non parenchymateuses	10
I.6. Les fonctions hépatiques	11
I.6.1. Fonctions métaboliques	11

I.6.1.1. Métabolisme de glucides	12
I.6.1.2. Métabolisme des lipides	12
I.6.1.3. Métabolisme de protéines	12
I.6.1.4. Métabolisme hormonal	12
I.6.2. Fonction d'épuration et d'élimination	13
I.6.3. Fonction de Stockage	13
I.6.4. Fonction biliaire	13
I.6.5. Fonction immunitaire	14
I.6.6. Fonction de détoxification	14
I.6.7. Fonction hématopoïétique	14
II. PATHOLOGIES DU FOIE	15
II.1. Hépatites toxique	15
II.1.1. L'hépatite alcoolique	15
II.1.2. Hépatites médicamenteuses	16
II.2. Les lésions hépatiques	17
II.2.1. Stéatose	17
II.2.2. Nécrose	17
II.2.3. Cholestase	17
II.2.4. La fibrose	18
II.2.5. Cirrhose	18
II.2.6. Les carcinomes	18
II.3. Insuffisance hépatocellulaire	18
III. L'HEPATOTOXICITE MEDICAMENTEUSE	20
III.1. Les différents types d'hépatotoxicité médicamenteuse	20
III.1.1. La toxicité prévisible	21
III.1.2. La toxicité imprévisible	21

<i>III.2. Mécanisme d'hépatotoxicité médicamenteuse</i>	22
<i>III.2.1. Toxicité directe des métabolites réactifs</i>	24
<i>III.2.2. Réaction immunitaires</i>	24
<i>III.2.2.1. Facteurs favorisant l'hépatotoxicité des médicaments</i>	25
IV. LES MARQUEURS HEPATIQUES	26
<i>IV.1 Marqueurs biochimiques</i>	26
<i>IV.1.1. Les transaminases</i>	26
<i>IV.1.1.1. Alanine aminotransférase</i>	26
<i>IV.1.1.2. Aspartate aminotransférase</i>	27
<i>IV.1.2. La phosphatase alcaline</i>	28
<i>IV.1.3. Gamma Glutamyl Transférase</i>	29
<i>IV.1.4. Bilirubine Totale</i>	29
<i>IV.1.5. L'alpha-foeto-protéine</i>	30
PLANTES MEDICINALES ET PREVENTION DE LA TOXICITE HEPATIQUE PROVOQUEE PAR LES MEDICAMENTS	31
<i>V.1. Les plantes hépatoprotectrices</i>	32
<i>V.2. Les substances hépto-protectrices</i>	33
<i>V.3. Le genre Genista</i>	35
<i>V.3.1. Présentation du genre Genista</i>	35
<i>V.3.1.1. Description botanique du genre Genista</i>	35
<i>V.3.1.2. Répartition géographique du genre Genista</i>	36
<i>V.3.2. Utilisation en médecine traditionnelle</i>	36
<i>V.3.3. Quelques activités biologiques</i>	36
<i>V.3.4. Métabolites isolés du genre Genista</i>	37
PARTIE PRATIQUE	
I. MATERIELS ET METHODES	
I.1. MATERIELS	39

<i>I.1.1. Matériel végétal «Genistasp »</i>	39
<i>I.1.1.1. Récolte de« Genistasp»</i>	39
<i>I.1.1.2. Préparation de l'extrait butanolique de Genistasp</i>	39
<i>I.1.2. Matériel animal</i>	40
<i>I.1.2.1- Entretien des animaux</i>	40
<i>I.1.2.2. Induction de l'hépatotoxicité par la gentamicine</i>	40
<i>I.1.2.3. Traitement des animaux</i>	40
<i>I.1.2.4- Prélèvement sanguin</i>	41
<i>I.1.2.5. sacrifice des animaux, récupération du foie et préparation de la fraction cytosolique de tissus hépatique</i>	41
<i>I.1.3. Réactifs</i>	41
<i>I.1.4. Appareils</i>	42
<i>I.2. METHODES</i>	43
<i>I.2.1. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques du sang</i>	43
<i>I.2.1.1. Les transaminases</i>	43
-Principe.....	43
<i>I.2.2. Methodes de dosage des paramètres du stress oxydant</i>	43
<i>I.2.2.1. Dosage du malondialdéhyde (MDA) dans une fraction cytosolique de foie</i>	43
-Principe.....	43
-Méthode de dosage.....	44
<i>I.2.2.2. Dosage du glutathion réduit hépatique</i>	44
-Principe.....	44
-Méthode de dosage.....	45
<i>I.2.2.3. Dosage de l'activité de la catalase cytosolique</i>	45
Principe.....	46

<i>Méthode de dosage</i>	46
<i>Calcul</i>	46
I.1. 3. EVALUATION STATISTIQUE	46
II. RESULTATS	47
II. Effet de l'extrait n butanolique de genistasp sur les parametres biochimiques du sang (transaminases	47
II. L'effet de la genistasp sur les paramètres du stress oxydant	48
II.1. Effet sur la concentration du molonydialdéhyde (MDA)	48
II.2. Variation le taux hépatique en glutathion réduit GSH	49
II.3. Activité de la catalase (CAT) hépatique	50
Discussion	51
CONCLUSION	57
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	58

Liste des Abréviations

$^1\text{O}_2$: Oxygène singulet.

AFP : alfa-foeto-protéine

AIF : facteur apoptotique

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien

ALAT : Alanine amino transférase

ASAT : Aspartate amino transférase

CAT : Catalase

CCl_4 : Tétrachlorure de carbone

DILI : drug-induced liver injury

DTNB : dithiodis-2-nitrobenzoïque

EB : Extrait butanolique

ED : Eau distillée

FADH : Flavine Adénosine Dinucléotide, forme réduite

Fl O : Flavonoïd radical

GPx : Glutathion peroxydase

GR : Glutathion réductase

GSH : Glutathion

GSSG : Glutathionoxydé

GTO : Transaminase Glutamo Oxaloacétique

H_2O_2 : Peroxyde d'hydrogène (eau)

HO : Hèmeoxygénase

IP : Intrapéritonéal

L : Litre

MDA : Malondialdéhyde

Mole : Mole/L

NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

NAFLD : non-alcoholic fatty liver disease

O_2^{\sim} : Anion superoxyde

PAL : phosphatase alcaline

PTPM : pores de transition de perméabilité mitochondriale

ROO[•] : Radical peroxy

TBA : Thiobarbituric acid

TBARS : Thiobarbituric acid reactive substances

TCA : Acide trichloroacétique

TEP : Tetraethoxypropane

TGP : Transaminase Glutamo pyruvate

UI : Unité internationale

μU : Microunité

γGT : Gamma Glutamyl Transférase

Liste des figures	Page
Figure 01 : Le foie (<i>Wingerd, 2013</i>).	3
Figure 02 : Anatomie du foie (<i>Fortin, 2002</i>)	4
Figure 03 : Morphologie du foie (<i>Alain et Thérond, 2009</i>)	4
Figure 04(A) : Segmentation du foie :Vue de la face diaphragmatique (<i>Schunke et al 2007</i>)	5
Figure 04(B) : Segmentation du foie :Vue du la face viscérale (<i>Schunke et al 2007</i>)	6
Figure 05 : Lobule hépatique (<i>Widmaier et al., 2013</i>)	6
Figure 06 (A) : L'organisation histologique et fonctionnelle du lobule hépatique. (<i>Kierszenbaum, 2006</i>)	7
Figure 06 (B) : L'organisation histologique et fonctionnelle du lobule hépatique. (<i>Kierszenbaum, 2006</i>)	8
Figure 07 : Vascularisation du foie (<i>Sherwood, 2006</i>)	9
Figure 08 : Différents types d'hépatotoxicité médicamenteuse selon les cellules atteintes. (Larrey, 2000)	15
Figure 09 : Localisation histologique préférentielle au sein du lobule hépatique, de certaines atteintes hépatiques toxiques (<i>Mégarbane et al. 2007</i>)	20
Figure 10 : Etapes métaboliques et immunologiques des hépatopathies toxiques médicamenteuses (<i>Russmann et Lauterburg, 2002</i>)	22
Figure 11 : Induction du pore de transition de perméabilité mitochondriale par toxicité directe des métabolites réactifs (<i>Berson, 2005</i>)	24
Figure 12 : Induction du pore de transition de perméabilité mitochondriale (PTPM) par une réaction immunitaire (<i>Berson, 2005</i>)	25
Figure 13 : Structures chimiques de quelques flavonoïdes et isoflavonoïdes isolés de différentes espèces du genre <i>Genista</i> . (<i>Van Rensen, 1996; Pistelli, 1998 ; Pistelli, 2000 ; Giachi, 2002</i>).	38
Figure 14 : les étapes de préparation de l'extrait N butanolique de la plante <i>Genista sp</i> (<i>Harborne, 1967</i>).	39
Figure 15 : Formule chimique du Glutathion réduit	44
Figure 16 : Réaction d'Ellman.	45
Figure 17 : Effet de l'extrait N butanolique de <i>Genista sp</i> . Sur le taux du MDA hépatique.	48
Figure 18 : Influence de l'administration de l'extrait N butanolique de <i>Genista sp</i> sur la concentration hépatique en GSH.	49
Figure 19 : L'effet de l'extrait N butanolique de <i>Genista sp</i> sur l'activité de la CAT.	50

Liste des tableaux	Page
Tableau 01 : Principaux médicaments responsables d'hépatite cytolytique (<i>Larrey, 2003</i>).	16
Tableau 02 : Principaux médicaments responsables d'hépatite cholestatique et /ou mixte (<i>Larrey, 2003</i>).	17
Tableau 03 : Principales hépatopathies médicamenteuses : Pathogenèse et exemples de causes. (<i>Thomson et Shaffer 2005</i>).	19
Tableau 04 : Mécanismes moléculaires pouvant aboutir à une lésion cellulaire hépatique toxique (ils sont souvent multiples et associés pour un même toxique) (Mégarbane et al ., 2007).	23
Tableau 05 : Médicaments hépatotoxiques et leurs effets délétères sur différentes fonctions et le génome des mitochondries. (<i>Fromenty, 2010</i>).	23
Tableau 06 : Quelques flavonoïdes et isoflavonoïdes isolés de différentes espèces du genre <i>Genista</i> . (<i>Van Rensen, 1996 ; Pistelli, 1998 ; Pistelli, 2000 ; Giachi, 2002</i>).	37
Tableau 07 : L'effet hépatoprotecteur de l'extrait N Butanolique de <i>Genista</i> sp sur la fonction hépatique .	47

Introduction

Le foie est la plus volumineuse glande du corps. Il est essentiellement constitué d'une masse de cellules épithéliales (parenchyme) traversée par des capillaires veineux. En raison de sa masse cellulaire et de sa richesse en enzymes dont certaines sont spécifiques, le foie assure de très nombreuses fonctions dont, essentiellement la fonction métabolique, la fonction de détoxification et la fonction de sécrétion et d'excrétion biliaire (*Barone ,1976 ; Gilles et Anctil ,2006 ; Moore et Dalley ,2011 ; Bates et Bickley ,2014*).

L'hépatotoxicité des xénobiotiques constitue un véritable challenge et problèmes majeur de santé publique. (*Larrey ,2011*). En effet, certains xénobiotiques peuvent être toxiques directement sur les cellules hépatiques, alors que d'autres peuvent l'être indirectement par modification de l'expression de cytokines (e.g. TNF α avec l'alcool) et/ou d'adipokines (e.g. leptine avec l'antirétroviral d4T)

La toxicité hépatique induite par des médicaments peut revêtir tous les aspects de la pathologie hépatique aiguë et chroniques. (*Nadir et al., 2004 ; Hussaini ,2007 ; Biour ,2011*). Les principaux mécanismes par lesquels les médicaments peuvent être toxiques pour le foie sont la génération de métabolites toxiques par les cytochromes P450 (CYPs), le stress oxydant, la dysfonction mitochondriale et plus généralement la perturbation du métabolisme glucidolipidique.

Les aminoglycosides sont des antibiotiques utilisés pour le traitement de infections graves/mortelles causées par des bactéries Gram-positif et aérobie à Gram négatif. Parmi tous les aminosides, la gentamicine est probablement l'antibiotique le plus couramment utilisée et étudié (*Ali et al., 2011*). La néphrotoxicité est l'effet indésirable le plus sévère de la gentamicine qui affecte 15-30 % des patients après un traitement de longue durée ,mais aussi les complications hépatotoxiques qui ont été contractées par près d'un tiers des patients traités. (*Al-Asmari et al., 2014 ; Dhodi et al., 2015*).

La phytothérapie constitue un des fondements de la médecine traditionnelle pratiquée à travers le monde, par l'utilisation des plantes comme sources de substances naturelles actives.

Parmi ces plantes médicinales on trouve des plantes hépatoprotectrices qui font et restent l'objet de nombreuses recherches *in vivo* comme *in vitro*, notamment dans la

recherche de nouveaux constituants naturels, tel que les composés phénoliques (*Lamnaouer ,2002*).

La flore algérienne avec ses 3000 espèces appartenant à plusieurs familles botaniques dont 15 % endémiques reste très peu exploitées sur le plan pharmacologique(*Ozenda ,1958*) et elle mérite d'être explorée dans le domaine de la recherche de molécules antioxydantes et ou à effet thérapeutique originaires de plantes.

A partir de ces données, nous nous sommes intéressés à étudier une plante endémique appartenant au genre *Genista*, qui est très utilisée en médecine traditionnelle en Algérie pour traiter plusieurs maladies.

Ce travail vise à évaluer l'effet hépatoprotecteur et antioxydant de la plante *Genistasp* chez un modèle de rats hépatotoxique par l'administration de la gentamicine.

Notre travail sera présenté comme suit : une première partie est une synthèse bibliographique. Le premier chapitre est consacré à un rappel sur l'anatomie et la physiologie de foie. Nous avons ensuite abordé un deuxième chapitre sur les pathologies de foie avec les différents types d'atteinte hépatiques. Dans le troisième chapitre, on a abordé l'hépatotoxicité médicamenteuse. Concernant le quatrième chapitre, nous nous sommes intéressés principalement aux différents marqueurs d'hépatotoxicité. Nous avons enfin, dans un dernier chapitre, fait un survol bibliographique sur les plantes médicinales et la prévention de la toxicité hépatique médicamenteuse. La deuxième partie décrit le matériel et les méthodes utilisés lors du travail expérimental. La troisième et la quatrième partie de ce mémoire exposent l'ensemble des résultats obtenus et la discussion. Elle traite 2 parties:

- ❖ L'étude de l'hépatotoxicité induite par la gentamicine chez le rat de type *wistarAlbino*.
- ❖ L'étude de l'effet hépatoprotecteur et antioxydant de l'extrait N butanolique de la *Genistasp*.

I. GENERALITE SUR LE FOIE

Le foie, le plus gros des viscères, pèse 1,5 kg environ chez l'adulte moyen et constitue par sa dimension le deuxième organe du corps après la peau. Il est situé sous le diaphragme et occupe la majeure partie de la région hypochondriaque droite et une partie de la région épigastrique de la cavité abdominopelvienne (*Gosling et al., 2003 ; Silverthorn et al., 2007 ; Tortora et Derrickson, 2007*). [Figure01].

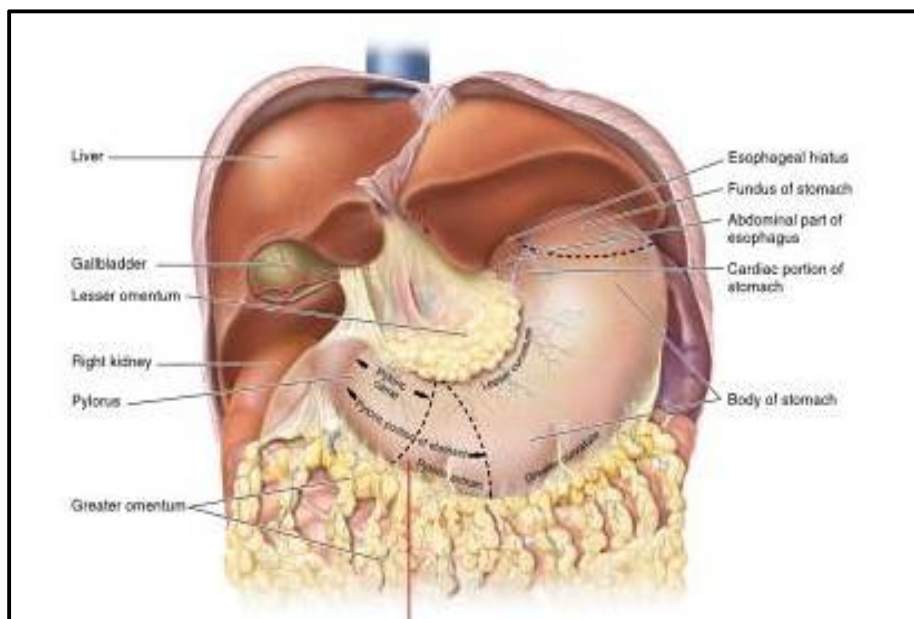


Figure 01 : Le foie (*Wingerd, 2013*).

I.1. Anatomie du foie

Anatomiquement, la glande hépatique est divisée en quatre lobes par des septums fibreux : deux gros lobes droit et gauche divisés par la fixation du ligament falciforme sur la surface antéro-supérieure, et deux lobes plus petits, le lobe caudé et le lobe carré, situés sur la face postérieure irrégulière du foie. La vésicule biliaire est située dans une dépression de la face postérieure. Le foie est entouré par une capsule de tissu conjonctif ; il est partiellement recouvert par le péritoine. Il est rattaché au diaphragme et à la paroi abdominale par des ligaments formés par des replis de péritoine : le ligament falciforme, qui sépare les lobes droit et gauche ; le ligament rond, situé sous le ligament falciforme, constitué par un reliquat embryonnaire fibreux de la veine ombilicale (*Schlossberg et Zuidema, 1997 ; Brooker, 2001 ; Constantine et al., 2008 ; Marieb, 2008*). [Figure 02].

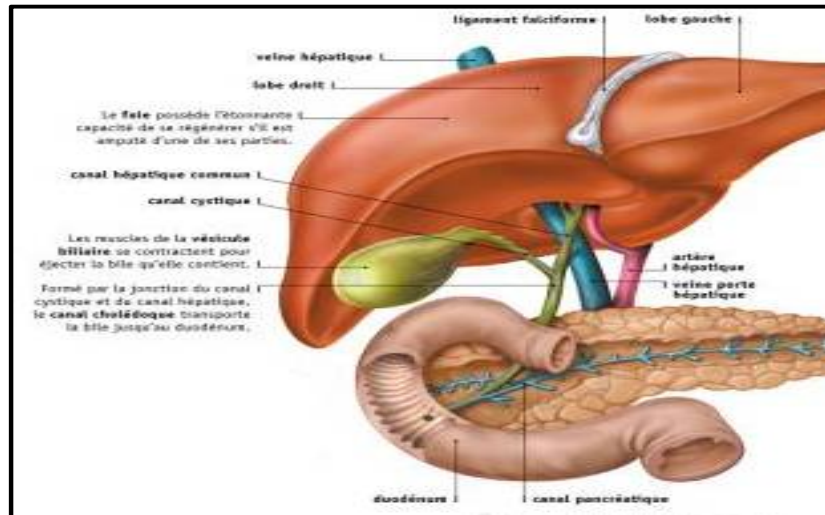


Figure 02 : Anatomie du foie (Fortin, 2002).

I.1.1. Situation

Le foie est placé sur le trajet du courant qui provient de l'intestin, de telle sorte qu'il peut contrôler tout l'apport alimentaire, ce qui lui permet d'accomplir des fonctions indispensables à la vie (Morin, 2008).

I.1.2. Morphologie

Macroscopiquement, le foie est rouge brun. Il a une surface lisse et brillante, une consistance molle. Sa face sous-diaphragmatique est convexe ; c'est la face diaphragmatique ; la face inférieure, concave, en rapport avec les viscères, c'est la face viscérale.

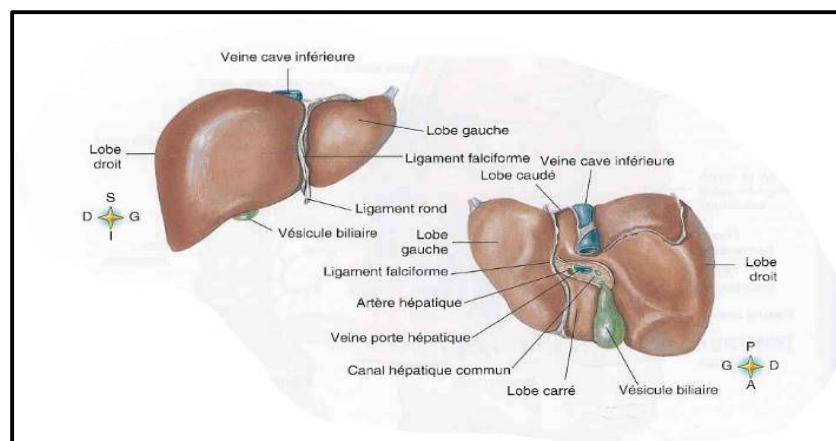


Figure 03 : Morphologie du foie (Alain et Thérond, 2009).

Le foie mesure en moyenne 28 centimètres dans le sens transversal, 16 centimètres dans le sens antéropostérieur et 8 centimètres d'épaisseur. Il est divisé en deux lobes, un lobe droit et un lobe gauche. Le lobe droit est plus volumineux que le lobe gauche. La subdivision suit sur la face convexe, le lig. Falciforme, sur la face viscérale, une ligne imaginaire passant entre la fissure du lig. Rond et la fissure du lig. Veineux (Rouviere et Delmas, 1992; Bommas, 2008;). [Figure 03].

I.2. Structure du foie

I.2.1. Segmentation hépatique

En 1957 L'anatomiste *Couinaud* a séparé le foie en 8 unités fonctionnelles, indépendantes les unes des autres. Selon cette segmentation, le foie est divisé en secteurs, eux-mêmes divisés en segments.

Les secteurs sont délimités par les veines sus-hépatiques ; la veine sus-hépatique gauche sépare le secteur latéral du secteur paramédian gauche, la veine sus-hépatique médiane sépare le foie droit du foie gauche c'est-à-dire le secteur paramédian gauche du secteur antérieur droit (ou secteur paramédian droit) et la veine sus-hépatique droite sépare le secteur antérieur droit du secteur postérieur droit (ou secteur latéral droit) (*Précetti, 2005*).

Cette segmentation est essentielle pour la chirurgie hépatique, puisqu'elle permet l'ablation d'un ou de plusieurs segments, sans gêner la vascularisation des autres segments. La numérotation des segments est pratiquée à partir du lobe caudé au quel on donne le chiffre 1 et de tourner dans le sens des aiguilles d'une montre. On a ainsi 8 segments (*Paraf et Rautureau, 1973*). [Figure 04 (A) et (B)].

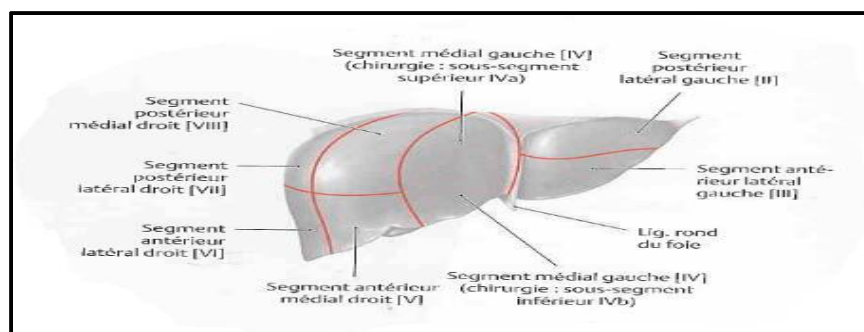


Figure 04(A): Segmentation du foie : Vue de la face diaphragmatique (*Schunke et al 2007*).

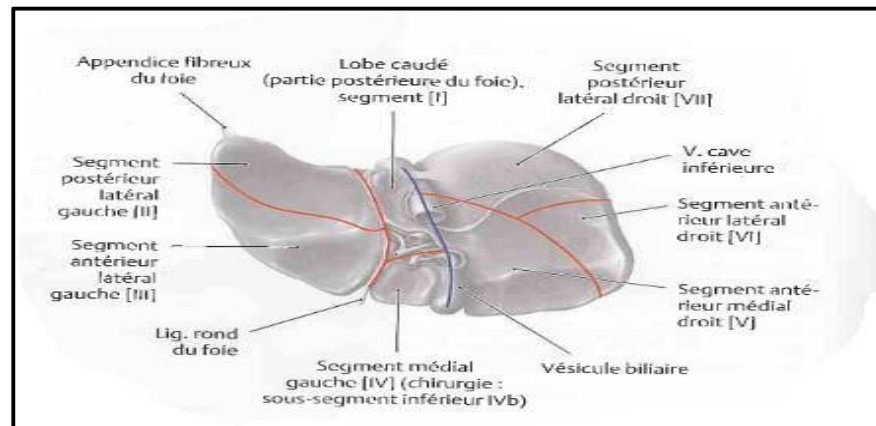


Figure 04 (B) : Segmentation du foie : Vue de la face viscérale (*Schunke et al 2007*).

I.2.2. Organisation structurale du foie

Le foie se présente comme un ensemble d'unités qui sont individualisées du point de vue fonctionnel et anatomique, mesurant environ 1 mm de diamètre : les lobules hépatiques. Qui adoptent une disposition régulière et spécifique ; Irrigués par des branches de la veine porte hépatique et des branches de l'artère hépatique, ces lobules sont constitués de cellules spéciales, les hépatocytes, disposées en rayons autour d'une veine centrale, la veine centrolobulaire. Les lobules sont séparés les uns des autres par des travées de tissu conjonctif. Ces travées conjonctives sont appelées : espaces portes .à l'intérieur des espaces ports cheminent des canaux biliaires, des artéioles et des veinules hépatiques(*Fortin ,2002 ; Lippincott et Wilkins ,2007 ;Nguyen et Bourouina ,2008*).[Figure 05].

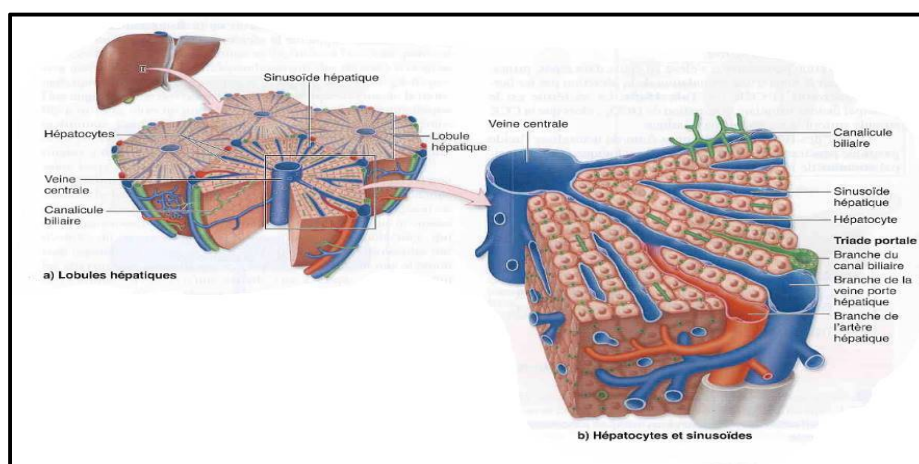


Figure 05: Lobule hépatique (*Widmaier et al., 2013*).

Il existe trois concepts architecturaux du lobule : (1) le concept classique du lobule hépatique, reposant sur des paramètres structuraux ; (2) le concept du lobule portal, fondé sur le mode de drainage de lobule adjacents par un même canal biliaire ; et (3) le concept de l'acinus hépatique, reposant sur le gradient de distribution de l'oxygène le long des sinusoides veineux de lobules adjacents (*Kierszenbaum, 2006 ; Tortora et Derrickson, 2008*). [Figure 06(A) et (B)].

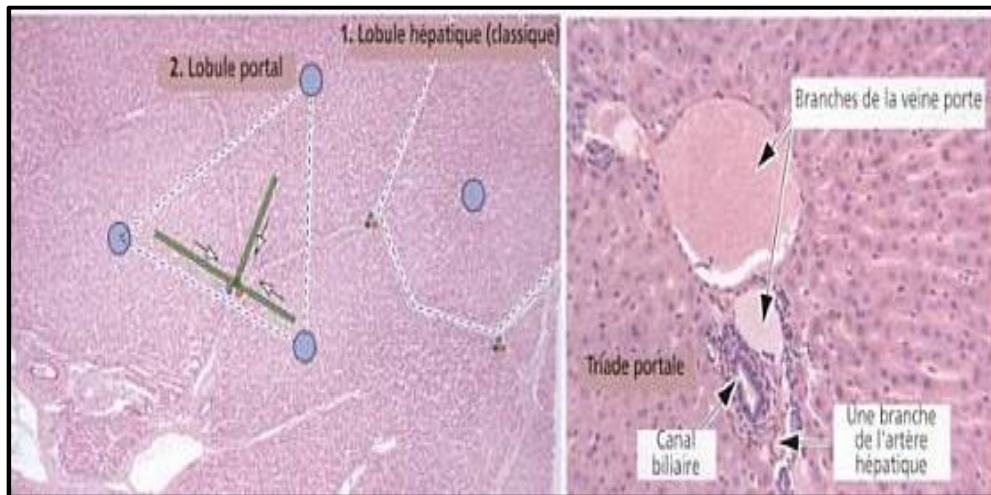


Figure 06 (A): L'organisation histologique et fonctionnelle du lobule hépatique.

(*Kierszenbaum, 2006*).

- Lobule hépatique (classique) : Le lobule hexagonal classique contient une veinule centrale (veinule centrolobulaire) et les composants d'une triade portale à chaque angle (*Kierszenbaum, 2006*).
- Lobule portal : Un lobule portal inclut les portions de lobules dont les canalicules biliaires se drainent dans le même canal biliaire. Les limites d'un lobule portal sont les veines centrales de trois lobules classiques. Le centre du lobule portal est le canal biliaire collectant la bile de tous les canalicules (*Kierszenbaum, 2006*).
- Acinus hépatique : Une conception plus récente de l'organisation du foie, le concept de l'acinus hépatique est essentiellement un concept fonctionnel. (*Cormack, 2001 ; Bokariya, 2008*). Les trois régions d'un acinus hépatique sont définies par le tissu hépatique recevant le sang d'une branche de l'artère hépatique et conduisant le sang à des veines centrales opposées. La direction du flux artériel détermine un gradient métabolique de l'espace périportal proche de la triade (zone 1) vers la zone de drainage (zone 3) (*Kierszenbaum, 2006*).

Il existe trois régions spécifiques dans le lobule hépatique (classique) : (1) zone périportale, (2) zone intermédiaire et (3) zone de drainage veineux central (Kierszenbaum, 2006). [Figure 06(A) et (B)].

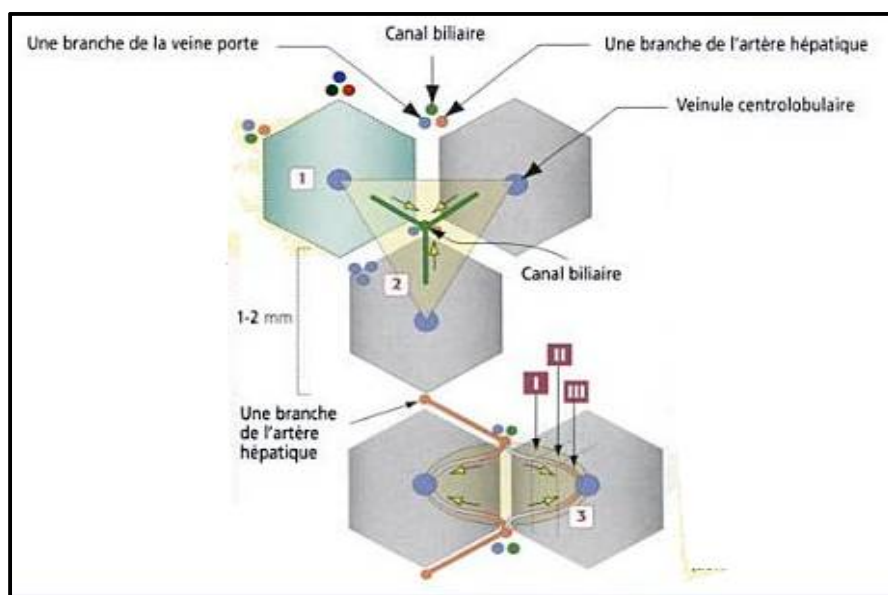


Figure 06 (B): L'organisation histologique et fonctionnelle du lobule hépatique.
(Kierszenbaum, 2006).

- Zone 1 (périportale) : Dans laquelle les hépatocytes synthétisent activement du glycogène et des protéines plasmatiques. La concentration en oxygène du sang des sinusoides est élevée.
- Zone 2 : région intermédiaire.
- Zone 3 (drainage veineux central) : Est la région où la concentration en oxygène est la plus basse. La zone 3 exerce un rôle de détoxification. Les hépatocytes sont susceptibles d'être altérés par l'hypoxémie.

I.3. Vascularisation hépatique

Le foie est un organe richement vascularisé, 25% du débit cardiaque étant dévolu au foie. La vascularisation est double, Vascularisation afférente et Vascularisation efférente (Labayle, 2000 ; Guénard, 2001).

I.3.1. Vascularisation afférente

Le volume sanguin hépatique est considérable puisque le foie contient 14% du volume sanguin total de l'organisme. La particularité de la vascularisation du parenchyme hépatique

tient à sa double irrigation : celle de la veine porte et celle de l'artère hépatique .En effet, le foie est situé en dérivation de la circulation générale, pour pourvoir filtrer les éléments qui arrivent de la circulation digestive (*Aurières et al ., 1999*).

- L'artère hépatique commune, approvisionne le foie en sang oxygéné provenant des branches du tronc cœliaque issu de l'aorte et contient les métabolites destinés à y être pris en charge. En pénétrant le foie, elle se divise en branches progressivement plus petites (*Lokhart et Molotchikoff, 2006*).
- La veine porte hépatique, transporte le sang oxygéné du tractus digestif est riche en acides aminés, en lipides et en glucides absorbés par l'intestin. et destinés à être traités et stockés (*Lokhart et Molotchikoff, 2006*).

Dans le foie, les deux circulations afférentes libèrent leur sang dans un système commun de petits conduits vasculaires, les capillaires sinusoides (vaisseaux de 10 à 30 µm de diamètre) qui sont en contact intime avec les hépatocytes (*Steven et low, 1993*).

I.3.2. Vascularisation efférente

Le sang qui a traversé le parenchyme hépatique pénètre dans les veinules hépatiques qui se fusionnent en veines intercalaires puis en branche de la veine sus-hépatique. Les veines sus-hépatique sont dépourvues de valvules et se jettent séparément dans la veine cave inférieure lorsqu'elle traverse le foie en direction de l'oreillette droite (*Steven et low, 1993*).[Figure 07].

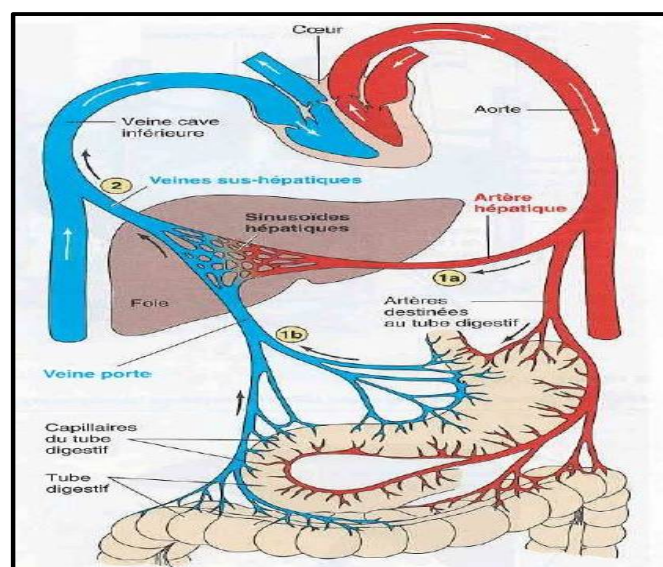


Figure 07 : Vascularisation du foie (*Sherwood ,2006*).

I.4. Voie biliaire intra et extra-hépatique

On appelle voie biliaire l'ensemble formé par les conduits amenant la bile du hile du foie vers le duodénum, auxquels il faut ajouter la vésicule biliaire : un sac en forme de poire qui se trouve dans une dépression de la surface postérieure du foie. Il est de 7 à 10 cm de long et est suspendu à la marge inférieure antérieure du foie généralement (Faller et al. 2006 ; Gérard et al. 2008).

La bile est une solution aqueuse jaune verdâtre, alcaline, qui contient des sels biliaires, des pigments biliaires (principalement de la bilirubine, produit de la dégradation de l'hémoglobine), du cholestérol, des phospholipides et divers électrolytes. Sécrétée par les hépatocytes dans les canalicules biliaires intrahépatiques qui confluent et forment les canaux hépatiques droits et gauche dans la réunion forme le canal hépatique commun qui quitte le foie au niveau du bile hépatique. Le canal cystique issu de la vésicule biliaire se jette dans le canal hépatique commun qui devient le cholédoque, lequel s'abouche dans le duodénum. Les principaux canaux biliaires circulant e dehors du foie constituent collectivement les voies biliaires extrahépatiques (Benhamou et al., 1972 ; Young et al., 2006 ; Marieb, 2008).

I.5. Cellules composant le foie

Les composants structuraux du foie sont représentés par des travées de cellules hépatiques, appelées *hépatocytes*, séparées par de larges canaux vasculaires appelés sinusoides qui comprend autres types cellulaires (Wheater et al., 2004).

I.5.1. Cellules parenchymateuses

Les cellules parenchymateuses, ou hépatocytes sont grandes cellules polyédriques avec des noyaux ronds avec la chromatine périphérique dispersée et nucléoles proéminents. La disposition des hépatocytes en travées le long des capillaires sinusoides, ou travées de Remak, constitue le parenchyme hépatique (Hadjiky et al., 2000 ; Young B, 2006).

I.5.2. Cellules non parenchymateuses

Bien que le foie s'avère composé majoritairement de cellules parenchymateuses, la paroi des capillaires sinusoides comprend quatre autres types cellulaires :

- **Cellules endothéliales** : les endothéliocytes montrent un corps cellulaire aplati avec de nombreux pores transcellulaires disposés en tamis .L'endothélium est séparé des hépatocytes par une fente ,l'espace péri-sinusoïdal (de disse).Qui est en continuité avec la sinusoïde à travers les espaces entre les cellules endothéliales des parois sinusoïde, et à travers les fenestrations dans le cytoplasme atténuée de les cellules endothéliales. (*Shu-Xin 1999 ; Lüllmann-Rauch ,2008*).
- **Cellules Kupffer** : Les parois des sinusoïdes contiennent des macrophages du foie ou cellules Kupffer, ces cellules ont une forme irrégulière et sont situées soit au-dessus des cellules endothéliales soit entre ces cellules (*Myer, 1982 ; Kuhnel, 2003 ; Dufour et Clavien ,2009*). Des cellules faisant saillie dans la lumière elles sont pourvus de prolongement cytoplasmique et peuvent varier de forme, (exercent une importante activité d'épuration sanguine, grâce à leur pouvoir phagocytaire et certaines activités métaboliques) (*Kuhnel, 1995*).
- **Cellules étoilées (Ito cells)** : Cellules étoilées du foie (ou lipocytes hépatiques) Sont localisées dans l'espace de Disse, qui sépare les sinusoïdes des hépatocytes. Riche en graisses. Elles jouent un rôle dans le métabolisme et l'emmagasinage de la vitamine A et la synthèse de molécules de la matrice extracellulaire tel que le collagène (*Malik et al., 2002 ; Young and al, 2006*).
- **Lymphocytes granuleux (Pit cells)** : Ces cellules, peu nombreuses, sont identifiées par le microscope électronique, situées dans l'espace Disse. Elles comportent des grains et vésicules intra cytoplasmiques denses, elles appartiennent en fait à la famille des lymphocytes granuleux ayant une activité "Natural Killer" (*Bedossa, 1999*).

I.6. Les fonctions hépatiques

Le foie est un organe vital important sans lequel nous ne pouvons pas survivre. Il a de nombreuses fonctions. Elles peuvent se résumer à grandes fonctions, l'une exocrine ou biliaire, l'autre endocrine ou métabolique (*Muthayya ,2002 ; Ader, 2003*).

I.6.1. Fonctions métaboliques

Le foie participe pratiquement à toutes les fonctions métaboliques de l'organisme, à la fois dans l'anabolisme et le catabolisme. ; Il représente de ce fait, une véritable usine métabolique dont la destruction totale est incompatible avec la vie (*Mellal ,2005 ; Sicar, 2008*).

I.6.1.1. Métabolisme de glucides

Le foie est un site important de la synthèse du glycogène, le glucose, les corps cétoniques et jouant ainsi un rôle fondamental dans le métabolisme énergétique. Les hépatocytes assurent le maintien d'une glycémie normale. Pour cela, lorsque la concentration sanguine en glucose atteint un niveau trop élevé, celui-ci est converti en glycogène (glycogénogenèse) et emmagasiné dans les hépatocytes ; quand, au contraire, cette concentration devient trop faible, les cellules hépatocytaires dégradent en glucose les réserves intrahépatiques de glycogène (glycogénolyse). Également, les hépatocytes peuvent synthétiser le glycogène à partir des lipides ou des protéines (néoglucogenèse), et convertir en glucose différentes substances non glucidiques telles que des acides aminés (gluconéogenèse) (Seifter et al., 2005; Thomson et Shaffer, 2005 ; Walter et al., 2008).

I.6.1.2. Métabolisme des lipides

Le foie a une importance capitale dans le métabolisme des lipides du manière intégrée avec les organes et les tissus du corps. Il synthétise un certain nombre de lipides, comme les lipoprotéines, le cholestérol (Leverve, 2001 ; Molinier, 2007).

I.6.1.3. Métabolisme de protéines

Les hépatocytes interviennent à plusieurs niveaux du métabolisme des protéines telles que les protéines plasmatiques fibrinogène et la prothrombine. Et le métabolisme des acides aminés (Geown, 2003 ; Singh, 2011).

Les hépatocytes assurent aussi le traitement des déchets toxiques du catabolisme des protéines ; Ammoniaque et le convertit en urée, grâce à deux systèmes enzymatiques hépatocytaires impliqués dans son élimination rénale (Ader et al., 2006 ; Ganong et al., 2012).

I.6.1.4. Métabolisme hormonal

Le foie effectue la synthèse de différentes hormones ou prohormone telles que les IGF (insuline like growth factors) ou l'angiotensinogène. Il inhibe un certain nombre d'hormones circulantes : Certains stéroïdes, tels que les corticostéroïdes,

Des œstrogènes et les progestérones sont également métabolisés, conjugués et rejetés aux deux pôles vasculaires et biliaires de la cellule. La testostérone et les androgènes sont

aussi réduits puis glycuconjugués dans l'hépatocyte de même pour la thyroxine qui serait probablement en partie détruite par le foie (Kolb ,1975 ; Baulanger P et al ,1981).

I.6.2. Fonction d'épuration et d'élimination

Le foie est le principal organe d'épuration. Pour cela le foie dispose de nombreux enzymes qui permettent la dégradation et l'épuration selon deux voies principales :

- Elimination rénale : les produits de dégradation du métabolisme facilement hydrosolubles seront rejetés par les hépatocytes dans les capillaires sinusoïdes .Delà, ils parviennent par la circulation générale au niveau des reins et quittent l'organisme dans les urines.
- Elimination biliaire : les produits de dégradation peu hydrosolubles, et donc peu solubles dans le sang, seront rejetés dans les canalicules biliaires par la face des hépatocytes opposée aux capillaires sinusoïdes. Grâce à l'action émulsifiante des acides biliaires, ils peuvent être mis en solution dans la bile et parvenir dans l'intestin avec cette dernière .Ils seront alors éliminés dans les selles (Schaffler et Menche ,2004).

I.6.3. Fonction de Stockage

La capacité de stockage de foie, est d'une grande importance car elle permet de fournir à l'organisme l'énergie nécessaire en dehors des périodes de repas (Junqueira et al., 2001).

Le foie permet le stockage d'une multitude de substances : 20 à 30% du fer de l'organisme ,stocké forme liée à l'apoferritine (ferritine) ,retrouvé dans le cytoplasme des hépatocytes est des cellules de kupffer. Et 57% de cuivre total à la naissance ,17%à l'âge adulte. Le foie est ,avec la rate ,l'organe de réserve de la vitamine B12 qui se trouve liée à une B globuline (Manuelle, 2008 ;Hemmings et Egan., 2013).

L'hépatocyte est aussi le lieu de transformation de l'acide folique en folates actifs (Theret C et al ,1985 ;Chikhi A et al., 2002 ; De Bari B et al, 2010).

I.6.4. Fonction biliaire :

Les cellules hépatiques sécrètent quotiennement de 800 à 1000 ml de bile , liquide jaunâtre et légèrement alcalin composé essentiellement d'eau , d'ions , d'acides et de sels biliaires , de cholestérol et de la bilirubine (pigment provenant surtout de la dégradation des hématies) (Jacquemin ,1998).

L'excrétion de la bilirubine, illustre bien la fonction excrétoire de l'hépatocytes .la bilirubine dérivée de l'hème des globules rouges, est absorbée par le foie à partir du sang et est sécrétée dans la bile. La plus grande partie de la bilirubine est métabolisée dans les intestins par des bactéries, puis éliminée dans les fèces (*Bennett et al ,1997*).

I.6.5. Fonction immunitaire

Avec la moelle osseuse et la rate ,le foie possède des cellules spéciales appartenant au tissu réticulo-endothélial ,capables de défendre l'organisme contre l'invasion microbienne (*Baulard ,1981;Schaffner et Nicole ,2004*).

I.6.6. Fonction de détoxification

Hépatocytesjoue un rôle importantdans le métabolismedesxénobiotiqueset des médicaments, des composés qui sont étrangers àl'organisme, par la modulation de leur efficacité et de leur toxicité. (*Rhoades et Bell, 2009*).

Les mécanismes et les substances endogènes hydrosolubles sont habituellement excrétés sans modification dans les urines. (*Antony et al ,2000*).

Le médicament ,généralement liposoluble, subit dans le foie une double modification qui le transforme en un métabolite à réactif hydrosoluble ,généralement moins efficaces et moins toxiques ,qui seront plus facilement éliminés par l'organisme. La phase 1 de cette double modification est une oxydation qui a lieu dans le réticulum endoplasmique sous l'action des cytochromes P450 : il s'agit d'une super famille d'une dizaine d'isoenzymes ayant le même groupe actif (hème). La phase 2 est une conjugaison du métabolite oxydé , généralement à l'acide glucuronique (*Jones et Spring-Mij 1984 ;Meeks et al ,1991 ;Seghrestfa ,1991 ;Benhamou et al ,2000*).

I.6.7. Fonction hématopoïétique

Le rôle du foie dans L'hématopoïèse est considérable chez le fœtus ,jusqu'à la naissance par les colonnes hématopoïétiques siégeant dans les espaces de Disse ,est une source important de globule rouge et de plaquettes. Il joint un rôle important dans l'hématopoïèse par ses fonctions de réserves en fer ,cuivre ,folates ,vitamines B12 et autres vitamines ainsi que par ses fonctions multiplesdansla coagulation dusang.Ilfabriquele fibrinogène, la prothrombine et le facteurV, VII,IX et X (*Vella D ,2003 ;Bijlani et Manjunatha ,2011*).

II. PATHOLOGIES DU FOIE

En effet, toutes les cellules du foie peuvent être atteintes.[Figure 08].

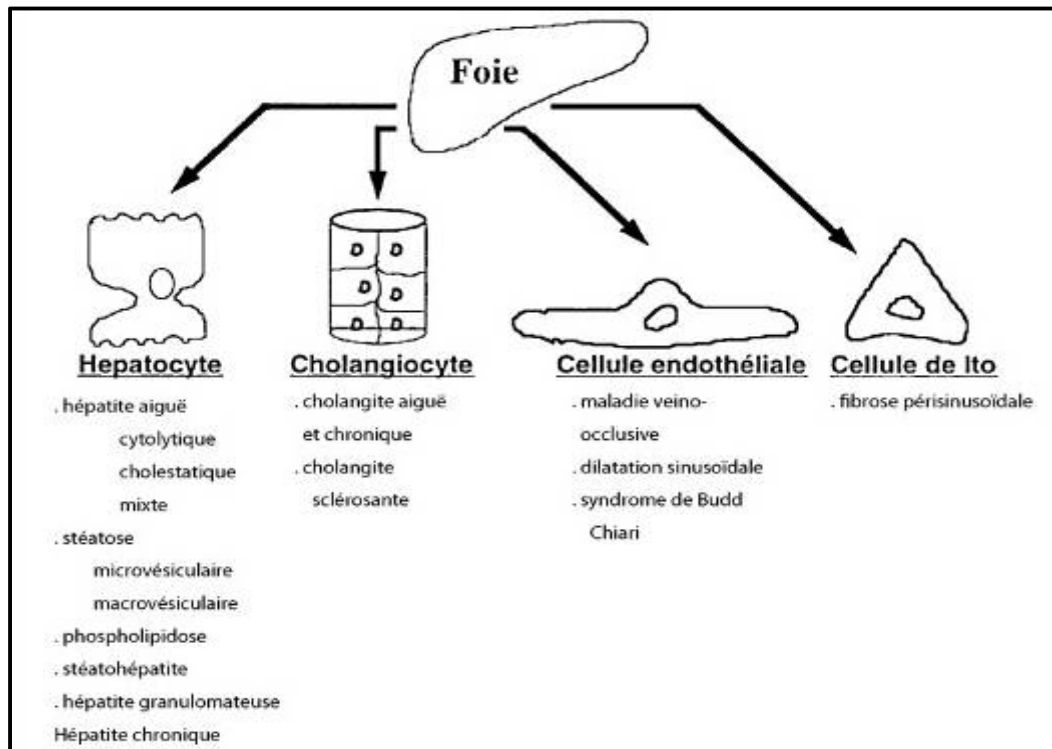


Figure 08 : Différents types d'hépatotoxicité médicamenteuse selon les cellules atteintes.
(Larrey, 2000).

II.1. Hépatites toxique

Plusieurs substances ont des effets toxiques sur le foie et lorsqu'ils sont administrés par voie orale ou par voie parentérale, ils produisent une nécrose aiguë des cellules hépatiques : hépatite toxique. Les substances les plus couramment impliquées dans cette affection sont des produits chimiques et pharmacologiques (Suddarth et Brunner , 1979 ; Cabanne et Boenjant , 1986).

II.1.1. L'hépatite alcoolique

L'hépatite alcoolique se définit par un ensemble de lésions histologiques caractéristiques mais non spécifiques de l'intoxication alcoolique .Les lésions d'hépatite alcoolique prédominent dans la région centro-lobulaire et s'associent très souvent à d'autres lésions hépatiques induites par l'alcool éthylique : la stéatose, et la cirrhose, ces trois lésions sont souvent associées (Benhamou J et all, 2000.Berrebi ,2006).

II.1.2. Hépatites médicamenteuses

Les médicaments représentent une cause fréquente d'hépatite aiguë, en particulier chez les sujets de 50ans. Ils peuvent être toxiques directement ou par l'intermédiaire de leurs métabolites. Les lésions hépatiques induites par les médicaments sont très variées : hépatite aiguë ou chronique, cirrhose, stéatose, lésions vasculaires ou tumeurs (*Cabanne et Boenjant J, 1986. Bouvenot B, 1995*).

La liste des médicaments hépatotoxiques est énorme et une couverture complète est difficile. Ainsi il y a une grande catégorie de médicaments utilisés pour différentes indications thérapeutiques qui sont toxiques pour le foie et doit donc être administré avec prudence; en particulier lorsqu'il est administré à des doses élevées ou utilisé pour l'administration chronique ou à long terme (*Pandit et al., 2012*).[Tableau 01] .

Des cas de toxicité hépatique sont rapportés avec plusieurs médicament, Les études montrent la responsabilité prépondérante des AINS ; Anticancéreux ; Antitviroaux ; Antituberculeux ; Hypolipémies ; Antiépileptiques ; Psychotropes en général ; certaines phytothérapies et les antibiotiques qui semblent être la classe la plus souvent en cause (*Rhyner et al., 2010 ;Chalasan, 2014 ; Mathieu et Adam ,2014*).

Tableau 01 : Principaux médicaments responsables d'hépatite cytolitique
(*Larrey ,2003*).

Classe pharmaceutique	Exemples
Anesthésiques	Chloroforme, Fluroxène, halothane
Anticancéreux	Cisplatine, cyclophosphamide, Doxorubicine
Médicaments cardiovasculaires	Acénocoumarol, Aminodarone, Benzarone
Médicaments utilisés en gastroentérologie	Chélidoine, Cimétidine, Dantrone
Médicaments utilisés dans les maladies nutritionnelles, Métaboliques et endocriniennes	Carbimazole, Fénofibrate, Fluvastatine
Médicaments utilisés dans les maladies infectieuses et parasitaires	Céfalexine, Clarithomycine, Cloxacilline
Médicaments utilisés en neuropsychiatrie	Carbamazépine, Clomipramine, Diazépan
Médicaments utilisés dans les maladies rhumatismales, la goutte et antalgiques	Aspirine, Ibuprofène, Paracétamol
Médicaments utilisés en dermatologie	Etrétinate, Méthoxsalène, Vitamine A

II.2. Les lésions hépatiques

II.2.1. Stéatose

La stéatose est une lésion histologique fréquemment observée et définie par l'accumulation d'acides gras sous forme de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes, se traduisant le plus souvent par de larges vacuoles refoulant le noyau en périphérie. Un foie stéatosé contient plus de 5% de lipides (*Maud et Lawrence, 2011*).

II.2.2. Nécrose

La nécrose hépatique implique la mort des hépatocytes, elle peut être focale (Centrolobulaire-médiane, ou périphérique) ou généralisée : c'est la plupart du temps une lésion aiguë (mort cellulaire ou tissulaire) (*Franck, 1992*).

II.2.3. Cholestase

C'est la diminution ou arrêt de la sécrétion biliaire (défaut de transport des acides biliaires du foie vers l'intestin). La réduction de l'activité d'excrétion biliaire de la membrane canaliculaire semble être le mécanisme prédominant de la Cholestase (*Franck C, 1992*). [Tableau 02].

Tableau 02 : Principaux médicaments responsables d'hépatite cholestatique et /ou mixte (*Larrey, 2003*).

Classe pharmaceutique	Exemples
Anticancéreux et immunosuppresseurs	Cisplatine, Cytarabine, Etoposide
Médicaments cardiovasculaire	Captopril, Dihydralazine, Propafénone
Médicaments utilisés en gastroentérologie	Cimétidine, Pénicillamine, Ranitidine
Médicaments utilisés dans les maladies nutritionnelles, Métaboliques et endocriniennes	Carbimazole, Fénofibrate, Fluvastatine
Médicaments utilisés dans les maladies infectieuses et parasitaires	Céphalosporines, Clarithromycine, Oxacilline, Pénicilline
Médicaments utilisés en neuropsychiatrie	Acide valproïque, Carbamazépine, Clomipramine
Médicaments utilisés en dermatologie	Etrétinate, Isotrétinoïne, Minoxidil

II.2.4. La fibrose

Elle est la conséquence d'une dysplasie des canaux biliaires intrahépatiques, associée à des lésions rénales plus ou moins importantes. La fibrose hépatique peut accompagner toutes les hépatopathies chroniques caractérisées par une agression hépatobiliaire et/ou une inflammation. Les principales causes en France sont l'intoxication alcoolique, les hépatites virales chroniques B et C, les non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) ou stéatopathies non alcooliques et l'hémochromatose génétique (*Sawadogo A et al, 2007 ; Lacaille et Lachaux, 2010*).

II.2.5. Cirrhose

La cirrhose est une atteinte diffuse du parenchyme hépatique associant une fibrose et des nodules de régénération avec une désorganisation de l'architecture normale du foie. L'alcool, l'hépatite virale, l'hépatite chronique auto-immune et les maladies des voies biliaires sont les causes les plus connues, plus rarement les maladies du stockage et de cœur. Les manifestations cliniques de la cirrhose sont variables, allant de l'absence de symptômes à l'insuffisance hépatique. La cirrhose est dite compensée lorsqu'aucune des complications classiques n'est présente. La cirrhose est alors découverte lors d'un bilan de la maladie causale. (*Balian, 2005 ; Molinier, 2007 ; Thiel, 2010*).

II.2.6. Les carcinomes

Le carcinome hépatocellulaire est la tumeur maligne primitive du foie la plus fréquente, qui se développe le plus souvent dans le cadre d'une cirrhose ou d'une hépatopathie chronique. Le carcinome hépatocellulaire est un des cancers les plus fréquents au monde (*Maillard, 2011*).

II.3. Insuffisance hépatocellulaire

Est un syndrome complexe résultant d'une altération majeure des fonctions hépatiques de synthèse, de transformation métabolique et d'excrétion biliaire. Installée dans un intervalle de temps court variant de quelques jours à quelques semaines. En France et dans les pays occidentaux, elles sont principalement dues aux aigues virales ou médicamenteuses (*Carli, 2004*).

Tableau 03 : Principales hépatopathies médicamenteuses : Pathogenèse et exemples de causes. (Thomson et Shaffer 2005).

<i>Dommages</i>	<i>Médicament</i>	<i>Pathogenèse</i>
<i>Hépatopathies aiguës</i>		
<i>Lésion hépatocellulaire aiguë</i>		
<i>Nécrose toxique</i>	<i>Acétaminophène</i>	<i>Dommages membranaires ; liée à la dose</i>
<i>Stéatose</i>	<i>Tétracycline</i>	<i>Surcharge en graisse dans les hépatocytes</i>
<i>Cholestase</i>		
<i>Inflammation</i>	<i>Ajmaline</i>	<i>Jaunisse obstructive ; inflammation périportale et cholestase</i>
<i>Pure</i>	<i>Stéroïdes anabolisant</i>	<i>Jaunisse obstructive ; sans inflammation</i>
<i>Mixte</i>	<i>Sulindac</i>	<i>Jaunisse obstructive ou hépatite</i>
<i>Hépatopathies chroniques</i>		
<i>Hépatite chronique</i>	<i>Méthylidopa</i>	<i>Idiosyncrasie</i>
<i>Cholestase chronique</i>	<i>Chlorpromazine</i>	<i>Inconnue, rare</i>
<i>Stéatose chronique</i>	<i>Asparaginase</i>	<i>Stéatose alcoolique le plus Souvent</i>
<i>Fibrose /cirrhose</i>	<i>Méthotrexate</i>	<i>Liée à la dose ; dommages métaboliques toxiques insidieux</i>
<i>Tumeurs : néoplasmes</i>	<i>Contraceptifs oraux</i>	<i>Inconnue</i>

III. L'HEPATOTOXICITE MEDICAMENTEUSE

L'atteinte hépatique du médicament qui se traduit par une hépatotoxicité (en anglais : drug-induced liver injury ou DILI) est un problème majeur de l'hépatologie moderne parce que plus que 1000 médicaments sont capables de provoquer des lésions au niveau du foie ; le siège de la métabolisation médicamenteuse. (Kaplowitz et Deleve ,2013 ; Stora ,2013).

La plupart des médicaments et des xénobiotiques sont lipophiles, leur permettant de traverser les membranes des cellules intestinales. Les médicaments sont rendus plus hydrophiles par des procédés biochimiques dans l'hépatocyte, donnant des produits solubles dans l'eau qui sont excrétés dans l'urine ou bile. Cette biotransformation hépatique implique voies oxydatives, principalement par l'intermédiaire du cytochrome P-450 système d'enzyme. Donc Le foie joue un rôle central dans la biotransformation des produits chimiques et est sensible à la toxicité de ces agents. Certains agents médicinaux ,lorsque sont pris en surdose et parfois même lorsqu'ils sont introduits dans des gammes thérapeutiques , peuvent nuire le foie : c'est l'hépatotoxicité (à partir de toxicité hépatique) .D'autres agents chimiques , tels que ceux utilisé dans les laboratoires et les industries ,les produits chimiques naturels (par exemple : les microcystines) et des remèdes à base de plantes peuvent également induire une hépatotoxicité .Les produits chimiques qui causent des lésions hépatiques sont appelés hépatotoxines(Freidman et al., 2003 ; Lee, 2003 ;Singh et al., 2011 ; Pysopoulos ,2013).

Le mécanisme des lésions hépatiques n'est pas unique, mais est généralement spécifique du toxique en cause, avec une atteinte régio-sélective du lobule hépatique (Mégarbane et al. 2007). [Figure 09].

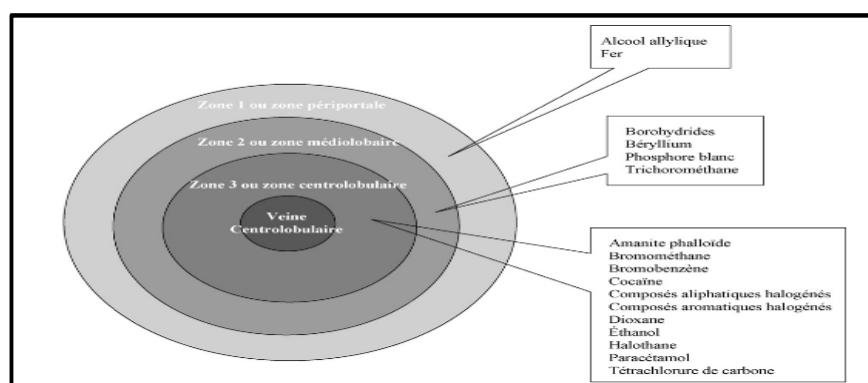


Figure 09 : Localisation histologique préférentielle au sein du lobule hépatique, de certaines atteintes hépatiques toxiques (Mégarbane et al. 2007).

III.1. Les différents types d'hépatotoxicité médicamenteuse

Les médicaments pouvant endommager le foie sont habituellement catégorisés comme des agents hépatotoxiques intrinsèques (ex :acétaminophène , tétrachlorure de carbone) ou des

composés idiosyncrasique (ex : pénicilline ,chlorpromazine), selon que la toxicité provoquée s'avère respectivement prévisibles ou imprévisible .En fait ,les atteintes médicamenteuses prévisibles se distinguent des atteintes imprévisible par différents critères .Ainsi ,dans le cas d'une toxicité intrinsèque ,un grand nombre de sujets prenant se trouvent atteints , il existe une relation entre la dose et la toxicité , et l'hépatotoxicité se montre reproductible. Au contraire, les dommages hépatiques idiosyncrasiques se produisent seulement chez un faible pourcentage de sujets exposés à un médicament. (*Meeks et al. 1991 ; Plaa et Hewitt ,1998*).Donc Les réactions hépatotoxiques peuvent être classées en deux catégories selon le caractère prévisible ou non des manifestations toxiques (*Jacqueson, 1999*).

III.1.1. La toxicité prévisible

Est observée lorsque le mécanisme est en liaison avec une toxicité intrinsèque de médicament ; elle correspond à une action directe de la substance étrangère (ou de l'un de ses métabolites à sur des constituants cellulaires vitaux, sans intervention du système immunitaire ; la toxicité prévisible a les caractéristiques suivantes :

- Elle est dose- dépendante
- La réadministration entraine une récurrence dans un délai comparable à celui de l'atteinte initiale.
- Les lésions sont reproductibles chez l'animal et sont présentes chez presque tous les membres d'une espèce sensible.
- Le risque .
- Est généralement augmenté par une induction enzymatique,
- Les signes d'hypersensibilité sont absents.
- Des facteurs génétiques ou acquis peuvent néanmoins moduler cette toxicité (*Geubel et al., 1998*).

III.1.2. La toxicité imprévisible

Cette toxicité est de type immunoallergique ou liée à une prédisposition génétique, certains toxiques peuvent donner les deux types de la toxicité, comme l'halothane ou l'isoniazide ces deux types de toxicité peuvent être la conséquence d'un mécanisme unique par production de métabolites intermédiaires réactifs. Elle se caractérise par :

- Une absence de relation dose-effet.
- Une récurrence très rapide après réadministrartion.
- Une absence de reproductibilité chez l'animal.
- Un risque non modifié par une induction enzymatique.

- Une observation possible de signes d'hypersensibilité. (Geubelet *al.*, 1998).

III.2. Mécanisme d'hépatotoxicité médicamenteuse

Plusieurs Médicament peuvent aboutir à des mécanismes d' hépatotoxicité (Njoku, 2014). Les médicaments induisent des lésions hépatiques par trois mécanismes principaux. Le mécanisme le plus fréquent est la formation de métabolites réactifs. Un deuxième mécanisme implique un dysfonctionnement mitochondrial diminuant l'oxydation des graisses (à l'origine d'une stéatose) et/ou diminuant la production d'énergie (à l'origine d'un dysfonctionnement cellulaire et de la mort cellulaire). Un troisième mécanisme implique l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale (PTPM) entraînant la mort cellulaire par nécrose ou par apoptose. L'ouverture du PTPM peut être induite par le médicament lui-même ou par des métabolites réactifs induisant une toxicité directe ou une réaction immunitaire. Ce dernier mécanisme confère aux mitochondries un rôle central dans la toxicité des métabolites réactifs. Ainsi, la plupart des lésions hépatiques médicamenteuses impliquent initialement ou secondairement une atteinte mitochondriale (Jaeschke, 2001 ;Berson, 2005).[Figure 10].

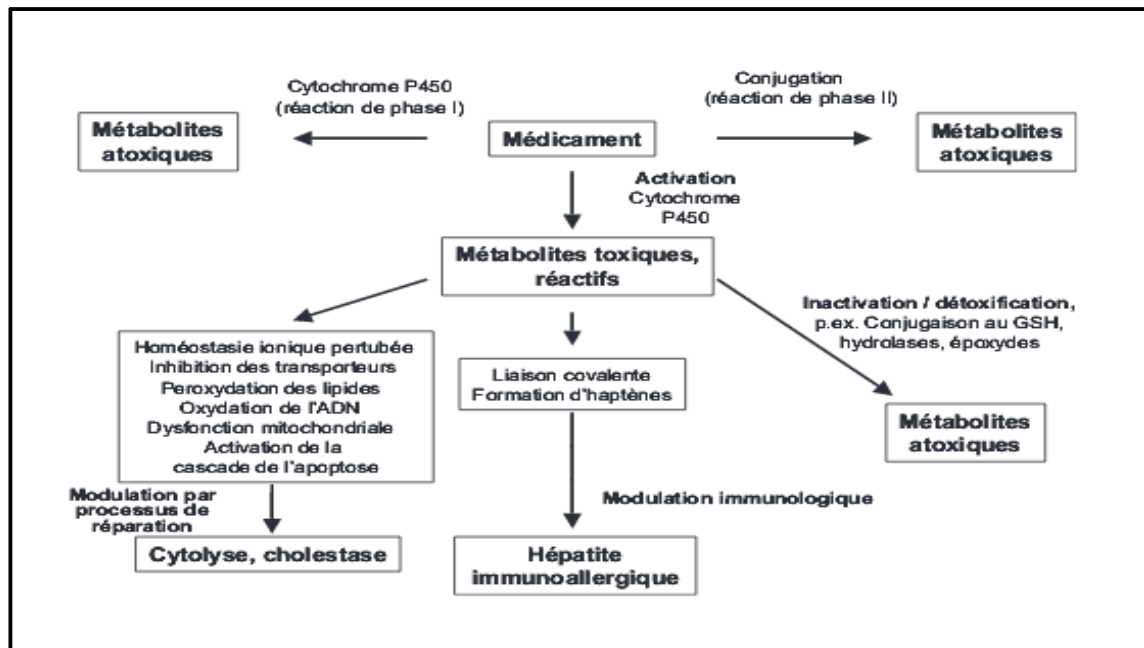


Figure 10 : Etapes métaboliques et immunologiques des hépatopathies toxiques médicamenteuses (Russmann et Lauterburg, 2002).

Différents mécanismes moléculaires peuvent conduire à une lésion cellulaire hépatique toxique.[Tableau 04].

Tableau 04: Mécanismes moléculaires pouvant aboutir à une lésion cellulaire hépatique toxique (ils sont souvent multiples et associés pour un même toxique) (Mégarbane et al., 2007).

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'ADN	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- α /Fas/caspases ou par d'autres cytokines pro-inflammatoires (exemple : paracétamol en phase tardive)
Lésion des organelles intracellulaires	Réticulum (exemple : tétrachlorure de carbone), lysosome (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)
Trouble de l'excrétion biliaire	Inhibition du cytosquelette, des microfilaments d'actine ou des pompes de transport (exemple : chlorpromazine)

Le nombre de médicaments pouvant induire une hépatotoxicité par dysfonction mitochondriale n'a cessé d'augmenter et différents mécanismes ont été mis à jour. [Tableau 05].

Tableau 05 : Médicaments hépatotoxiques et leurs effets délétères sur différentes fonctions et le génome des mitochondries. (Fromenty, 2010).

Médicament	Ouverture du pore de transition de perméabilité	Inhibition directe de l'oxydation des acides gras ^a	Découplage de la phosphorylation oxydative	Inhibition directe de la chaîne respiratoire ^b	Altération de l'ADN mitochondrial
Acide salicylique	+	+	+		
Acide valproïque	+	+			
Alpidem	+		+	+	
Amineptine		+			
Amiodarone		+	+	+	
Buprénorphine		+	+	+	
Diclofénac	+	+			
Didanosine (ddl)					+
Fialuridine (FIAU)					+
Ibuprofène		+	+		
Nilutamide				+	
Nimésulide	+		+		
Panadiplon		+			
Paracétamol ^c	+			+	
Perhexiline		+	+	+	
Pirprofène		+			
Stavudine (d4T)					+
Tacrine			+		+
Tamoxifène		+	+	+	+
Tétracycline		+			
Troglitazone	+			+	+
Zidovudine (AZT)					+

III.2.1. Toxicité directe des métabolites réactifs

Les métabolites réactifs induisent la mort cellulaire par nécrose ou par apoptose. Ces métabolites réactifs électrophiles consomment le glutathion cellulaire. La déplétion du glutathion provoque l'oxydation des groupements thiol protéiques qui inhibe les Ca^{++} Translocases de la membrane plasmique à l'origine d'une augmentation du Ca^{++} cytosolique. L'oxydation des thiols protéiques mitochondriaux forme des ponts disulfures entre les protéines du PTPM et provoque l'ouverture de ces pores. L'augmentation du Ca^{++} cytosolique est un puissant stimulus de l'ouverture du PTPM, provoquant l'augmentation du volume matriciel et la rupture de la membrane mitochondriale externe, permettant la libération cytosolique de facteurs apoptotiques tels que l'AIF et le cytochrome C. L'association du cytochrome C avec l'apaf-1 active la procaspase 9 en caspase 9 qui inhibe à son tour l'activation des procaspases effectrices de l'apoptose (dont la cascade 3). L'apoptose des hépatocytes induite par les métabolites réactifs est prévenue par la ciclosporine A qui inhibe spécifiquement l'ouverture du PTPM (Pessayre *et al.*, 1999). [Figure 11].

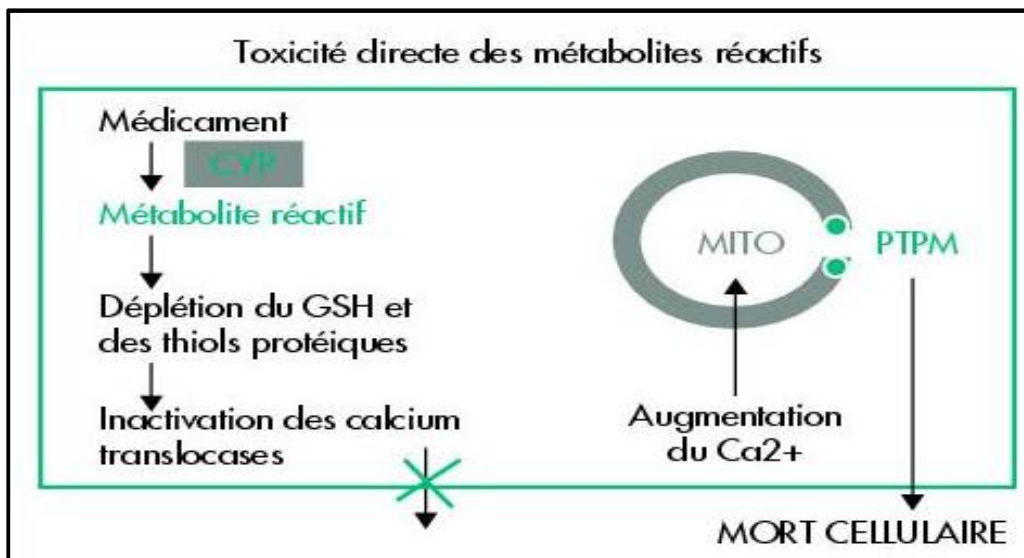


Figure 11: Induction du pore de transition de perméabilité mitochondriale par toxicité directe des métabolites réactifs (Berson, 2005).

III.2.2. Réaction immunitaires

Les médicaments formant peu de métabolites réactifs n'induisent pas la toxicité directe mais peuvent induire une réaction immunitaire chez certains patients prédisposés. La fixation covalente des métabolites réactifs aux protéines cellulaires génère la formation de peptides alkyles présentés à la surface des hépatocytes par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I. Ces peptides du soi modifiés par les métabolites réactifs vont conduire à la sécrétion

de cytokines pro-inflammatoires (IL1 ,IL6 ,TNF α) par les macrophages et cellules de kupffer intrahépatiques et participer au recrutement des polynucléaires .Des arguments expérimentaux suggèrent que les lymphocytes (CD4 + et CD8+) contribuent à l'inflammation intra-hépatique et à la destruction hépatocyttaire(Feldman et al., 2000 ; Aubrun et Duperret ,2013).[Figure 12].

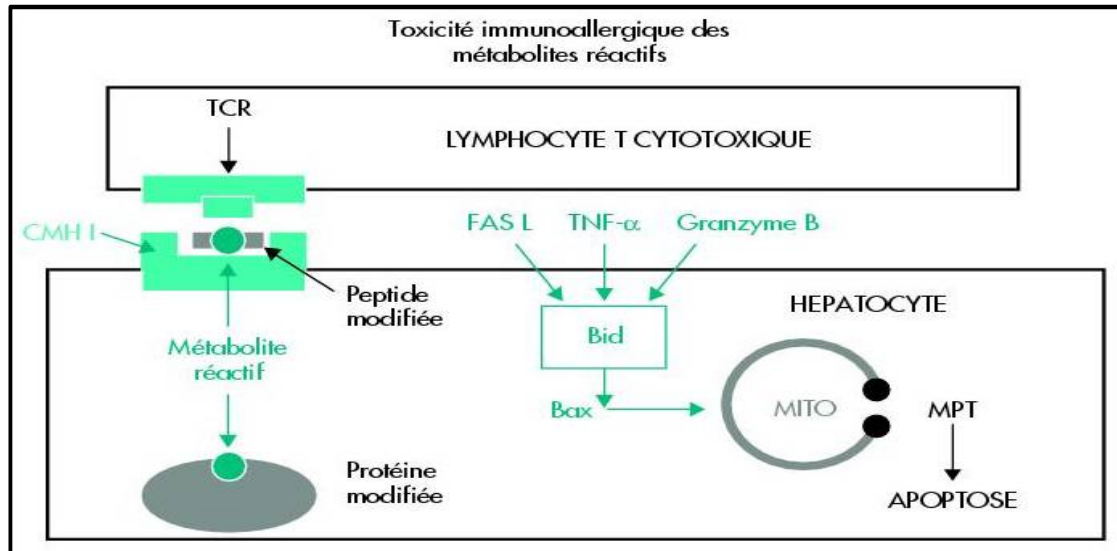


Figure 12: Induction du pore de transition de perméabilité mitochondriale (PTPM) par une réaction immunitaire. (Berson, 2005).

III.2.2.1. Facteurs favorisant l'hépatotoxicité des médicaments :

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

- Le jeune et dénutrition qui diminuent les capacités de détoxication (baisse du glutathion) (Carli et al. 2004).
- L'induction enzymatique qui peut augmenter la transformation d'un autre médicament en métabolite réactif (rifampicine et isoniazide ou alcoolisme chronique et paracétamol) (Carli et al. 2004).
- Les facteurs génétiques (Navarro et senior ,2006).
- Une faible capacité d'acétylation (Navarro et senior ,2006).
- La déficience dans les mécanismes de détoxication des métabolites réactifs (Pyrsooulos ,2013).
- Variation dans le système de défense cellulaire. (Navarro et senior ,2006).

IV. LES MARQUEURS HEPATIQUES

Les marqueurs sont des molécules biochimiques qui peuvent être détectés à une concentration anormale dans le sang ou d'autres fluides corporels. Ils sont des protéines ou des glycoprotéines, plus rarement des enzymes. (*Zenhausern, 2011*).

IV.1 Marqueurs biochimiques

IV.1.1. Les transaminases

Les transaminases sont des enzymes ayant une activité métabolique à l'intérieur des cellules. Elles permettent, lors de réaction énergétique, le transfert d'une fraction d'un acide aminé à un autre. Elles sont présentes dans plusieurs tissus (foie, cœur, reins, muscles etc.), reflétant ainsi l'activité et la destruction des cellules de ces organes (*Deritis et al. 1955*).

L'augmentation de leur taux dans le sang témoigne d'une lésion cellulaire, le plus souvent dans le foie, parfois dans le cœur, les muscles ou les reins. Au niveau hépatique, elle indique des hépatites virales, infectieuses ou toxiques, une cirrhose ou un alcoolisme (*Teeterr et al., 2001*).

On en distingue deux types :

- ALAT, Alanine aminotransférase. Autrefois appelée Transaminase Glutamo pyruvate (TGP ou SGP), prédominante dans le foie.
- Transaminase Glutamo Oxaloacétique (GTO ou SGOT), prédominante dans le cœur (*Deritis et al. 1955*).

L'ALT est un marqueur sensible et spécifique d'une atteinte hépatocellulaire, par contre, L'AST est moins sensible et moins spécifique que l'ALT pour le foie. On le trouve également dans des autres organes. (*Werner et Giostra, 2013*).

IV.1.1.1. Alanine aminotransférase

L'alanine aminotransférase (ALAT) est une enzyme de la classe des transférases. Faisant partie des transaminases dont l'activité est mesurée en biologie clinique lors du bilan hépatique (*Buffet, 2008*).

Elle est essentiellement localisée au niveau tissulaire dans le foie, les reins et le cœur. Elle se trouve également en faible quantité dans les muscles striés, le pancréas, la rate, les

poumons et les hématies et au niveau cellulaire dans le cytoplasme et la mitochondrie (Steanel, 1998).

L'ALAT participe à la néoglucogenèse en catalysant le transfert de groupement aminé (NH₂) de l'alanine sur l'acide α -cétoglutarique, avec formation d'acide glutamique et d'acide pyruvique. Elle ne possède pas d'isoenzymes spécifiques d'un tissu (Serge, 1994). Dans le sérum la demi-vie de L'ALAT est de 47 heures. (Steanel, 1998).

Cette enzyme est un marqueur sensible et spécifique d'une atteinte hépatocellulaire. Une élévation des ALAT fait conclure à une maladie hépatique (lyse des hépatocytes), sauf en cas de destruction de cellules musculaires, ou de myopathie systémique (Deritis et al., 1955).

Le dosage de cette enzyme est nécessaire pour le diagnostic et la surveillance de toutes les maladies impliqués, directement ou indirectement, du foie, d'origine infectieuse (hépatites virales etc.), toxique (médicament, alcool etc.), traumatique, auto-immune, cancéreuse.... etc.

Ce dosage permet de comprendre le mécanisme de l'atteinte du foie, en repérant différents syndromes dont les principaux sont l'insuffisance hépatique, la Cholestase (avec ou sans ictère) et l'inflammation (Buffet, 2008).

Une élévation modérée des transaminases est notée dans 40% des cancers du foie qu'ils soient primitifs ou secondaires. Le taux d'ALAT augmente également dans d'autres pathologies : les parasitoses, au cours des pancréatites, de l'infarctus du myocarde ou des attaques musculaires. L'ALAT est la plus représentative et la plus spécifique pour l'appréciation de la cytolyse hépatique (Pegal, 2005).

IV.1.1.2. Aspartate aminotransférase

L'Aspartate aminotransférase (ASAT) est une enzyme de la classe des transférases (Serge, 1994).

Elle est localisée au niveau tissulaire dans une grande variété de tissus surtout les muscles, cardiaque et squelettique et le foie et en faible quantité dans les reins, le cerveau, pancréas, rate, poumon...etc. au niveau cellulaire dans le cytoplasme et la mitochondrie.

Elle catalyse la réaction de transfert de groupement aminé (NH₂) de l'Aspartate sur l'acide α -cétoglutarique avec formation d'acide glutamique et d'acide oxaloacétique (Bedossa, 2009).

Sa fonction dépend de la vitamine B6 phosphorylée qui est son coenzyme. Elle existe sous la forme de deux iso enzymes différents : ASAT 1 : cytosolique dans les globules rouges et le cœur. ASAT2 : mitochondrie dans le foie. Sa demi-vie est de 17 heures (*Steanel, 1998*).

L'ASAT est également un marqueur de cytolysse hépatique. Le taux d'ASAT augmente dans les affections cardiaques (l'infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, chirurgie cardiaque) et musculaires (myopathie, poly myosite, traumatisme) (*Gaze, 2007*). Le rapport $ASAT/ALAT \geq 1$, l'orsqu' une maladie hépatique est au stade de cirrhose (*Buffet, 2008*).

Un rapport $ASAT/ALAT \geq 2$, se trouve chez 70% des maladies alcooliques du foie, 26% des cirrhoses et 4% des hépatites virales aiguës. Le rapport $ASAT/ALAT$ peut donc aider à déterminer une probabilité qu'une atteinte hépatique soit due à l'alcool. Cette enzyme est moins sensible et moins spécifique que les ALAT pour le foie (*Bedossa, 2009*).

IV.1.2. La phosphatase alcaline

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

Elles sont localisées au niveau tissulaire dans tous les tissus humains surtout dans la bile, les os et le foie en sont particulièrement riche mais aussi dans l'intestin, le placenta, les testicules, les ovaires, les reins, les poumons, les globules rouges et les leucocytes (*Borel, 1984*). au niveau cellulaire, ces enzymes sont localisées dans les membranes cytoplasmiques. Les PAL sont doués d'une activité phosphohydrolasique. Elles hydrolysent les fonctions esters phosphoriques en position 5-et 3- de plusieurs types de molécules telles que les nucléines et les alcaloïdes et libèrent des phosphates minéraux insolubles (déphosphorylation) (*Chevrot, 2007*).

Les isoenzymes de la PAL sont séparées en 6 fractions spécifiques de tissus : deux hépatiques (H1 et H2), trois intestinales (I1, I2, I3) et une osseuse (nous considérons le cas le plus fréquent ou les fractions placentaires P1 et P2 sont absentes) (*Gilles et al., 1985*). Sa demi-vie est de 2 jours (*Pegal, 2005*).

Les phosphatases alcalines sont indispensables pour la calcification et la minéralisation du squelette et jouerait également un rôle de « transporteur » de radicaux phosphates et d'autres substances (*Chevrot, 2007*) : Ce sont les plus classiques des enzymes de la Cholestase (*Patrick, 2005*).

La mesure de son activité dans le sérum est faible en particulier pour le diagnostic et la surveillance des maladies hépatobiliaire (cirrhose, hépatite ou cancer) et maladies osseuses. La caractérisation des PAL hépatiques et osseuses est utile devant une hyperphosphatasémie inexplicquée et dans la surveillance de sujets cancéreux (cancer digestifs, cancer du sein, cancer du poumon, de l'ovaire et le carcinome hépatocellulaire) (Chevrot, 2007).

IV.1.3. Gamma Glutamyl Transférase

La gamma-glutamyl-transférase (γ GT) est une enzyme de la classe des transférases découvertes en 1950. Elle catalyse le transfert d'un groupement γ – *glutamyl* vers un accepteur d'acide aminé.

Elle est principalement trouvée dans les membranes des cellules ayant une activité importante de sécrétion et d'absorption (Gurthoy, 1979; Gurthoy, 2005 ; Beaudoux et Durand ,2013). Elle est largement distribuée dans les tissue et les organes, et particulièrement abondante le tube proximal rénal, le corps ciliaire, les vésicules séminales, le foie, le pancréas, la glande mammaire et les villosités intestinales. L'activité du la γ GT est maximale dans le rein et dans le pancréas. L'activité de γ GT hépatique est beaucoup plus faible, essentiellement localisée dans les cellules des canaux biliaires et dans les hépatocytes. (Véléa ,2005 ;Enoïu, 2001).

Le taux sérique de γ GT augment lors de pathologie hépatobiliaires, comme : Cholestase, hépatites, métastase hépatique, tumeurs primitives du foie et cirrhose alcoolique. L'élévation la plus caractéristique est liée à l'alcoolisme, la γ GT étant considérée comme un test de surveillance du sevrage chez les sujets alcooliques. L'augmentation de l'activité γ GT sérique a été rapportée au cours d'autres pathologie, comme les affections rénales, pancréatiques, cardiaques, pulmonaires, les tumeurs cérébrales et les affections malignes comme le cancer du sein et les mélanomes malins (Enoïu, 2001).

IV.1.4. Bilirubine Totale

La bilirubine est un pigment jaune provenant de la dégradation de l'hémoglobine, et dont l'accumulation anormale dans le sang et les tissus détermine un ictère (ou jaunisse). La bilirubine dite 'non conjuguée' jusqu'à son passage dans le foie, et 'conjuguée' ensuite (on parle de conjugaison hépatique). Le taux de bilirubine totale est la somme des taux de bilirubine non conjuguée et conjuguée (Horn et al, 2005 ; Ganong, 2012).

Chez l'individu sain, la bilirubine conjuguée est déversée dans la bile, et rejoint le bol alimentaire au niveau de l'intestin grêle, elle est éliminée dans les selles. La bilirubine conjuguée est hydrosoluble, et peut donc être transportée par le sang.

Lorsqu'un obstacle empêche l'évacuation de la bilirubine dans la bile, celle-ci passe dans le sang, le taux de bilirubine sanguine

Les causes d'élévation du taux de bilirubine sont variées : un rétrécissement sur les voies biliaires (calcul, tumeur des voies biliaires ou des pancréas etc.), les maladies du foie (hépatite, cirrhose etc.), une destruction anormalement importante des globules rouges (hémolyse) (*Teeterr, 2001*).

IV.1.5. L'alpha-foeto-protéine

L'alpha-foeto-protéine est une glycoprotéine sérique présente pendant la vie fœtale mais qui a normalement quasiment disparu chez l'adulte (valeur usuelle <20 µg/L) (*Alexandre et al ., 2002 ; Gabant et al.,2002*). Son expression est liée à la régénération des hépatocytes (et à l'augmentation des mitoses, elle augmente dans 80% des cas de cancers du foie, atteignant des concentrations supérieures à 500 µg/L, Elle constitue le marqueur tumoral essentiel. Cependant, une élévation de l'alpha-foeto-protéine ne signifie pas systématiquement cancer du foie. Elle peut s'observer dans les tumeur du testicule, dans l'hépatite virale aigue, dans l'hépatite alcoolique, dans hépatite chronique active, dans le cancer des voies biliaires mais aussi lors de grossesses pathologiques avec malformations fœtales ou même au cours de grossesses normales (*;Aurières at al ., 1999 ; Beaudoux et Durand ,2011;Wen-jun Ma,2013 ; Kubab et al.,2015*).

V. PLANTES MEDICINALES ET PREVENTION DE LA TOXICITE HEPATIQUE PROVOQUEE PAR LES MEDICAMENTS

Le mot phytothérapie se compose étymologiquement de deux racines grecques : « phuton » et « therapeia » qui signifient respectivement « plante » et « traitement ». C'est donc une technique de soins qui utilise les plantes pour venir à bout des causes et symptômes de diverses maladies. C'est la médecine traditionnelle qui appelée populaire (Caroline, 2013 ; Boukhobza et Goetz, 2014).

La médecine par les plantes fait partie du patrimoine culturel des peuples. Elle a vu le jour lorsque l'homme commença à mémoriser les effets de celles-ci remarqués sur son corps, sans qu'une explication scientifique puisse déjà être donnée. Les connaissances acquises ne furent transmises qu'oralement. En vue d'inventorier. A p l'heure actuelle, de nombreux extraits de plantes sous forme de compléments alimentaires qui présentent le triple avantage d'être faciles à prendre, de ne demander aucun effort de préparation et, souvent, d'offrir une teneur contrôlée en principes actifs (Hamon, 2001 ; Lacoste, 2014).

Il existe différents types de phytothérapie :

- l'aromathérapie : c'est une thérapeutique qui utilise les huiles essentielles, substances aromatiques secrétées par de nombreuses familles de plantes ;
- la gemmothérapie : se fonde sur l'utilisation d'extrait alcoolique de tissus jeunes de végétaux tels que les bourgeons et les radiceles ;
- l'herboristerie : correspond à la méthode de phytothérapie la plus classique et la plus ancienne. L'herboriste se sert de la plante fraîche ou séchée, soit une partie de celle-ci (écorce, fruits fleurs). La préparation repose sur des méthodes simples, le plus souvent à base d'eau : décoction, infusion, macération. Ces préparations existent aussi sous forme plus moderne de gélules de poudre de plante sèche que le sujet avale (Libbey, 2012).

Les extraits de plantes médicinales contiennent des produits végétaux dotés de composant pharmacologiquement actifs. Les principes actifs de l'extrait, qui, dans de nombreux cas, ne sont pas connus, sont susceptibles d'exercer leurs effets au niveau moléculaire et peuvent avoir, par exemple, des effets inhibiteurs sur les enzymes. Un seul constituant principal peut être actif ou, plus souvent, un mélange complexe de composants liés structurellement produit un effet composants liés structurellement produit un effet

combiné. Pour normaliser les préparations, on peut utiliser des constituants actifs connus ou des marqueurs (*Edzard et Pittler, 2005*).

Un grand nombre de plantes d'utilisation traditionnelle peuvent être considérées comme des compléments et /ou des suppléments alimentaires, mais aussi comme des médicaments (*Fleurentin et al., 2002*). L'utilisation des plantes, à des fins thérapeutiques, est rapportée dans les littératures antiques arabe, chinoise, égyptienne, hindou, grecque, romaine.

La région méditerranéenne, en dépit de sa localisation dans une zone tempérée loin de la biodiversité des hotspots "points chauds", possède des zones biogéographiques parmi les plus rares au monde et une biodiversité de première importance avec beaucoup de plantes d'intérêt thérapeutique. Près de 25.000 espèces sont présentes dans la région, ce qui correspond à 9.2% des espèces identifiées de par le monde sur un territoire représentant seulement 1.5% de la surface terrestre et un pourcentage très élevé de ces dernières sont endémiques (*Bouyanzer, 2006*).

Dans les pays en voie de développement, entre 70 et 95% de la population a recours aux plantes médicinales pour les soins primaires parce que les effets secondaires induits par les médicaments inquiètent les utilisateurs, aussi parce que les plantes ont pu démontrer une réelle efficacité. Il est estimé qu'au moins 25% de tous les médicaments modernes sont dérivés, directement ou indirectement, à partir de plantes médicinales, principalement grâce à l'application des technologies modernes aux connaissances traditionnelles. (*Selles, 2012*).

V.1. Les plantes hépatoprotectrices

Les pathologies hépatiques constituent un problème de santé publique à l'échelon mondiale il est important que des travaux soient entrepris afin d'apporter une base scientifique à l'utilisation des remèdes traditionnelles par les populations pour le soin des troubles hépatobiliaires. Cela est nécessaire, puisque parmi les nombreux maux que se propose de soigner la médecine traditionnelle, les pathologies hépatiques constituent les maladies pour lesquelles elle semble avoir le plus de succès. Parmi les plantes médicinales hépatoprotectrices, on cite les exemples suivants :

➤ *Arctiumlappa* Linne

Arctiumlappa Linne (bardane) est une plante herbacée vivace qui est populairement cultivé comme légume. Des études expérimentales ont montré que cette plante améliore considérablement l'hépatotoxicité provoquée par l'administration de l'éthanol potentialisée

CCl₄ chez le rat. Ces résultats montrent que l'hépatotoxicité induite par l'éthanol et potentialisée par le CCl₄ pourrait être atténuée avec un traitement de 7 jours par *A. lappa*. Le mécanisme de hépatoprotecteur *A. lappa* pourrait être attribuée, au moins en partie, de son activité antioxydante, elle diminue considérablement le stress oxydatif au niveau des hépatocytes, ou à un autre mécanisme de protection inconnu (Lin et al., 2002).

➤ *Curcuma longa*

Les résultats montrent que l'administration de la *Thioacetamide* induit une cirrhose du foie qui pourrait être atténué ou réduit en utilisant l'extrait éthanolique de *Curcuma longa rhizome*. L'extrait de de la plante semble exerce son effet hépatoprotecteur en empêchant la cascade d'événements nuisibles induisant une hépatotoxicité. Cette capacité hépatoprotective de *Curcuma longa rhizome* a été justifiées par une étude plus approfondie où Salama et al suggèrent que la curcumine pourrait être la principale molécule responsable de cet effet hépatoprotecteur (Salama et al., 2013).

➤ *Rhantherium suaveolens*

Les effets hépatoprotecteurs et antioxydants de l'extrait butanolique de *Rhantherium suaveolens* a été étudié sur un modèle d'hépatotoxicité provoquée par l'acide valproïque chez la souris gestante. L'injection intrapéritonéale de l'acide valproïque à une dose de 300 mg/kg induit un dysfonctionnement hépatique qui se traduit par une augmentation significative des taux sériques des transaminases hépatiques. Un prétraitement des souris par l'extrait butanolique de *Rhantherium suaveolens* (100mg/kg) protège le foie du stress oxydatif généré par l'acide valproïque, permettant ainsi la prévention d'un dysfonctionnement hépatique. L'effet de l'extrait butanolique de *Rhantherium suaveolens* semble dû au pouvoir antioxydant et hépatoprotecteur de ses constituants polyphénoliques (Amrani et al., 2014).

V.2. Les substances hépto-protectrices

Les substances hépto-protectrices favorisent théoriquement le fonctionnement hépatique. Elles vont limiter la lyse hépatique, améliorent la digestion et aident à l'utilisation des lipides par le foie en agissant sur leurs métabolisme (Stora ,2010). Parmi les molécules hépatoprotectrices, cite les exemples suivants :

➤ *L'acide ursolique*

L'acide ursolique est un triterpène pentacyclique isolé pour la première fois par Trommsdorff à partir des feuilles d'*Arctostaphylos uva-ursi*. Elle est largement distribuée dans

le règne végétal. Elle est présente dans de nombreuses familles de plantes utilisées en médecine traditionnelle (Harmand, 2004).

L'injection chez le rat de paracétamol modifie les paramètres biochimiques hépatiques, en induisant la cholestase et une réduction de la viabilité des hépatocytes ; l'administration d'acide ursolique antagonise ces effets de manière dose dépendante, traduisant alors une action anti-cholestatique et hépatoprotectrice . L'acide ursolique a un potentiel hépatoprotecteur contre le paracétamol, mais aussi contre le tétrachlorure de carbone, l'acétaminophène et le chlorure de cadmium. En effet, sur des rats, ce triterpène diminue les lésions causées par ces agents hépatotoxiques. (Harmand, 2004).

L'acide ursolique, isolé de l'eucalyptus hybride *Eucalyptus tereticornis*, montre in vivo une activité hépatoprotectrice dose dépendante contre la thioacétamide, la galactosamine et l'éthanol, agents qui induisent une hépatotoxicité chez le rat (Saraswat et al., 1996 ; Saraswat et al., 2000).

➤ Les antioxydants

Il est de plus en plus évident que les radicaux libres jouent un rôle important dans de nombreuses affections hépatiques. Ils provoquent des lésions des cellules par le biais de la peroxydation lipidique, ils initient et entretiennent une lésion du foie. Leur production est augmentée en cas d'inflammation, de cholestase, de stimulation du système immunitaire et d'exposition à des métaux lourds ou à des toxines (Sokol et al., 1994 ; Feher et al., 1998).

Un antioxydant est défini comme étant toute substance qui peut retarder ou empêcher l'oxydation des substrats biologiques .Ce sont des composés qui réagissent avec les radicaux libres et les rendent ainsi inoffensifs (Favier ,2003).Parmi eux on va citer les exemples suivants :

▪ La vitamine E

Le terme générique de vitamine E désigne en fait une famille constituée des tocophérols et tocotriénols, la forme la plus active étant l' α -tocophérol. Cette vitamine est décrite comme étant le principal antioxydant liposoluble dans le plasma et les érythrocytes chez l'homme. Situé dans les lipoprotéines et dans les membranes, l' α -tocophérol est capable, d'une part, de piéger chimiquement l'oxygène singlet (1O_2) en s'oxydant en quinone, d'autre part, de réagir avec le radical hydroxyle ($^{\bullet}OH$). Mais son principal rôle biologique est de réagir avec les radicaux peroxy (ROO^{\bullet}) pour former un radical tocophéryle. (Delattre et

al.,2005).Plusieurs études expérimentales, ont montré l'activité hépatoprotectrice et antioxydante de la vitamine vis-à-vis de divers agents hépatotoxiques.

- *Zinc*

Le zinc est un oligo-élément essentiel impliqué dans de nombreuses réactions métaboliques de l'organisme, il possède des effets hépatoprotecteurs vis-à-vis de divers agents hépatotoxiques, et a des fonctions antioxydantes (Marchesini,1996).

V.3. Le genre *Genista*

V.3.1. Présentation du genre *Genista*

Le genre *Genistaeae*, famille des *Fabaceae*, est essentiellement méditerranéenne (Polhill,1976) . Elle possède une grande importance écologique, non seulement pour la grande diversité des espèces, mais aussi par la colonisation des forêts dégradées et les zones déboisées et de dominer de nombreuses communautés végétales (Lograda , 2010).

Le genre *Genistaeae* été décrit pour la première fois par LINNE en 1753, Quezel et Santa en 1963 comptent pour ce genre 16 espèces en Algérie dont 11 endémiques. Ce genre qui compte environ 150 espèces réparties en Europe et en région méditerranéenne, montre une richesse en composés phénoliques, notamment les isoflavonoïdes connus pour leurs activités biologiques diverses (Brunneton,1999 ; Quezel et Santa,1963 ; Maire,1987).

V.3.1.1. Description botanique du genre *Genista*

Le genre *Genista* a un Calice à 5 segments, les deux supérieurs libres ou soudés, les trois inférieurs formant une lèvre à 3 dents profondes, rarement calice campanulé à 5 dents subégales. Carène oblongue, droite ou presque, biggibeuse latéralement. Etendard étroit, 10 étamines monadelphes en tube non fondu, 5 longues et 5 courtes. Stigmate oblique. Goussedéhiscente, variable. Arbrisseaux épineux ou parfois aphylls et junciformes. 1-3 folioles, stipulées ou non, graines non arillées (Quezel et Santa,1963).

Régne : Plantae
Sous-régne :Tracheobionta
Division : Magnoliophyta
Subdivision Magnoliophytina
Classe : Rosopsida
Subclasse : Rosidae .
Superordre : Fabanae
Ordre : Fabales
Famille : Fabaceae
Sous-famille : Faboideae
Tribu : Genistaeae
Genre :Genista

Classification du genre *Genista*

Beaucoup d'espèces sont peu rustiques. Elle apprécie un climat tempéré, et certaines font de bonnes plantes de bord de mer. Elles aiment le soleil, un sol bien drainé, riche sans excès. Les espèces gélives peuvent se cultiver en serre bien ventilée. Éviter de les transplanter. La taille favorise un port compact et buissonnant. Multiplier par semis au printemps, ou par bouturage en été (Burnie, 2003).

V.3.1.2. Répartition géographique du genre *Genista*

Le genre *Genista* est largement distribué dans le bassin méditerranéen, en Europe et en Afrique du nord (Libye, Tunisie, Algérie et Maroc). En Algérie, il est localisé dans la Région du sud et au grand Sahara. (Lograda, 1996),

V.3.2. Utilisation en médecine traditionnelle

Certaines espèces du genre *Genista* sont utilisées en médecine traditionnelle populaire pour guérir bon nombre de maladies, On citera par exemple : *Genista tenera*: l'infusion des parties aériennes de cette espèce est utilisée dans la médecine traditionnelle Portugaise pour traiter le diabète (Rauter et al., 2009). *G. anglica* et *G. germanica*: ses deux plantes sont préconisées en tant que diurétiques pour le traitement de néphrolithiase et encore contre la goutte (Guarrera et Leporatti, 2007 ; Adams et al., 2009).

V.3.3. Quelques activités biologiques

Le genre *Genista* fait l'objet de nombreux travaux scientifiques mettant en évidence des activités variées. La majorité d'entre elles concernent surtout des effets antiglycémiant, anti-inflammatoire, anti-ulcère, spasmolytique, antioxydant et anti-prolifératifs (anti-tumoral, apoptotique, cytotoxique) (Rauter et al., 2009 ; Boubekri, 2014).

L'extrait butanolique des parties aériennes de *G. tenera*, a montré une activité antihyperglycémiant (Rauter et al., 2009). Les résultats ont révélé que l'extrait butanolique provoque une diminution de la concentration de glucose à 62.5% chez les rats traités par une dose de 200 mg/Kg, dès le 7^{ème} jour de traitement. L'extrait butanolique a montré aussi une grande activité antioxydante et antiacétylcholinestérase.

L'extrait méthanolique de *G. tinctoria* et *G. sessilifolia* a subi une investigation biologique en vue de mettre en évidence d'éventuelles propriétés cytotoxiques (Rigano, 2009). Les résultats ont montré que l'extrait est capable de nuire à la croissance des cellules de mélanomes humains.

La toute première étude biologique ayant concerné les deux espèces *G. tinctoria* et *G. sessilifolia* (Harionov, 1988), a révélé que les extraits flavoniques des deux

plantes ne sont pas toxiques à des doses ≤ 2000 mg/Kg, et le mélange flavonique de *G. sessilifolia* a une forte action anabolique et anti-inflammatoire alors que celui de *G. tinctoria* montre aucune action. L'extrait flavonique fait toujours un objet de recherche, parce qu'il présente d'importantes propriétés sur divers systèmes biologiques parmi eux, des propriétés antihépatotoxiques. (Ghedira, 2005 ; Baali et al., 2014).

Une autre étude réalisée par Korpachov et ses collaborateurs (Korpachov, 1995), sur la fonction de la thyroïde a pu montrer que l'extrait flavonique de l'espèce médicinale *G. tinctoria* provoque une augmentation de la thyroxine de 19 à 31% chez les rats sains pour une dose de 20 à 60 mg/Kg et garde un niveau normal chez les rats hypothyroïdiens.

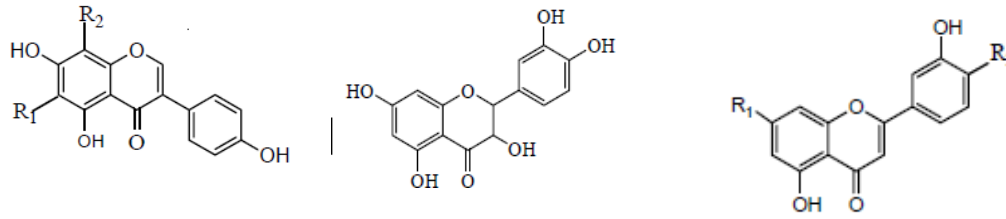
V.3.4. Métabolites isolés du genre *Genista*

Le genre *Genista* a fait l'objet de nombreuses études phytochimiques. Ces travaux ont permis l'isolement d'alcaloïdes (Van Rensen et al., 1994 ; Pistelli et al., 2000), les composés phénoliques notamment les flavonoïdes et les isoflavonoïdes (Van Rensen et al., 1996 ; Pistelli et al., 1998 ; Pistelli et al., 2000 ; Giachi et al., 2002). [Tableau 06].

Pistelli dans la recherche systématique des flavonoïdes du genre *Genista*, a étudié les espèces *G. ephedroides* (Pistelli, 1998), *G. corsica* (Pistelli et al., 2000) et *G. pichisermolliana* (Noccioli, 2011). [Figure :13].

Tableau 6 : Quelques flavonoïdes et isoflavonoïdes isolés de différentes espèces du genre *Genista*. (Van Rensen, 1996 ; Pistelli, 1998 ; Pistelli, 2000 ; Giachi, 2002).

Nom de l'espèce	Nom du composé isolé
<i>G. ephedroides</i>	Génistéine, Isoprunétine, Génistine, ...
<i>G. cinerea</i>	8-C-glucosode génistéine, 6-C-glucosode génistéine, ...
<i>G. morisii</i>	Daidzéine, Génistéine, Isoprunétine, ...
<i>G. corsica</i>	Ficuisoflavone, Dihydroisoderrondiol, Toxifoline, Lutéoline ...



8-C-glucoside génistéine Toxifoline Lutéoline

Figure 13 : Structures chimiques de quelques flavonoïdes et isoflavonoïdes isolés de différentes espèces du genre *Genista*. (Van Rensen, 1996; Pistelli, 1998 ; Pistelli, 2000 ; Giachi, 2002).

I. MATERIELS ET METHODES

I.1. MATERIELS

I.1.1. Matériel végétal «*Genista sp* »

I.1.1.1. Récolte de *Genista sp*

La *Genista sp* est récoltée à la fin du mois de Mai. L'échantillon est ensuite lavé puis séché à l'air libre et à l'ombre. Devenue sèche, la partie aérienne de la plante est récupérée, stockée dans des bocaux fermés hermétiquement et placée dans un endroit à l'abri de la lumière et de la chaleur avant son utilisation.

I.1.1.2. Préparation de l'extrait butanolique de «*Genista sp* ».

Les différentes étapes de la préparation de l'extrait n butanolique de *Genista sp* est réalisées au niveau de l'unité de recherche : Valorisation des Ressources Naturelles et Analyses Physico-Chimiques et Biologiques, Faculté des Science Exactes, Université des frères Mentouri. Elles sont représentées par la figure 14 .

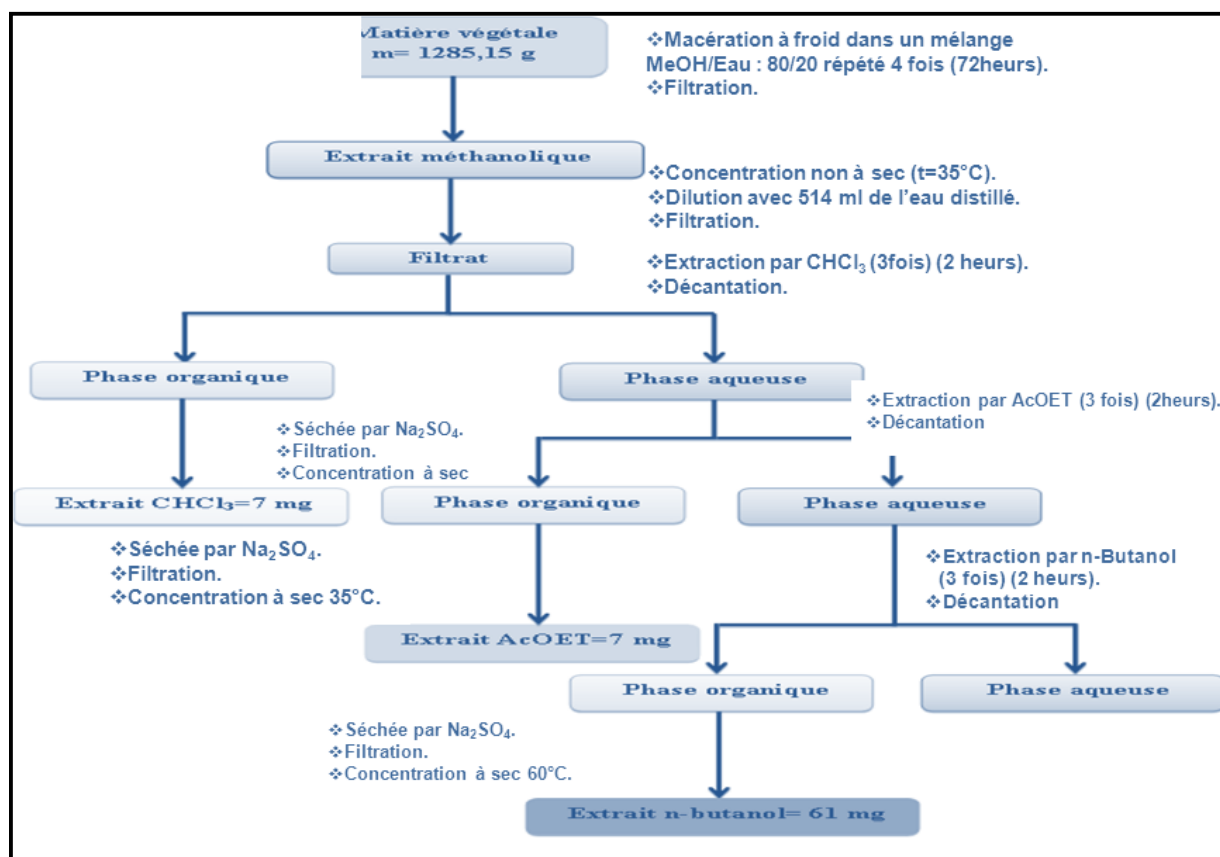


Figure14: les étapes de préparation de l'extrait n butanolique de la plante *Genista sp*(Harborne, 1967).

I.1.2. Matériel animal

I.1.2.1. Entretien des animaux

Les 18 rats utilisés dans cette expérimentation sont des rats mâles adultes de souche *Wistar Albinos*, pesant entre 240 et 260 g (au début de l'expérimentation), issus par élevage au niveau de l'animalerie de l'Université des frères Mentouri de Constantine. Les rats sont logés dans des cages où chaque cage regroupe 3 rats. Ils ont libre accès à l'eau et à la nourriture.

Les rats sont maintenus à une température ambiante $> 30^{\circ}\text{C}$. Ils ont été traités conformément au principe et directive énoncés dans le manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation.

I.1.2.2. Induction de l'hépatotoxicité par la gentamicine

Pour reproduire le modèle de d'hépatotoxicité, nous avons utilisé la gentamicine dissoute dans une solution de chlorure de sodium à 0.9 % et administrée par injection intraperitoniale avec une dose 80mg/kg (un volume de 4 ml/kg), une fois par jour pendant 10 jours.

Les groupes de rats, un volume équivalent de chlorure de sodium à 0.9 % a été administré par voie intraperitoniale.

I.1.2.3. Traitement des animaux

L'ensemble des rats (6 normaux et 12 traités par la gentamicine) ont été divisé en trois groupes de 6 rats chacun:

- **Groupe I (6 rats): *Sain témoin ou contrôle*** ;reçoit chaque jour par voie intraperitoniale 2 ml/kg d'eau physiologique et 1 heure après, par voie orale, 4 ml/kg d'eau physiologique pendant une période de 10 jours.
- **Groupe II (6 rats): *Gentamicine témoin*** :reçoit quotidiennement, par voie intraperitoniale, 80mg/kg de la gentamicine et 1 heure après, par voie orale, 4 ml/kg d'eau physiologique pendant une période de 10 jours.
- **Groupe III (6 rats): *Gentamicine + Genista sp***; reçoit chaque jour par voie intraperitoniale 80 mg/kg de la gentamicine et 1 heure après par voie orale 200 mg/kg l'extrait de la plante.

I.1.2.4- Prélèvement sanguin

Le sang est prélevé au niveau de l'œil par ponction dans le sinus retro-orbital et mis dans des tubes secs. Ces prélèvements sont effectués, sur des rats à jeun à la fin de l'expérimentation (juste avant le sacrifice : J11).

Après le prélèvement sanguin, le sang est mis dans des tubes secs, laissé à température ambiante 1h puis centrifugé à 6000 tours/minute pendant 15 minutes puis le sérum est récupéré et utilisé pour les dosages biochimiques des transaminases (ALT et AST).

I.1.2.5. sacrifice des animaux, récupération du foie et préparation de la fraction cytosolique de tissus hépatique

Après les 10 jours de traitement, Les rats ont été par la suite sacrifiés par translocation cervicale pour récupérer le foie.

Le foie est récupéré, rincé par l'eau physiologique saline 0.9 %, aliquotés, puis traité avec de l'azote liquide et conservé à -80.

Le jour du travail (dosage), 0.5 g de foie (une aliquote) est additionné à 3ml de solution tampon Tris-EDTA phosphate 0.1 M pH; 7.4 contenant du KCl 1,15M, le mélange est homogénéisé à 1200 tours/minute par un homogénéiseur de douce. L'homogénat est ensuite centrifugé à 1000 tours/minute pendant 15 minutes à 4°C. Le surnageant est récupéré puis centrifugé à 9600 tour /minute pendant 45 minutes à 4°C, La fraction cytosolique est récupérée et utilisée pour les dosages du taux de molonyldialdéhyde (MDA), la concentration de glutathion réduit (GSH) et l'activité de la catalase (CAT).

I.1.3. Réactifs

L'Acide Thiobarbiturique (TBA), le 1,1,3,3-Tetraoxypropane (TEP), l'Acide Thionitrobenzoïque (DTNB), le Glutathion réduit (GSH) sont achetés du *SIGMA ALDRICH CO., ST Louis, Mo.*

Le Tris, le KH_2PO_4 et le K_2HPO_4 l'EDTA sont achetés de *BIOCHEM., CHEMOPHARMA, Gorgia; USA.*

Le Trichloroacide Acétique (TCA) est acheté de *FLUKA CHEMIKa ; Switzerland.*

Le peroxyde d'hydrogène, et le KCl sont achetés de *PANREAC QUIMICA, SA ;España* Le *n*-butanol et acheté de *PROLAB, MERK EUROLAB.*

I.1.4. Appareils

- Centrifugeuse *Sigma*.
- pH-mètre *Hanna*.
- Spectrophotomètre.
- Bain marie *memett*.

II. METHODES

II.1. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques du sang

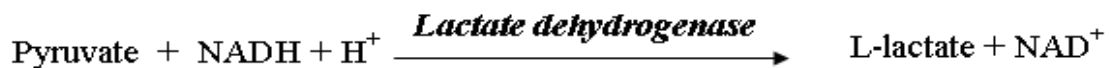
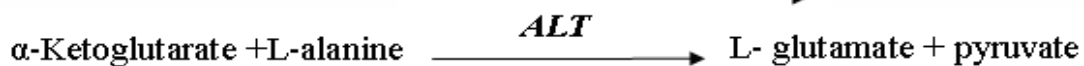
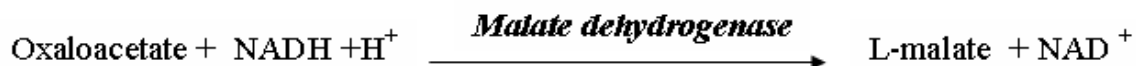
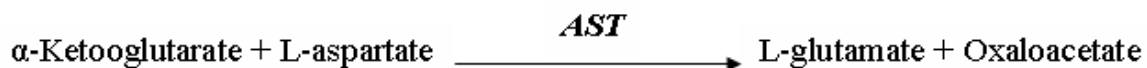
Le dosage des paramètres biochimiques a été réalisé de la manière suivante :

II.1.1. Les transaminases

Les transaminases (ou amino transférases) sont des enzymes hépatocytaires dont la fonction est de catalyser des réactions de transfert d'un groupe aminé d'un acide alpha-aminé à un acide α -cétonique. Il existe 2 transaminases dont le coenzyme est la vitamine B6 (phosphate de pyridoxal) AST et ALAT.

-Principe

L'évaluation quantitative des transaminases dans le sérum est réalisée en utilisant des kits selon les réactions suivantes :



II.2. Méthodes de dosage des paramètres du stress oxydant

II.2.1. Dosage du malondialdéhyde (MDA) dans une fraction cytosolique de foie.

-Principe

Le MDA est l'un des produits terminaux formés lors de la décomposition des acides gras polyinsaturés (PUFA) médiées par les radicaux libres.

Dans notre études, le taux du MDA hépatiquea été évalué selon la méthode d'Ohkawahawa et al., 1979. Le dosage repose sur la formation en milieu acide et chaud (100°C)

entre le MDA et deux thiobarbituriques (TBA) d'un pigment coloré absorbant à 530 nm, extractible par les solvants organiques comme le butanol.

-Méthode de dosage

A 0.5ml de la fraction cytosolique 10% (KCl 1,15M) de foie nous avons additionné 0.5 ml d'acide trichloracétique (TCA) 20% et 1 ml d'acide thiobarbiturique (TBA) 0.67%. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 15 minutes, refroidi puis additionné de 4 ml de *n*-butanol. Après centrifugation de 15 minutes à 3000 tours/min, la densité optique est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 520 nm.

La quantité du MDA dans l'échantillon est exprimée en nm/gramme de tissu (foie). Elle est obtenue grâce à une courbe standard réalisée avec du 1,1,3,3-tetraétoxypropane dans les mêmes conditions.

II.2.2. Dosage du glutathion réduit hépatique

Le glutathion est un thiol intracellulaire le plus abondant présent dans toutes les cellules animales à des concentrations variables allant de 0.5 à 10 mM et de l'ordre du μM dans le plasma. Le glutathion se compose de trois acides aminés [Figure 15]: l'acide glutamique, la cystéine et la glycine. De ces trois éléments, la cystéine est l'acide aminé essentiel à la synthèse du glutathion et la plus rare (Lahouel, 2005).

Le glutathion se trouve dans la cellule sous deux formes : une forme oxydée « GSSG » et une forme réduite « GSH » représentant plus de 99% de la quantité totale.

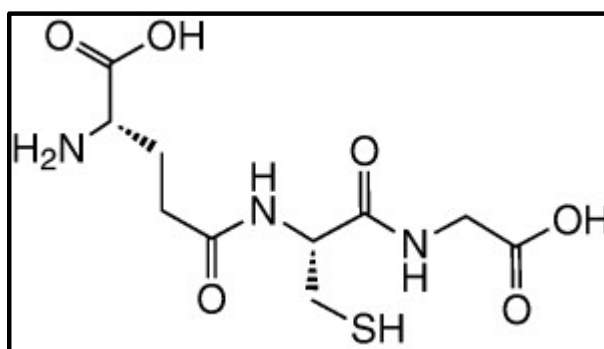


Figure 15: Formule chimique du Glutathion réduit.

-Principe

Pour le dosage du glutathion, la méthode colorimétrique par le réactif d'Ellman (DTNB) est la méthode la plus employée (Ellman, 1959). La réaction consiste à couper la

molécule d'acide 5,5' dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH, ce qui libère l'acide thionitrobenzoïque (TNB) lequel à pH (8-9) alcalin présente une absorbance à 412 nm selon la réaction suivante :

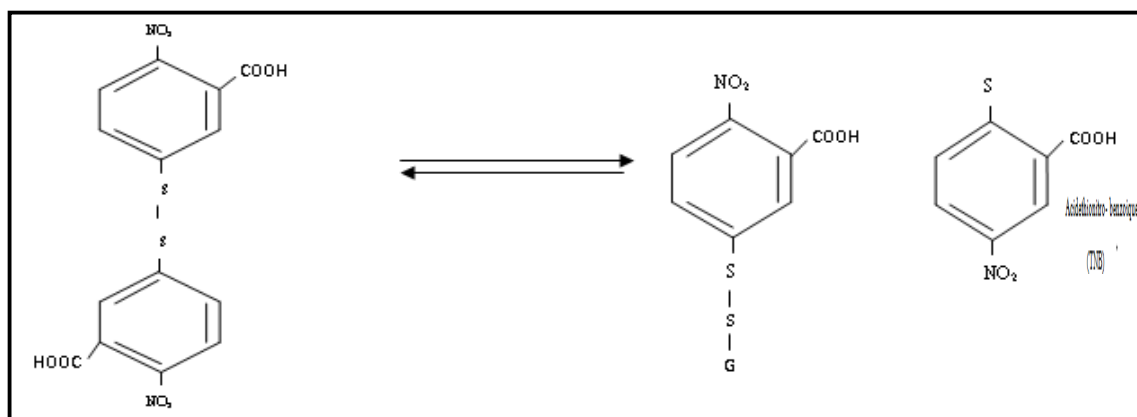


Figure 16: Réaction d'Ellman

-Méthode de dosage

A 0.5ml de la fraction cytosolique 10% (KCl 1,15M) du foie nous avons additionné 0.5 ml d'acide trichloracétique (TCA) 10% puis centrifugé à 2000 tours/min pendant 5 minutes. Ensuite, à 1.7 ml du tampon phosphate 0.1 M, pH : 8 nous avons additionné 0.2 ml de surnageant et 0.1 ml du réactif d'Ellman 0.1M.

La lecture de la densité optique est effectuée après 5 minutes à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions avec le TCA 10%. Les concentrations du GSH dans l'échantillon sont exprimées en μm /gramme de tissu. Elle est obtenue grâce à une courbe standard réalisée avec du GSH dans les mêmes conditions.

II.2.3. Dosage de l'activité de la catalase cytosolique

L'activité de la catalase cytosolique est déterminée selon la méthode de *Aebi*, (1984).

La méthode utilisée est basée sur la propriété de la catalase à dégrader le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 (*Aebi*, 1984). On effectue une lecture continue du changement d'absorbance à 240nm chaque minute dans un intervalle de temps de 2 minutes.

-Principe

Le principe repose sur la disparition de l'H₂O₂ à 25°C par la présence de la source enzymatique dans la fraction cytosolique.

-Méthode de dosage

La méthode utilisée est basée sur la propriété de la catalase à dégrader le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) (Aebi, 1984). On effectue une lecture continue du changement d'absorbance à 240nm chaque minute dans un intervalle de temps de 2 minutes.

-Calcul

$$K = \frac{2.303}{T} \times \log \frac{A_1}{A_2}$$

- K : Constant de vitesse de la réaction
- T : Intervalle de temps
- A₁ : Absorbance dans le temps zéro
- A₂ : Absorbance après une minute

L'activité de l'enzyme est calculée selon l'équation suivante :

$$U/mg = \frac{K}{n}$$

n: mg de protéines en mg présentent dans le volume de l'échantillon utilisé.

UI/mg de Pro : μmole d'H₂O₂ consommé/min/mg de protéine

IV. EVALUATION STATISTIQUE

L'évaluation statistique est effectuée par le logiciel *GraphPadPrism 6*. Les valeurs du groupe Témoin et celles des groupes traités par l'extrait Nbutanolique de la *Genistasp* sont analysées par one-wayanalysis of variance (ANOVA) suivi par Student. Les résultats sont donnés sous forme de moyennes et écart-types pour 3 rats dans chaque groupe. Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type, n = 3 : Différence non significative P > 0.05 ; *P < 0.05 ; **P < 0.01.

II. RESULTATS

I-Effet de l'extrait n butanolique de *Genista sp* sur les paramètres biochimiques du sang (transaminases)

Les résultats de l'influence d'un traitement de 10 jours par l'extrait n butanolique de *Genista sp* sur les transaminases chez des rats atteints d'une hépatotoxicité par l'administration de la gentamicine sont rassemblés dans le tableau 07.

Les résultats obtenus dans notre travail ont montré que l'administration journalière de la gentamicine (80 mg/Kg) a provoqué une augmentation hautement significative ($p < 0.01$) la concentration sérique de l'ALT ($223,815 \pm 22,5$ UI /L contre $60,61 \pm 7,04$ UI /L) et de l'AST ($375,71 \pm 33,19$ g/l contre $106,25 \pm 7,89$) par rapport au témoin.

Cependant l'administration par voie orale de l'extrait butanolique de la *Genistasp* pendant 10 jours, avec une dose de 200mg/kg a provoqué une baisse hautement significative ($p < 0.01$) l'ALT (87.21 %) et de l'AST (74.81) par rapport au témoin traité par la gentamicine.

Tableau 07 :L'effet hépatoprotecteur de l'extrait n butanolique de *Genista sp* sur la fonction hépatique.

Groupes	ALT	AST
Control	60,61±7,04	106,25±7,89
Gentamycin	223,815±22,5**	375,71±33,19**
Gentamycin + Genista	81,48±3,84 (87,21)**	173,91±32,45 (74,88 %)**

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type, n = 3.

ns. : Différence non significative $P > 0.05$; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

II. L'effet de la *Genista sp* sur les paramètres du stress oxydant

II.1. Effet sur la concentration du malondialdéhyde (MDA)

La figure 17 représente la variation du taux hépatique en MDA chez des rats traités quotidiennement avec la gentamicine et des rats traités avec la gentamicine plus l'extrait N butanolique de la *Genista sp* par rapport aux témoins.

Pour cette étude, La concentration en MDA a été déterminée sur la fraction cytosolique de foie. Nous avons constaté que chez les rats traités par la gentamicine, l'hépatotoxicité provoquée est associée à une peroxydation lipidique exprimée par l'augmentation hautement significative du taux du MDA au niveau hépatique.

Par contre un traitement de 10 jours par l'extrait de la *Genista sp* a baissé le taux du MDA de 76.23 % par rapport aux témoins traités par la gentamicine.

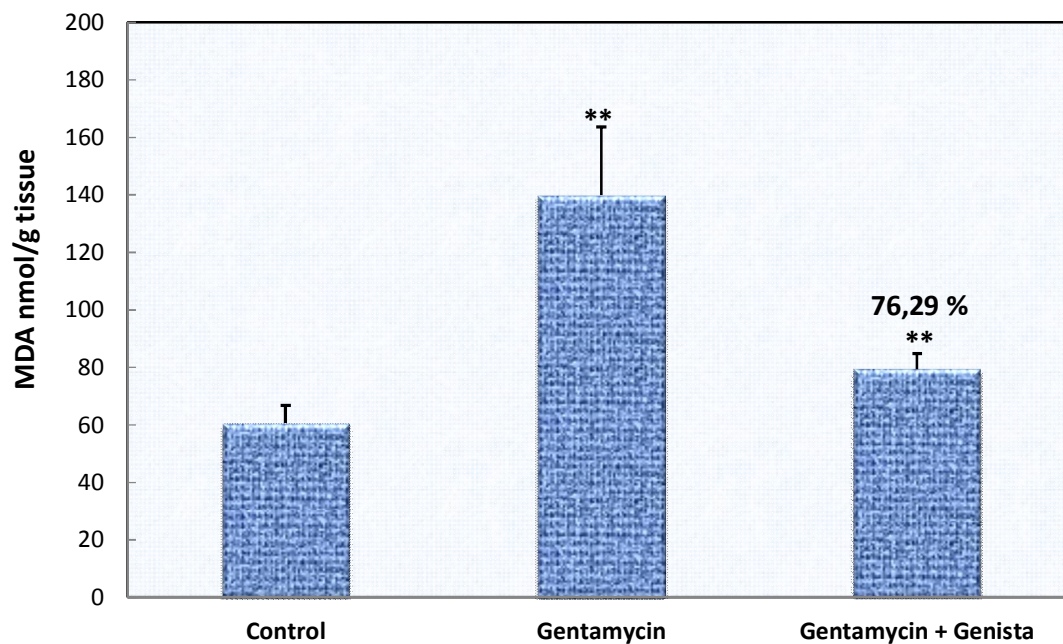


Figure 17: Effet de l'extrait n butanolique de *Genista sp*. Sur le taux du MDA hépatique

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type, n = 3

ns. : Différence non significative $P > 0.05$; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

II.2. Variation de taux hépatique en glutathion réduit (GSH)

Les résultats de l'étude de l'influence d'un traitement 10 jours par l'extrait n butanolique de *Genista sp* sur le taux hépatique du GSH sont rassemblés dans la figure 18.

Chez les rats traités par la gentamicine, nous avons constaté une diminution significative du taux du GSH hépatique par rapport à celui enregistré chez les témoins sains ($P < 0.001$).

Par contre, la déplétion du glutathion réduit (GSH) hépatique causée par la gentamicine a été restaurée par l'administration de l'extrait n butanolique de *Genista sp* pendant 10 jours à la dose quotidienne de 200 mg/kg où nous avons constaté une augmentation significative 47.09 % ($P < 0.01$).

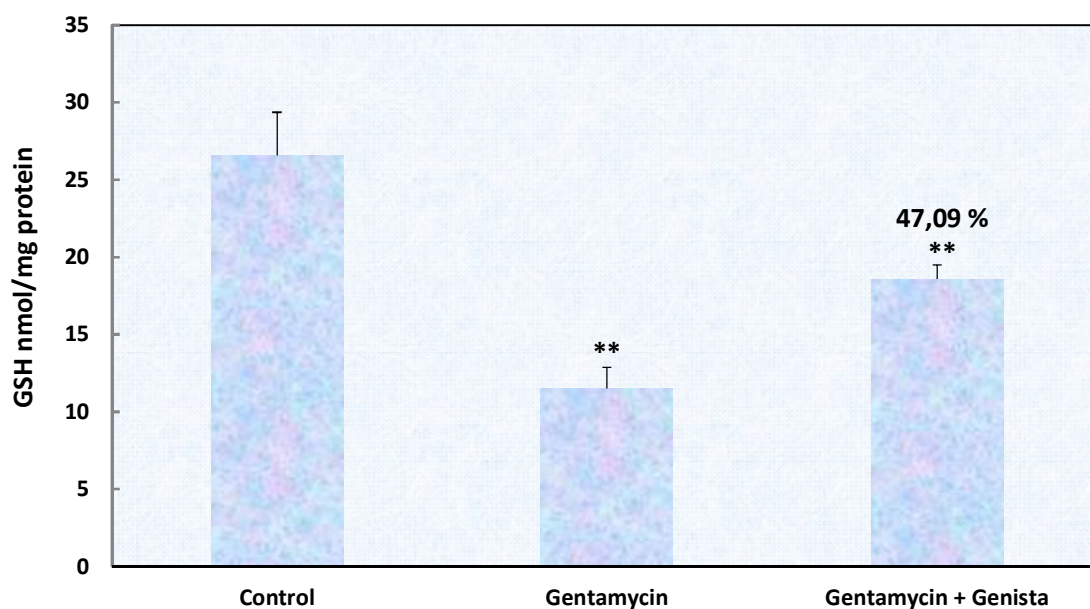


Figure 18: Influence de l'administration de l'extrait n butanolique de *Genista sp* sur la concentration hépatique en GSH

ns. : Différence non significative $P > 0.05$; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type, $n = 3$.

II.3. Activité de la catalase (CAT) hépatique

L'activité de la catalase a été déterminée sur une fraction cytosolique du foie.

La figure 19 présente les résultats l'influence d'un traitement 10 jours l'extrait n butanolique de *Genista sp* sur l'activité de la catalase dans le foie.

Dans notre étude nous avons constaté une réduction significative de l'activité de la catalase au niveau du foie chez les rats témoins traités pendant 10 jours par la gentamicine par rapport à celles des rats sains témoins ($P < 0.01$).

D'autre part, on a constaté que l'administration de l'extrait n butanolique de *Genista sp* (200 mg/Kg) a permis une augmentation hautement significative de l'activité de la catalase cytosoliques réduite par l'administration de la gentamicine. Cette hausse est à l'ordre de 57.57 % mais elle reste encore inférieure à celle des rats sains témoins.

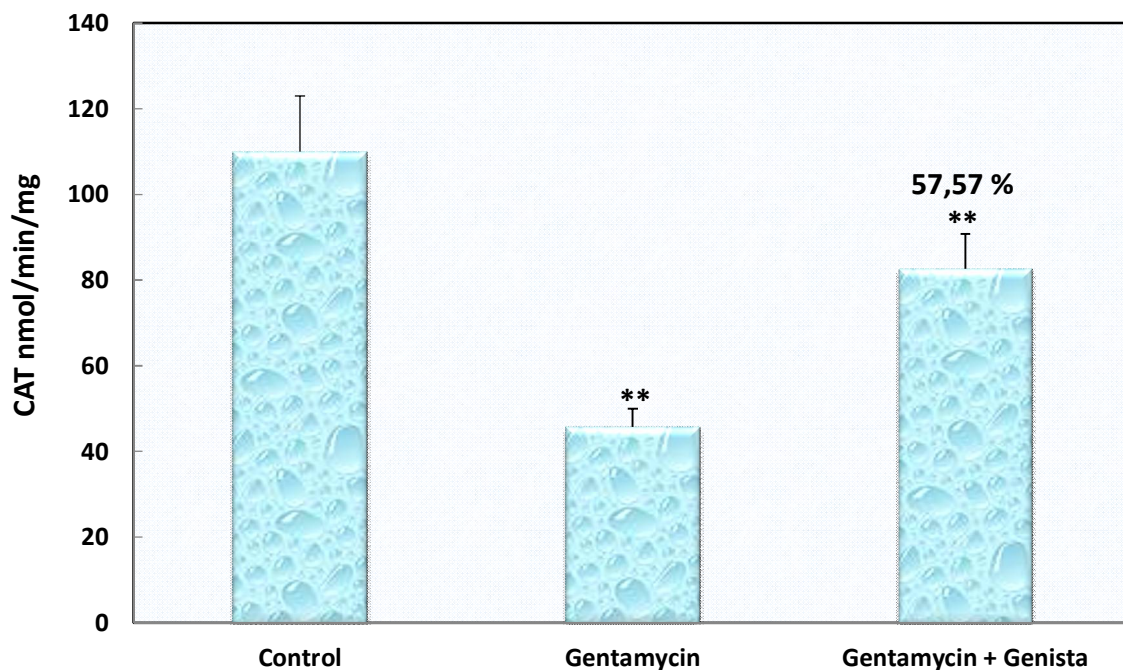


Figure 19: L'effet de l'extrait n butanolique de *Genista sp* sur l'activité de la CAT

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type, $n = 3$.

ns. : Différence non significative $P > 0.05$; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

DISCUSSION

De nombreux médicaments peuvent être toxiques pour le foie, entraînant chez certains patients des lésions hépatiques graves, voire mortelles. Malheureusement, les mécanismes de cette hépatotoxicité ne sont pas connus pour toutes les molécules incriminées. En revanche, de nombreux travaux expérimentaux ont été réalisés avec quelques médicaments (paracétamol, acide valproïque, halothane, analogues nucléosidiques antirétroviraux), et ces investigations ont permis d'identifier plusieurs mécanismes d'hépatotoxicité pouvant expliquer pourquoi les hépatocytes peuvent subir des dommages parfois irréversibles.

La gentamicine est un antibiotique de la famille des aminosides. Il est couramment utilisé contre les infections bactériennes sévères causées principalement par les bactéries à Gram négatives. L'activité bactéricide de la gentamicine repose sur l'inhibition de la synthèse des protéines bactériennes par liaison aux ribosomes. (*Bochaton et al., 1997, Lacarelle et al., 2004*). Néanmoins, la gentamicine est considérée comme bactéricide ainsi que bactériostatique.

La gentamicine est une molécule polaire, polycationique, très hydrosoluble, peu liposoluble, éliminée sans être métabolisée par les reins, sans sécrétion biliaire ni digestive. Ses propriétés pharmacocinétiques sont comparables à celle des autres aminosides et caractérisées par un faible volume de distribution (de l'ordre de 0,3 à 0,4 l/kg), une fixation aux protéines de l'ordre de 20% et une demi-vie d'élimination d'environ 2 heures chez les sujets à fonction rénale normale. (*Gauzit, 2011*).

La toxicité de la gentamicine est essentiellement rénale (habituellement réversible), auditive et vestibulaire (souvent irréversible). Cependant, plusieurs études rapportent que le traitement par la gentamicine provoque dans certains cas une atteinte hépatique aiguë avec ictère. La lésion hépatique décrite dans ces rapports est généralement mixte, mais peut évoluer vers une hépatite cholestatique. Le temps de latence au déclenchement est rapide, survenant dans les 1 à 3 semaines et est généralement associée à une éruption cutanée, fièvre et parfois éosinophilie. La guérison survient généralement dans les 1 à 2 mois et la lésion chronique n'a pas été décrite. (*Trollfors et al., 1986 ; Khan et al., 2011*).

Dans un but de protéger le foie d'une atteinte provoquée par la gentamicine, plusieurs études expérimentales ont utilisé de divers agents et plantes médicinales en même temps que l'antibiotique, avec divers degrés de succès.

Les principaux mécanismes d'hépatotoxicité médicamenteuse sont un stress oxydant, une peroxydation des lipides et des altérations de la perméabilité des membranes mitochondriales qui induiront la mort cellulaire par nécrose, ou apoptose. Un médicament peut également altérer les fonctions mitochondriales en inhibant directement l'oxydation mitochondriale des acides gras, ou indirectement par inhibition de la chaîne respiratoire.

Des études littéraires sur le genre *Genista sp* ont révélé la présence de plusieurs molécules connues par leurs capacités antioxydantes tels la génistéine, l'isoprunétine, la Toxifoline, l'orobol, ainsi que plusieurs autres composés phénoliques (Pistelli, 1998 ; Pistelli et al., 2000 ; Noccioli, 2011).

A partir de ces données, nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

- L'étude de l'hépatotoxicité induite par la gentamicine chez le rat de type *Albinowistar*.
- L'étude de l'effet hépatoprotecteur et antioxydant de l'extrait N butanolique de *Genista sp* après un traitement de 10 jours en concomitance avec la gentamicine par mesure de l'activité l'ALT et l'AST dans le sérum, du taux du mlonyldialdéhyde (MDA) du Glutathion réduit (GSH) de l'activité de la catalase (CAT) au niveau de foie.

Dans notre étude on a constaté que chez le rat, un traitement de 10 jours par la gentamicine à une dose quotidienne de 80 mg/kg induit une hépatotoxicité caractérisé par l'élévation hautement significative ($p < 0.01$) de l'activité sérique de l'ALT et l'AST qui sont des marqueurs associées à une atteinte hépatique.

Nos résultats sont en accord avec ceux apportés par Khan et al (2010) qui ont constaté que, chez des rats mâles de souche *Wistar albinos*, l'administration de la gentamicine à une dose de 100 mg/kg une augmentation de l'activité de l'ALT et de l'AST au niveau du plasma et ils ont indiqué que l'augmentation de l'ALT et de l'AST dans le plasma, pourraient être principalement due à la fuite de ces enzymes du cytosol de foie dans le sang, ce qui pourrait nous donner une indication sur l'effet hépatotoxique de la gentamicine.

L'AST est une enzyme présente principalement dans les cellules de foie sous forme de deux isoenzymes, l'une située dans le cytoplasme et l'autre dans les mitochondries donc La présence de ces enzymes en dehors de la cellule représente des dégâts à la cellule hépatique Khan et al (2010).

De même, *Bekheet et al.*, (2013) et *Nale et al* (2012) ont eux aussi enregistré des résultats similaires et suggèrent que l'augmentation de l'activité sanguine de l'ALT et l'AST chez le groupe témoin peut être expliquée par des lésions du foie, en particulier la nécrose, la cirrhose et l'hépatite provoquées par la gentamicine.

Les mécanismes moléculaires impliqués dans ces lésions des cellules hépatiques induites par la gentamicine ne sont pas encore clairement élucidés. Cependant, les espèces réactives de l'oxygène sont considérées comme l'un des médiateurs importants dans cette hépatotoxicité (*Bekheet et al.*, 2013).

Dans notre étude, nous avons constaté que l'administration orale et journalière de l'extrait N butanolique de la *Genista sp* à une dose journalière de 200 mg/kg pendant 10 jours a permis de diminuer d'une manière significative ($P < 0.01$) l'activité plasmatique de l'ALT (87.21 %) et de l'AST (74.81%) par rapport aux témoins traité par la gentamicine. Ces résultats suggèrent que l'extrait N butanolique de la *Genista sp* a pu protéger le foie des dommages causés par la gentamicine.

Certains médicaments peuvent induire un stress oxydant par la production excessive des radicaux libres qui vont non seulement épuiser les défenses anti-oxydantes mais également capables de réagir directement avec des biomolécules (*Abdel-Raheem et al.*, 2010).

Au cours d'un traitement par la gentamicine, l'augmentation du stress oxydant au niveau de foie a été démontré par plusieurs études expérimentales et semble jouer un rôle central dans la nécrose, la cirrhose et l'hépatite provoquées par la gentamicine.

Nos résultats sont en accord avec ces études car chez les rats traités par la gentamicine on a constaté une hautes augmentation significative des produits de la peroxydation lipidique (MDA), une diminution du GSH et une inhibition de l'activité de la catalase (CAT).

La peroxydation lipidique représente un marqueur clé du stress oxydant et elle est déterminée par la mesure de la TBARS (MDA). C'est un processus médié par radicaux libres, conduisant à la dégradation oxydative des lipides polyinsaturés (*Mazunder et al.*, 2005).

Dans notre étude, on a enregistré une augmentation hautes significative du taux hépatique en MDA chez les rats traités par la gentamicine ($P < 0,001$). Ces résultats sont en accord avec ceux publiés par *Abdel-Raheem et al.* (2010) et *Bekheet et al.*, (2013).

L'augmentation du taux de MDA est le résultat de l'augmentation des ERO qui attaquent les acides gras polyinsaturés de la membrane cellulaire et provoquent la peroxydation

lipidique (Battacharya *et al.*, 1997). Toutefois, cette constatation est cohérente avec celle apportée par Yaman et Balikci, (2010) qui suggèrent le plomb provoque au niveau hépatique une production excessive de l'anion superoxyde, H_2O_2 et les radicaux hydroxyles qui pourraient en outre favoriser la peroxydation lipidique.

De nombreuses études expérimentales ont montré les effets bénéfiques de l'administration des extraits de plantes, utilisés en médecine traditionnelle, dans la prévention de l'hépatotoxicité médicamenteuse et sur la balance oxydant/antioxydant.

Dans notre étude on a constaté qu'un traitement de 10 jours par l'extrait N butanolique de la *Genista sp* (200 mg/kg) a permis de réduire d'une manière hautement significative le taux du MDA dans le foie (76.23 %) par rapport aux rats témoins traités par la gentamicine ($P < 0.01$).

Ces résultats suggèrent que la réduction de la peroxydation lipidique par la plante peut être due à l'augmentation du statut antioxydant, car l'extrait N butanolique de la *Genista sp* a présenté une haute activité antioxydante (une augmentation de l'activité de la CAT et de la concentration du GSH par rapport aux groupes témoins). La présence de flavonoïdes pourrait être directement liée à l'effet hépatoprotecteur et antioxydant de la plante.

Le glutathion réduit (GSH) joue un rôle multifactoriel dans le mécanisme de défense antioxydant (Sathishsekaret Subramanian, 2005). C'est un piègeur direct des radicaux libres, un cosubstrat nécessaire pour l'activité GPx et la GST (Ravi *et al.*, 2004) et participe dans la régénération de la vitamine E oxydée (Dominguez *et al.*, 1998). Par conséquent, les changements dans l'état redox du GSH peuvent être considérés comme un indicateur particulièrement sensible du stress oxydant (Taleb-Senouci *et al.*, 2009).

Dans la présente étude nous avons constaté une baisse significative du taux hépatique en GSH chez les rats traités par la gentamicine par rapport aux rats sains témoins. Loven *et al.*, (1986) dans une étude réalisée sur des rats diabétique suggèrent que la diminution de la concentration du GSH pourrait être due d'une part à un accroissement de son utilisation par les cellules, et d'autre part à une diminution de la synthèse du GSH ou une augmentation de sa dégradation au cours du stress oxydant.

Bekheet *et al.*, (2013) ont trouvés une diminution du taux hépatique en GSH après un traitement des rat par la gentamicine suggérant que la diminution de glutathion intracellulaire, l'accumulation de H_2O_2 et les radicaux hydroxyles sont les facteurs déclenchant dans hépatotoxicité par la gentamicine.

Les résultats obtenus dans notre étude ont révélé que l'administration quotidienne de l'extrait N butanolique de la *Genista sp* (200 mg/kg) pendant 10 jours a permis d'augmenter d'une manière hautement significative le taux hépatique en GSH (47.09 %) par rapport aux rats témoins traités par la gentamicine ($P < 0.01$). Nos résultats sont en accord avec ceux apportés par *Bekheet et al.*, (2013).

L'augmentation de la concentration du GSH dans le foie chez les rats traités par la plante pourrait être un facteur responsable de la réduction de la concentration du MDA dans ces tissus.

La catalase (CAT) est une hémoprotéine qui catalyse la réduction des peroxydes d'hydrogène en H₂O et en oxygène et protège les tissus des radicaux hydroxyles qui sont très réactifs (*Sathishsekar et Subramanian*, 2005).

De nombreuses études rapportent que la gentamicine provoque une diminution de l'activité de la CAT dans différents tissus. Cette condition est adéquate avec nos résultats où on a constaté une baisse hautement significative de l'activité de la CAT hépatique chez les rats traités par la gentamicine par rapport aux sains témoins. Donc, la diminution de l'activité de la CAT pourrait être résultat de l'inactivation de l'enzyme par l'anion superoxyde.

Dans notre étude on a constaté qu'un traitement de 10 jours par l'extrait N butanolique de la *Genista sp*(200 mg/kg) a provoqué une augmentation significative de l'activité de la CAT dans le foie (57.57%) par rapport aux rats traités uniquement par la gentamicine.

L'augmentation de l'activité de la CAT laisse penser que cette défense oxydante pourrait être réactivée par des principes actifs présents dans l'extrait, qui ont pu provoquer une augmentation de la capacité de détoxification par l'amélioration de la capture des radicaux libres

De nombreux travaux ont montré l'effet hépatoprotecteur des plantes médicinales, L'étude d'*Ademiluyi et al*(2013) a montré que l'administration de la gentamycine induit des lésions hépatiques chez le rat. Cependant, une supplémentation par l'ail (*Allium sativum*) améliore considérablement cette hépatotoxicité grâce à l'amélioration du statut antioxydant.

Le genre *Genista* a fait l'objet de nombreux travaux scientifiques mettant en évidence des activités variées, Parmi ces activités : l'activité antihépatotoxique. antioxydantes et anti-inflammatoire. Les études montrées que *Genista quadriflora* *Munby* possède un l'effet hépatoprotecteur vis-à-vis la toxicité induite par l'éthanol qui pourrait être attribué à son effet antioxydant, et sa capacité de piéger les radicaux (*Boubekri et al.*, 2014).

Les résultats de *Amrani et al*(2014) montrent que l'extrait butanolique de *Rhantherium suaveolens* contient des composés phénoliques antioxydants piègeurs de radicaux libres qui protègent les hépatocytes contre la lésion oxydante du L'acide valproïque. (*Amrani et al., 2014*).

Les extraits de feuilles d'artichaut (*Cynarascolymus*) ont des propriétés cholérétiques et cholagogues. Les feuilles contiennent l'acide malique, succinique, lactique, citrique, des lactones sesquiterpéniques, des flavonoïdes et des sels de potassium. L'administration d'artichaut augmente la sécrétion et l'élimination des acides biliaires, cette action est principalement attribuée aux flavonoïdes. Elle stimule la sécrétion de la bile et donc de cholestérol mais permet aussi d'inhiber la synthèse de cholestérol hépatique. (*Rodriguez S et al, 2002*). L'artichaut permet aussi un effet protecteur et régénérateur au niveau du foie.

Les flavonoïdes sont des molécules utilisés depuis des siècles en médecine traditionnelle dans le traitement des affections hépatiques. La quercétine, isolée d'*Artemisia scoparia*, a été décrite comme possédant une activité protectrice peut être due à leur effet antioxydant vis-à-vis de l'hépatotoxicité du paracétamol chez le rat et la souris. (*Gilani et Janbaz, 1993 ; Guzy et al., 2004*).

En conclusion ,nous rappelons au travers de cette étude on a pu confirmer que l'administration de la Gentamicine à une dose journalière de 80 mg/kg pendant 10jours ,peut provoquer une hépatotoxicité .Ainsi que, l'administration orale et journalière de l'extrait butanolique de *Genista sp* à une dose journalière de 200 mg/kg pendant 10 jours a permis de protéger les rats vis-à-vis à une hépatotoxicité. Toutefois, de nouvelles études sont nécessaires pour donner avec précision le/les mécanisme(s) moléculaire(s) responsable(s) de ces effets.

Conclusion et perspective

En Algérie, la médecine traditionnelle est largement répandue et tient une place majeure dans le traitement de diverses pathologies. Sachant que l'hépatotoxicité des médicaments représente un problème majeur pour l'industrie pharmaceutique et la santé publique, le nombre d'études en matière de recherche de nouvelles molécules capable de prévenir ou même d'améliorer l'hépatotoxicité médicamenteuse, reste très limité.

L'ensemble de nos travaux a permis de souligner que l'administration intrapéritonéales de gentamicine à une dose de 80mg /kg par chez des rats mâles adultes de la souche *Wistar albinos* pendant 10 jours, provoque une hépatotoxicité qui s'est traduit par une augmentation des taux sérique de l'ALT et l'AST et un effondrement du statut antioxydant hépatique.

D'autre part, nos résultats montrent que l'administration concomitante de l'extrait N butanolique de la *Génista sp* à une dose de 200 mg/kg avec gentamicine provoque une nette amélioration des taux sériques de l'ALT, l'AST et du statut antioxydant hépatique. En effet, la diminution de la concentration du MDA, accroissement du taux du glutathion réduit (GSH), de l'activité de la catalase (CAT) dans foie montrent clairement les propriétés antioxydantes de l'extrait.

Il ressort de cette étude que la plante *Génista sp* est une plante prometteuse dans le domaine phytothérapeutique vu sa richesse en polyphénols et vu sa capacité protectrice vis-à-vis la hépatotoxicité.

Les perspectives de notre travail sont encore nombreuses sur ce sujet. Il serait intéressant de confirmer nos résultats par le dosage des autres paramètres citant parmi eux ; les paramètres biochimiques (PAL, Albumine, γ Glutamyl transférase glucose, triglycéride, cholestérol) et les enzymes de stress oxydatif (GSH-Px, SOD,.....). Après, essayer d'identifier clairement les molécules impliquées dans cet effet hépatoprotecteur ainsi que (les) mécanisme(s) moléculaire(s) intervenant dans les effets pharmacologiques observés.

Résumé

***Etude de l'effet protecteur d'une plante médicinale
endémique appartenant au genre *Genista* vis-à-vis la toxicité hépatique
Provoquée par la gentamicine.***

Le genre *Genista*, plante largement distribué dans le bassin méditerranéen, en Europe et en Afrique du nord est dotée de certaines propriétés pharmacologiques. Dans cette étude nous nous sommes intéressés aux activités antioxydants et hépatoprotectrices ; ainsi, dans ce travail, nous nous proposons d'élucider le l'effet protecteur de l'extrait *n* butanolique de la *Genista sp*. La gentamicine, médicament souvent utilisé comme un antibiotique dont l'activité anti-infection est limitée aux infections rénales, urologiques et génitales, septicémie et endocardite et infections cutanées, articulaires et respiratoires. Il peut provoquer une toxicité hépatique chez les patients subissant un traitement chronique ou prenant des doses abusives. L'hépatotoxicité induite par la gentamicine, chez le rat de type *wistar Albinos*, a été évaluée en dosant les activités des transaminases (ALAT et ASAT). Le stress oxydant issu a été estimé à travers la concentration de la molondialdehyde (MDA) ainsi que celle du glutathion réduit (GSH). Le système antioxydant a été apprécié en dosant l'activité enzymatique du CAT au niveau de l'homogénat hépatique. L'administration orale de l'extrait *n* butanolique de la *Genista sp* à une dose de 200mg/kg pendant 10 jours simultanément en concomitance avec la gentamicine (80mg/kg) a permis de maintenir l'activité des transaminases (ALAT et ASAT) et a diminué le taux de l'MDA (76.23 %) et a permis la préservation du taux du GSH (47.09 %) et l'activité de l'enzyme antioxydante CAT (57.57 %) par rapport à ceux des témoins traités par la gentamicine.

Les mots clés :

L'effet protecteur - *Genista sp* -toxicité hépatique- gentamicine.

Abstracts

Study of the protective effect of medicinal plant endemic belonging to the genus *Genista* vis-a-vis the hepatic toxicity Caused by gentamicin.

The genus *Genista* plant widely distributed in the Mediterranean, Europe and northern Africa is endowed with certain pharmacological properties. In this study we investigated the antioxidant and hepatoprotective activities; thus, in this work, we propose to elucidate the protective effect of the butanolic extract of *Genista sp.* Gentamicin, medication often used as an antibiotic with anti-infection activity is restricted to kidney infections, urologic and genital, septicemia and endocarditis and skin infections, joint and respiratory. It can cause liver toxicity in patients undergoing chronic treatment or taking improper doses. The gentamicin-induced hepatotoxicity in rats albino Wistar was evaluated by determining the activity of transaminases (ALT and AST). Oxidative stress was estimated from the concentration through the malondialdehyde (MDA) as well as reduced glutathione (GSH). The antioxidant system was assessed by assaying the enzymatic activity of CAT in the liver homogenate. The administration of the butanolic extract of *Genista*(200mg/kg for 10 days) simultaneous with gentamicin (80mg/kg) maintained the activity of transaminases (ALT and AST) and decreased MDA (76.23 %) rate and allowed the preservation of GSH (47.09 %) levels and activity of the antioxidant enzyme CAT(57.57 %).

Key words:

Protective effect – *Genista sp* –toxicity of liver -gentamicin.

المخلص

دراسة الأثر الوقائي للنباتات الطبية المتوطنة مثل جينيستا ضد السمية الكبدية المحرصة بواسطة الجنتاميسين

النوع جينيستا هي نبتة متوزعة على نطاق واسع في حوض البحر الأبيض المتوسط وأوروبا وشمال أفريقيا وتتميز ببعض الخصائص الدوائية . نهتم في هذه الدراسة بالأثر المضاد للأكسدة والياته وكذا الفعل الوقائي الكبدى لمستخلص نبتة جينيستا .

جنتاميسين، هو دواء غالبا ما يستخدم كمضاد حيوي ذو فعالية في علاج التعففات المتعلقة بالتهابات في الكلى والمسالك البولية والتناسلية، حالات تسمم الدم وامراض القلب التهاب الجلد والتهاب المفاصل والجهاز التنفسي. فإنه يمكن أن يسبب تسمم الكبد عند المرضى الذين يخضعون للعلاج لفترات طويلة أو أخذ جرعات غير سليمة .

تم تقدير السمية الكبدية الناجمة عن تعاطي الجرذان (*Albinowaster*) للجنتاميسين من خلال معايرة نشاط الانزيمات الناقلة لمجاميع الامين (ALAT,ASAT)

وتقييم الاجهاد التأكسدي من خلال قياس معدل كل من الجلوتاثيون المختزل (MDA) molondialdehyde , (GSH) , ويتم تقييم النشاط المضاد للأكسدة من خلال معايرة النشاط الأنزيم (CAT) في المجنس الكبدى .

مكن التعاطي الفموي المتزامن للمستخلص البيتانولي لنبتة جينيستا (200mg /kg) لمدة 14 يوم مع حقن الجنتاميسين (80mg/kg) الخلايا الكبدية من الاحتفاظ بنشاط ناقلات الامين و خفض من كمية ال(76.23 % MDA) وسمح بالحفاظ على مستويات الجلوتاثيون المختزل(47.09 %) ونشاط إنزيم CAT المضادة للأكسدة (57.57 %)

الكلمات المفتاحية :

الأثر الوقائي – جينيستا – تسمم الكبد – جنتاميسين.

BENDJAFER Khadidja
ZEHANI Lamia

Etude de l'effet protecteur d'une plante médicinale endémique appartenant au genre *Genista* vis-à-vis la toxicité hépatique provoquée par la gentamicine.

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

Résumé :

Le genre *Genista*, plante largement distribué dans le bassin méditerranéen, en Europe et en Afrique du nord est dotée de certaines propriétés pharmacologiques. Dans cette étude nous nous sommes intéressés aux activités antioxydants et hépatoprotectrices ; ainsi, dans ce travail, nous nous proposons d'élucider le l'effet protecteur de l'extrait *n* butanolique de la *Genista sp.* La gentamicine, médicament souvent utilisé comme un antibiotique dont l'activité anti-infection est limitée aux infections rénales, urologiques et génitales, septicémie et endocardite et infections cutanées, articulaires et respiratoires. Il peut provoquer une toxicité hépatique chez les patients subissant un traitement chronique ou prenant des doses abusives. L'hépatotoxicité induite par la gentamicine, chez le rat de type *wistar Albinos*, a été évaluée en dosant les activités des transaminases (ALAT et ASAT). Le stress oxydant issu a été estimé à travers la concentration de la molondialdehyde (MDA) ainsi que celle du glutathion réduit (GSH). Le système antioxydant a été apprécié en dosant l'activité enzymatique du CAT au niveau de l'homogénat hépatique. L'administration orale de l'extrait N butanolique de la *Genista sp* à une dose de 200mg/kg pendant 10 jours simultanément en concomitance avec la gentamicine (80mg/kg) a permis de maintenir l'activité des transaminases (ALAT et ASAT) et a diminué le taux de l'MDA (76.23 %) et a permis la préservation du taux du GSH (47.09 %) et l'activité de l'enzyme antioxydante CAT (57.57 %) par rapport à ceux des témoins traités par la gentamicine.

Mots clés :

L'effet protecteur - *Genista* -toxicité hépatique- gentamicine.

Président du jury : MENAD A (Pr - UFM Constantine).

Rapporteur : BOULDJADJ R (MAA - UFM Constantine).

Examineurs : AMRANI A (MC - UFM Constantine).

BENCHAABENE S (MC - UFM Constantine).

Année universitaire
2014 – 2015