



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 : Biologie Animale. قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie et Sante*

Intitulé :

Effet protecteur de quelque plantes médicinales contre l'hépatotoxicité du paracétamol

Présenté et soutenu par : RAKHOUM Malika

Le : 05 /06/2016

BOUATROUS Meriem

BOUHABILA Hadjer

Jury d'évaluation :

Président du jury : LALAOUI Korichi (Pr- UFM Constantine).

Rapporteur : IHOUAL Safia (MA- UFM Constantine).

Examineurs : BOUBAKRI Nassima (MC- UFM Constantine).

HABACHI Wafa (MC-UBM Annaba).

*Année universitaire
2015 - 2016*

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 Mme *IHOUAL Safia* Maitre assistante à l'Université des Frères Mentouri Constantine qui a dirigé nos travaux.

**Nos remerciements sont également adressés aux membres de jury :
A Mr LALAOUI K professeur à l'Université des Frères Mentouri Constantine pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider le jury.**

A Mme BOUBEKRI N maître de conférence à l'Université des Frères Mentouri Constantine, et Mme HABACHI W maître de conférence à l'Université Badji Mokhtar Annaba, d'avoir accepté d'examiner ce mémoire et de faire partie de ce jury.

Les paroles ne suffisent pas pour remercier Mr BOULDJADJ R maitre assistant à l'Université des Frères Mentouri Constantine, qu'il nous a aidé aux moments difficiles, un grand merci pour ses précieux conseils.

Nos vifs remerciements à tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin pour réaliser ce mémoire.

Dédicaces

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

Je dédie ce modeste travail :

A mes chers parent qui m'avez dirigé et suivi pendant toutes mes années d'étude et surtout ma mère pour leur sacrifices de tous les instants sa patience sans limite et l'éducation qu'elle ma donnée.

Je lui dit merci mille fois.

A mes adorables frères et sœurs : chacun en son nom

- Pour votre amour et votre soutien.
- Pour avoir été a l'écoute a chaque fois que j'en ai eu besoin
- Pour m'avoir remonté la morale

Ahmed et sa femme *Rahima*, *Salim* et sa femme *Maya*, *Hichem* et sa femme *Chaïma*

Abla et *nassira*

A mon très cher frère : *Ibrahim* et sa femme *Marwa*

Mes neveux et nièces:

Haroun, *Heïthem*, *Iness*, *Iskander*, *Nawfel*, *Iyad*, *Aniss*, *Khayrou*, *Mazin*, *Rahma*, *Rawnaq*

Mes pensées vont a tous ceux qui sont loin de mes yeux mais resteront a jamais dans mon cœur oncle "EL MANAA"

A mon trinôme *Meriem* et *Hadjer*

A tout mes proches et mes camarades de promotion



Malika



Dédicaces

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

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

♥ ♥ *A ma chère sœur, A mes frères.*

♥ ♥ *A toute ma famille.*

♥ ♥ *A mes chères amies.*

♥ ♥ *A tous ceux qui m'aiment.*

♥ ♥ *A tous ceux qui j'aime.*

Je dédie ce modeste travail

♥ *Meriem* ♥

DEDICACES



*En premier lieu je remercie Allah le tous puissant de m'avoir donné la
volonté, la santé et le courage pour réaliser ce travail*

Je dédie ce mémoire à :

*Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, par son amour, son soutien,
tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son
assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi
modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle
gratitude.*

*Mon père pour sa patience, sa confiance et son respect de mes choix,
rien au monde ne vont les efforts fournis jour et nuit pour mon
éducation et mon bien être.*

Mes chères soeurs : Lina, Khaoula et Amani.

Mon cher et seul frère Mohamed Firas.

*Ma meilleure amie qui a partagé toutes les bons et les mauvais
moments avec moi: Soumia.*

Ma chère cousine Manel à qui je considéré comme ma soeur.

Toute ma famille.

Mon trinôme : meriem et malika.

*Tous mes collègues de la promotion et à ceux qui me connaissent à
l'université de Constantine*

Tous ceux qui m'aiment.

Tous ce que j'aime.

Hadjer

SOMMAIRE

Introduction.....	1
I. Etude histo-physiologique du foie.....	3
1. Anatomie.....	3
1.1.Situation.....	4
1.2.Morphologie.....	4
1.3.Segmentation hépatique.....	5
1.4.Vascularisation hépatique	6
1.5. Voie biliaire intra et extra-hépatique.....	7
2. Histologie.....	8
2.1.Organisation structurelle du foie.....	8
2.2.Cellules composant le foie.....	9
2.2.1. Cellules parenchymateuses	10
2.2.2. Cellules non parenchymateuses.....	10
3. Physiologie fonctionnelle.....	11
3.1.Fonction métabolique.....	11
3.1.1. Métabolisme glucidique.....	11
3.1.2. Métabolisme protéique.....	12
3.1.3. Métabolisme lipidique.....	13
3.2.Fonction de détoxification.....	14
3.3.Fonction de stockage.....	14
3.4.La formation de la bile et son excrétion.....	15
3.5.Fonction immunitaire.....	15
3.6.Rôle du foie dans la coagulation.....	15
3.7.Fonction hématopoïétique.....	16

II. Hépatotoxicité induite par le paracétamol.....	17
1. Définition d'hépatotoxicité.....	17
2. L'hépatite.....	17
2.1.Types d'hépatite.....	17
2.1.1. L'hépatite selon l'aspect lésionnel.....	17
2.1.1.1.Stéatose.....	17
2.1.1.2.Cholestase.....	19
2.1.1.3.Cirrhose.....	20
2.1.1.4.Fibrose.....	21
2.1.1.5.Nécrose.....	21
2.1.2. L'hépatite selon la cause.....	22
2.1.2.1.l'hépatite non alcoolique.....	22
2.1.2.2.Troubles métabolique.....	22
2.1.3. Auto-immune	23
2.1.4. L'hépatite médicamenteuse.....	24
3. Le paracétamol.....	24
3.1.Historique.....	24
3.2.Les caractéristiques du paracétamol.....	26
3.3.Aspect pharmacologique.....	28
3.3.1. Données pharmacocinétiques.....	28
3.3.1.1.Absorption.....	28
3.3.1.2.Distribution.....	28
3.3.1.3.Demie-vie.....	28
3.3.1.4. Métabolisation.....	28
3.3.1.5. Elimination.....	31

3.3.2. Mécanisme d'action du paracétamol.....	32
3.3.3. Les effets indésirables	33
3.4. Mécanismes d'hépatotoxicité du paracétamol.....	34
III. Effet hépatoprotecteur des plantes médicinales contre la toxicité du paracétamol	37
1. La phytothérapie et les plantes médicinales.....	37
1.1. La phytothérapie.....	37
1.1.1. Définition.....	37
2.1.2. Les types de la phytothérapie.....	38
1.2. Les plantes médicinales.....	38
2. Exemples des plantes hépatoprotectrices.....	42
3. Les molécules bioactives dérivées des plantes médicinales.....	43
3.1. Les alcaloïdes.....	44
3.2. Les terpènes.....	44
3.3. Les composés phénoliques (polyphénols).....	44
3.4. Les stérols	45
4. Les substances hépatoprotectrices.....	45
4.1. L'acide ursolique.....	45
4.2. Les antioxydants.....	46
4.2.1. Définition.....	46
4.2.2. Les systèmes des antioxydants.....	46
4.2.2.1. Le système enzymatique.....	46
4.2.2.2. Le système non enzymatique.....	47
5. Les plantes endémiques hépatoprotectrices de la toxicité du paracétamol.....	48

5.1. L'espèce <i>Genista quadriflora</i> Munby.....	48
5.1.1.1. Présentation	48
5.1.1.2. Description.....	48
5.1.1.3. Répartition et air géographique.....	49
5.1.1.4. Classification systématique	50
5.1.1.5. Utilisation en médecine traditionnelle.....	50
5.1.1.6. Etude phytochimique.....	50
5.1.1.7. Etude pharmacologique.....	51
5.1.1.8. Etude toxicologique.....	52
5.1.2. L'espèce <i>Teucrium polium geyrii</i> Maire.....	52
5.1.2.1. Présentation.....	52
5.1.2.2. Description.....	52
5.1.2.3. Répartition et air géographique.....	53
5.1.2.4. Classification systématique.....	54
5.1.2.5. Utilisation en médecine traditionnelle.....	54
5.1.2.6. Etudes phytochimiques	54
5.1.2.7. Etudes pharmacologiques.....	55
5.1.2.8. Etude toxicologique.....	55
6. Mécanisme de prévention de ces plantes médicinales.....	56
Conclusion	59
Références	

Liste des figures

Figure 01 : Le foie (Tortora & Derrickson, 2007).....	3
Figure 02 : Vue antérieure montrant l'emplacement du foie (Tortora & Derrickson, 2007).....	4
Figure 03 : Segments hépatiques et numérotation : topographie (Kamina, 2012).....	6
Figure 04 : Représentation schématique de la vascularisation du foie (Sherwood, 2006)..	7
Figure 05 : Histologie d'un lobule (Mckinley <i>et al.</i> , 2014).....	9
Figure 06 : L'acinus hépatique (Wheater <i>et al.</i> , 2008).....	9
Figure 07 : Schéma général du métabolisme des glucides (Sablonnière, 2010).....	12
Figure 08 : Schéma général du métabolisme des protéines (Sablonnière, 2010).....	13
Figure 09 : Schéma général du métabolisme des lipides (Sablonnière, 2010).....	14
Figure 10 : Aspects histopathologiques des NAFLD et NASH (Schneck, 2014 ; Brunt, 2001).	18
Figure 11 : Aspect macroscopique de la stéatose hépatique : le foie est jaune, mou, de taille augmentée (Émile, 2010).....	18
Figure 12 : Cholestase intrapatoctaire et intracaniculaire (Émile, 2010).....	20
Figure 13 : Cirrhose hépatique hypertrophique (vue macroscopique de la surface) (Émile, 2010).	21
Figure 14 : Nécrose hépatocytaire, au cours d'une hépatite toxique (Émile, 2010).....	22
Figure 15 : Dérivés de l'aniline (Clement –guercia, 2003).....	27
Figure 16 : Schéma de la réaction d'acylation du paraaminophénol en paracétamol (Le marec, 2005).....	27
Figure 17 : Métabolisation du paracétamol (Burnat <i>et al.</i> , 1994).....	30
Figure 18 : Métabolisme du paracétamol en cas de surdosage (El hahri, 2015).....	31

Figure 19 : Mécanisme d'action du paracétamol (Beaulieu, 2013).....	33
Figure 20 : Mécanisme d'hépatotoxicité du paracétamol.....	35
Figure 21 : Mécanisme de nécrose induit par le paracétamol (Rouas, 2010).....	36
Figure 22 : <i>Genista quadriflora</i> Munby.....	47
Figure 23 : <i>Teucrium polium geyrii</i> Maire (Hammoudi, 2015).....	51
Figure 24 : schéma représentatif de l'effet hépatoprotecteur de <i>Genista quadriflora</i> Munby et <i>Teucrium polium geyrii</i> Maire contre la toxicité du paracétamol (Baali <i>et al.</i> , 2016)...	56

Liste des tableaux

Tableau 01 : l'abondance des différents types cellulaires hépatiques (Gebhardt, 1992).....	9
Tableau 02 : Conditionnement du paracétamol (Prescott, 2000).....	27
Tableau 03 : Importance de l'utilisation de la médecine traditionnelle et complémentaire dans le monde (Bouxid, 2012).....	39
Tableau 04 : Utilisation des plantes médicinales en médecine traditionnelle en Algérie dans le traitement des différentes pathologies du foie.....	41
Tableau 05 : Position systématique du <i>Genista quadriflora</i> Munby (Kacem, 2015).....	50
Tableau 06 : Position systématique du <i>Teuicium polium</i>	54

Liste des abréviations

Enzyme / ions / Substance

- AAT:** Alpha 1-antitrypsine
- AINS:** Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- ALP:** alcaline phosphatase
- ALT:** Alanine aminotransférase
- ANA :** Auto-anticorps anti-noyaux
- ArO[•] :** Tocophéroxyle lipidique
- ArOH :** Les α -tocophérols
- AST:** Aspartate aminotransférase
- C :** Carbone
- CCL₄ :** Tétrachlorure de carbone
- CO₂:** Dioxyde de carbone
- COX:** Cyclo-oxygénase
- CYP:** Cytochrome P₄₅₀
- CYP2D6:** Cytochrome P₄₅₀ 2D6
- CYP2E1:** Cytochrome P₄₅₀2E1
- CYP3A4:** Cytochrome P₄₅₀ 3A4
- FAAH:** Fatty acide amide hydrolase
- FTCD:** Formimino transférse cyclodeaminase
- G:** Genre
- GGT:** Gamma glutanyl transférase
- GPx:** Glutathion peroxydase
- Gq :** Genista quadriflora
- GR :** Glutathion réductase
- GSH :** Glutathion réduit
- GSTA1 :** Glutathion S-transférase alpha 1
- H :** Hydrogène
- IL-1 :** Interleukine 1
- NAFLD:** Non-alcoholic fatty liver disease
- NAPAP:** N-acétyl-para-aminophénol
- NAPQI :** N-acétyl-para-benzo-quinone imine
- NASH:** Non-alcoholic steatohepatitis

NH₂: Groupement hydroxyl
NH₃ : Ammoniac
O₂^{•-} : Anion superoxyde
OH[•] : Radicale hydroxyle
POX : Peroxydase
SH : Groupement sulfhydrile
SOD : Superoxyde dismutase
TNF α : Facteur de nécrose tumorale alpha
Tp : Teurium polium
UDP : Uridine diphosphate
UGTs : UDP-glucuronosyl-transférases
Vit C : Vitamine C
Vit E : Vitamine E
TBARS: Thiobarbituric acid-reactive substances

Liste des unités de mesures

C° : Degré Celsius
Cm : Centimètre
g/kg : gramme par kilogramme
g/l : gramme par litre
g: gramme
h: heure
j: jour
kg : kilogramme
l: litre
m : mètre
mg/j : milligramme par jour
mg/kg : milligramme par kilogramme
mg: milligramme
mm : millimètre

Divers

≤ : inférieure ou égale
> : supérieure
< : inférieure
% : pourcentage



Introduction

Introduction

Le foie est la plus volumineux des glandes annexes du tube digestif. Il est situé à la partie supérieure et droite de la cavité abdominale (Bouchet & Couillert, 1983), Il a des fonctions métaboliques complexes indispensables à la vie (Casing & Veilhan, 2008). Essentiellement la production continue de bile et la mise en réserve les glucides sous la forme du glycogène et libère du glucose selon les besoins, et synthétise la plupart des protéines du plasma sanguine. (Fawcett & Jensch, 1997). Et comme Le foie est l'organe principal de clairance, de biotransformation et d'excrétion des médicaments ce qui le rend une cible privilégiée de la toxicité liée aux xénobiotiques.

L'hépatotoxicité des xénobiotiques constitue un véritable challenge et problèmes majeur de santé publique. Particulièrement les médicaments utilisés fréquemment, par plusieurs mécanismes qui sont la génération de métabolites toxiques par les cytochromes P450 (CYPs), par la perturbation du métabolisme glucidolipidique et par le stress oxydatif.

Actuellement, le paracétamol s'impose comme chef de file des antalgiques antipyrétiques. Sa consommation mondiale, tout d'abord concurrencée par l'aspirine, est largement supérieure de nos jours du fait de ses faibles effets indésirables à doses thérapeutiques. Dans tous les pays le paracétamol est acheté sans ordonnance. Son accès facilité par la vente libre fait que ce médicament est présent dans de nombreux foyers. Il est donc fréquemment retrouvé dans les intoxications médicamenteuses aiguës ou chroniques, qu'elles soient volontaires ou accidentelles (El bahri, 2015) par exemple aux Etats-Unis les hépatites médicamenteuses au paracétamol représentent 39 % des hépatites aiguës (Lovet *et al.*, 2006), en France le paracétamol représente 2 à 7 des intoxications médicamenteuse (Adnet *et al.*, 2015) et en Angleterre on dénombrait 500 morts par an d'intoxication au paracétamol (Makin, 1995).

Donc, pour protéger notre foie contre les différents pathologies on va utiliser certains substances médicamenteuses, quelques soit synthétiques ou bien d'origine naturelles.

Parmi ces derniers les extraits des plantes médicinales, qui ont été employés pendant des siècles comme remèdes pour les maladies humains. Malgré les efforts des chimistes qui essayent de synthétiser de nouvelles molécules, raison pour laquelle il ya une acceptation de la médecine traditionnelle comme un forme alternative de santé (Damintoti *et al.*, 2005).

La flore Algérienne est caractérisée par sa diversité florale: méditerranéenne, saharienne et une flore paléo tropicale estimée à plus de 3000 espèces appartenant à plusieurs familles botaniques. Ces espèces sont pour la plupart spontanées avec un nombre non négligeables

Introduction

(15%) d'espèces endémiques. L'investigation de ces espèces représente un potentiel inestimable pour la découverte de nouvelles substances. Chacune de ces plantes peut contenir des centaines voire des milliers de métabolites secondaires, ou de principes actifs qui peuvent produire différentes actions physiologiques sur le corps humain.

Une grande partie de l'intérêt des recherches actuelles porte sur l'étude de molécules antioxydantes naturelles (Belmekki, 2009), sur cette base nous nous sommes intéressés à l'étude de certaines espèces végétales *Genista quadriflora* Munby et *Teucrium polium geyrii* Maire appartenant successivement à la famille des fabaceae et des Lamiaceae.

Notre étude comporte trois chapitres. Le premier chapitre est consacré uniquement pour l'étude histo-physiologique du foie, dans le deuxième chapitre nous abordons l'hépatotoxicité induite par le paracétamol, et dans le troisième Et dernier chapitre, nous exposons l'activité hépatoprotectrice des plantes médicinales.



Chapitre I

I. Etude histo-physiologique du foie

Le foie est un organe essentiel à la vie (Dadoune *et al.*, 1990), c'est la plus volumineuse glande de l'organisme. Il assure de nombreuses fonctions biologiques (Kamina & Di marino, 1998), et possède toutes les caractéristiques d'une glande exocrine d'une part, en étant responsable de la sécrétion de la bile, et d'une glande endocrine d'autre part, grâce à sa situation sur le courant sanguin et à la disposition particulière de sa vascularisation (Dadoune *et al.*, 1990).

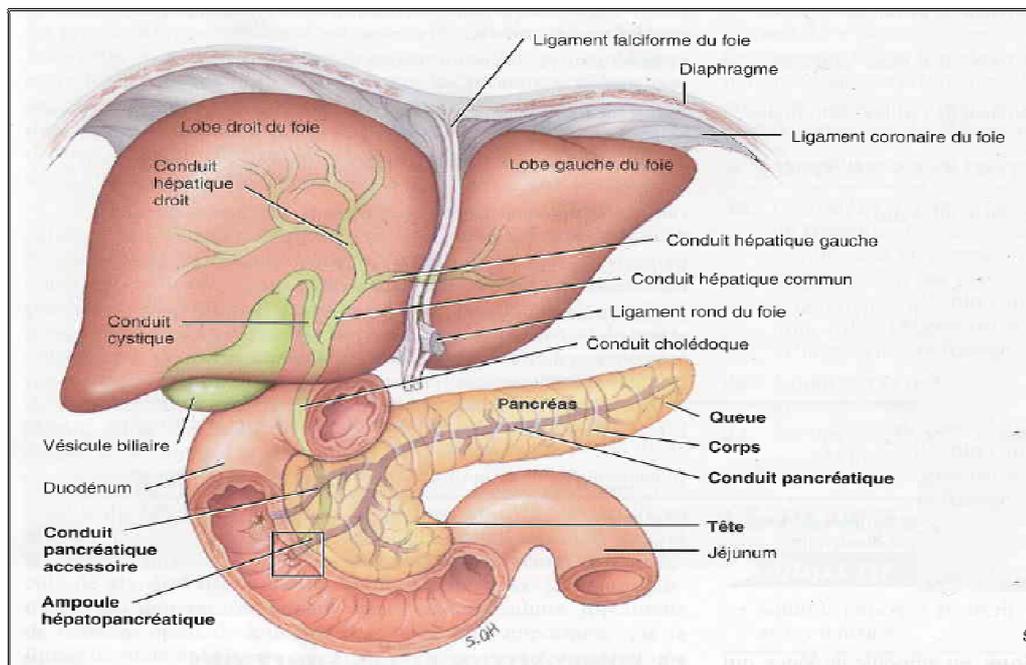


Figure 01 : Le foie (Tortora & Derrickson, 2007).

1. Anatomie

Sur le plan anatomique, le foie est divisé en deux lobes principaux, droit et gauche par l'insertion du ligament falciforme (Tortora & Derrickson, 2007).

Le lobe droit étant le plus volumineux (Kamina & Di marino, 1998), il se situe à droite du ligament falciforme, et le lobe gauche se situe à gauche du ligament falciforme [Figure 01](Bouchet & Cuilleret, 2001). Ainsi que les deux petits lobes, à savoir, le lobe caudé à la face postérieure, et le lobe carré à la face inférieure (Thomson & Shaffer, 2000).

Entre ces deux petits lobes se trouve le sillon transverse ou hile de foie (Schaffler & Menche, 2004).

L'étude descriptive des faces de l'organe permet d'identifier : une face antérieure lisse, une face postérieure accolée au diaphragme et une face inférieure où pénètre le pédicule hépatique (Bioulac Sage & Le Bail, 1991).

1.1. Situation

Le foie est situé sous le diaphragme, dans la partie supérieure de l'abdomen (Leeson & Leeson, 1976), en grande partie dans l'hypochondre droit, mais dépasse dans l'épigastre et parfois jusqu'à l'hypochondre gauche. Il passe alors nettement en avant de l'estomac. Le lobe droit du foie est en contact étroit avec le rein droit et avec l'angle colique droit [Figure 02] (Schünke *et al.*, 2007).

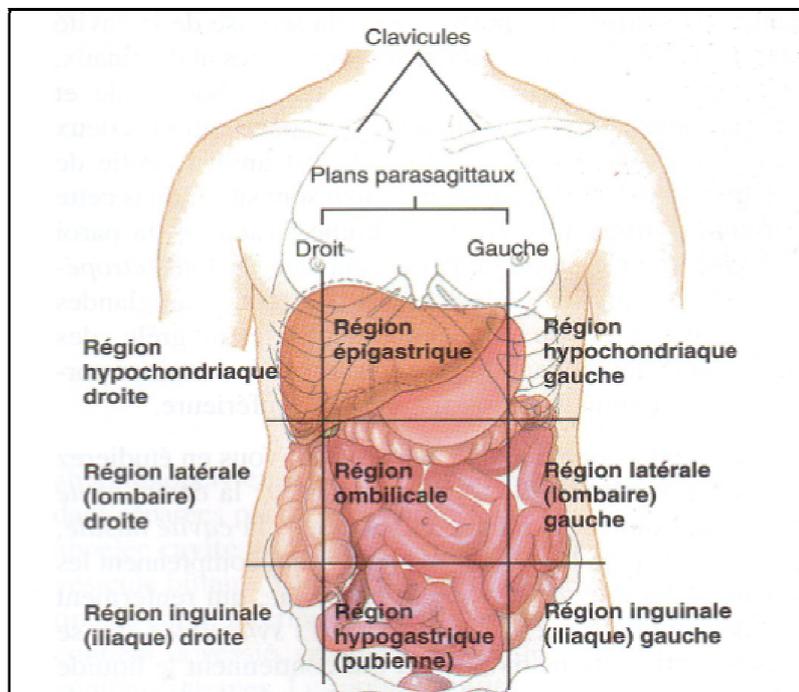


Figure 02 : Vue antérieure montrant l'emplacement du foie (Tortora & Derrickson, 2007).

1.2. Morphologie

Le foie est une glande lisse et souple (Deren, 2012), de couleur rouge foncé ou brun rougeâtre à l'état frais (Leeson & Leeson, 1976).

La forme générale du foie est classiquement comparée à celle de la moitié supérieure d'un ovoïde horizontal à grosse extrémité droite (Bouchet & Cuilleret, 2001). Il est constitué d'un parenchyme friable entouré d'une mince capsule fibreuse appelé la capsule de Glisson, qui se prolonge à l'intérieur du foie par les gaines fibreuses périportales entourant les

vaisseaux portaux ou pédicule glissonien. Ce pédicule est composé de la veine porte, artère hépatique et le canal biliaire (Deren, 2012).

Son poids est de 1400 à 1500 g chez le cadavre. Il est en fait plus élevé, Il est de l'ordre de 2300 à 2400 g chez le vivant qui il est gorgé de sang (Bouchet & Cuilleret, 2001).

1.3. Segmentation hépatique

La systématisation de l'anatomiste cuinaud décrite en 1957 est actuellement utilisée. Elle divise le foie en huit segments. Cette systématisation permet aux chirurgien de réaliser des exérèses correspondant à l'anatomie fonctionnelle et donc de réduire l'impact sur la fonction hépatique.

Au niveau du hile, le pédicule hépatique se divise en deux (division de 1^{er} Ordre), juste avant la pénétration dans le parenchyme hépatique, déterminant deux parties du foie, le foie droit et le foie gauche.

Elles sont séparées par la scissure principale. Chacune de ces branches se divise elle-même en deux branches, (division de 2^{ème} Ordre), déterminant ainsi quatre portions de foie, deux à droite et deux à gauche, que l'on appelle des secteurs. Chacune de ces branches se divise à son tour en deux (division de 3^{ème} Ordre) irriguant des portions de foie plus petites que l'on appelle segments (Deren, 2012); la numérotation des segments est pratiqué à partir du lobe caudé au quel on donne le chiffre I et de tourner dans le sens des aiguilles d'une montre [Figure 03] (Paraf & Rautureau, 1973).

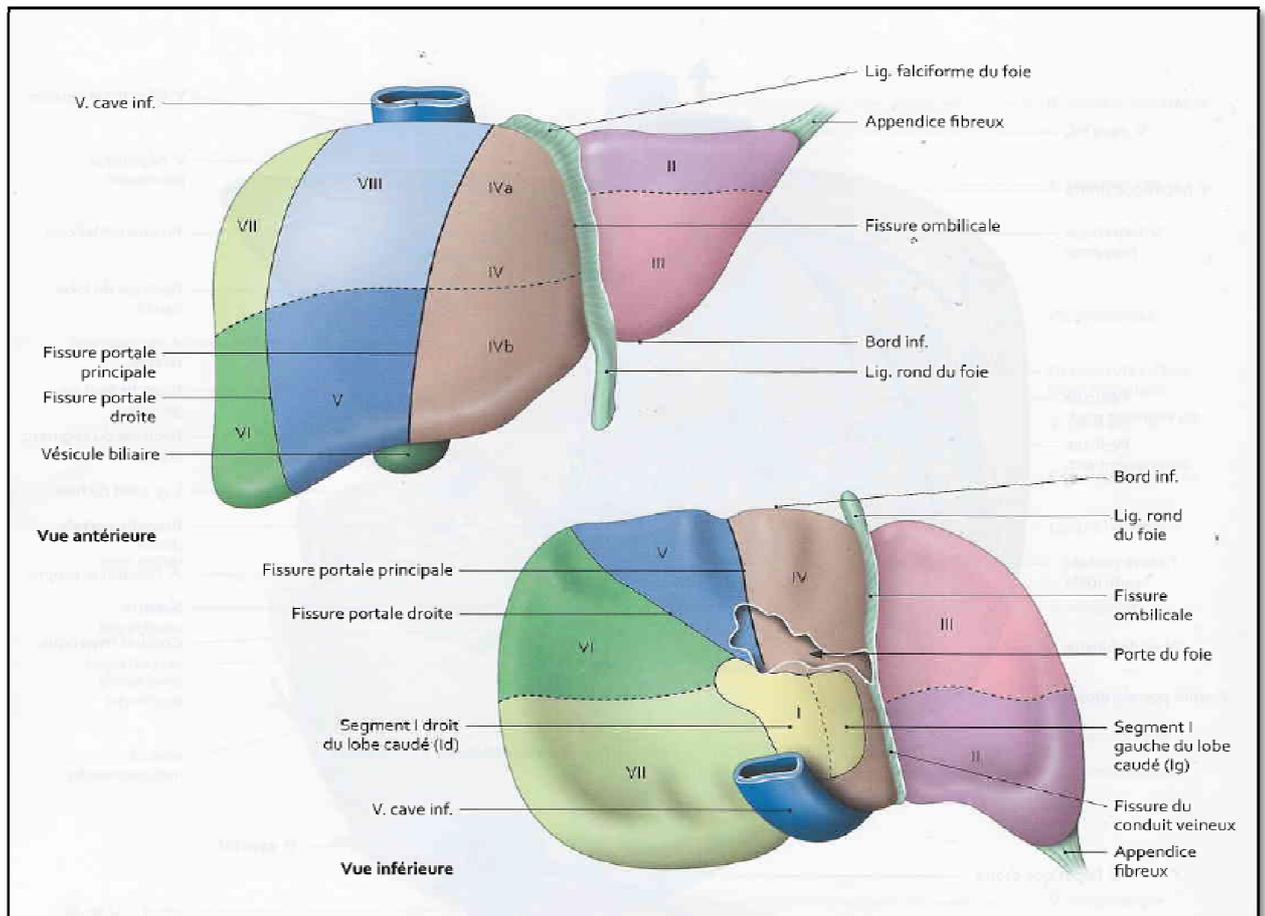


Figure 03 : Segments hépatiques et numérotation : topographie (Kamina, 2012).

1.4. Vascularisation hépatique

Le foie possède une double vascularisation afférente, artérielle et portale, et une vascularisation efférente par les veines sus-hépatiques. Entre les deux se disposent les capillaires sinusoides, en étroite relation avec les hépatocytes (Dadouneet *al.*, 1990).

➤ Vascularisation afférente

L'apport en sang est assuré par deux larges vaisseaux : l'artère hépatique et la veine porte, cette dernière véhicule 75% du sang afférant, l'artère hépatique transporte les 25% restant (Thomson & Shaffer, 2005).

- **L'artère hépatique** : approvisionne le foie en sang provenant des branches du tronc cœliaque issu de l'aorte (Stevens & Lowe, 2006) et assure l'apport d'oxygène aux hépatocytes [Figure 04] (Dadouneet *al.*, 1990).
- **La veine porte hépatique** : transporte le sang du tube digestif et de la rate au foie. Le sang du tube digestif est riche en acide aminés, en lipides et en glucides

absorbés par l'intestin, celui de la rate est riche en produits de dégradation de l'hémoglobine dans le foie [Figure 04].

Les deux circulations afférentes déchargent leur sang dans un réseau commun de petits vaisseaux, les sinusoides (Stevens & Lowe, 2006).

➤ Vascularisation efférente

La vascularisation efferente est représentée par la confluence des veines centrales en veines sus-hépatiques qui se jettent dans la veine cave inférieure, laquelle reçoit ainsi les éléments utilisables ou éliminables par la sécrétion exocrine hépatique [Figure 04] (Meekset al., 1991 ; Thomson & Shaffer, 2005).

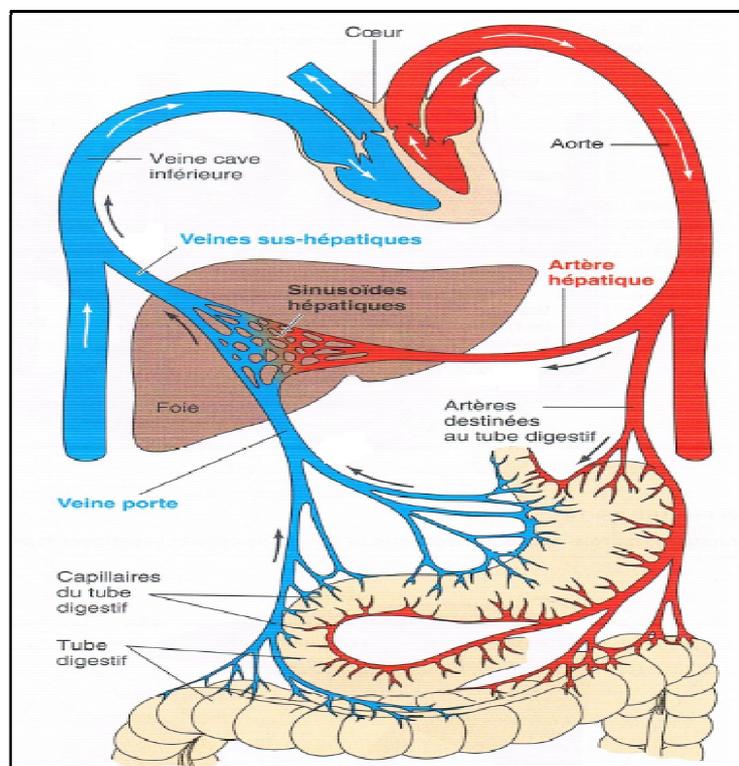


Figure 04 : Représentation schématique de la vascularisation du foie (Sherwood, 2006).

1.5. Voie biliaire intra et extra-hépatique

La bile est une solution aqueuse jaune verdâtre, alcaline, qui contient des sels biliaires, des pigments biliaires, du cholestérol, des phospholipides et divers électrolytes, elle ne contient pas d'enzymes (Marieb, 2008).

La bile sécrétée par les hépatocytes entre dans les canalicules biliaires (Tortora & Derrickson, 2007), vers les conduits biliaires interlobulaires. Ceux-ci se rassemblent vers

des canaux de plus en plus gros, et tous les segments collectent leur bile dans les conduits hépatiques droit et gauche dont ils se réunissent en un conduit hépatique commun (Schünke*et al.*, 2007), ensemble des voies biliaires extra-hépatiques, des structures bien visibles au plan macroscopique. Elles conduisent la bile du foie et de la vésicule biliaire au duodénum (Bommas, 2008).

2. Histologie

2.1. Organisation structurale du foie

Le lobule hépatique est l'unité structurale du parenchyme hépatique. Il se présente comme une structure hexagonale, centrée par une veine centrolobulaire et limitée en périphérie par les espaces portes (Malarkey & Johnson, 2005; Deren, 2012), chacun d'eux comportant des branches de la veine porte, de l'artère hépatique, et un canal biliaire (Leeson & Leeson, 1976). Egalement, les lobules possèdent les hépatocytes, et les capillaires sinusoidales [Figure 05] (Stevens & Lowe, 2006).

L'autre type de description de l'unité structurale et fonctionnelle du foie est l'acinus hépatique. C'est une unité elliptique qui comprend une portion de deux lobules voisins. Au cours de l'acinus hépatique, on trouve des branches de l'artériole hépatique, et de la veinule porte (Fawcett & Jensch, 2002).

L'acinus se divise en trois zones selon le degré d'oxygénation (Meeks *et al.*, 1991),

Zone I : où les hépatocytes sont irrigués par un sang riche en oxygène et pauvre en produit de détoxification,

Zone II : intermédiaire (Dadoune *et al.*, 1990),

Zone III : la zone centrolobulaire, la moins oxygénée (Meeks *et al.*, 1991), où les hépatocytes exposés aux agressions (alcool, toxiques, etc) [Figure 06] (Dadoune *et al.*, 1990).

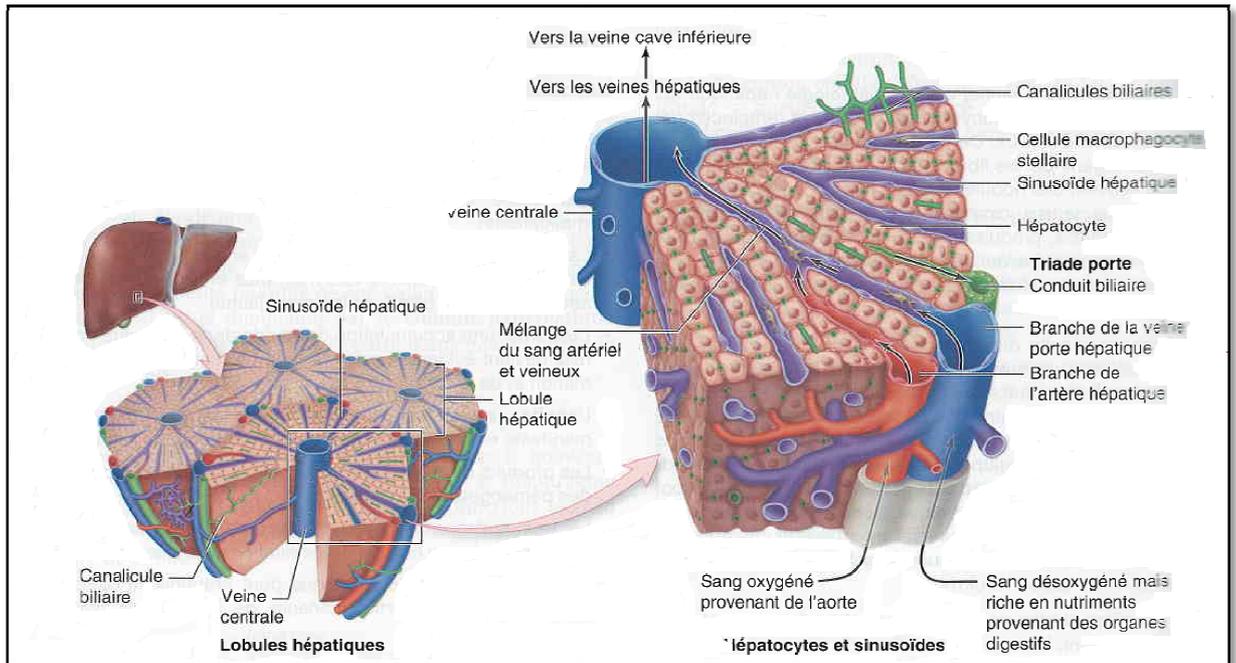


Figure 05 : Histologie d'un lobule (Mckinley *et al.*, 2014).

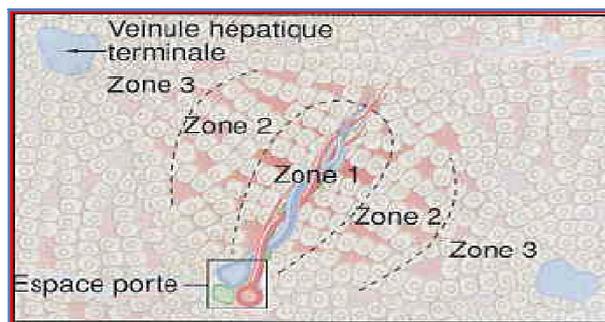


Figure 06: L'acinus hépatique (Wheater *et al.*, 2008).²

2.2. Les cellules composant le foie

Tableau 01 : L'abondance des différents types cellulaires hépatiques (Gebhardt, 1992).

Type cellulaire	Nombre (%)	Volume (%)
Hépatocytes	60-65	78
Cellules endothéliales	15-20	2,8
Cellules de Kuppfer	8-12	2,1
Cellules de Ito	3-8	1,4
«Pit cells»	<2	-

2.2.1. Les cellules parenchymateuses

Les cellules parenchymateuses, ou hépatocytes, sont les plus nombreuses du foie [Tableau 01]. De taille et de forme hétérogène (David, 2000), elles possèdent un noyau, ronds ou ovales occupent une position centrale. Egalement, leurs cytoplasme contient de nombreux grains de glycogène (danguy *et al.*, 1979), très riche en mitochondries et organites intracellulaires. Cette abondance est nécessaire à ses activités de synthèse et de sécrétion (Savary, 2014).

2.2.2. Les cellules non parenchymateuses

2.2.2.1. Les cellules endothéliales

Les cellules endothéliales, ou sinusoidales, sont les cellules qui bordent la paroi des capillaires sinusoidales. Elles ne reposent pas sur la membrane basale (Savary, 2014), séparées les unes des autres par des pores intercellulaires (Grignon, 1996). Ces cellules jouent un rôle dans le métabolisme des lipoprotéines et impliquées dans l'endocytose de molécules et de particules (Meeks *et al.*, 1991 ; Thomson & Shaffer, 2005).

2.2.2.2. Les cellules de kupffer

Localisées dans la lumière des sinusoides, les cellules des kupffer sont des macrophages qui, principalement, phagocytent les particules étrangères et éliminent les endotoxines, et d'autres substances nocives (Savary, 2014).

2.2.2.3. Les cellules étoilées (Ito)

Localisées dans l'espace de disse qui sépare les sinusoides et les hépatocytes, ces cellules stockent la vitamine A (Malik *et al.*, 2002). Elles jouent un rôle dans le métabolisme et la synthèse de molécules de la matrice extracellulaire (Meeks *et al.*, 1991; Thomson & Shaffer, 2005).

2.2.2.4. Les cellules Natural killer (pitcells)

Ce sont des lymphocytes intrahépatiques, situées dans la lumière des capillaires sinusoidaux. Ils interviennent au cours de mécanismes de défense immunitaire (Gandillet, 2004).

3. Physiologie fonctionnelle

Le foie joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions vitales, on peut citer (Savary, 2014).

3.1. Fonction métabolique

Le foie joue un rôle d'une vaste usine chimique, synthétisant de grosses molécules complexes à partir de substances de faible poids moléculaire que lui amène le sang, en particulier des substance absorbées par l'intestin et véhiculées par le système porte (Heath *et al.*, 2006).

3.1.1. Métabolisme glucidique

Les hépatocytes jouent un rôle important dans le métabolisme des glucides en assurant le maintien d'une glycémie normale (Thomson & Shaffer, 2000), à une hyperglycémie, ils répondent par la captation de glucose et la glycogénogenèse stimulée par l'insuline. Une hypoglycémie entraîne la libération de glucose par glycogénolyse, stimulée par l'adrénaline et Le glucagon, et par néoglucogenèse à partir de l'acide lactique et du glycérol provenant de la dégradation des triglycérides (Dadoune *et al.*, 1990).

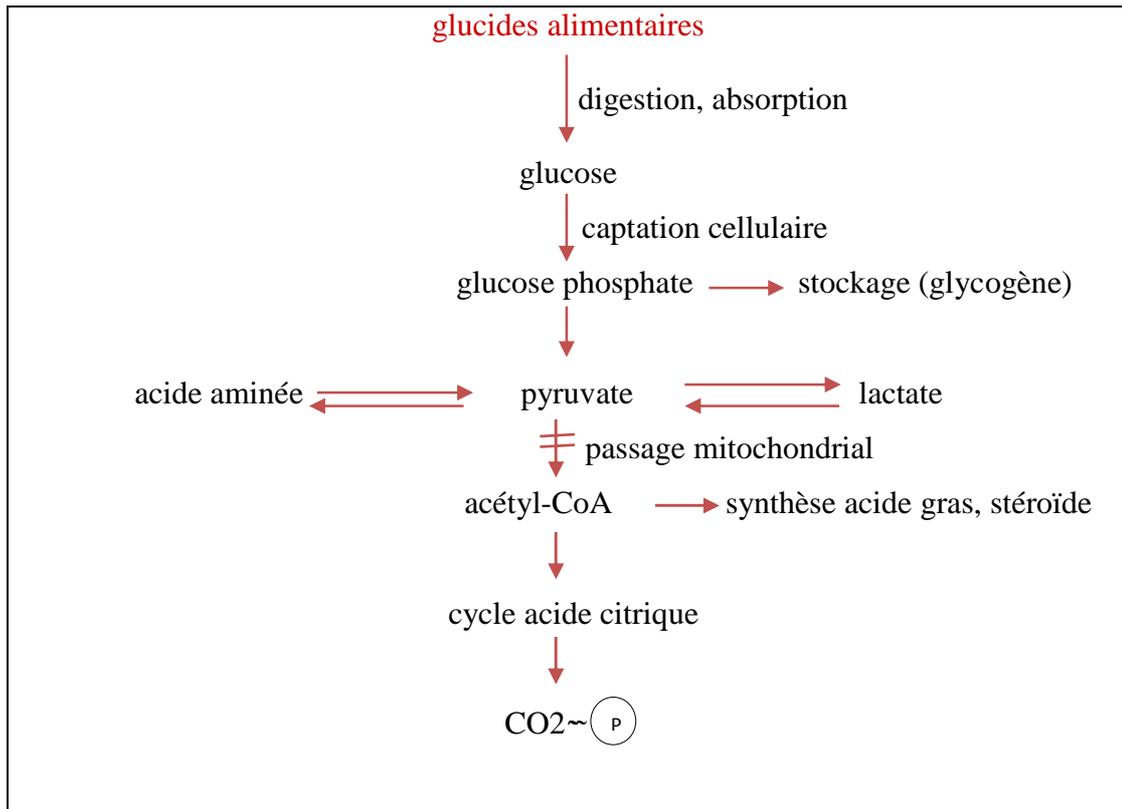


Figure 07 : Schéma générale du métabolisme des glucides (Sablonnière, 2010).

3.1.2. Métabolisme protéique

Le foie joue un rôle essentiel dans le métabolisme protéique, il assure la désamination des acides aminés, il produit l'urée à partir de l'ammoniaque circulante (Heath *et al.*, 2006). Le foie synthétise des protéines nécessaires dans le sang dont les plus importantes sont l'albumine et de nombreuses autres protéines sanguines (globines), les facteurs de la coagulation (Schäffler & Menche, 2000), tels que le fibrinogène et la prothrombine (Heath *et al.*, 2006).

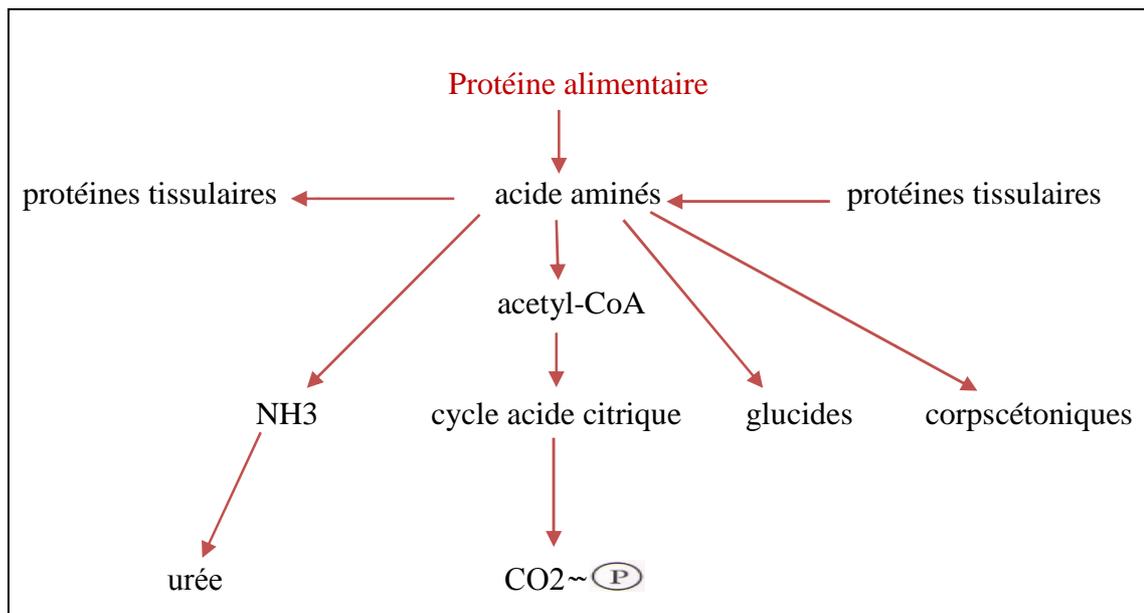


Figure 08 : Schéma général du métabolisme des protéines (Sablonnière, 2010).

3.1.3. Métabolisme lipidique

Les lipides peuvent être également stockés dans le foie sous forme de triglycérides ou bien décomposés en fonction des besoins, ce qui produit des acides gras libres (Schäffler & menche, 2000).

Le foie est capable comme les autres organes de synthétiser du cholestérol et de le transporter jusqu' à d'autres tissus sous formes de lipoprotéines.

Le cholestérol excédentaire est transformé en acides biliaires et excrété avec la bile (Koolman & Roum, 2004;Heitmann & Bergmen, 1980).

le foie synthétise la graisse à partir d'autres précurseurs, il oxyde également les acides gras pour produire de l'énergie (Heath *et al.*, 2006).

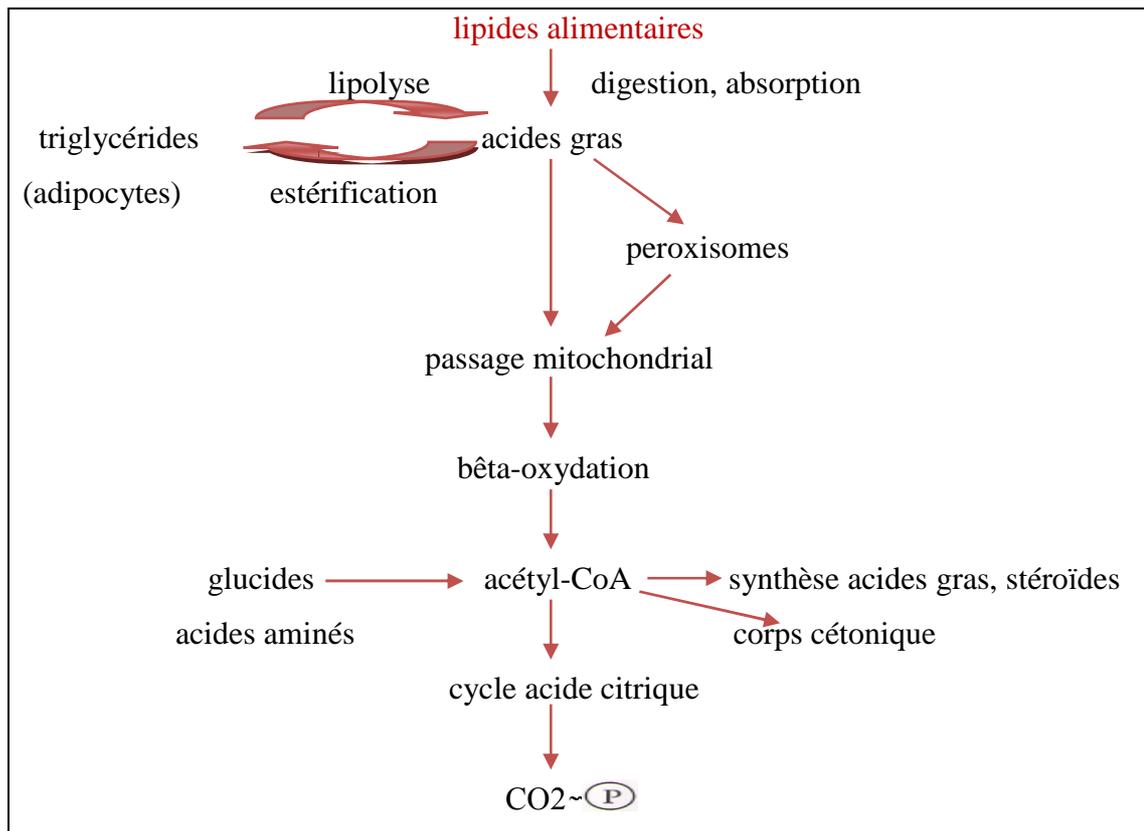


Figure 09 : Schéma général du métabolisme des lipides (Sabolonnière, 2010).

3.2. Fonction de détoxication

La détoxication signifie que toutes les molécules étrangères à l'organisme peuvent être absorbées (les médicaments en font partie), vont être passées au crible et transformées, soit impitoyablement détruites. Mais le foie ne pouvant tout détruire en un seul passage du sang, il faut plusieurs passages. Lors du premier passage, il va en détruire une partie (1% par exemple). Puis lors du 2^e il va détruire 1% des 99% restants. Ce système de destruction progressif explique l'impact plus ou moins important en pharmacocinétique.

Le foie convertit certains composés lipophiles en agents plus hydrophiles pour en faciliter l'excrétion dans l'urine ou la bile (Bella, 1981).

Le réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes renferme beaucoup d'enzymes qui dégradent ou conjuguent les métabolites ou les toxines (par exemple alcool, barbituriques, etc). (Heath *et al.*, 2006).

3.3. Fonction de stockage

Le foie met en réserve, pour l'organisme, non seulement des substances énergétiques et des monomères, mais également des éléments minéraux, des oligoéléments et des vitamines;

parmi lesquels le fer (Koolman & Roum, 2004) sous forme de ferritine (Heath *et al.*, 2006), le rétinol et les vitamines A, D, et K, l'acide folique et la vitamine B12 (Koolman & Roum, 2004).

3.4. La formation de la bile et son excrétion

La bile est la sécrétion exocrine du foie. Son rôle principal est de favoriser l'absorption des graisses grâce aux sels biliaire (Andre *et al.*, 2008). La bile produite dans les hépatocytes est sécrétée dans d'étroits espaces intercellulaires, les canalicules biliaires, situés entre les faces opposées des hépatocytes adjacents. (Kierszenbaum, 2006). Le foie élabore la bile, sécrétion alcaline contenant de l'eau, des ions, des phospholipides, des pigments (surtout la bilirubine glycuco-conjuguée) et des acides glycocholique et taurocholique (Heath, 2008).

3.5. Fonction immunitaire

Avec la moelle osseuse et la rate, le foie possède des cellules spéciales appartenant aux tissus réticulo-endothélial, capables de défendre l'organisme contre l'invasion microbienne (Baulard, 1981).

Grâce à l'activité macrophagique des cellules de kupffer, le foie possède un rôle de filtre qui s'exerce sur les particules, mais aussi les bactéries acheminées par le sang portal. Les hépatocytes semblent eux-mêmes capables d'ingérer et de transformer certaines substances étrangères dans une proportion moindre que les cellules de kupffer mais avec une efficacité accrue par rapport au nombre des cellules (Dadoune *et al.*, 1990).

3.6. Rôles du foie dans la coagulation

Le foie réalise la synthèse de tous les facteurs de coagulation excepté le facteur VIII et le calcium. Il est donc le lieu de la synthèse de la prothrombine, du fibrinogène, du plasminogène, de l'antithrombine III et les facteurs V, VII, IX, X, XI, XII.

Le foie est également responsable de l'élimination des facteurs de coagulation activés et des enzymes fibrinolytiques de la circulation sanguine.

Cet organe protège donc l'organisme contre les hémorragies, contre la fibrinolyse excessive et contre la consommation de facteurs de coagulation (Monfort, 2016).

3.7. Fonction hématopoïétique

Le foie est un organe hématopoïétique chez le fœtus. Cette fonction d'hématopoïèse extra-médullaire peut réapparaître chez l'adulte dans certains cas pathologique tels que l'anémie sévère ou la défaillance de la moelle osseuse (Monfort, 2016).

A graphic of a torn piece of paper, rendered in shades of gray, with the text "Chapitre II" centered within the hole. The paper has irregular, jagged edges and a slight 3D effect with shadows.

Chapitre II

II. Hépatotoxicité induite par le paracétamol

1. Définition d'hépatotoxicité

Est définie comme le pouvoir qu'a une substance (comme les médicaments) de provoquer des dommages au niveau du foie. La toxicité du foie se manifeste sous forme d'inflammation (on parlera d'hépatite) ou encore de nécrose (mort des cellules hépatique), dans les cas les plus sévères. La stéatose hépatique survient lorsqu'il y a accumulation de gras dans le foie (Therrien, 2009).

2. L'hépatite

L'hépatite est une inflammation aigue ou chronique du foie le plus souvent asymptomatiques (Liozon, 2010). Elle est causant par des infections virales, mais également par des substances toxiques tel que l'alcool et certains médicaments, des maladies auto-immunes et des infections parasitaires ou bactériennes. La sévérité de l'hépatite dépend de l'étendue de la destruction des cellules hépatiques (hépatocytes). Elle se traduit par une perte de l'appétit, une couleur foncée des urines, une asthénie par fois accompagnée de fièvre. Le foie peut augmenter de volume et un ictère peut survenir. L'ictère résulte des dépôts de pigments biliaires dans la peau et les tissus conjonctifs (Gimenez *et al.*, 2000).

2.1. Types d'hépatite

2.1.1. L'hépatite selon l'aspect lésionnel

2.1.1.1. Stéatose

La stéatose ou dégénérescence graisseuse et l'accumulation anormale de triglycérides dans les cellules parenchymateuses (Émile, 2010). Elle est fréquemment observé dans les hépatocytes sous forme de vacuoles [figure 10] (Schneck, 2014 ; Brunt, 2001), fortement impliqués dans le métabolisme lipidique : stéatose hépatocytaire (Emile, 2010). Dans ce cas plus de 5 % des hépatocytes doivent être atteints. Il s'agit surtout d'une stéatose macro-vacuolaire qui est classée en trois grades en fonction du pourcentage d'hépatocytes atteints : **0**: < 5%; **1**: 5 à 33%; **2**: 34 à 66%; **3**:> 66%. Elle se développe initialement dans les zones peri-centrolobulaires [Figure 10] (Schneck, 2014 ; Brunt, 2001).

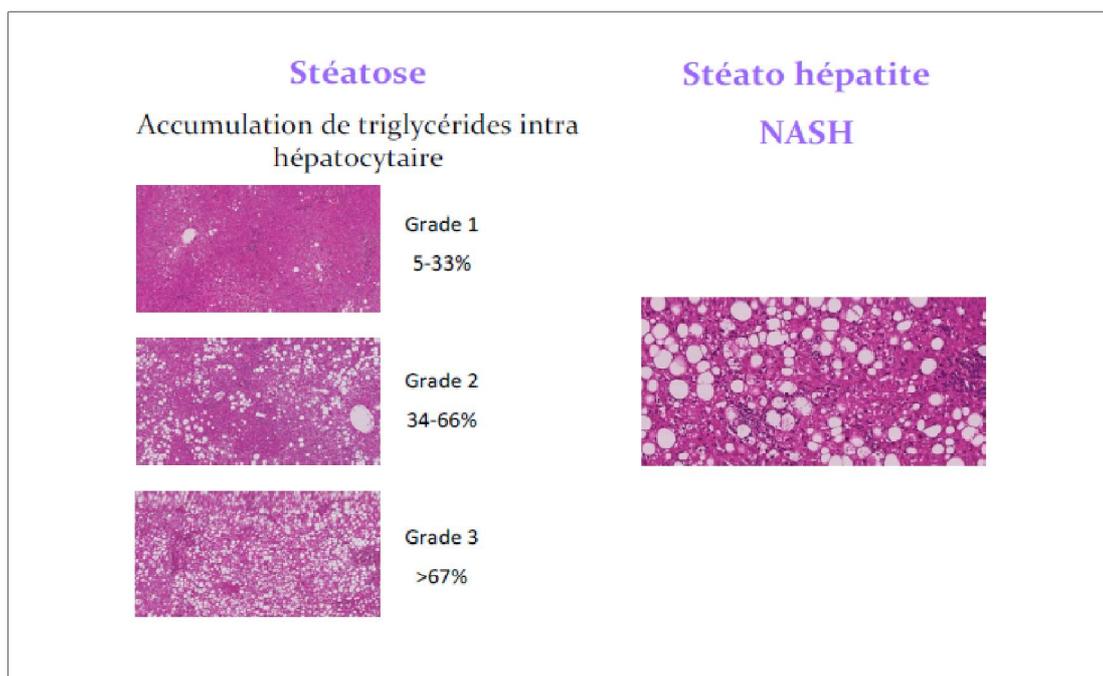


Figure 10 : Aspects histopathologiques des NAFLD et NASH (Schneck, 2014 ; Brunt, 2001).

Dans la stéatose importantes, le volume du foie est augmenté, sa consistance est molle, sa couleur est jaune, laissant à la coupe une marque de dépôts graisseux [figure 11] (Emile, 2010).



Figure 11 : Aspect macroscopique de la stéatose hépatique : le foie est jaune, mou, de taille augmentée (Emile, 2010).

Dans un foie sain, le stocke de triglycéride qui résulte du métabolisme lipidique est tel qu'il n'est pas visible en microscopie optique dans le cytoplasme des hépatocytes. En revanche dans un foie stéatosique, l'examen microscopique montre des vacuoles optiquement vides dans le cytoplasme des hépatocytes, déformant la structure même du parenchyme hépatique. Schématiquement, on distingue deux type de stéatose, en fonction de la morphologie et de la

taille des gouttelettes lipidiques : la stéatose microvasculaire et la stéatose macrovasculaire (Brunt, 2001).

- La stéatose macrovasculaire est la plus fréquente, où les gouttelettes de stéatose refoulent le noyau en périphérie de la cellule et peuvent à l'extrême provoquer la formation de Kyste graisseux.
- La stéatose microvasculaire est rare, où le noyau reste centrale et/ou les vacuoles sont très petites et elles peuvent être difficiles à voir. Certaines étiologies en sont plus volontiers à l'origine : stéatose aigue gravidique, stéatose toxique médicamenteuse (Emile, 2010).

Les causes sont multiples : toxiques (alcool médicament), nutritionnelles, diabète, obésité, hypoxie (Emile, 2010).

2.1.1.2. Cholestase

La cholestase est définie par un défaut de transport des acides biliaires du foie vers l'intestin résultant en une accumulation des acides biliaires et d'autres constituants de la bile dans le foie ou dans les voies hépatobiliaires. Cette accumulation peut être en rapport avec une altération fonctionnelle de la synthèse de la bile au niveau des hépatocytes et/ou de son excrétion dans les conduits biliaires ou avec une pathologie des voies biliaires intra et/ou extra hépatiques (Arrese & Trauner, 2003).

La cholestase peut être intrahépatique lorsqu'il s'agit d'une diminution de l'excrétion canaliculaire et donc d'une accumulation des constituants de la bile dans le cytoplasme des hépatocytes ou extrahépatique quand il s'agit d'une obstruction qui empêche la progression de la bile au niveau des conduits biliaires. Elle est associée à une augmentation des taux sériques de la bilirubine conjuguée et de la phosphatase alcaline et peut se manifester par une jaunisse, un prurit et une stéatorrhée [figure 12] (Zimmerman, 1979).

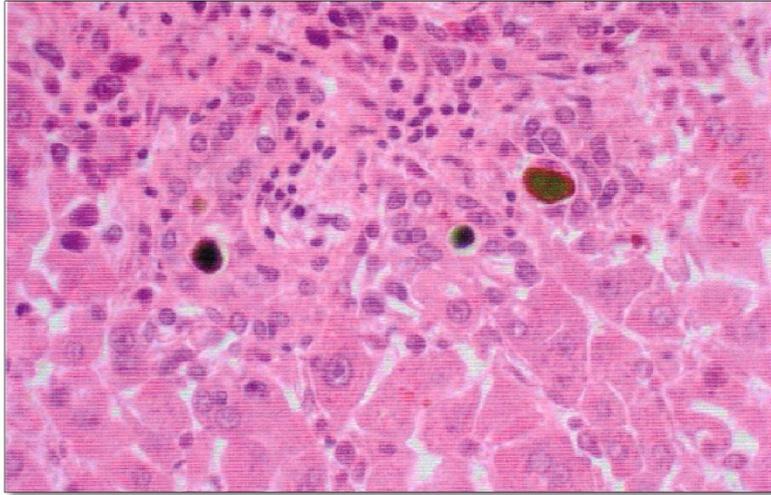


Figure 12 : Cholestase intrapatoctytaire et intracanaliculaire (Emile, 2010).

2.1.1.3. Cirrhose

Lorsqu'il existe une destruction répétée des hépatocytes, on assiste dans le foie à un phénomène de division cellulaire pour remplacer les cellules détruites (régénération) et à un dépôt de tissu collagène (cicatrisation). L'association d'une fibrose hépatique et d'une transformation de l'architecture hépatique normale en une structure nodulaire anormale « nodule de régénération » (Guilford, 1996) est appelée cirrhose.

Dans la cirrhose, les hépatocytes séparés d'un courant sanguin sinusoïdale normal, ont une fonction réduite, par exemple synthétisent moins d'albumine et sécrètent moins de bile. La cicatrisation et l'interruption du système sinusoïdale de bas débit ont de graves conséquences.

Le sang provenant de la veine porte n'est plus drainé hors du foie et une hypertension portale se développe (Heath *et al.*, 2006).

Il existe deux grandes causes de cirrhose : L'alcool et les virus. L'alcool est le plus souvent responsable d'une forme micronodulaire donnant des petits nodules de régénération, alors qu'une cirrhose d'origine virale donne le plus souvent des formes macronodulaires (Siberngal & Lang, 2000).



Figure 13 : Cirrhose hépatique hypertrophique (vue macroscopique de la surface) (Emile, 2010).

2.1.1.4. Fibrose

La fibrose hépatique est la principale conséquence lésionnelle de toute agression chronique du foie. Le stade de fibrose est important à préciser dès le diagnostic d'une hépatopathie chronique et même au cours de l'évolution du fait de son impact sur l'incidence des complications et sur le suivi médical (Jérôme *et al.*, 2007). Elle est caractérisée par une accumulation de matrice extracellulaire suite à une réaction inflammatoire, et si les mécanismes de dégradation de cette matrice deviennent insuffisants, cela peut aboutir progressivement à une fibrose (Schuppan *et al.*, 2001). La fibrose peut évoluer vers une cirrhose, une insuffisance hépatique et une hypertension portale (Gines *et al.*, 2004).

Les principales causes de la fibrose hépatique sont : les hépatites virales chroniques B et C, l'intoxication alcoolique, les stéatopathies non alcooliques et l'hémochromatose génétique. La cirrhose est le stade majeur du développement de la fibrose hépatique induite par la plupart des maladies chroniques du foie (Sawadogo *et al.*, 2007).

2.1.1.5. Nécrose

C'est une altération profonde de l'ensemble de la cellule, noyau, organites intracellulaires et cytoplasme fondamental (Cabanne & Bonenfant, 1980). Elle est observable lorsque la cellule morte reste dans un environnement vivant, et doit donc être distinguée de l'autolyse [figure14] (Emile, 2010). C'est un phénomène irréversible et létal (de *nicros* = mort, cadavre), globalement, deux types essentiels de nécrose cellulaire peuvent être distingués par microscopie photonique : une nécrose de liquéfaction avec gonflement habituel de la cellule, limite imprécise, aspect trouble du cytoplasme ; une nécrose de coagulation avec condensation homogène acidophile du cytoplasme (Cabanne & Bonenfant, 1980).

Les causes de nécrose hépatique sont nombreuses et variées : virus (calicivirus,...), intoxications bactériennes (*Bacillus pisiniformis*,...), intoxications endogènes par des bactéries

intrinsèques, toxines émises par d'autres organes malades, aflatoxines végétales, nombreuses substances organiques, métaux lourds (plomb, sélénium), insecticides, hypoxie due à un choc, une anémie ou une thromboembolie lors d'insuffisance cardiaque congestive, et bien sûr, une grande quantité de médicaments (acide salicylique, acétaminophène « paracétamol »,...) (Center, 1993 ; Petit, 1992 ; Van Shuigs, 1994 ; Wolf, 1989).

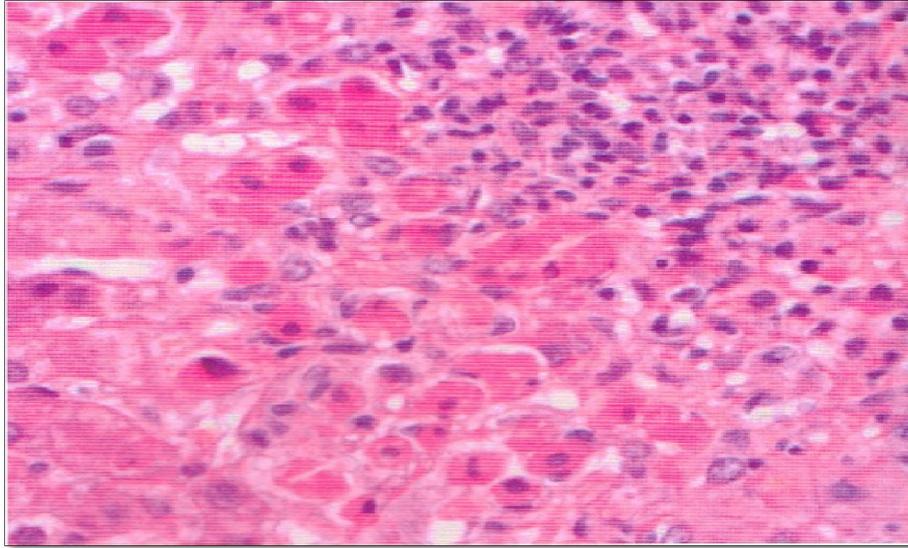


Figure 14 : Nécrose hépatocytaire, au cours d'une hépatite toxique (Emile, 2010).

2.1.2. L'hépatite selon la cause

2.1.2.1. L'hépatite alcoolique

Elle correspond à l'association de nécrose hépatocytaire, d'inflammation à polynucléaire et de fibrose initialement périsinusoïdale. Elle peut se présenter sous deux formes. La forme sévère associe des douleurs de l'hypochondre droit, une fièvre autour de 38 °C, un ictère, une asthénie, une hépatomégalie ferme et parfois douloureuse. La biologie montre une élévation des transaminases et des GGT (gamma glutanyl transférase). Dans la forme sévère, la mortalité à un mois, sans traitement, est d'environ 50 %. Les symptômes sont réduits voire absents et le diagnostic est évoqué sur la présence, chez un buveur excessif chronique, d'une hépatomégalie lisse régulière, ferme, associés à des anomalies modérées du bilan hépatique (Ganzague de Larocque, 2003).

2.1.2.2. Trouble métabolique

- Accumulation pathologique de cuivre ou maladie de Wilson : Elle est due à une mutation autosomique récessive d'un gène (situé sur le chromosome 13) codant pour

l'ATPase7B. la mutation entraîne une diminution de l'incorporation du cuivre à la céruloplasmine et donc une diminution de son excrétion biliaire (Hoffmann, 2009).

- Déficit en alpha1-antitrypsine (AAT) sérique : D'origine génétique, l'atteinte hépatique touche les jeunes enfants. Un déficit sérique en AAT est présent si l'AAT produite par les hépatocytes est anormale et qu'elle s'accumule dans les hépatocytes (Watson, 2004 ; Cerquetella *et al.*, 2012).
- Hémochromatose : c'est une maladie génétique autosomique récessive se caractérisant par une hémossidérose (accumulation de fer) excessive au niveau du foie et des glandes endocrines (Watson, 2004 ; Cerquetella *et al.*, 2012).
- Stéatose hépatique non alcoolique: Il s'agit d'une infiltration de graisse avec une inflammation ressemblant à celle présente lors d'hépatite alcoolique mais survenant chez des personnes ne consommant pas d'alcool. Cette lésion est souvent liée à d'autres maladies telles que l'obésité, le diabète de type II (insulino-résistant) ou la dyslipidémie (Watson, 2004 ; Cerquetella *et al.*, 2012).

2.1.3. Auto-immune

L'hépatite auto-immune est une maladie de cause inconnue affectant les enfants et les adultes de tout âge, avec une nette prédominance féminine. Le mode de présentation est très polymorphe, allant de la découverte fortuite à l'insuffisance hépatique aiguë. Le diagnostic repose sur la présence d'une hypergammaglobulinémie, d'auto-anticorps particuliers et de lésions histologiques inflammatoires et nécrotiques (Corpechot & Chazouillères, 2010).

Elle est définie lorsque deux des trois critères suivants sont présents :

- Taux d'alanine aminotransférase (ALT) supérieur ou égal à cinq fois la valeur normal (Sagna, 2003).
- Taux pondéral des immunoglobulines G supérieur ou égal à 2 fois la valeur normal.
- Une nécrose inflammatoire des hépatocytes (Burt *et al.*, 2012 ; Medina *et al.*, 2003 ; Corpechot & Chazouillères, 2010).

Deux types d'hépatite auto-immune sont actuellement reconnus, et ils sont caractérisés par la présence d'auto-anticorps avec une réactivité particulière dans le sérum des patients (Alvarez, 2005).

- type I : présence d'auto anticorps anti-nucléaires et anti-muscle lisse (Andersson & Sevelius, 1992), spécifiquement dirigés contre les filaments d'actine, associés ou non à la présence d'auto-anticorps anti-noyaux (ANA) (Alvarez, 2005).

- type II (plus rare) : présence d'auto anticorps anti-microsome de type 1 et anti-cytosol (Andersson & Sevelius, 1992), qui reconnaissent une protéine du réticulo-endoplasmique, le cytochrome P450-2D6 (CYP2D6) et sont associés ou non à la présence d'auto-anticorps anti-cytosol hépatique, dirigés contre l'enzyme formiminotransférase cyclodéaminase (FTCD) (Alvarez, 2005).

2.1.4. L'hépatite médicamenteuse

Lors du passage du médicament par le foie, le produit peut avoir son activité augmentée ou bien l'utilisation abusive de médicament peut induire une dégradation (Liozon, 2010). Un des médicaments le plus incriminé est le paracétamol. L'effet est prévisible car il est dose-dépendant. Il peut être ingéré dans le but de mettre fin à ses jours (intoxication volontaire), mais on peut également rencontrer des cas de surdosage accidentel. En effet, le patient peut prendre conjointement différentes spécialités pharmaceutiques contenant du paracétamol sans en avoir la connaissance. Des doses thérapeutiques de paracétamol peuvent également se révéler dangereuses dans certains cas: éthyliste, dénutrition, insuffisance rénale, troubles cardio-pulmonaires ou encore dans le cas d'une consommation chronique s'étalant sur plusieurs semaines. A l'heure actuelle, il existe un mésusage important de cette substance lors de douleurs rebelles, et particulièrement lors de douleurs odontalgiques (Clement *et al.*, 2010).

Enfin, d'autres médicaments comme les antidépresseurs et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent aussi déclencher une insuffisance hépatique aiguë par un mécanisme immuno-allergique (Clement *et al.*, 2010).

3. Généralités sur le paracétamol

3.1. Historique

Le paracétamol est aujourd'hui une molécule plus que centenaire. Son utilisation a connu un succès croissant au fil des années. La découverte de cette molécule populaire est pourtant née d'un heureux hasard (Amar & Schiff, 2007).

Morse, synthétise en 1878, une molécule qu'il nommait l'acétaminophène dont la première utilisation clinique c'est en 1887 par von Mering (Bertolini *et al.*, 2006)

Huit ans plus tard, un professeur de Strasbourg, Adolf Kussmarl et ses deux étudiants, décident d'analyser les effets du naphthalène sur les parasitoses intestinales. La grande surprise, le produit étudié ne révèle aucun effet antiparasitaire, en revanche démontrant un effet antipyrétique très efficace. Par erreur le pharmacien avait délivré de l'acétanilide (l'acétanilide est un dérivé de l'aniline) au lieu du naphthalène demandé, qu'il démontrant un effet antipyrétique très efficace

(Amar & Schiff, 2007). L'acétanilide fut rapidement mise sur le marché. Cependant, l'utilisation clinique de l'acétanilide fut marquée de nombreux effets indésirables (Bilier, 2011).

En 1889, Karl Morner découvre la phénacétine et le paracétamol (Queneau, 2006). Et en 1893, Von Mering compare les effets et les toxicités de ces deux molécules. Il en ressort que le paracétamol présente une toxicité supérieure à la phénacétine. La toxicité rénale de la phénacétine sera démontrée quelques années plus tard (Mallet *et al.*, 1994).

En 1946, les études sur le paracétamol reprennent avec Brodie et Axelrod (Mallet *et al.*, 1994). Ils démontreront en 1948 que l'acétanilide était dégradé en N-acétyl-p-aminophénol et que ce métabolite était actif contre la douleur. Ils montreront également que l'acétanilide est responsable de la formation de méthémoglobine et non le paracétamol. En 1953 le laboratoire Sterling-Winthrop co commercialise le premier médicament à base de paracétamol sous le nom de Panadol® (Queneau, 2006).

Dés 1964, Ederd écrit pour la première fois les risques hépatiques liés à l'administration de paracétamol chez le chat et en 1966 des cas d'hépatotoxicité sévère sont rapportés chez l'Homme suite à l'ingestion de paracétamol (Schmitt, 1980). Cependant, le nombre de cas d'intoxication au niveau mondial ne cesse de croître, devenant aujourd'hui un enjeu de santé publique (Craig & Stitzel, 1994).

3.2. Les caractéristiques du paracétamol

Nom chimique	N-acétyl-para-aminophénol (NAPAP) (Driad, 2009 ; Craig & Stitzel, 1994).
Formule brute	La formule brute du paracétamol est C ₈ H ₉ NO ₂ (Prescott, 2000).
Formule développée	Sa formule développée est composée d'un cycle benzénique, d'un groupement hydroxyle et d'un groupement amide [Figure 15] (Prescott, 2000).
Dénomination	Le paracétamol est aussi nommé: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Acétaminophène ➤ Para-acétaminophénol ➤ Hydroxy-4-acétanilide (Prescott, 2000).
La classe chimique	Le paracétamol appartient à la classe des dérivés de l'aniline, de celle-ci dérivent l'acétanilide, le paracétamol et la phénacétine [Figure 15] (Lechat <i>et al.</i> , 1978).
Propriété physico-chimique	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Le paracétamol se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche, inodore, de saveur amère. ➤ La solubilité dans l'eau à 20°C est de 1.2g pour 100ml ce qui limite la quantité dans les préparations en sirops ou dans les comprimés effervescents. ➤ Sa liposolubilité est relativement faible: cela explique que le paracétamol ne soit pas retenu par les graisses de l'organisme. ➤ Le paracétamol est un acide faible (Lechat <i>et al.</i>, 1978).
La classe thérapeutique	Il est répertorié dans la classe des antalgiques, antipyrétiques (Monnot, 2014 ; Lechat, 2006), et anticoagulants (Sidibé, 2003).
La forme galénique	Il existe plus de 600 produits contenant du paracétamol commercialisés sur le marché sous différents conditionnements [Tableau 02] (Prescott, 2000).
La synthèse	Le paracétamol est d'origine synthétique. Il peut être obtenu par l'acylation [Figure 16] du para-amino-phénol, par l'action de anhydride acétique à 100 °C (Clayden <i>et al.</i> , 2003 ; Mesplede & Salluzzo, 2004)

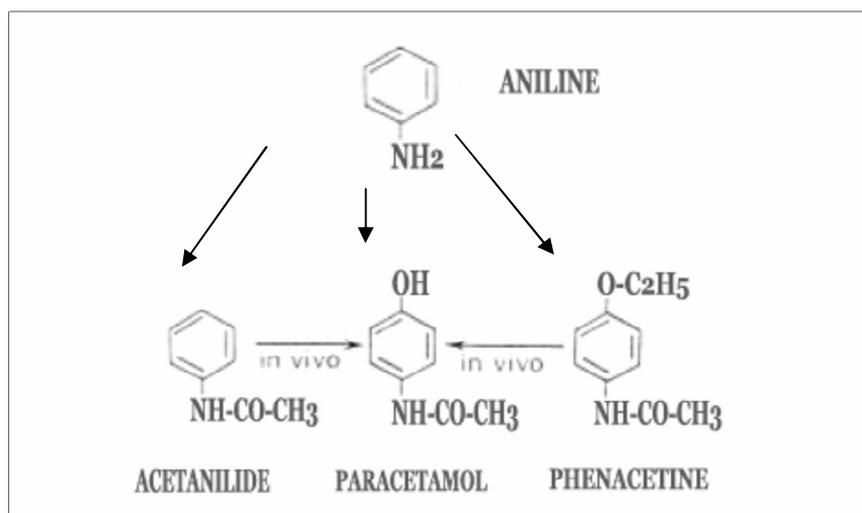


Figure 15 : Dérivés de l’aniline (Clement –guercia, 2003).

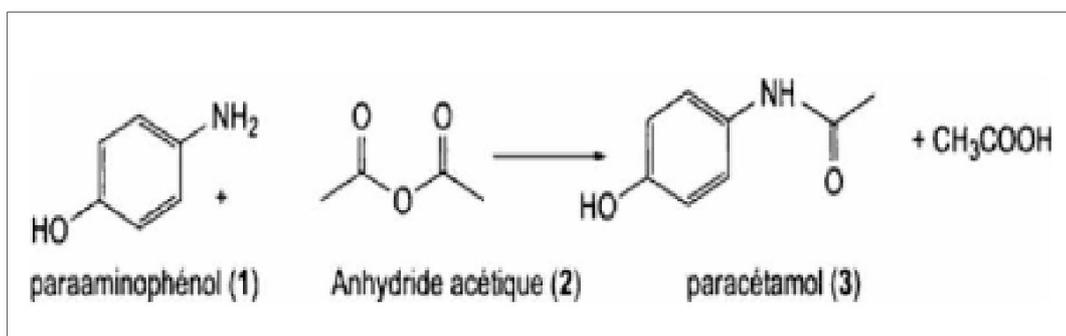


Figure 16 : Schéma de la réaction d'acylation du paraaminophénol en paracétamol(Le marec, 2005).

Tableau 02: Conditionnement du paracétamol (Prescott, 2000).

Comprimés	Doliprane®, Efferlgan®, Tylenol®
Gélules	Dafalgan®
Sirop	Oralgan®
Suspension buvable	Efferalgan®
Suppositoires	Dafalgan®, Doliprane®, Dolko®
Lyophilisats	Paralyoc®
Effervescents	Claradol®, Doliprane®, Panadol®, Efferalgan®

3.3. Aspects pharmacologiques

3.3.1. Données pharmacocinétiques

3.3.1.1. L'absorption

L'absorption du l'acétaminophène par voie orale au niveau de l'intestin grêle proximal est complète et rapide, et l'effet de premier passage hépatique est faible (25 %). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes :

- En 10-15 min après perfusion intraveineuse (la puissance analgésique de la voie intraveineuse n'est pas modifiée en comparaison de la voie orale).
- En 15 min avec des comprimés effervescents.
- En 30 à 60 min après administration orale.
- En 2 à 3 h après administration intrarectale (cette dernière expose à une résorption lente et à une biodisponibilité imprévisible) (Beaulieu, 2013).

3.3.1.2. Distribution

Le paracétamol diffuse rapidement et très largement dans les compartiments liquidiens de l'organisme sauf dans les graisses, selon un modèle ouvert à deux compartiments. son volume de distribution est de 0.9 à 1.01 l/ kg les concentrations plasmatiques varient selon les sujets et les conditions d'administration. Le paracétamol est très faiblement lié aux protéines plasmatiques notamment l'albumine (5 à 20%) mais cette liaison augmente en cas de sur diagonale concentration maximale est atteinte entre 30 et 90 min après l'absorption (Mukundabantu, 2006; El bahri, 2015).

3.3.1.3. Demi-vie

La demi-vie du paracétamol dans le sang est de l'ordre de 2 heures. Elle peut aller jusqu'à 12 heures en cas de surdosage, ce qui augmente le risque de cytolysé hépatique.

Les mesures de concentration plasmatique ont montré qu'un intervalle de 4 heures entre chaque prise de paracétamol, quelle que soit sa forme galénique, permet d'obtenir une paracétamolémie à la phase de plateau en moins de 24 heures (El abbouni, 2012).

3.3.1.4. Métabolisation

La biotransformation du paracétamol est réalisée en deux principales étapes : la réaction de fonctionnalisation oxydative des CYP va le transformer en hydroxyparacétamol, et la réaction de conjugaison va permettre le transfert d'un groupe fonctionnel polaire sulfate ou

glucuronide pour le rendre suffisamment hydrosoluble et susceptible d'être éliminé (Houin, 1990 ; Labaune, 1984 ; Landry, 1990 ; Laura, 2003 ; Lauwerys, 2007).

Les deux principales voies de métabolisations sont :

- **La glucuroconjugaison** : elle est représentée 50 à 55 % du métabolisme du paracétamol. Cette voie n'est active qu'à partir de l'âge de 9-12 ans.
- **La sulfoconjugaison** : elle représente 20 à 40 % du métabolisme du paracétamol et semble être saturée à des doses relativement faibles (0.5 à 3g). C'est la principale voie de métabolisation des nourrissons et des jeunes enfants (Burnat *et al.*, 1994)

Aux doses thérapeutiques habituelles, 90% du paracétamol subit une métabolisation hépatique au niveau du cytosol des hépatocytes (Faber *et al.*, 2013). Cette conjugaison s'effectue sur le groupement OH phénolique et mobilise l'acide glucuronique ou l'acide sulfurique (Lumann & Mohr, 2003), le paracétamol est ainsi transformé en dérivés glucuro- ou sulfoconjugués non toxiques qui seront éliminés dans les urines (Bouchera, 2011). Ces réactions catalysées par des UDP-glucuronosyltransférases (UGTs) et des sulfotransférase (Houin, 1990 ; Labaune, 1984 ; Landry, 1990 ; Laura, 2003 ; Lauwerys, 2007).

Les 10% restant sont métabolisés par les cytochromes P450 (CYP2E1 et CYP3A4) en un intermédiaire électrophile fortement réactif, le N-acétyl-p-benzo-quinone imine (NAPQI) (Bouchera, 2011). Ce dernier étant un composé toxique pour les hépatocytes. Il est électrophile et se fixe par liaison chimique covalente irréversible «SH » aux macromolécules hépatocytaires (Burnat *et al.*, 1994).

La région centrolobulaire du foie est la plus touchée car elle est particulièrement riche en cytochrome P450 (Burnat *et al.*, 1994). Il est rapidement detoxifié (Graham & Scott, 2005) par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercapturique [Figure 17] (Keck, 1992 ; Poletti, 1996). Le glutathion permet d'éviter la liaison aux protéines cellulaires et de contrôler l'élimination de NAPQI sous forme inactive dans les urines (Berger, 1997).

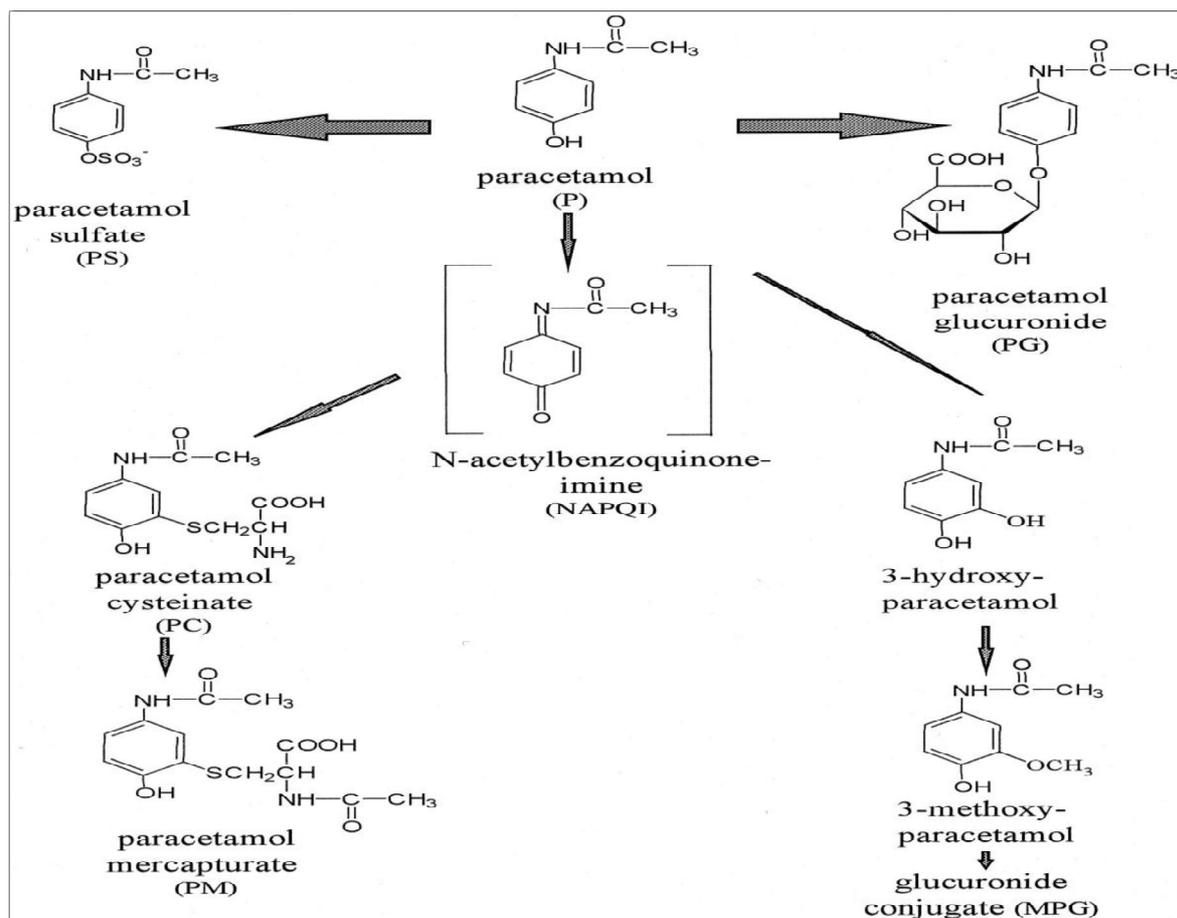


Figure 17 : Métabolisation du paracétamol (Burnat *et al.*, 1994).

En cas du surdosage : Si le paracétamol est pris en excès, les systèmes de sulfoconjugaison et glucuroconjugaison sont saturés. Ainsi, la métabolisation du paracétamol excédentaire se fait par la voie du cytochrome P450, ce qui aboutit inévitablement à la formation de NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinone-imine). Ce composé toxique, produits dans des quantités trop importantes, va bientôt utiliser tous les stocks de glutathion de l'organisme. Le procédé de détoxification une fois dépassée, le NAQPI va s'accumuler dans l'organisme, et sa toxicité hépatique se fera sous la forme d'une cytolysé hépatique, par atteinte mitochondriale principalement. Donc le paracétamol est hépatotoxique en fonction de la dose [figure 18] (Lee, 2003).

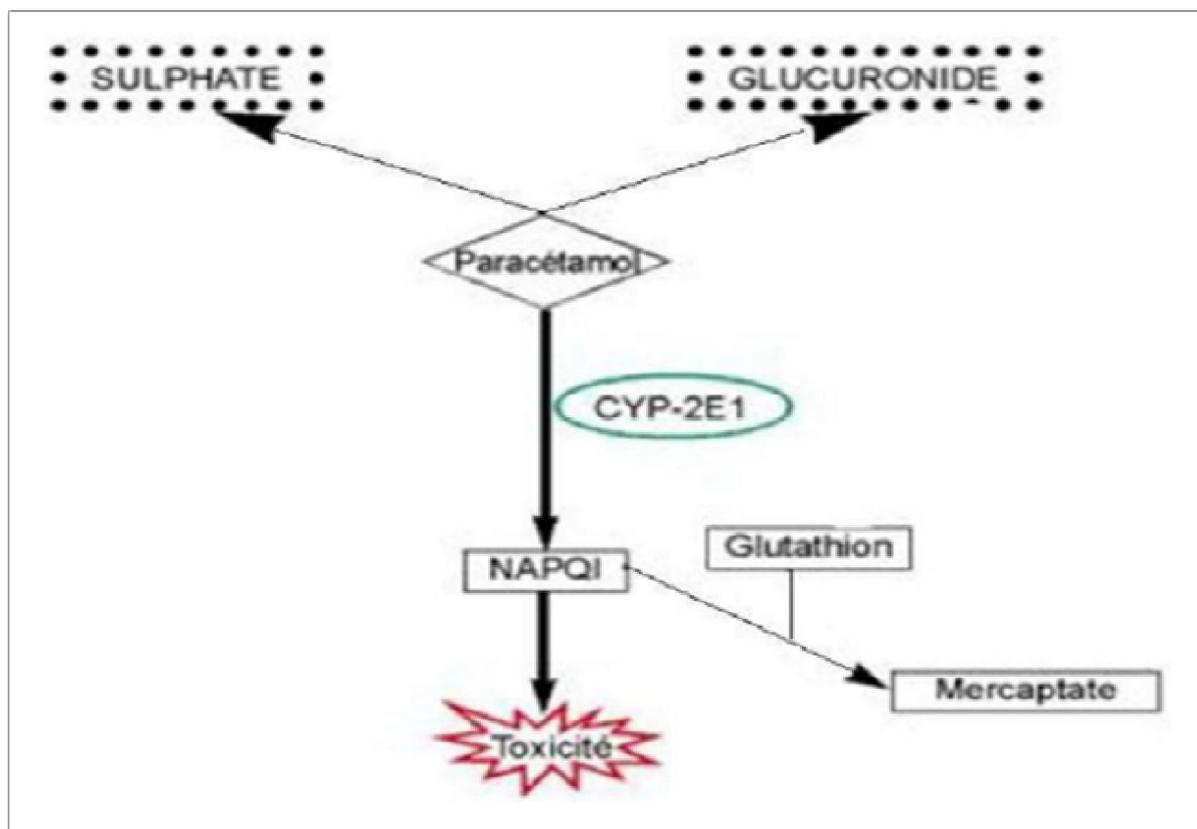


Figure 18 : Métabolisme du paracétamol en cas de surdosage (El hahri, 2015).

3.3.1.5. Elimination

L'élimination des métabolites du paracétamol se fait par voie urinaire, à savoir : moins de 5% du paracétamol sous forme inchangée, 5% sous forme de cystéine et de métabolites de l'acide mercapturique (Driad, 2009), 55% sous forme de métabolites glucuronides, 30% sous forme de métabolite sulfates (Makin *et al.*, 1995).

La demi-vie d'élimination est prolongée suivant la dose toxique pouvant occasionner la survenue d'une insuffisance rénale organique (Roujas & Sorkinem, 1989). Elle est variée de 2 heures à 2 heures 30. Il existe peu de variabilité interindividuelle. La demi-vie ne diminue qu'en cas de clairance inférieure à 10 ml/min. Dans ce cas, il est recommandé d'espacer les prises de 8 heures minimum sans dépasser 3 g par jour. Pour les formes suppositoires, la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination est de 4 à 6 heures (Makin *et al.*, 1995).

En cas d'insuffisance rénale, l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée (Driad, 2009).

3.3.2. Mécanisme d'action du paracétamol

- **Activité antipyrétique**

L'acétaminophène peut réduire la fièvre par action sur le centre thermorégulateur hypothalamique en inhibant l'action des pyrogènes endogènes et la synthèse des prostaglandines.

- **Activité analgésique**

Plus d'un siècle après son introduction en thérapeutique, le mécanisme d'action de l'acétaminophène dans le traitement de la douleur demeure incertain et plusieurs hypothèses ont été avancées.

1. La première a été l'inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau du système nerveux central. L'acétaminophène serait en mesure d'agir sur le site peroxydase (POX) de la prostaglandine H2 synthase alors que les AINS agissent sur le site cyclo-oxygénase (COX) (Beaulieu, 2013).

Les prostaglandines H2 synthases comportent deux sites :

- Un site actif cyclo-oxygénase COX-1 et COX-2 : ce site est la cible d'une majorité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le paracétamol n'aurait qu'une action indirecte sur lui.
 - Un site peroxydase POX : sur lequel agirait principalement le paracétamol par accélération de la dégradation et le captage des radicaux libres (Jouzeau *et al.*, 2004).
2. L'hypothèse la plus retenue aujourd'hui implique une interaction avec le système sérotoninergique au niveau du système nerveux central. Les différentes étapes de l'action analgésique de l'acétaminophène [Figure 19] sont :
 - 2.1. L'acétaminophène est déacétylé en p-aminophénol par le foie.
 - 2.2. Le p-aminophénol dans le cerveau est biotransformé par la Fatty Acide Amide Hydrolase (FAAH) en AM404.
 - 2.3. L'AM404 peut alors renforcer l'activité des récepteurs cannabinoïdes CB1 au niveau central ainsi que des récepteurs TRPV1.
 - 2.4. Cela renforce également l'activité de la voie sérotoninergique descendante inhibitrice, pour inhiber la transmission de l'information douloureuse (Beaulieu, 2013).

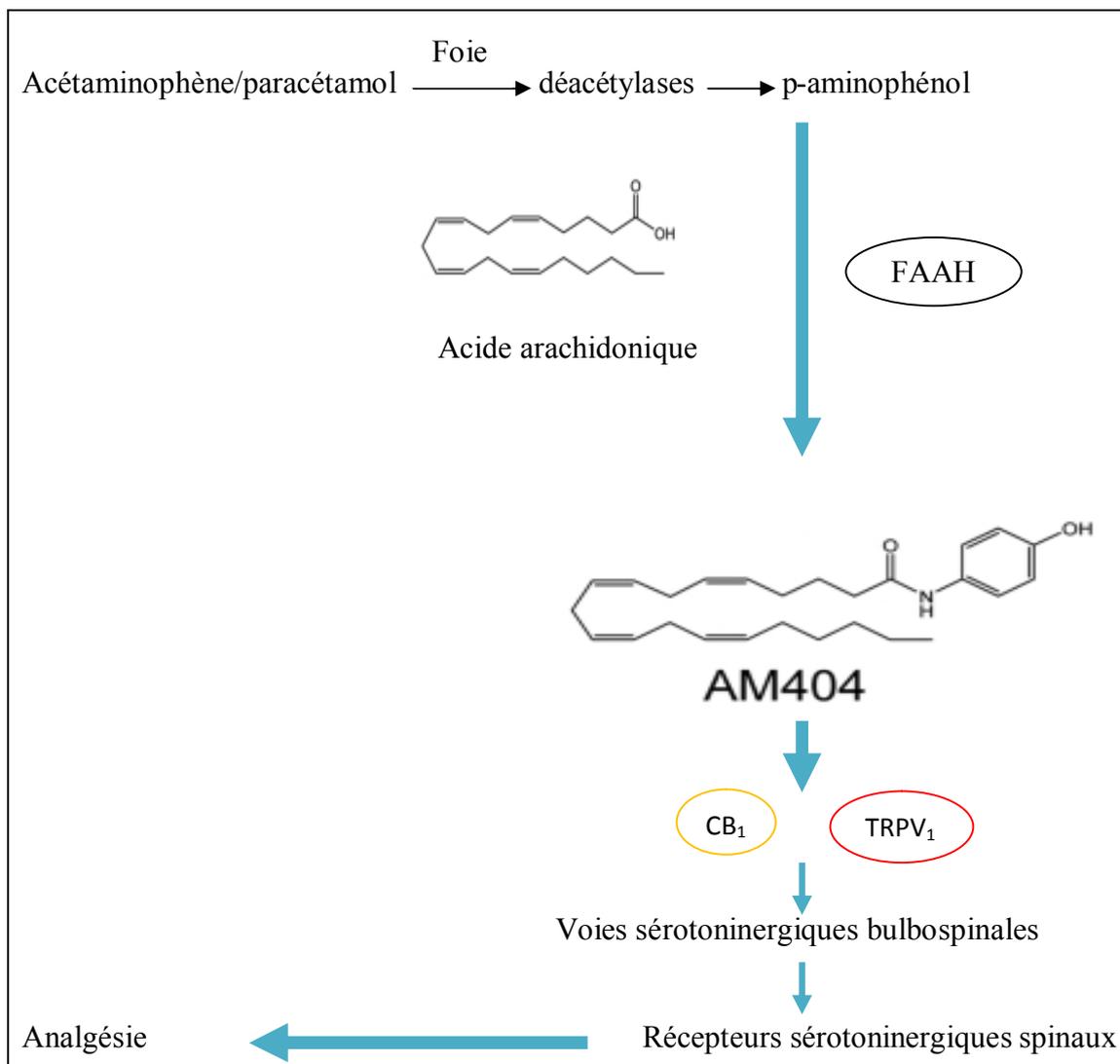


Figure 19 : Mécanisme d'action du paracétamol (Beaulieu, 2013).

3.3.3. Les effets indésirables

Hypersensibilité : ces effets sont rares mais peuvent causer des réactions cutanées, neutropénies et thrombopénies (Monnot, 2014 ; Vital Durand & Le Jeune, 2015).

Il peut y avoir une hépatotoxicité : en cas d'intoxication ou avec des posologies fortes (3 à 6 g/j durant 3 semaines à 1 an, ou 10 g en une seule prise, 150 mg/kg du poids corporel chez l'enfant) (Timour, 1999), des décès sont rapportés avec des doses de 300 mg/kg/jour pendant 1 à 6 jours (Monnot, 2014), Le paracétamol peut entraîner une cytolyse avec nécrose hépatique (Timour, 1999).

L'insuffisance hépatique aigüe est syndrome correspondant à une défaillance de tout ou d'une partie des fonctions hépatique, cliniquement elle est caractérisée par une diminution des facteurs de coagulation (des facteurs du complexe prothrombinique, facteurs II, V, VII, et X)

(Durand & Bernuau, 1991 ; Bertolini *et al.*, 2006).

Hépatotoxicité à dose thérapeutique : L'acétaminophène pourrait être hépatotoxique à doses thérapeutiques dans des états tels que l'alcoolisme chronique, la dénutrition, l'infection par l'hépatite C, la cirrhose ou le sida qui font tous baisser le taux de glutathion (Beaulieu, 2013).

3.4. Mécanisme d'hépatotoxicité du paracétamol

Le mécanisme d'hépatotoxicité du paracétamol a été analysé chez l'homme et chez l'animal. La toxicocinétique d'un médicament diffère de sa pharmacocinétique (Megarbane *et al.*, 2007). Le paracétamol est métabolisé par diverses enzymes en métabolites inactifs (glucuro et sulfato conjugués) et en métabolites réactifs : N-acétyl-para-benzoquinone imine (NAPQI) par une voie métabolique moins importante catalysée par des enzymes du cytochrome P450 (Heard & call, 2008). Ce métabolite intermédiaire fortement électrophile est rapidement inactivé par conjugaison avec le glutathion réduit.

Lors d'un surdosage, les niveaux de glutathion sont faibles car surconsommés et la voie est saturée par de fortes doses de paracétamol. L'intermédiaire réactif, le NAPQI s'accumule et se lie aux protéines cellulaires hépatiques conduisant à des lésions cellulaires provoquant l'apoptose, et aboutissant à une nécrose hépatocytaire centrolobulaire (Megarbane *et al.*, 2007).

D'autres mécanismes, souvent associés, sont à l'origine de la toxicité hépatique (Bismuth, 1998). En effet, la forte présence de NAPQI provoque la dégradation des lipides membranaires à l'origine d'altérations de la membrane des hépatocytes. Ces derniers perturbent également l'homéostasie calcique responsable de l'activation d'enzymes cytolytiques [Figure 20].

Le stress oxydatif met en jeu une réaction de Fenton, à l'occasion d'une intoxication au paracétamol, le NAPQI épuise les réserves en glutathion. Ainsi, un mécanisme majeur de détoxification cellulaire est compromis, le glutathion étant en effet le cofacteur de la détoxification des peroxydes par la glutathion peroxydase. Suite à cette déplétion en glutathion, les taux intracellulaires de peroxydes s'élèvent, provoquant un stress oxydatif via une réaction de Fenton. En ce sens Wendel rapporte en 1979 que l'administration de paracétamol et d'ions ferreux à des souris s'accompagne d'une augmentation de l'éthane exhalé, un indice de mesure de la peroxydation lipidique (Wendel *et al.*, 1979). De même, Albino en 1983 publie que l'incubation d'hépatocytes de souris dans une solution de paracétamol s'accompagne d'une majoration du stress oxydatif, comme en témoignent les réactions de peroxydation lipidique (Albino *et al.*, 1983). De plus, Ito en 1994 confirme le rôle majeur des ions ferreux sur un modèle d'hépatocytes de rats et de souris (Ito *et al.*, 1994).

Concernant le mécanisme lésionnel retardé du paracétamol, cela est peu documenté à ce jour. La synthèse de cytokines et la présence d'espèces réactives de l'oxygène, activent les cellules inflammatoires *in situ* présentes, les cellules de Kupfer (macrophages hépatiques) et macrophages, jouant certainement un rôle essentiel dans le processus d'apoptose. Une hypothèse soulèverait un lien entre la toxicité hépatique retardée du paracétamol et la production d'Interleukine 1 (IL-1) et de Facteur de Nécrose Tumorale α (TNF α) [Figure 20] (Megarbane *et al.*, 2007).

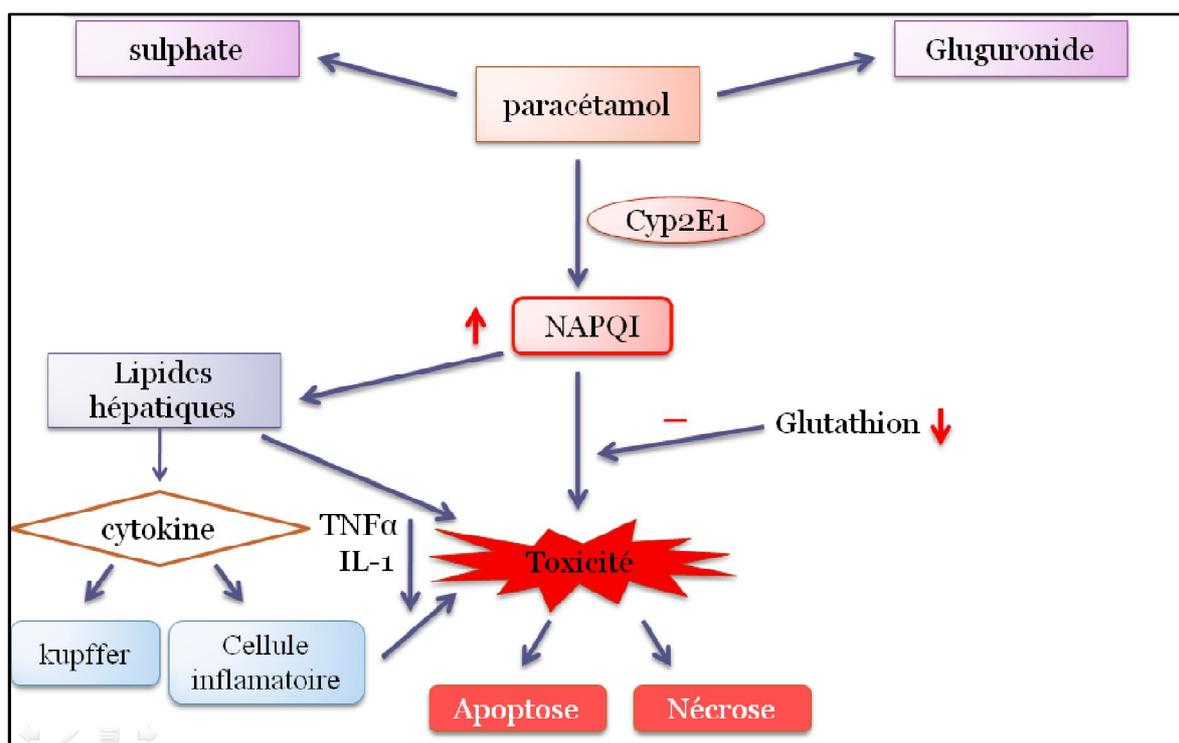


Figure 20 : Mécanisme d'hépatotoxicité du paracétamol.

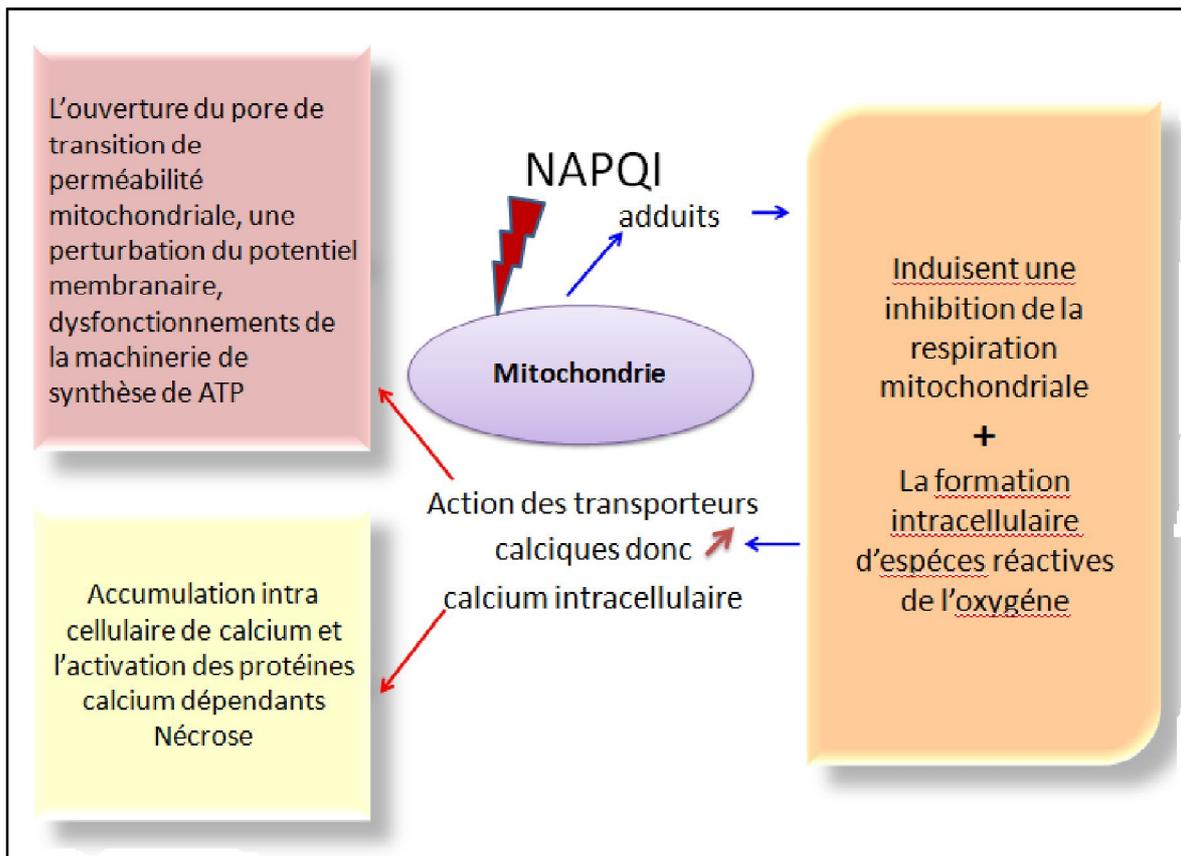


Figure 21 : Mécanisme de nécrose induit par le paracétamol (Rouas, 2010).



Chapitre III

III. Effet hépatoprotecteur des plantes médicinales contre la toxicité du paracétamol

Depuis fort longtemps, les plantes médicinales furent le principal recours de la médecine pour la fabrication de remèdes pharmaceutiques. Avec le développement de la chimie, et plus particulièrement les procédés de synthèse organique, la chimie des plantes a dans un premier temps marqué le pas, mais ces dernières années les produits naturels ont connu un regain d'intérêt (Meftah, 2003).

A l'heure actuelle, les plantes médicinales restent encore le premier réservoir de nouveaux médicaments. Elles sont considérée comme source de matière première essentielle pour le découverte de nouvelles molécules nécessaires à la mise au point de futurs médicaments (Maurice, 1997).

1. La phytothérapie et les plantes médicinales

1.1. La phytothérapie

1.1.1. Définition

A la lumière de l'étymologie, on peut scinder le mot phytothérapie en deux racines grecques : *phuton* qui signifie « plante » et *therapeia* qui signifie « traitement ». C'est donc une technique de soins qui utilise les plantes pour venir à bout des causes et symptômes de diverses maladies (Gayet, 2013). C'est la médecine traditionnelle qui appelée populaire, elle correspond à l'utilisation de substances diverses, dont les plantes (Boukhobza & Goetz, 2014), mais pas n'importe quelles plantes, les plantes médicinales (Sofowora, 2010). Ce sont toutes plantes qui contiennent une ou des substances pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques ou qui sont des précurseurs dans la synthèse de drogues utiles. Donc, une plante dite « médicinale » est une plante qui a des propriétés thérapeutiques (Catier & Roux, 2007).

La phytothérapie fait partie des médecines parallèles, ou médecines douces et c'est l'une des sciences médicales les plus anciennes (Larousse Médical, 2006). Cette thérapie se veut naturelle et respectueuse de la santé du patient. Elle adhère à une philosophie caractérisée par la recherche du médicament le plus adapté au patient respectant son organisme, ainsi que par des conseils tant sur l'hygiène de vie que sur la nutrition. De plus le but recherché en phytothérapie est le retour à l'équilibre, en renforçant les défenses de l'individu (Walker, 2006).

La médecine par les plantes fait partie du patrimoine culturel des peuples, c'est la médecine traditionnelle, vient en tête avec ceux qui la pratique, à savoir 70 % des populations du tiers monde. On trouve l'exemple de la Chine ou de l'Inde, qui ont valorisé leur médecine traditionnelle par l'enseignement et la recherche scientifique (Sofowora, 2010). A 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 (Lacoste, 2014).

2.1.2. Les types de la phytothérapie

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 (Strang, 2006).

1.2. Les plantes médicinales

La définition d'une plante médicinale est très simple. En fait il s'agit d'une plante qui est utilisée pour prévenir, soigner ou soulager divers maux. Les plantes médicinales sont des drogues végétales (Farnsworth *et al*, 1986), leurs extraits contiennent des produits végétaux dotés de composants 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 combiné. Pour normaliser les préparations, on peut utiliser des constituants actifs connus ou des marqueurs (Edzard *et al.*, 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, ... [Tableau 03] (Salles, 2012).

Tableau 03 : Importance de l'utilisation de la médecine traditionnelle et complémentaire dans le monde (Bouixid, 2012)

Pays ou région	Importance de l'utilisation de la médecine traditionnelle.
Afrique	Utilisée par 80% de la population locale pour les soins primaires.
Australie	Utilisée par 49% d'adultes.
Chine	Intervient pour 30 à 50% dans les systèmes de santé, complètement intégrée dans les Systèmes de santé : 95% des hôpitaux ont des unités de médecine traditionnelle.
Inde	Largement utilisée: 860 hôpitaux ont des unités de médecine traditionnelle.
Indonésie	Utilisée par 40% de la population totale et 70% de la population rurale.
Japon	72% des médecins pratiquent la médecine traditionnelle.
Thaïlande	Intégrée dans 120 centres hospitaliers.
Vietnam	Complètement intégrée dans les systèmes de santé, 30% de la population se soignent par la médecine traditionnelle.
Pays occidentaux	La médecine traditionnelle ou complémentaire n'est pas intégrée dans les systèmes de Soins modernes.
-France	75% de la population a recours à la médecine traditionnelle au moins une fois.
-Allemagne	77% des cliniques pratiquent l'acupuncture.
-Etats-Unis	29 à 42% de la population utilisent la médecine complémentaire.

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 (Salles, 2012).

Dans les pays en voie de développement, entre 70 et 95% de la population à 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).

En Algérie, on peut facilement se procurer des préparations à base de plantes en pharmacies ou acheter ces dernières chez un herboriste (Dellile, 2007), sachant que leur utilisation est connue selon les dommages présents dans l'organisme. Dans ce contexte, à travers ce prospectus, nous présentons quelques exemples sur l'utilisation locale des plantes médicinales en Algérie dans le traitement des différentes pathologies du foie [Tableau 04].

Tableau 04 : Utilisation des plantes médicinales en médecine traditionnelle en Algérie dans le traitement des différentes pathologies du foie.

Le nom scientifique	Le nom commun	La famille	Propriété thérapeutique
Rhamnus alaternus	Nerprun, bourge épine	Rhamnaceae	Efficace contre l'ictère hépatique, et les maladies du foie (Delille, 2007).
Agrimonia eupatoria L	Aigrmoine	Rosaceae	Efficace contre les maladies chroniques du foie (Beloued, 1998).
Cynara cardunculus	Doublet de chardon	Des composés	Protecteur du foie (Delille, 2007)
Borago officinalis L	Bourrache	Boraginaceae	Est employée dans les engorgements du foie (Beloued, 1998).
Lepidium sativum	Cresson de fontaine	Crucifères	Affection hépatique (Delille, 2007)
Teucrium chamaedrys	Petit chêne	Labiées	Les maladies du foie, engorgement du foie (Delille, 2007)
Marrubium vulgare	Herbe vierge, bonhomme	Lamiacées	Désintoxiquante du foie (Delille, 2007)
Silybum marianum (L) Gaertn	Chardon marie	Compositae	Utilise contre les maladies du foie et la jaunisse (Beloued, 1998).

Eupatorium cannabinum L	Eupatoire	Compositae	Employer contre la jaunisse (Beloued, 1998).
Hypericum perforatum L	Millepertuis	Hypericaceae	Elle est indiquée contre les inflammations du foie (Beloued, 1998).
Tamarix	Tamarin	Tamaricacées	L'insuffisance hépatique (Delille, 2007)
Artemisia absinthium	Menthe anglaise	Labiacées	Affections hépatiques (Ali-Delille, 2010)
Centaureum umellatum	Petite centaurée	Centianaceae	On l'a recommande dans les obstructions du foie, la jaunisse (Beloued, 1998).
Polypodium vulgare L	Polypode	Polypodiaceae	Utile contre la jaunisse et l'insuffisance hépatique, et pour faire expulser la bille (Beloued, 1998).

2. Exemples des 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. Parmi les plantes médicinales hépatoprotectrices on peut citer :

➤ *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 se révélant 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).

➤ ***Solanum nigrum***

Solanum nigrum est une plante herbacée vivace, qui largement utilisé en médecine traditionnelle pour ses propriétés antioxydantes, anti-ulcérogène, anti tumorigène, et anti-inflammatoire. Des études expérimentales sur une modèle des souris administrées par l'éthanol ont montré que l'extrait aqueux du *S. nigrum* possède un effet hépatoprotecteur *in vitro* et *in vivo* contre la toxicité provoqué par l'éthanol, les résultats montrent ainsi que le traitement par cette plante de l'hépatotoxicité induite par l'éthanol peut protéger l'intégrité des hépatocytes et de réduire la libération du foie de GSTA1 (glutathion S-transférase alpha 1) (Liu *et al.*, 2016).

➤ ***Gynandropsis gynandra***

Les études ont été réalisées sur les différents extraits de *Gynandropsis gynandra* pour tester leur hépatoprotection à des doses de 100, 200 et 400 mg/kg contre la toxicité provoquée par le tétrachlorure de carbone (CCl₄) chez les rats. Les résultats ont montré que les extraits de *G. gynandra* ont une activité hépatoprotectrice dépendante de la dose, à noter que l'extrait méthanolique produit une activité hépatoprotectrice à une dose maximum au 400 mg/kg. Egalement l'activité hépatoprotectrice de tous les extraits de *G. gynandra* était peut-être due à la présence de diverse constituants chimiques (Sambasiva Rao *et al.*, 2013).

3. Les molécules bioactives dérivées des plantes médicinales

La plante est le siège d'une intense activité métabolique aboutissant à la synthèse de principes actifs les plus divers. Ce processus métabolique est lié aux conditions mêmes de vie de la plante : la plante doit faire face à de multiples agressions de l'environnement dans lequel elle vit : prédateurs, microorganismes pathogènes, etc. On conçoit donc que la plante puisse

développer un métabolisme particulier lui permettant de synthétiser les substances les plus diverses pour se défendre : les métabolites secondaires (Kansole, 2009).

3.1. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des substances organiques d'origine végétale, azotée et à caractère alcalin. Bien que beaucoup d'entre eux soient toxiques (comme la strychnine ou l'aconitine), certains sont employés dans la médecine pour leurs propriétés analgésiques (comme la morphine, la codéine), dans le cadre de protocoles de sédation (anesthésie, atropine) souvent accompagnés des hypnotiques, ou comme agents antipaludéens (quinine, chloroquinine) ou agents anticancéreux (taxol, vinblastine, vincristine) (Diouf *et al.*, 2009 ; Zeng & Wang, 2001).

On trouve dans ce groupe : les acides aminés non protéiques, les glycosides cyanogéniques et les glucosinolates (Walton & Brown, 1999).

3.2. Les terpènes

Les terpènes (Terpénoïdes) sont des constituants habituels des cellules végétales, impliqués ou non dans des fonctions métaboliques essentielles. L'étude de leur métabolisme connaît un regain d'intérêt par suite du développement des méthodes analytiques auxquelles est venu s'ajouter l'outil moléculaire (Paris *et al.*, 1965). Ce sont des métabolites secondaires résultant de la condensation d'unités isopréniques à 5 atomes de carbone (Bruneton, 1999).

Les composés de ce groupe, constitués uniquement des éléments : carbone, hydrogène et oxygène, comportent des huiles essentielles, des résines; des stéroïdes et des polymères comme le caoutchouc (Ruzicka, 1953).

3.3. Les composés phénoliques (polyphénols)

Les polyphénols sont des alcools aromatiques qui proviennent des végétaux. Ils sont présents partout dans les racines, les tiges, les fleurs, les feuilles de tous les végétaux. Les phénols simples, déchets du métabolisme végétal, sont assemblés en polyphénols comme la lignine. Les composés phénoliques définissent un ensemble de substances que l'on a appelées pendant longtemps les matières tanniques, d'une façon générale et imprécise parce qu'on ne connaissait pas, avec suffisamment de précision, la nature de ces substances. Il y a quatre principales familles de composés phénoliques : les acides phénols, les flavones, les anthocyanes, les tanins (Bruneton *et al.*, 1987). Ces composés sont aussi un produit du

métabolisme secondaire des plantes. Ils présentent des effets anti carcinogénétique, anti-inflammatoire, anti athérogène antithrombotique, modulations immunitaire et des activités analgésiques et entre autres, ils exercent ces effets comme étant des antioxydants (Catapano, 1997).

3.4. Les stérols

Ce sont des dérivés des phytostérols. Ces composés sont naturellement présents dans la fraction lipidique des plantes. Ils ne sont pas synthétisés par l'homme et l'animal, ils ne peuvent être apportés que par l'alimentation. Plusieurs études ont démontré que les phytostérols et les phytostanols réduisent l'absorption du cholestérol dans l'intestin grêle. L'exemple le plus courant de stérol est le : cholestérol (McLarty, 1997).

4. Les substances hépatoprotectrices

4.1. 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*: il appelle cette molécule urson (Gintl, 1893). L'acide ursolique est largement distribué dans le règne végétal. Il est présent dans de nombreuses familles de plantes : Sapotacées (Gupta *et al.*, 1969), Ericacées, Oléacées, Labiées et Caprifoliacées (Pellecuer *et al.*, 1970 ; Susplugas *et al.*, 1970), Rosacées (Trumbull *et al.*, 1976), Euphorbiacées (Fang *et al.*, 1985).

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 (Shukla *et al.*, 1992). 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 (Liu *et al.*, 1994 ; 1995).

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

4.2. Les antioxydants

4.2.1. Définition

Les antioxydants sont des composés (naturels ou synthétiques), qui permettent de ralentir le phénomène d'oxydation et protéger le système cellulaire contre les effets des processus potentiellement nocifs qui causent l'oxydation excessive, en particulier, ils stabilisent les radicaux libres et les empêchent de poursuivre leurs œuvres de destruction. Ils bloquent l'initiation en complexant les catalyseurs, en réagissant avec l'oxygène, ou des agents de terminaison capables de dériver ou de piéger les radicaux libres, ils agissent en formant des produits finis non radicalaires (Marcheix & Coll., 2005; Berset & Cuvelier, 1996 ; Rolland, 2004).

D'autres en interrompant la réaction en chaîne de peroxydation, en réagissant rapidement avec un radical d'acide gras avant que celui-ci ne puisse réagir avec un nouvel acide gras, tandis que d'autres antioxydants absorbent l'énergie excédentaire de l'oxygène singlet pour la transformer en chaleur. En même temps, les antis oxydants arrêtent la réaction, la plupart du temps parce que la structure des antioxydants est relativement stable (Haton, 2005).

L'activité antioxydante d'un composé correspond à sa capacité à résister à l'oxydation. Les antioxydants les plus connus sont le β -carotène (provitamine A), l'acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol, la quercétine, la rutine et le Picnogénol. La plupart des antioxydants de synthèse ou d'origine naturelle possèdent des groupes hydroxyphénoliques dans leurs structures et les propriétés antioxydantes sont attribuées en partie à la capacité de ces composés naturels à piéger les radicaux libres tels que les radicaux hydroxyles ($\text{OH}\bullet$) et superoxydes ($\text{O}_2\bullet$) (Antolovich *et al.*, 2002 ; Bartosz, 2003 ; Burda & Oleszek, 2001 ; Rice-Evans *et al.*, 1995).

4.2.2. Les systèmes des antioxydants

4.2.2.1. Le système enzymatique

Les principaux systèmes enzymatiques antioxydants les plus efficaces chez les mammifères ainsi que chez les plantes sont la superoxyde dismutase, la catalase et le glutathion peroxydase (Mates *et al.*, 1999; Sharma *et al.*, 2012).

- la superoxyde dismutase (SOD) : diminue la durée de vie de l'anion superoxyde O_2 (Shimizu, 2004).

- la catalase : Présente en particulier dans les hématies et les peroxysomes hépatiques. Elle agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire (Sorg, 2004).
- L'activité du glutathion peroxydase, ou GPx, est de détoxifier le peroxyde d'hydrogène et d'autres hydroperoxydes d'origine lipidique en couplant la réduction de l'hydroperoxyde avec l'oxydation d'un substrat réducteur (Delattre *et al.*, 2005).

4.2.2.2. Le système non enzymatique

Ce groupe de systèmes anti-oxydants renferme de nombreuses substances endogènes parmi lesquelles on peut citer le glutathion, l'acide urique, la bilirubine, la mélanine, la mélatonine, l'acide lipoïque. De tous ces composés endogènes synthétisés par les cellules, le plus important est sans doute le glutathion réduit (thiol majeur au niveau intracellulaire) (Favier, 2003). La bilirubine est, quant à elle, capable de piéger les radicaux peroxy et l'oxygène singulier, protégeant ainsi l'albumine et les acides gras liés à l'albumine des attaques radicalaires (Neuzil & Stocker, 1993).

Les antioxydants chimiques exogènes, eux, comprennent majoritairement les vitamines C et E, les caroténoïdes et des composés phénoliques (McCall & Frei, 1999).

La vitamine E (Vit E) est le terme générique utilisé habituellement pour désigner les différents tocophérols et tocotriénols (Kaiser *et al.*, 1990; Yoshida *et al.*, 1993) et est piège les radicaux peroxy produits durant la peroxydation lipidique, ce qui conduit à un radical tocophérol (Van Stijn *et al.*, 2008). Les α -tocophérols (ArOH) réagissent avec des radicaux peroxy lipidiques formant un radical d'hydroperoxyde lipidique et un tocophéroxyde (ArO•), et empêchant la propagation de la peroxydation lipidique (Deaton & Marlin, 2003).

La Vitamine C ou Acide ascorbique (Vit C) contient une forme énediol qui produit la forme dicétonique par transferts successifs de ses deux atomes d'H. La forme énediol est régénérée par l'intervention d'enzyme superoxyde dismutase en présence d'une catalase.

On trouve la vitamine C dans les légumes, les choux, le poivron, le persil, les agrumes et le kiwi. Elle joue un rôle important dans la régénération du vit E (Bossokpi, 2002).

β -carotène : Parmi les photo-protecteurs actifs, le β -carotène apparaît comme un piègeur efficace. Sa constitution polyiénique lui confère une capacité de piégeage de l'oxygène par formation d'un dioxétane (addition d'une oléfine et d'une molécule d'oxygène) ou par production d'hydroperoxydes (insertion d'oxygène dans toutes liaisons C-H conjuguées d'une

double liaison) susceptibles d'être réduits à leur tour. Il est présent dans les légumes verts, la salade, les carottes, l'abricot, le melon, les épinards, la papaye (Bossokpi, 2002).

Les polyphénols: L'activité antioxydante des composés phénoliques est principalement attribuable à leurs propriétés redox, qui leur permettent d'agir comme agents réducteurs, des donneurs d'hydrogène et extincteurs (quencher) de l'oxygène singulet. En outre, ils peuvent également posséder des propriétés de chélation métallique (Gülçin *et al.*, 2010).

5. Les plantes endémiques hépatoprotectrices de la toxicité du paracétamol

5.1.1. L'espèce *Genista quadriflora* Munby

5.1.1.1. Présentation

Cette espèce est affiliée de la famille des Fabaceae ou légumineuses (Leguminosae) qui appartient à l'ordre des fabales, c'est une des plus importantes familles parmi les dicotylédones, son nom est tiré du mot latin (Faba, fève) (Botineau, 2010). L'origine de cette dernière se trouve chez les rosacées à gousse appelées par les premiers botanistes «légume» (Quezel & Santa, 1963 ; Deyson, 1979).

Parmi les 700 genres de la famille des fabacées, en Algérie on trouve environ 53 genres et 337 espèces (Quezel & Santa, 1963). Pour notre part, nous nous sommes intéressés au genre *Genista* (Maire, 1987), dont le nom dérive du mot latin Genesta qui signifie arbuste (Lewis, 2005), il compte environ 150 espèces réparties en Europe et en région méditerranéenne. D'après la bibliographie, ce genre montre une richesse en composés phénoliques, notamment les isoflavonoïdes connus pour leurs activités biologiques diverses (Makkiou, 2005).

Le genre *Genista* a été décrit pour la première fois par Linne en 1753, il appartient à la famille des légumineuses (fabales), sous-famille des papilionacées (fabacées) et à la tribu des genisteae (Maire, 1987). Quezel et Santa, en 1963 comptent pour ce genre 16 espèces en Algérie dont 11 endémiques (Quezel & Santa, 1963).

5.1.1.2. Description

La plante *Genista quadriflora* Munby est connue en Algérie sous le nom vernaculaire de "Chedida", C'est un arbrisseau de 0.2-1.75 m de hauteur, a rameaux dressés, courts, raides, forts, non épineux. Le tronc à écorce brune plus ou moins rugueuse peut atteindre 3 cm de diamètre. Le bois est, à cœur brun foncé, à aubier blanchâtre. Les feuilles sont réduites à de simples écailles.

Les fleurs sont jaunes or et mesurent 12-13 mm de longueur. Les folioles sont membraneuses et rudimentaires. Les capitules sont quadriflores, courtement pédoncules, à bractées ovoïdes-aigues, caduques (Battandier, 1888; Quezel & Santa, 1962; Maire, 1987).



Figure 22 : *Genista quadriflora* Munby.

5.1.1.3. Répartition et air géographique

Le genre *Genista* est largement distribué dans le bassin méditerranéen, en Europe et en Afrique du nord (Libye, Tunisie, Algérie et Maroc) (Lograda, 1996). *Genista quadriflora* Munby est une plante endémique du nord-ouest africain. C'est un arbrisseau qui pousse spontanément, répandu dans les forêts claires et les broussailles des montagnes siliceuses, à des altitudes variant entre 1200 et 2400 m (Jahandiez, 1932).

D'après Quezel et Santa (1962), en Algérie cette plante est plus fréquente dans les plaines littorales, l'Atlas tellien et sur les sahels littoraux du secteur oranais. Néanmoins, l'espèce est aussi rencontrée dans le sous-secteur du Hodna du Sahara septentrional, dans la région de Bou Saâda. Cette région du centre-est de l'Algérie, est connue pour son taux de pluviométrie annuel de 226 mm, et se trouve à une altitude de 550 m (Houerou, 1977). L'endémicité du taxon est partagée avec le Maroc, où la présence de *G. quadriflora* a également été signalée au nord du pays: Rif, Haut et Moyen Atlas (Azzoui, 2000).

5.1.1.4. Classification systématique

Tableau 05 : Position systématique du *Genista quadriflora* Munby (Kacem, 2015).

Règne	Plantae
Embranchement	Spermatophytae
Sous-embranchement	Angiospermae
Classe	Equisetopsidae
Sous-classe	Magnoliidae
Ordre	Fabales
Famille	Fabaceae
Sous-famille	Faboideae
Tribu	Genisteae
Genre	Genista
Sous-genre	Spartocarpus
Section	Cephalospartum
Espèce	<i>Quadriflora</i> Munby

5.1.1.5. 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 (Rauteret *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 (Adams *et al.*, 2009 ; Guarrera & Leporatti, 2007).

5.1.1.6. Etude phytochimique

Les travaux effectués sur le genre *Genista* sont axées surtout sur les alcaloïdes, les phénols et les flavonoïdes, isoflavones (Giachi *et al.*, 2002 ; Martins *et al.*, 2005). Les chercheurs ont isolés douze alcaloïdes quinolizidiniques de quelques espèces de la tribu des Genisteae. Ils ont montré qu'il existe une corrélation entre la morphologie de certaines espèces et leurs contenus alcaloïdique dans la tribu Genisteae (Christov *et al.*, 1991).

5.1.1.7. Etude pharmacologique

Cette espèce a fait l'objet de nombreux travaux scientifiques mettant en évidence des activités variées, on peut citer :

- L'étude sur l'extrait butanolique de *Genista quadriflora*, a montré une activité hépatoprotectrice contre la toxicité induite par l'éthanol. Les résultats ont révélé que l'extrait butanolique inhibe la peroxydation des lipides, maintenir la protection de la toxicité hépatique, et ainsi maintenir le niveau des enzymes antioxydants chez les rats *Albinos Wistar* traités par une dose de 200 mg/kg contre les lésions hépatiques induites par l'éthanol (Boubakri *et al.*, 2014).
- Les études sur l'activité antioxydant *in vitro* et l'activité anti-inflammatoire *in vivo* de l'extrait butanolique de *Genista quadriflora* réalisés par boubakri *et al.*, les résultats indiquent que l'extrait butanolique du *Genista quadriflora* a une activité anti-inflammatoire, et ainsi, différents extraits (acétate d'éthyle et n-butanol) présenté une activité anti-oxydante, cette dernière est due à la présence de composés phénolique (Boubakri *et al.*, 2014).

La majorité du genre *Genista* concernent surtout des effets antiglycémiant, anti-inflammatoire, antiulcère, spasmolytique, antioxydant et anti-prolifératifs (anti-tumoral, apoptotique, cytotoxique) (Rauter *et al.*, 2009) :

- L'extrait butanolique des parties aériennes de *G. tenera*, a montré une activité antihyperglycémiant. 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 7ème jour de traitement. L'extrait butanolique a montré aussi une grande activité antioxydante et antiacetylcholinesterase (Rauter *et al.*, 2009).
- L'extrait méthanolique de *G. tinctoria* et *G. sessilifolia* a subi une investigation biologique en vue de mettre en évidence d'éventuelles propriétés cytotoxiques. Les résultats ont montré que l'extrait est capable de nuire à la croissance des cellules de mélanomes humains (Rigano *et al.*, 2009).
- La toute première étude biologique ayant concerné les deux espèces *G. tinctoria* et *G. sessilifolia* 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. tinctoriane* montre aucune action (Harionov, 1988).

5.1.1.8. Etude toxicologique

Les plantes médicinales possèdent des propriétés thérapeutiques lesquelles des gens sont exploités pour traiter de nombreuses maladies, en revanche ces plantes peuvent être toxique, on citera par exemple : une étude réalisée sur des plantes médicinales et comestibles (*Lathyrus sativus*, *Stephania tetrandra*, *Teucrium chamaedrys*), a montré que ces plantes provoquent une hépatotoxicité, neurotoxicité, néphrotoxicité, et immunotoxicité (Kristanc & Kreft, 2016). Cependant il n'y a aucune étude.

5.1.2. L'espèce *Teucrium polium geyrii* Maire

5.1.2.1. Présentation

Cette espèce est affiliée de la famille des Lamiaceae (labiées) du Latin (Labia) lèvre signifiant que les fleurs ont une forme caractéristique à deux lèvres (Naghibi *et al.*, 2005 ; Couplan, 2000). Les labiées constituent une importante famille de 3500 espèces regroupées en 180 genre. Le genre *Teucrium* compte plus de 300 espèces. Il est classé dans la sous famille des Ajugoidées parce que leur gynécée rappelle les verbénacées (Weigtman, 1979). Il appelé aussi germandrée. Le genre *Teucrium* est largement présent dans le bassin méditerranéen et plus particulièrement en Algérie et en Corse où sont recensées respectivement 21 et sept espèces (Quezel & Santa, 1963 ; Jeanmonod & Gamisans, 2007).

5.1.2.2. Description

Le *teucrium polium* est une plante vivace souvent pérenne, velue, recouverte de poils laineux qui lui donnent une couleur grise bleutée. De taille 20 à 30 cm. Plantes extrêmement variables, suivant le degré de ramifications, la couleur des fleurs, celle des poils laineux qui recouvrent toute la plante ; on a décrit de très nombreuses sous -espèces, reliées d'ailleurs partout les intermédiaires (Ozenda, 1983). L'aspect de la plante est très variable, Il se distingue des autres espèces par quelque caractère :

- Les tiges : sont nombreuse atteignant par fois 60cm de long, dressées ou couchées généralement ramifiée, surtout au sommet, couverte de tomentum laineux blanc.
- Les feuilles sont opposée allongée, crenélées a peu préssessile, a bord révolutée. Alesinforexence : ces sont a capitule dense très blanc laineux longuement pédonculés disposés en longue grappe terminal.

- Les fleurs : sont petites le calice est blanc. Laineux extérieur globe intérieurement dents irrégulière, la corolle à 5 lobes est blanche, jaune ou rosée mesurant au plus 1 mm de diamètre.
- Le fruit : est à 4 nucules brun foncés (Yaou, 2011).



Figure 23 : *Teucrium polium geyrii* Maire (Hammoudi, 2015).

5.1.2.3. Répartition et aire géographique

Teucrium polium pousse en abondance dans le Sud-ouest de l'Asie, Europe et l'Afrique de Nord (Hacini *et al.*, 2007). C'est une plante méditerranéenne, commune dans l'Atlas saharien, le Tefedest et les montagnes du Hoggar, moins fréquent ailleurs (plus rare dans le piémont plus rare au Sahara septentrional, au Tassili des Ajjer, au Tedemait, etc). Elle pousse surtout dans les lits pierreux des oueds et dans les roches, en altitude entre 1200 et 2600 mètres (Sahki & Sahki, 2004 ; Ozenda, 1977). Elle pousse dans les pelouses arides, les rocailles de basse altitude, collines et les déserts arides (Abdollahi *et al.*, 2003).

5.1.2.4. Classification systématique

Tableau 06 : Position systématique du *Teucrium polium* (Quezel & Santa, 1962).

Embranchement	Phanérogames
Sous-embranchement	Angiosperme
Classe	Dicotylédones
Ordre	Tubiflorales
Famille	Labiatae
Tribu	Ajugoidae
Genre	Teucrium
Espèce	Polium

5.1.2.5. Utilisation en médecine traditionnelle

En médecine traditionnelle africaine, cette espèce est utilisée dans les périodes de stress, car il permet de se relaxer, de se détendre, d'être serein et plein d'énergie. Elle permet la relaxation des muscles en augmentant leur force, la diminution de l'anxiété et la lutte contre la fatigue et l'agressivité. De plus, elle favorise le sommeil et permet également de stimuler la mémoire, d'augmenter sa concentration et sa lucidité. Elle possède également une action bénéfique sur la digestion. Ses propriétés antistress et antioxydante permettent de lutter contre le vieillissement de la peau. Elle est aussi bien conseillée pour les personnes stressées, ainsi que les personnes de plus de 50 ans et les sportifs (Lagnika, 2005).

5.1.2.6. Etude phytochimique

Plusieurs chercheurs ont évalué la composition chimique de *T. polium* développée dans différents secteurs géographiques. La plupart de ces études, basées sur l'analyse des extraits par les méthodes chromatographiques en phase gazeuse, ont indiqué la présence de plusieurs composés incluant principalement les flavonoïdes, polyphénols, iridoïdes, tannins, huiles essentielles et alcaloïdes. De plus, Rasekh et ses collaborateurs (2001) ont rapporté la présence des glycosides tels que verbascoside et poliumoside (connus sous le nom de phénylethanoïde) au niveau des parties aériennes de la plante (Parsaee & Shafiee-Nick, 2006 ; Proestos *et al.*, 2004 ; Shakhanbeh & Atrouce, 2001).

Les flavonoïdes qui ont été isolés incluent luteoline, apigénine, diosmétine, cirsimaritrine, cirsilole, cirsilineol, 5-hydroxy-6,7,3',4'tétraméthoxyflavone, salvigénine, apigénine 5galloylglucoside, apigénine-7-glucoside, vicénine, luteolin 7glucoside. *Teucrium polium* constitue une source riche en diterpénoïdes, particulièrement les furanonéoclérodanes. L'un de ces composants majeurs est la teucrine A (Hasani *et al.*, 2007).

5.1.2.7. Etude pharmacologique

Plusieurs recherches ont démontré certains effets pharmacologiques attachés à l'utilisation de Germandrée tomenteuse, parmi lesquelles on invoque l'action antibactérienne, anti-inflammatoire, antivirale, anti-ulcérogène, anti-nociceptive, antispasmodique, antidiabétique, diurétique, hypolipidémique, antifongique, antagoniste du calcium et cytotoxique (Autore *et al.*, 1984 ; Abdollahi *et al.*, 2003 ; Esmaeili & Yazdanparast, 2004 ; Suleiman *et al.*, 1988).

Récemment, quelques rapports dans la littérature dévoilent des effets antioxydants des extraits bruts de *T. polium*. Par conséquent, d'autres investigations sont nécessaires maintenant pour élucider le mécanisme de l'action pharmacologique et identifier les composants bioactifs responsables de telles actions afin d'expliquer leur efficacité thérapeutique (Ljubuncic *et al.*, 2006).

5.1.2.8. Etude toxicologique

Les auteurs ont pu démontrer expérimentalement que la nécrose hépatique peut être provoquée par un extrait de Germandrée tomenteuse enrichi en diterpènes et que l'administration préalable d'activateurs ou d'inhibiteurs du cytochrome P450 augmente ou diminue la toxicité (Mattéi *et al.*, 1995 ; Mazokopakis *et al.*, 2004), l'activation des furanonéoclérodanes semble donc le préalable indispensable à l'action toxique. Les diterpènes provoquent la mort rapide et massive des cellules par apoptose en augmentant le calcium intracellulaire en stimulant diverses enzymes calcium dépendantes (endonucléases, transglutaminase). Cette implication du noyau furanique n'est pas surprenante, le mécanisme de l'hépatotoxicité reporté par Stickel *et al.*, stipule que le cytochrome P450 3A active les furanonéoclérodanes de la germandrée tomenteuse en époxydes toxiques qui peuvent être neutralisés par conjugaison avec le glutathion ; en cas contraire, les époxydes provoquent une

déplétion en glutathion et thioprotéines, interagissent avec les protéines hépatiques et mènent à la mort de cellules de foie par l'induction de l'apoptose (Stickel *et al.*, 2005).

6. Mécanisme de prévention des ces plantes médicinales

L'organisme est protégé de l'attaque radicalaire par l'action de composés antioxydants déjà décrits dans le chapitre. Ainsi, il est possible de déterminer l'activité ou la quantité de certaines enzymes (SOD, catalases, GPx) et de quantifier certains composés antioxydants vitaminiques (vitamines A, C, E) ou non (GSH, acide urique, sulfydryles...).

Les variations de ces composés peuvent permettre d'évaluer le niveau de stress oxydatif au niveau cellulaire ou tissulaire (Lacolley *et al.*, 2007).

Dans ce contexte, le stress oxydatif est une cause majeure de maladies hépatique induites par les médicaments dans notre cas le paracétamol, dont les taux d'enzymes sériques tels que l'aspartate aminotransférase (AST), alanine transaminase (ALT) et d'alkaline phosphatase (ALP) sont couramment utilisés comme marqueurs hépatiques pour évaluer les dommages provoqué par APAP au niveaux du foie, on a constaté dans une étude réalisée par des chercheurs, que le traitement par APAP augmente de manière significative les niveaux de ces enzymes sériques hépatiques (Abirami *et al.*, 2015).

Egalement dans une autre étude, on a constaté qu'on peut diminuer le stress oxydatif, en augmentant le taux du GSH, ou en augmentant l'activité enzymatique (SOD, GPx, GR).

Les extraits bruts de plantes médicinales ont reçu un intérêt croissant pour la prévention des pathologies induite par l'alimentation et la drogue, en raison de protection conférée par la présence en quantités significatives de composants avec une activité anti-oxydante. Il a été reconnu que la teneur d'extraits végétaux en polyphénol est une principale partie de leurs activités antioxydantes. Dans ce travaille nous nous sommes intéressés à la *Genista quadriflora* Munby (Gq) et *Teucrium polium geyrii* Maire (Tp). Selon les études de Baali *et al.*, on a constaté que chez les rats auquel ont été administrés par voie orale des extraits polyphénoliques à partir Gq ou Tp à une dose de 300 mg/kg pendant 10 jours avant l'administration de l'acétaminophène (1 g/kg), les résultats retrouvés en permet de dire que l'extraits polyphénoliques exercent une influence hepatoprotective, en augmentant le taux hépatique en GSH, et ainsi l'activité enzymatique (SOD, GPx, GR), avec diminution le taux de TABRs. C'est résultats ont montré que l'activité antioxydante est due à la présence ou bien la richesse de ces plantes en polyphénol (Baali *et al.*, 2016).

Ces résultats peuvent être expliqués par les conclusions avancées par les études réalisées de Gilani et Jambaz, concernant l'activité antioxydante des polyphénols qui peut être probablement due à la présence des flavonoïdes qui sont des molécules utilisées depuis des siècles en médecine traditionnelle dans le traitement des affections hépatiques (Gilani & Jambaz, 1993).

Selon l'étude faite par Ma *et al.*, portant sur le même thème, il a été montré que les flavonoïdes possèdent un effet hépatoprotecteur contre les blessures du foie induites par le tétrachlorure de carbone (CCl₄) (Ma *et al.*, 2016).

Et que cela peut être expliqué par la présence de la quercétine, alors que dans une autre étude réalisée par Yousef *et al.*, ont rapporté que la quercétine normalise le niveau de transaminases et protège l'histologie hépatique (Yousef *et al.*, 2010).

Des travaux des autres chercheurs Sagit *et al.*, sur la même substance qu'elle a été administrée conjointement avec la gentamicine, a montré que la quercétine a une activité antioxydante puissante (Sagit *et al.*, 2015). 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 & Jambaz, 1993).

L'effet hépatoprotecteur peut être due à la présence des acides phénoliques, dans une étude menée récemment par Bogucka-kocka *et al.*, a montré que l'extrait phénolique de quatre espèces possède un effet antioxydant significatif (Bogucka-kocka *et al.*, 2016).

Le mécanisme d'action hépatoprotecteur de ces antioxydants (la quercétine et l'acide phénolique) peut être en raison de l'amélioration du niveau de glutathion intracellulaire (Yazdanparast & Amin Ardestani, 2009 ; Shtukmaster *et al.*, 2010), ou bien ils sont capables de piéger les radicaux libres à cause de la présence d'un groupe hydroxyle dans leurs structures (Antolovich *et al.*, 2002 ; Bartosz, 2003 ; Burda & Oleszek, 2001 ; Rice-Evans *et al.*, 1995).

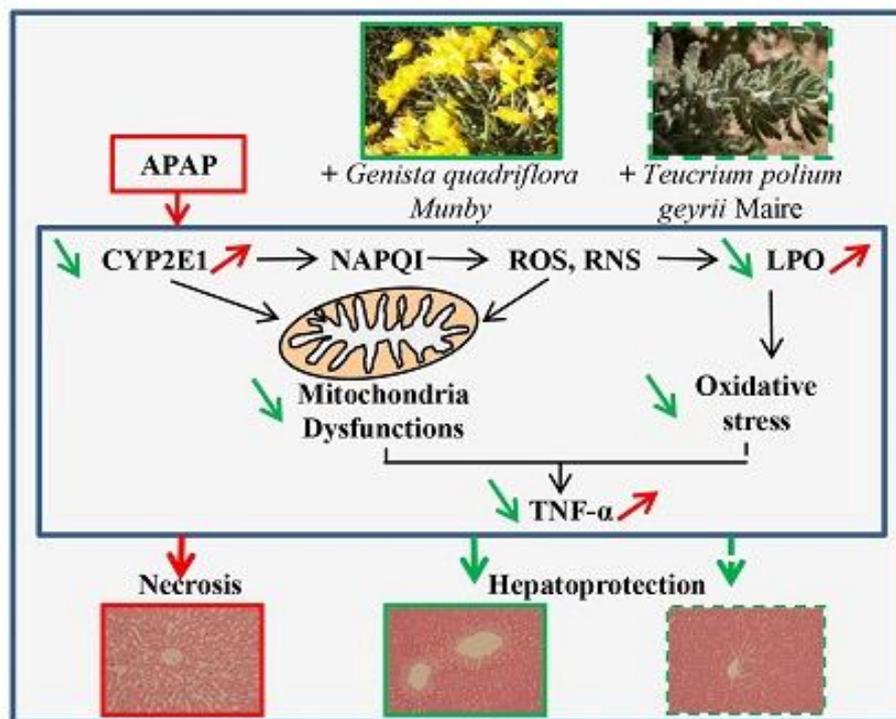


Figure 24 : schéma représentatif de l'effet hépatoprotecteur de *Genista quadriflora* Munby et *Teucrium polium* *geyrii* Maire contre la toxicité du paracétamol (Baali *et al.*, 2016).



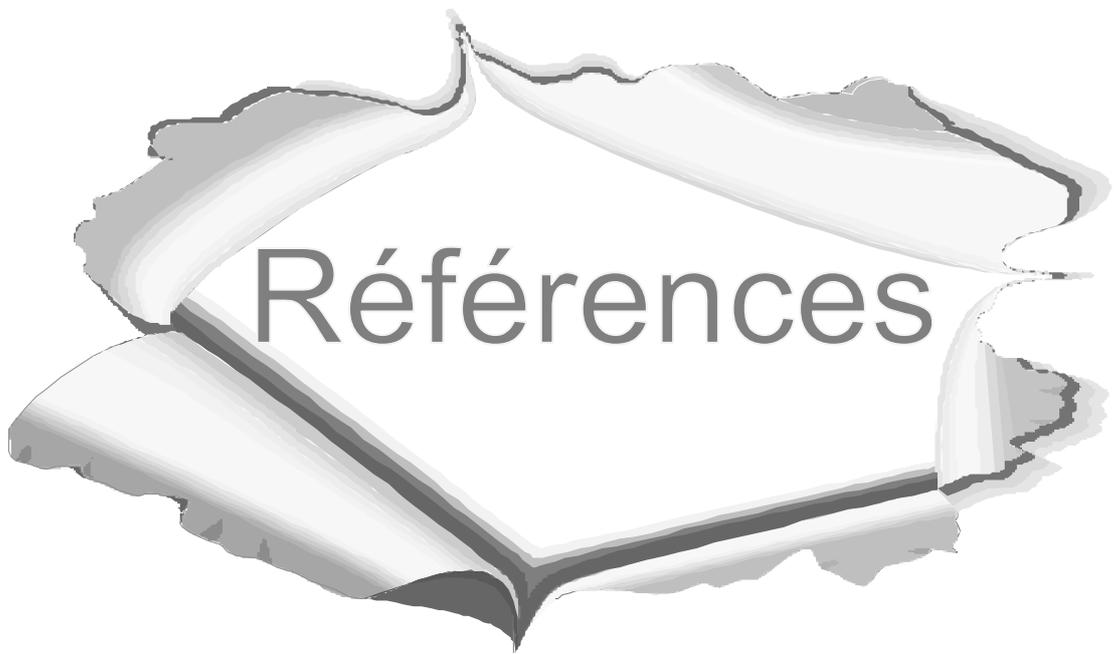
Conclusion

Conclusion

Les intoxications au paracétamol représente un problème majeur au niveau mondiale grâce à la consommation importante de ce médicament qu'il peut entrainer une méconnaissance de ses effets secondaires, ceux-ci en cas de non-thérapeutique, mais il y a d'autre facteur de risque qui provoque l'intoxication même dans le cas thérapeutique.

Sur le plan toxicologique, plusieurs études ont montré que le paracétamol l'un des causes de l'hépatotoxicité médicamenteuse, qui résulte d'une déviation des voies métaboliques habituelles de la glucurono- et sulfoconjugaison vers la voie oxydative du cytochrome P450 2E1, aboutissant à la formation et l'accumulation d'un métabolite hautement réactif, le N-acétyl- p-benzoquinone imine (NAPQI). En cas de surdosage, le NAPQI épuise les réserves hépatiques en glutathion, un puissant antioxydant, et l'excédent de ce métabolite se lier de façon covalente aux protéines hépatocytaires.

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



Liste des références

- Abdollahi A; Karimpour H; Monsef-Esfehani H 2003: Antinociceptive effects of *Teucrium polium* L. total extract and essential oil in mouse writhing test. In: Boutaleb H 2014 : Evaluation des effets cicatrisants de *Teucrium Polium* (khayata) sur des plaies d'excision chez le rat p54 .université Constantine 1
- Abirami A ; Nagarani G ; Siddhuraju P 2015 : Hepatoprotective effect of leaf extracts from *Citrus hystrix* and *C. maxima* against paracetamol induced liver injury in rats ; p (35-41) ; Food Science and Human Wellness 4
- Adams M ; Berset C ; Kessler M ; Hamburger M 2009 : Medicinalherbs for the treatment of rheumaticdisorders-A survey of europeanherbalsfrom the 16th and 17th century ; p (343-359) ; Journal of Ethnopharmacology 121
- Adnet F ; Atout S ; Galinski M ; Lapostolle F 2005: Evolution des intoxications médicamenteuses volontaires en France. In : Moulinet F 2014 : Usage et mesusage de paracetamol dans la population Général. Comment les patients L'utilisent ? ; p 21 .Faculte Mixte de Medecine et de pharmacie de Rouen
- Albano E; Poli G; Chiarpotto E, *et al* 1983 : Paracetamol-stimulated lipid peroxidation in isolated rat and mouse hepatocytes. In:Billier R 2011: Toxicité Hépatique du paracetamol a dose thérapeutique: Revue de litterature et proposition d'un protocole d'évaluation en periode postoperatoire ;p 40.Université de Limoges
- Ali-Dellile L 2010 : Les plantes médicinales d'Algérie ; p 172 ; Berti. Alger
- Alvarez F 2005 : l'hépatite autoimmune ; p 20 ; Paediatrica. Montréal
- Amas P J ; Schiff E R 2007 : Acetaminophensafetyhepatotoxicity-where do we go fromhere?. In : Laëtitia J 2014 : Toxicité du paracétamol: résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxications volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français ; p (33-37). Université Angers
- Amathien R ; Haouache H ; Kamoun W ; Zraer S ; Dhonneur G 2011 : Hépatites toxiques et fulminantes ; p 9 ; Médecine. urgences vitales. USA
- Amrani A ; Benaissa O ; Boubekri N ; Zama D ; Biod K ; Beroal N ; Benayache F ; Benayache S ; Bettuzzi S 2014 : Effet hépatoprotecteur et antiradicalaire d'un extrait butanolique de *Rhantheriumsuaevolens* ; p (386-392) ; Phytothérapie 12
- Andersson M ;Sevelius E 1992 : Circulating autoantibodies in dogs with chronic liver disease.In:Gadreaud A 2014: Bilan des connaissances actuelles sur le diagnostic et le traitement des hepatitis chroniques du chien; p 29. Ecole nationale vétérinaire d'alfort
- Andre JM; Catala M ; Poirier J 2007-2008: chapitre 1 l'appareil digestif. In : Catala M ; Dr Andre J.M ; Pr Poirier J : Histologie : Organe, systèmes et appareils ;p (29-34). Université Pierre et Marie curie
- Antolovich M ; Prenzler P D ; Patsalides E ; Mcdonald S ; Robards K 2002 : Methodes for testing antioxidant activity.In: Chibani S 2013: Etude phytochimique et biologique de six plants médicinales de l'est algérien; p 62. Université Constantine 1
- Autore G; Capasso F; De Fusco R; Fasulo M P; Lembo M; Mascolo N; Menghini A 1984: Antipyretic and antibacterial actions of *Teucrium polium* (L.). In: Boutaleb H 2014 : Evaluation des effets cicatrisants de *Teucrium Polium* (khayata) sur des plaies d'excision chez le rat p54 .université constantine 1
- Azzioui O ; Sgaouri A ; fennane M 2000 : Valeur écologique biogéographique du genre *Genista* L. du Maroc ; p (263-278) ; Lagasalia 21 (2)

Liste des références

- Baali N ; Belloum Z ; Baali S ; Chabi B ; Pessemesse L ; Fouret G ; Ameddah S ; Benayache F ; Benayache S ; Feillet-Coudray C ; Cabello G ; Wrutniak-Cabello C 2016 : Protective Activity of Total polyphenols from *Genistaquadriflora* Munby and *Teucrium polium* geyrii Maire in Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Rats ; p (1-20) ; Nutrients, 8, 193
- Bartosz G 2003: Generation of reactive oxygen species in biological system : comments on toxicol. In: Chibani S 2013: Etude phytochimique et biologique de six plants médicinales de l'est algérien; p 62. Université Constantine 1
- Battadier J A 1888 : Flore de l'Algérie, dictylédones. In: Kacem N 2015 : Etude phytochimique et valorisation biologique des deux plantes, *Genistaquadriflora* Munby (Fabaceae) et *Convolvulus tricolor* L. (Convolvulaceae); p (82-83). Université Constantine 1
- Baulard L 1981: Anatomie, Physiologie, Microbiologie ; p 132 ; Bordas. Paris
- Beaulieu P 2013 : La douleur, guide pharmacologique et thérapeutique ; p 51, 49, 50 ; Maloine. Canada
- Bella AW 1981: Lipid metabolism in liver and selected tissues and in the whole body of ruminant animals. In: Christie W; Presse P: Lipid metabolism in ruminant animals; p 363, 410.
- Belmekki N 2009 : Etude phytochimique, activités antimicrobiennes et antioxydantes de saccocalyx satureioides, *Salvia verbenaca* et *Teucrium polium* de la région ouest d'Algérie ; Thèse de doctorat ; p 2. Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen
- Beloued A 1998 : Plantes médicinales d'Algérie ; p 22, 48, 68, 90, 138, 160, 170. offices des publications universitaires , dépt de botanique à l'institut national agronomique d'El-harrach Alger
- Berger P 1997 : Intoxication par le paracétamol. In : Bidault M 2011 : Prise en charge des intoxications au paracétamol: Etude rétrospective sur trois ans dans le service des urgences adultes du CHU de Limoges ; p 24. Université de Limoges
- Bertolini A ; Ferrari A ; Ottani A ; Guerzoni S ; Tacchi R ; Leone S 2006 : Paracetamol : New Vistas of an Old Drug ; p (250-275) ; CNS Drug Reviews ; vol.12, No.3-4 ; Journal Compilation, Blackwell Publishing Inc
- Berzet C; Cuvelier M E 1996: Method of estimating the degree of lipid oxidation and of measuring antioxidant power. In: Chikhi I 2014 : Composition chimique et activités biologiques des extraits de cinq plantes aromatiques et médicinales de l'ouest d'Algérie ; p 32. Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen
- Bilier R 2011 : Toxicité hépatique du paracétamol à dose thérapeutique : Revue de littérature et proposition d'un protocole d'évaluation en période postopératoire ; Thèse de doctorat ; p 17. Université de Limoges
- Bioulac Sage P ; Le Bail B 1991 : Anatomie normale histophysiologie. In : Tinto S 2001 : Cirrhose et cancers primitifs du foie au centre hospitalier national yagadoouedraogo de Ouagadougou : Aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs ; p 7. Université de Ouagadougou.
- Bismuth C 1998 : Toxicologie clinique ; p 60 ; Médecine sciences Flammarion. Paris

Liste des références

- Bogucka-Kocka A; Zidorn C; Kasprzycka M; Szymczak G; Szewczyk K 2016: Phenolic acid content, antioxidant and cytotoxic activities of four *Kalanchoe* species; p (1-9); Saudi Journal of biological Science
- Bommas T 2008: Cours d'anatomie ; p 278 ; Boeck. Bruxelles
- Bossokpi I P L 2002 : Etude des activités biologiques de *Fagaraxanthoxyloïdes* LAM (Rutaceae). In : Muanda F N 2010 : Identification de polyphénols, évaluation de leur activité antioxydante et étude de leurs propriétés biologiques ; p 84. Ecole doctorale sésames
- Botineau M 2010 : Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs ; p (597-598) ; TES & DOC. Lavoisier. Paris
- Boubekri N ; Boukaabache R ; Amrani A ; Belfarhi L ; Zama D ; Boumaza O ; Benayache F ; Benayache S 2014 : hepatoprotective effect of *Genistaquadriflora* Munby extract against ethanol induced toxicity ; p (226-229) ; Asian J Pharm Clin. Vol 7, Suppl 1
- Boucher A 2011 : Exposition chronique à doses excessives de paracétamol au cours des dépendances aux antalgique associant opiacés et paracétamol. In : Laëtitia J 2014 : Toxicité du paracétamol : Résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxications volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français ; p 57. Université Angers
- Bouchet A ; Couillert J 1983 : Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle. In : Baghriche I 2011 : Etude anatomopathologique des cirrhoses ; p 17. Université Mentouri Constantine
- Bouchet A ; Cuilleret J 2001: Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle, 4 l'abdomen, la région rétro-péritonéale, le petit bassin, le périnée ; p 1946, 1956 ; Simep Sa, masson. Paris
- Bouxid H 2012 : les plantes médicinales et diabète de type 2 (A propos de 199 cas) ; Thèse de doctorat ; p 23. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah
- Bruneton J 1987 : Eléments de phytochimie et de pharmacognosie. In : ObameEngonga L C 2009 : Etude phytochimique, activités antimicrobiennes et antioxydantes de quelques plantes aromatique et médicinales africaines ; p 34. Université de Ouagadougou
- Bruneton J 1999 : Pharmacologie, phytochimie, plantes médicinales. In : Ramli I 2013 : Etude *in vitro* de l'activité anti leishmanienne de certaines plantes médicinales locales : Cas de la famille des Lamiaceae ; p 20. Université Constantine 1
- Burda S; Oleszek W 2001: Antioxidant and antiradical activities of flavonoids. In: Chibani S 2013: Etude phytochimique et biologique de six plants médicinales de l'est algérien; p 62. Université Constantine 1
- Burt A D; Portmann B C; Ferrel L D 2012: Macsweens pathology of the liver. In: Gadreaud A 2014 : Bilan des connaissances actuelles sur le diagnostic et le traitement des hépatites chroniques du chien ; p 29. École nationale vétérinaire d'Alfort
- Cabanne F ; Bonenfant J L 1980 : Anatomie pathologique principes de pathologie générale et spéciale ; Maloine SA. Paris
- Carlesson K H ; Jurna I 1987 : Central analgesic effect of paracétamol manifested by depression of nociceptive activity in thalamic neurones of the rat. In : Laëtitia J 2014 : Toxicité du paracétamol : résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxications volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français ; p (33-37). Université Angers

Liste des références

- Casing D ; Veilham L 2008 : Anatomie du foie et des voies biliaires. In : Baghriche I 2011 : Etude anatomopathologique des cirrhoses ; p 17. Université Mentouri Constantine
- Catier O ; Roux D 2007 : Botanique pharmacognosie phytothérapie. In : Messai A 2004 : L'extraction des lectines à partir de quelques plantes médicinales et leur étude biologique ; p 14. Université Constantine 1
- Center S A 1993 : Feline hepatic lipidosis. In: Fromonot C 2001: Particularités de la pathologie hépatique chez le chat ; p 11. Ecole Nationale vétérinaire d'Alfort
- Cerquetella M; Guiliano V; Rossi G; Corsi, S *et al* 2012 :Chronic hépatites in man and in dog: a comparative update In : Gadreaud A 2014 : Bilan des connaissances Actuelles sur les Diagnostic et le Traitement Des Hépatites chroniques Du chien ; p 29 . Ecole Nationale Vétérinaire D'Alfort
- Clayden J ; Warren S ; Greeves N ; Wothers P 2003 : Chimie organique. In : Aissat S 2010 : Mesure de l'impact toxique du paracétamol thérapeutique chez 11 alcooliques adultes dosage de taux de quelques marqueurs hépatique, évaluation du danger encouru intoxiqués par ce médicament ; p 6. Université Mouloud Mammeri de TiziOuzo
- Clement C; Scala-Bertola J; Gambier N; Petit pain N; Trechot P 2010: Unintentional overdose of paracetamol secondary to acute oral pain in a French hospital. In: Massfelder M-E 2014: De insuffisance hépatique au greff hépatique: Prise en charge odontologique; p 7. Université de Lorraine
- Clement-Guercia S M M 2003 : les intoxications des animaux de compagnie par les médicaments à usage humain ; Thèse de doctorat ; p 99. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort
- Corpechot C ; Chazouillères O 2010 : Hépatites auto-immunes : actualités diagnostiques et thérapeutiques ; p606 ; Société nationale française de médecine interne (SNFMI). France
- Couplan 2000 : Dictionnaire étymologie de botanique In : Hammoudi R 2005 : Activités biologiques de quelques métabolites secondaires extraits de quelques plantes médicinales du Sahara méridional algérien ; p 5 . Université Kasdi Merbah-Ouargla
- Craig R C ; Stitzel R 1994 : Modern pharmacology. In : Laëtitia J 2014 : Toxicité du paracétamol : résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxications volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français ; p (33-37). Université Angers
- Dadoune J-P ; Hadjiisky P ; Siffroi J-P ; Vendrely E 1990: Histologie ; p 278, (282-287) ; Flammarion. France
- Damintoti K; Mamoudou H D; Jacques S; Alfred S T 2005: Antioxidant and antibacterial activities of polyphenols from ethnomedicinal plants of Borkina Faso; p (823-828); African Journal of Biotechnology vol. 4(8)
- Danguy G ; Tabeau G ; Heuson-Stiennon J A 1979 : Travaux pratiques illustrés de cytologie et d'histologie normales : diagnostics différentiels. In : Ouattara Y 1999 : Etude de l'activité des extraits aqueux de plantes hépatotropes sur le foie de souris soumises à une intoxication aiguë au tétrachlorure de carbone ; p 7. Université de Ouagadougou
- David P 2000 : Transplantation d'hépatocytes isolés : de la disponibilité on cellules humaines à l'application dans un modèle rat *in vivo*. In : Gandillet A 2004 : Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique ; p (19-21). Université Louis Pasteur Strasbourg

Liste des références

- Deaton C H M ; Marlin D J 2003 : Exercise-associated oxidative stress. In: Krim M 2014: L'importance des antioxydants (Gingembre) dans la reduction des effets toxiques induits par les chromates chez les rats ; p 13. Université Badji Mokhtar-Annaba
- Delattre J ; Beaudeau J-L ; Bonnefont-Rousselot D 2005 : Radicaux libres et stress oxydant, aspects biologiques et pathologiques. In : Rezaire A 2012: Activité anti-oxydante et caractérisation phénolique du fruit de palmier amazonien *oenocarpusbataua* (patawa) ; p 55. Université des Antilles et de la Guyane
- Dellile L 2007 : Les plantes médicinales d'Algérie ; p (5-29), (73-95), (126-156), (213-214) ; Bert. Alger
- Deren M 2012 : Evaluation rétrospective d'un critère prédictif de mortalité après hépatectomie majeure en réanimation ; p 21, 23, 27. Université de Lorraine
- Deyson G 1979 : Cours de botanique générale, organisation et classification des plantes vasculaire 2^e partie systématique. In : Mekkiou R 2005 : Recherche et détermination structurale des métabolites secondaires d'espèces du genre *Genista* (Fabaceae): *G. Saharae*, *G. Ferox* ; p 5, 19. Université Mentouri Constantine
- Diouf P N;Stevanovic ;Cloutier A 2009 : Study on chemical composition, antioxidant and anti-inflammatory activities of hot water extract from piceamariana bark and its proanthocyanidin-rich fractions. In: Muanda F N 2010: Identification de polyphénols, evaluation de leur activité antioxydante et etude de leur propreités biologiques ; p 49. Université Paul Verlaine-Metz
- Driad Y 2009 : Stabilité du paracétamol : application à un sachet produit en industrie pharmaceutique. In : Collin C 2012 : Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire. Enquête épidémiologique et revue de littérature ; p 47, 49, 58. Université de Lorraine
- Durand F ; Bernuau J 1991 : Urgence Medico-chirurgicales de l'adultes. In : El bahri M 2015 : Intoxication aigue au paracétamol chez l'enfant ; p 20, 33. Université Mohammed V-Rabat
- Edzard E ; Pitteler MH ; Stevinson C ; White A ; Eisenberg D 2005 : Médecines alternatives, le guide critique ; p 49 ; Elsevier SAS. France
- El abbouni A 2012 : Prise en charge des intoxications au paracétamol : Etude rétrospective sur cinq ans dans le Service des Urgences adultes du CHU de Nancy ; Thèse de doctorat ; p 21. Université de lorraine
- El bahri 2015: Intoxication aigue au paracétamol chez l'enfant; Thèse de doctorat; p 18. Université Mohammed v-rabat
- Emile J F ; Leteurte E ; Guyétant S 2010 : pathologie générale ; p (18-23) ,41 ; Masson E France
- Esmaeili M A; Yazdanparast R 2004: Hypoglycaemic effect of *Teucrium polium*: studies In: Boutaleb H 2014 : Evaluation des effets cicatrisants de *Teucrium Polium* (khayata) sur des plaies d'excision chez le rat p 54 .université Constantine 1
- Faber K ; Rauber-luthy C ; Kupfer Schmidt H 2010 : Intoxication aigue au paracétamol. In : Laëtitia J 2014 : Toxicité du paracétamol : Résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxication volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français ; p 57. Université Angers

Liste des références

- Fang X ; Dahammika Nanayakkara N P ; Phoebe J r CH ; Pezzuto J M ; Douglas Kahinghorn A; Farnsworth NR 1985 : Plant anticancer agents XXXVII. Constituents of Amanoa Oblongifolia In : : Harmand P-O 2004 Etude du processus apoptotique induit par l'acide ursolique sur deux lignées cellulaires humaines de la peau : les cellules HaCaT Dérivées de kératinocytes humains ; les cellules M4Beu issues d'un mélanome humain ; p 17. Université de Limoges
- Farnsworth N R ; Akerele O ; Bingel A S ; Soejarto D D ; Guo Z 1986 : Places des plantes médicinales dans la thérapeutique ; p (159-175) ; Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé 64(2)
- Favier A 2003 : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanisme des maladies et potentiel thérapeutique. In : Meziti A 2009: Activité antioxydante des extraits des grains de *NegellaSativa L* : Etude *in vitro* et *in vivo* ; p 12. Université El-Hajlakhdar
- Fawcett D W ; Jensch R P 1997: Histologie l'essentiel ; p 331, 333 ; Maloine. Paris. Traduit par : Salzmann J L2002
- Gandillet A 2014 : Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique ; Thèse de doctorat ; p 20. Université Louis Pasteur Strasbourg
- Gayet C 2013 : Guide de poche de phytothérapie, Acné, Migraine, Ballonnements... Soignez-vous avec les plantes, p 13, Quotidien Malin. Paris
- Gebhardt R 1992 : Metabolic zonation of the liver : regulation and implications for liver fonction. In : Gandillet A 2004 : Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique ; p (19-21). Université Louis Pasteur Strasbourg
- Gies J P ; Landry Y 1990 : Pharmacologie moléculaire : mécanisme d'action des médiateurs et des médicaments.. In : Collin C 2012 : Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire : Enquete épidémiologique et revue de littérature ; p 55,56. Université de lorraine
- Gilani A H ; Jambaz K H 1993 : Protective effect of Artemisiascopariaextractagainstacetaminophen-inducedhepatotoxicity : p (1455-1458) ; General Pharmacology : The Vascular System, volume 24, Issue 6
- Gimenez F ; Baazier M ; Calop J ; Dine T ; Tchiakpé L 2000 : Pharmacie clinique et thérapeutique ; p 254 ; Masson. Paris
- GinesP ; Cardenas A ; Arroyo V ; Rodes J 2004 : Management of cirrhose and as cites.In: Restellini S ; Spahr L 2012 : Les tests non invasifs de fibrose vont ils remplacer la biopsie hépatique ? ; p 1411. Suisse
- Gintl W H 1893: Uber das urson. In: Harmand P-O 2004: Etude du processus apoptotique induit par l'acide ursolique sur deux lignées cellulaires humaines de la peau : les cellules HaCaT Dérivées de kératinocytes humains ; les cellules M4Beu issues d'un mélanome humain ; p 17. Université de Limoges
- Graham G G ; Scott K F 2005 : mechanism of action of paracetamol.In:Driad Y 2009: Stabilité du paracétamol: Application à un sachet produit en industrie pharmaceutique; p 20. Université Henri Poincaré-Nancy1
- Grignon G (1996) : Cours Histologie ; p (236-239) ; Editions Ellipses. Paris

Liste des références

- Guarrera P M ; Leporatti M L 2007 : Ethnobotanical remarks on central and southern Italy ; p (1-12) ; Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine 3 : 23
- Guilford 1996 : Small animal gastroenterology. In : Antoine D-G 2005 : Index thérapeutique en hépatologie des carnivore domestiques ; p 56. Ecole nationale vétérinaire de Lyon
- Gulçin I ; Huyutb Z ; Elmastasc M Y ; Aboul-Erein H 2010 : Radical scavenging and antioxidant activity of tannic acid. In : Krim M 2014 : L'importance des antioxydants (Gingembre) dans la réduction des effets toxiques induits par les chromates chez les rats ; p 15. Université Badji Mokhtar-Annaba
- Gupta M B ; Bhalla T N ; Gupta G P ; Mitra C R ; Phargava K P 1969 : Anti-inflammatory activity of natural products (I) triterpenoids. . In : Harmand P-O 2004 : Etude du processus apoptotique induit par l'acide ursolique sur deux lignées cellulaires humaines de la peau : les cellules HaCaT Dérivées de kératinocytes humains ; les cellules M4Beu issues d'un mélanome humain ; p 17. Université de Limoges
- Harionovo I 1988 : Pharmacology effect on the reproductive system and anti-inflammatory action of the total flavonoides mixtures contained in *G. tinctoria* and *G. sessilifolia*. In : Boutaghana N 2013 : Etudes phytochimique et pharmacologie de plantes médicinales Algériennes *Genista ulcinaspach* (Fabaceae) et *Chrysanthemum macrocarpum* (Sch. Bip) *Coss-α Kralik ex Batt* (Asteraceae) ; p 21. Université de Constantine 1
- Hasani P ; Vasa N ; Mohammadirad A ; Dehghani G ; Abdollahi M 2007 : *In vivo* antioxidant potential of *Teucrium polium* as compared α -tocopherol. In : Belmekki N 2009 : Etude phytochimique, activités antimicrobiennes et antioxydantes de *Saccocalyx satureioides*, *Salvia verbenaca* et *Teucrium polium* de la région ouest d'Algérie ; Thèse de doctorat ; p 9. Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen
- Haton C 2005 : Effets des rayonnements ionisants sur la structure de la fonction de la cellule épithéliale intestinale. In : Manallah A 2012 : Activités antioxydante et anticoagulante des polyphénols de la pulpe d'olive *olea europaea L* ; p 8. Université Ferhat Abbas-Sétif
- Haufroid V ; Lauwerys R ; Hoet P ; Lison D 2007 : Toxicologie industrielle et intoxication professionnelles. In : Collin C 2012 : Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire : Enquête épidémiologique et revue de littérature ; p 55,56. Université de lorraine
- Heard K J et coll 2008 : Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. In : Collin C 2012 : Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire : Enquête épidémiologique et revue de littérature ; p 61. Université de lorraine
- Heath J H ; Lowe J ; Stevens A ; Young B 2006 : Atlas d'histologie fonctionnelle de wheater ; p 243,275 ; Boeck université. Paris. Traduit par : Validire P & Validire-charpy P 2008
- Hoffmann G 2009 : Copper-associated liver disease . In : Gadreaud A 2014 : Bilan des connaissances Actuelles sur les Diagnostic et le Traitement Des Hépatites chroniques Du chien ; p 28 . Ecole Nationale Vétérinaire D'Alfort
- Houerou H N ; Claudin J ; Pouget M ; 1977 : Etude bioclimatique des stepps Algériennes (avec une carte bioclimatique à 1/1.000.000 ème), Bulletin de la société d'histoire naturelle de l'Afrique du nord Alger. In : Kacem N 2015 : Etude phytochimique et valorisation biologique des deux plantes, *Genista quadriflora* Munby (Fabaceae) et *Convolvulus tricolor* L. (Convolvulaceae) ; p (82-83). Université Constantine 1

Liste des références

- Houin G 1990 : Pharmacocinétique : support de l'enseignement de la pharmacologie générale. In : Collin C 2012 : Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire : Enquete épidémiologique et revue de littérature ; p 55,56. Université de lorraine
- Ito Y ; Suzuki Y ; Ogonuki H., *et al* 1994 :Rôle of iron and glutathione redox cycle in acetaminophen-induced cytotoxicity to cultured rat hepatocytes.In: Billier R 2011: Toxicité Hépatique du paracétamol a dose thérapeutique: Revue de litterateure et proposition d'un protocole d'évaluation en periode postoperatoire ;p 40.Université de Limoges
- Jahandiez E ; Maire 1932 : Catalogue des plantes au Maroc (Spermatophytes et Ptéridophytes). In : Kacem N 2015 : Etude phytochimique et valorisation biologique des deux plantes, *Genistaquadriflora*Munby (Fabaceae) et *Convolvulus tricolor* L. (Convolvulaceae) ; thèse de doctorat ; p (82-83). Université Constantine 1
- Jeanmonod D ; Gamisans J 2007 : *Flora Corsica*. In : :Caracterisation et variabilite des plantes a parfum aromatiques et medicinales de corse et de l'ouest Algerien ; p16. Universite de Corse-Pascal Paoli ecole doctorale environnement et societe
- Jérôme B ; Nina D ; Frédéric O ; Paul C 2007 : Caractéristiques et interprétation des tests sanguins de fibrose hépatique. In : Elyounssi M 2014 : Evaluation de la fibrose hépatique dans la prise en charge de l'hépatite B et C : Apport de fibrotest-Actitest ; p 2. Université Mohamed v-souissi
- Jouzeau J-Y ; Daouphars M ; Benani A ; Netter P 2004 : Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase ; Gastroenterol Clin Biol, 28, C7-C17
- Kacem N 2015 : Etude phytochimique et valorisation biologique des deux plantes, *Genistaquadriflora*Munby (Fabaceae) et *Convolvulus tricolor* L. (Convolvulaceae) ; Thèse de doctorat ; p (82-83). Université Constantine 1
- Kaiser S P; Di MascioM ; Murphy E ; Sies H 1990 : Physical and chemical scavenging of singlet molecular oxygen by tocopherols. In: Rezaire A 2012: Activité anti-oxydante et caractérisation phénolique du fruit de palmier amazonien oenocarpusbataua (patawa) ; p 57. Université des Antilles et de la Guyane
- Kamina P 2012: Atlas d'anatomie, Morphologie, clinique ; p 282 ; Maloine. France
- Kamina P ; Di marino V 1998: Anatomie, introduction à la clinique,8, Abdomen, Appareil digestif et rein, Tome 2 ; p (23-24) ; Maloine. Paris
- Kansole M 2009 : Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de quelques Lamiaceae du Burkinafaso : Cas de *LeucasMartinicensis* (Jacquin) R. In : Ramli I 2013 : Etude *in vitro* de l'activité anti leishmanienne de certaines plantes médicinales locales : Cas de la famille des Lamiacees ; p 20. Université Constantine 1
- Keck G 1992 : toxicité et effets indésirables des antiinflamatoires non stéroïdiens. In : Driad Y 2009: Stabilité du paracetamol: Application à un sachet produit en industrie pharmaceutique; p 21. Université Henri poincare-nancy1
- KierszenbaumAL 2002: Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique ; p 460 ; Boeck université. Paris.Traduit par: Validire P; Validire-Charpy P 2006
- Koolman J ; Röhm KH 1990: Atlas de poche de biochimie ; p 306 ; Flammarion. Paris. Traduit par : Dominique D 2004

Liste des références

- Kristanc L ; Kreft 2016 : European medicinal and edible plants associated with subacute and chronic toxicity part II : plants with, hepato-, neuro-, and immunotoxic effects ; p (38-49) ; Food and Chemical Toxicology volume 92
- Labaune J P 1984 : Pharmacocinétique : Principes fondamentaux. In : Collin C 2012 : Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire : Enquête épidémiologique et revue de littérature ; p 55,56. Université de Lorraine
- Lacolley P ; Babuty D ; Boulanger C ; Ghaleh B ; Loirand G ; Pinet F ; Somuel J-L 2007 : Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux ; p 319 ; John Libbey Eurotext. Paris
- Lacoste S 2014 : Ma bible de la phytothérapie, le guide de référence pour se soigner avec les plantes, p 11, Quotidien Main
- Lagnika L 2005 : Etude phytochimique et activité biologique de substances naturelles isolées de plantes béninoises In : : Hammoudi R 2005 : Activités biologiques de quelques métabolites secondaires extraits de quelques plantes médicinales du Sahara méridional algérien ; p 24 . Université Kasdi Merbah-Ouargla
- Larousse médical 2006 : Larousse. In : Mansour-Djaalab H 2014: Evaluation chimique et activité antidermatophyte de quelques plantes médicinales d'Algérie ; p 3. Université de Constantine 1
- Laura P 2003 : Acetaminophen-induced hepatotoxicity. In: Collin C 2012 : Le surdosage en paracétamol consécutif à une algie dentaire : Enquête épidémiologique et revue de littérature ; p 55,56. Université de Lorraine
- Le Marec C 2005 : Histoire du paracétamol. Le praticien en anesthésie. Réanimation. In : Aissat S 2010 : Mesure de l'impact toxique du paracétamol thérapeutique chez 11 alcooliques adultes dosage de taux de quelques marqueurs hépatiques, évaluation du danger encouru intoxiqués par ce médicament ; p 6. Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou
- Lechat P 2006 : Pharmacologie, Niveau DCEM 1 ; p 195. Université Pierre et Marie Curie
- Lechat P ; Lagier G ; Boiteau J 1978 : Le paracétamol. In : Clement-guercia S M M 2003 : Les intoxications des animaux de compagnie par les médicaments à usages humains ; p (99-100). Ecole nationale vétérinaire d'Alfort
- Lechat P ; Lagier G ; Boiteau J 1978 : Le paracétamol. In : El Abouni A 2012 : Prise en charge des intoxications au paracétamol : Etude rétrospective sur cinq ans dans le service des Urgences adultes du CHU de Nancy ; p 20. Université de Lorraine
- Lechat P ; Lagier G ; Boiteau J 1978 : Le paracétamol. In : El bahri M 2015 : Intoxication aiguë au paracétamol chez l'enfant ; p 20, 33. Université Mohammed V-Rabat
- Leeson T S ; Leeson C R 1976: Histologie ; p (340-341) ; Masson. Paris . Traduit par : Chevreau J 1980
- Liozon S 2010 : Cahier du préparateur en pharmacie : Pathologie ; p 80 ; Ponphyre. France
- Liu F-P ; Ma X ; Li M-M ; Li Z ; Han Q ; Li R ; Li C-W ; Chang Y-C ; Zhou C-W ; Lin Y-X 2016 : Hépatoprotective effets of *Solanum nigrum* against ethanol-induced injury in primary hepatocytes and mice with analysis of glutathion S-transferase A1 ; p (65-71) ; Journal of the Chinese Medical Association 79

Liste des références

- Liu J 1995: Pharmacology of oleanolic and ursolic acid. In: Harmand P-O 2004 Etude du processus apoptotique induit par l'acide ursolique sur deux lignées cellulaires humaines de la peau : les cellules HaCaT Dérivées de kératinocytes humains ; les cellules M4Beu issues d'un mélanome humain ; p 20. Université de Limoges
- Liu J; Liu Y; Mao Q; Klaassen C D 1994: The effects of 10 triterpenoid compounds on experimental liver injury in mice. . In: Harmand P-O 2004 Etude du processus apoptotique induit par l'acide ursolique sur deux lignées cellulaires humaines de la peau : les cellules HaCaT Dérivées de kératinocytes humains ; les cellules M4Beu issues d'un mélanome humain ; p 20. Université de Limoges
- Ljubuncic P ; Dakwar S Portnaya I., Cogan U., Azaizeh H., Bomzon A.2006: Aqueous extracts of *Teucrium polium* possess remarkable antioxidant activity in vitro In: : Boutaleb H 2014 : Evaluation des effets cicatrisants de *Teucrium Polium* (khayata) sur des plaies d'excision chez le rat p54 .université Constantine 1
- Lograda T 1996 : Variabilités cariologiques et biochimique de quatre espèces endémiques du genre *Genista* L. In : Mekkiou R 2005 : Recherche et détermination structurale des métabolites secondaires d'espèces du genre *Genista* (Fabaceae) : *G. Saharæ*, *G. Ferox* ; p 5, 19. Université Mentouri Constantine
- Louvet A ; Boitard J ; Dharancy S. et al 2006 : Problems with therapeutic acetaminophen use in excessive drinkers.In : Bidoult M 2011 : Prise en charge des intoxication au paracétamol : Etude Respective sur trois ANS dans le service des urgences Adultes du chu de Limoges ; 16. Université de Limoges
- Lumann H ; Mohr K 2003 : Atlas de poche pharmacologie. In : Laëtitia J 2014 : Toxicité du paracétamol: Résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxication volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français ; p 57. Université Angers
- Ma Q ; Wang L H ; Jiang J G 2016 : hepatoprotective effect of flavonoids from *Cirsium japonicum* x on hepatotoxicity in comparison with silymarin, ; *Food Funct* 18 : 7(5) : 2179-84
- Maire R 1987 : La flore de l'Afrique du nord. Les légumineuse. In : Kacem N 2015 : Etude phytochimique et valorisation biologique des deux plantes, *Genista quadriflora* Munby (Fabaceae) et *Convolvulus tricolor* L. (Convolvulaceae) ; p (82-83). Université Constantine 1
- Maire R 1987 : La flore de l'Algérie du nord. Les légumineuses. In : Mekkiou R 2005 : Recherche et détermination structurale des métabolites secondaires d'espèces du genre *Genista* (Fabaceae) : *G. Saharæ*, *G. Ferox* ; p 5, 19. Université Mentouri Constantine
- Makin A J; Wendon J; Williams R A 1995 : 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993).In: Bidoult M 2011 : Prise en charge des intoxication au paracétamol : Etude Respective sur trois ANS dans le service des urgences Adultes du chu de Limoges ; 16. Université de Limoges
- Makin A J; Wendon J ; Williams R A 1995 : 7-year experience of severe acetaminophen-induced hépatotoxicity.In: Bidault M 2011: Prise en charge des intoxication au paracétamol : Etude rétrospective sur trois ans dans le service des urgences adultes du CHU de limoges ; p 24. Université de limoges
- Malarkey D E ; Johnson K 2005 : New insights into functional aspects of liver morphologie. In : Marmugi A 2012 : Perturbation métaboliques hépatiques : implication des xénosenseurs CAR (Constitutive Androstane Receptor) et PXR (Pregnane X Receptor) et d'un perturbateur endocrinien, le bisphénol A ; p 17. Université de Toulouse

Liste des références

- Malik R ; Selden C ; Hodgson H 2002 : The role of non parenchymal cells in liver growth. In : Gandillet A 2004 : Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique ; p (19-21). Université Louis pasteur Strasbourg
- Mallet C ; Barrière D A ; Ermund A 1994 : TRPV1 in Brain isinvolved in acetaminophen-inducedantinociception. In : Bidault M 2011 : Prise en charge des intoxications au paracétamol :Etudesretrospective sur trois ans dans le service des urgences adultes du CHU de limoges ; p (15-18). Université de limoges
- Marcheix J J ; Fleuriet A ; Jay-Allemand C 2005 : Les composés phénoliques des végétaux : Un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. In : Chikhi I 2014 : Composition chimique et activités biologiques des extraits de cinq plantes aromatique et médicinales de l'ouest d'Algérie ; p 32. Université Abou BekrBelkaid-Tlemcen
- Marieb E N 2008: Biologie humaine, Principes d'anatomie et de physiologie ; p 508 ; Renouveau Pédagogique. France
- Mates J M ; Pérez-Gomez C ; De castro I N 1999 : Antioxidant enzymes and human diseases. In: Rezaire A 2012: Activité anti-oxydante et caractérisation phénolique du fruit de palmier amazonien oenocarpusbataua (patawa) ; p 54. Université des Antilles et de la Guyane
- Mattéi A; Rucay P; Samuel D; Feray C; Reynes M; Bismuth H 1995: Liver transplantation for severe acute liver failure after herbal medicine (*Teucrium polium*) Administration In : Krache I 2006 : Evaluation des effets toxiques des extraits methanoliques de Tamus Communis L. *Teucrium Polium*, sur des rats blancs Albino Wistar .p 21 .Université de Farhat Abbas Sétif
- Maurice N 1997 : De l'herboristerie d'autan à la phytothérapie moléculaire du XXIe siècle. In : Maamri S 2008 : Etude de pistaciaatlantica de deux régions de sud algérien : Dosage des lipides, dosage des polyphénols, essais antileishmaniens ; p14. Université M'Hamed bougaraboumerdes
- Mazokopakis E ; Lazaridou S; Tzardi M; Mixaki J; Diamantis I ; Ganotakis E 2004 : Acute cholestatic hepatitis caused by *Teucrium polium* L In : Krache I 2006 : Evaluation des effets toxiques des extraits methanoliques de Tamus Communis L. et *Teucrium Polium*, sur des rats blancs Albino Wistar .p 21 .Universite de Farhat Abbas Sétif
- McCall M R; Frei B 1999: Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans?.In: Rezaire A 2012: Activité anti-oxydante et caractérisation phénolique du fruit de palmier amazonien oenocarpusbataua (patawa) ; p 56. Université des Antilles et de la Guyane
- Mckinley M P ; O'Loughlin V D ; Bidle T S 2014: Anatomie et physiologie, une approche intégrée ; p 1240 ; Editions Maloine. France
- Mclary J W 1997 : Antioxidants and cancer : The epidemiologic evidence. In:Muanda F N 2010: Identification de polyphénols, evaluation de leur activité antioxydante et étude de leur propreités biologiques ; p 51. Université Paul Verlaine-Metz
- Medina J; Garcia-Buey L; Moreno-Otero R 2003: Review article: Immunopathogenetic and therapeutic aspects of autoimmune hepatitis. In: Gadreaud A 2014 : Bilan des connaissances actuelles sur le diagnostic et le traitement des hépatites chroniques du chien ; p 29. École nationale vétérinaire d'Alfort

Liste des références

- Meeks R G ; Harrison S D ; Bull R J 1991: Hepatotoxicology. In : Séide M 2008: Etude de la toxicité des médicaments posicor et mintezol en culture primaire d'hépatocytes ; p (1-6). Université du Québec à montréal
- Meftah T 2003: Programme UICN-Cosmétologie au naturel: cosmétologie au naturel: In: Belloum Z 2007: Etude phytochimique des plantes médicinales algériennes, cas de l'espèce *Inulacrithmoides L* ; p 21. Université mentouri-Constantine
- Megarbane B ; Deye N ; Baud F 2007 : Foie toxique : Mécanisme lésionnels et thérapeutiques pharmacologique spécifiques. In : Laëtitia J 2014 : Toxicité du paracétamol : Résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxication volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français ; p 59,60. Université Angers
- Mekkiou R 2005 : Recherche et détermination structurale des métabolites secondaires d'espèces du genre *Genista* (Fabaceae) : *G. Saharæ*, *G. Ferox* ;Thèse de doctorat ; p 5, 19. Université Mentouri Constantine
- Mesplede ; Saluzzo C 2004 : Cent manipulations en chimie organique et inorganique. In : Aissat S 2010 : Mesure de l'impact toxique du paracétamol thérapeutique chez 11 alcooliques adultes dosage de taux de quelques marqueurs hépatique, évaluation du danger encouru intoxiqués par ce médicament ; p 6. Université Mouloud Mammeri de tiziOuzo
- Monfort A A F 2016 : les médicaments responsables d'hépatotoxicité chez les animaux de compagnie ; p 27 ; thèse de doctorat. Ecole nationale vétérinaire d'alfort
- Monnot J 2014 : Prise en charge de la douleur de l'otite de l'enfant de moins de 3 ans en médecine générale ; thèse de doctorat ; p 28, 30. Université Paris didert-Paris 7
- Mukundabantu V 2006 : [1/04/2016]. Investigation sur l'usage du paracétamol et de l'aspirine au Rwanda : cas de la ville de Butare.[En ligne] .[http ;www.UWC.ac.Za/ics/de_fault.aspweb.page](http://www.UWC.ac.Za/ics/de_fault.aspweb.page) ID.
- Naghibi F; Mosaddegh M.; Mohammadi Motamed S ; Ghorbani A 2005: Labiatae family in folk medicine in Iran: from ethnobotany to pharmacology In: Hammoudi R 2015 : Activités biologiques de quelques métabolites secondaires extraits de quelques plantes médicinales du sahara méridional algérien ; p 5 .Univercite Kasdi Merbah-Ouargla
- NeuzilJ ; Stocker R 1993 : Bilirubin attenuates radical-mediated damage to serum albumin.In: Meziti A 2009: Activité antioxydante des extraits des grains de *NegellaSativa L* : Etude *in vitro* et *in vivo* ; p 12. Université El-Hajlakhdar
- Ozenda P 1977 : Flore du Sahara. In : Hammoudi R 2005 : Activités biologiques de quelques métabolites secondaires extraits de quelques plantes médicinales du sahara méridional algérien ; p 23 .Univercite Kasdi Merbah-Ouargla
- Ozenda P 1983 : Flore du Sahara .In : Hammoudi R 2015 : Activités biologiques de quelques métabolites secondaires extraits de quelques plantes médicinales du sahara méridional algérien ; P 23 .Univercite Kasdi Merbah-Ouargla
- Paraf A ; Rautureau J 1973 : Foie, voies biliaires pancréas ; p 19,23 ; JB baillière. Paris
- Paris R R ; Moyse H 1965 : Précis de matière médicale, Tome 1.In : Ramli I 2013 : Etude *in vitro* de l'activité anti leishmanienne de certaines plantes médicinales locales : Cas de la famille des Lamiacees ; p 20. Université Constantine 1
- Parsaee H; Shafiee-Nick R 2006: Anti-Spasmodic and anti-Nociceptive effects of *Teucrium polium* aqueous extract In: Boutaleb H 2014 : Evaluation des effets cicatrisants

Liste des références

de *Teucrium Polium* (khayata) sur des plaies d'excision chez le rat p 53 .université constantine 1

- Pellecuer J ; Gal F ; Temple A ; Privat G 1970 : Etude de la répartition des acides ursolique et oléanolique chez divers Ericacées, Oléacées, Caprifoliacées et Labiées de la région Languedocienne. In: Harmand P-O 2004 Etude du processus apoptotique induit par l'acide ursolique sur deux lignées cellulaires humaines de la peau : les cellules HaCaT Dérivées de kératinocytes humains ; les cellules M4Beu issues d'un mélanome humain ; p 17. Université de Limoges
- Petit C 1992 : Foie et médicaments. In : Fromonot C 2001: Particularités de la pathologie hépatique chez le chat ; p 11. Ecole Nation vétérinaire d'alfort.
- Poletti V 1996 : Les intoxication médicamenteuses aiguës chez les carnivores domestiques : présentation des données épidémiologiques du CNITV d'alfort et analyse des intoxication les plus fréquentes. In : Driad Y 2009: Stabilité du paracétamol: Application à un sachet produit en industrie pharmaceutique; p 21. Université Henri Poincaré-nancy1
- Prescott L F 2000 : Paracétamol : past, present, futur. In : Bidault M 2011 : Prise en charge des intoxications au paracétamol : Etudesretrospective sur trois ans dans le service des urgences adultes du CHU de limoges ; p (15-18). Université de limoges
- Queneau P 2006 : La saga du paracétamol. In : Bidault M 2011 : Prise en charge des intoxication au paracétamol : Etudes retrospective sur trois ans dans le service des urgences adultes du CHU de limoges ; p (15-18). Université de limoges
- Quezel P ; Santa S 1962 : Nouvelle flore de l'Algérie et des Régions Désertiques Méridionales. In : Kacem N 2015 : Etude phytochimique et valorisation biologique des deux plantes, *Genistaquadriflora*Munby (Fabaceae) et *Convolvulus tricolor* L. (Convolvulaceae) ; p (82-83). Université Constantine 1
- Quezel P ; Santa s 1963 : La nouvelle flore d'Algérie. In : Yaou A 2011 :contribution a l'étude des composes flavoniques d'une Labiee : Le *Teucrium Polium* ; P 6. Université constantine Faculte des sciences
- Quezel P ; Santa S 1963 : Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. In : Mekkiou R 2005 : Recherche et détermination structurale des métabolites secondaires d'espèces du genre *Genista* (Fabaceae) : *G. Saharæ*, *G. Ferox* ; p 5, 19. Université Mentouri Constantine
- Quezel P ; Santa S ;1963 : Nouvelle flore de l'Algérie, Tome II. In :Caracterisation et variabilite des plantes a parfum aromatiques et medicinales de corse et de l'ouest Algerien ; p 16. Université de Corse-Pascal Paoli ecole doctorale environnement et societe
- Rauter A P ; Martinus A ; Lopes R ; Ferreira J ; Serralheiro L M ; Araujo M E ; Borges C ; Justino J ; Silva F V ; goulart M ; Thomas-Oates J ; Rodrigues J A ; Edwards E ; Noronha J ; Pinto R ; Mota-Filipe H 2009 : Bioactivitystudies and chemical profile of the antidiabetic plant *Genistatenara* ; p (384-393) ; Journal of Ethnopharmacologie 122
- Rice-Evans C A ; Miller N J ; Paganga G 1995: Structure-antioxidant activity relationships of flavonoidsand phenolic acids. In: Chibani S 2013: Etude phytochimique et biologique de six plants médicinales de l'est algérien; p 62. Université Constantine 1
- Rigano D ; Cardile V ; Farmisano C ; Maldinic M T ; Piacente S ; Bevilacqua J ; Russo A ; Senatore F 2009 : *Genistasessilifolia*, and *Genistatinctoria*L. inhibit UV light and

Liste des références

- nitricoxide-induced DNA damage and humanmelanomacellgrowthChemico-Biological Interaction. In : Boutaghana N 2013 : Etudes phytochimique et pharmacologie de plantes médicinales Algériennes *Genistaulicinaspach* (Fabaceae) et *Chrysanthemummacrocarpum* (Sch. Bip) Coss-α Kralik ex Batt (Asteraceae); p 21. Université de Constantine 1
- Rolland y 2004: Antioxydants naturels végétaux. In : Chikhi I 2014 : Composition chimique et activités biologiques des extraits de cinq plantes aromatique et médicinales de l'ouest d'Algérie ; p 32. Université Abou BekrBelkaid-Tlemcen
 - Rouas C 2010 : Etude des mécanismes mis en jeu lors d'une exposition a l'uranium appauvri sur le système de détoxification *in vivo* et *in vitro* ; Thèse de doctorat ; p 84. Université Paris XI
 - Roujas F ; Sorkine M 1989 : Intoxication médicamenteuses : Le paracetamol. In : Laëtitia J 2014 : Toxicité du paracétamol : Résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxications volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français ; p 57,58. Université Angers
 - Ruzicka L 1953:Experientia. In : Touafek O 2010 : Etude phytochimique de plantes médicinales du nord et du sud Algériens ; p 19. Université Mantouri-Constantine
 - Sabolonnaire B 2010 : Chimie, biochimie & biologie moléculaire ; p (313-315) ; Omniscience. France
 - Sagit M ; Korkmaz F ; Gürgen S G ; Gundogdu R ; Akcadag A ; Ozcan I 2015 : Quercetineattenuates the gentamicin-inducedototoxicity in a rat model ; Int J PediatrQtorhinolaryngol ; 79(12) : 2109-14-14
 - Sagna C B 2003 : Les hépatites auto-immunes a propos de 4 cas colliges a l'hopital principal de dakar ; p 15..Université cheikh Anta Diop de Dakar
 - Sahki A ; Sahki R 2004 : Le Hoggar promenade botanique. Espèces herbacées. In : Hammoudi R 2005 : Activités biologiques de qulques metabolites secontaires extraits de qulques plantes médicinales du sahara méridional algérien ; p 23 .Univercite Kasdi Merbah-Ouargla
 - Salle C 2012 : Valorisation d'une plante médicinale à activité antidiabétique de la région de Tlemcen : *Anacycluspyrethrum* L. Application de l'extrait aqueux à l'inhibition de corrosion d'un acier doux dans H₂SO₄0.5M ; Thèse de doctorat. Université Abou BekerBelkaid Tlemcen
 - Sambasiva Rao E ; Rajeswara Rao P ; Ganga Rao B ; Mallikarjuna Rao T 2013 : Evaluation of hepatoprotectiveactivity of *Gynandropsisgynandra* ; p (928-932) ; Journal of PharmacyResearch 6
 - Saraswat B; Visen P K; Agarwal D P 2000: Ursolic acid isolated from Eucalyptus tereticornis protects against ethanol toxicity in isolated rat hepatocytes . In: Harmand P-O 2004 Etude du processus apoptotique induit par l'acide ursolique sur deux lignées cellulaires humaines de la peau : les cellules HaCaT Dérivées de kératinocytes humains ; les cellules M4Beu issues d'un mélanome humain ; p 20. Universite de Limoges
 - Savary C 2014 : Etude de toxicité chronique et du potentiel cancérogène de contaminants de l'environnement séparément et en mélange sur les cellules HepaRG ; p (13-14). Université de Rennes 1
 - Sawadogoa B B N ; Diba B P ; Calés 2007: Physiopathologie de la cirrhose et de ses complication. In : Elyoussi M 2014 : Evaluation de la fibrose hépatique dans la prise en

Liste des références

- charge de l'hépatite B et C : Apport de fibrotest-Actitest ; p 2. Université Mohamed v-souissi
- Schäffer A ; Menche N 2000: Anatomie Physiologie Biologie ; p 344, 347 ; Maloine. Paris. Traduit par :Prudhomme Ch2004
 - Schmitt H 1980 : Eléments en pharmacologie. In : Clement-guercia S M M 2003 : Les intoxications des animaux de compagnie par les médicaments à usages humains ; p (99-100). Ecole nationale vétérinaire d'Alfort
 - Schünke M ; Schulte E ; Schumacher U ; Rude J 2007: Atlas d'anatomie, prométhée, cou et organes ; p 204, 210 ; Maloine. France
 - Schuppan D ; Ruell M ; Somosundaram R ; Hahn E G 2001 : Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. In: Restellini S ; Spahr L 2012 : Les tests non invasifs de fibrose vont-ils remplacer la biopsie hépatique ? ; p 1411. Suisse
 - Sharma P ; Jha A B ; Dubey R S ; Pessaracli M 2012 : Reactive oxygen species, oxidative damage, and antioxidative defense mechanism in plants under stressful conditions. In: Rezaire A 2012: Activité anti-oxydante et caractérisation phénolique du fruit de palmier amazonien *Oenocarpus bataua* (patawa) ; p 54. Université des Antilles et de la Guyane
 - Sherwood L 2006: Physiologie humaine ; p 489 ; Boeck. Bruxelles. Traduit par : Lockhart A 2012
 - Shimizu H 2004 : Relationship between plasma glutathione levels and cardiovascular disease in a defined population. In: Manallah A 2012 : Activités antioxydante et anticoagulante des polyphénols de la pulpe d'olive *Olea europaea L* ; p 8. Université Ferhat Abbas-Sétif
 - Shtukmaster S ; Ljubuncic P ; Bomzon A 2010 : The Effect of an aqueous extract of *Teucrium polium* on glutathione homeostasis in vitro: A possible mechanism of its hepatoprotective action ; Adv. Pharmacol. Sci. 938324
 - Shukla B ; Visen P K S ; Patnaik G K ; Tripathi S C ; Srimal R C ; Dayal R ; Dobhal P C 1992 Hepatoprotective activity in the rat of ursolic acid isolated from *Eucalyptus hybrid*. In: Harmand P-O 2004 Etude du processus apoptotique induit par l'acide ursolique sur deux lignées cellulaires humaines de la peau : les cellules HaCaT Dérivées de kératinocytes humains ; les cellules M4Beu issues d'un mélanome humain ; p 20. Université de Limoges
 - Siberngal S ; Lang F 2000 : Atlas de poche de physiopathologie ; p 34 ; Flammarion. Paris
 - Sidibé K 2003 : Utilisation des antalgiques ou analgésiques dans le Service de Chirurgie Orthopédique de l'Hôpital Gabriel Touré ; Thèse de doctorat ; p 26. Université de Bomako
 - Sofowora A 2010 : Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique, p 5, Karthala. Paris
 - Sorg O 2004: Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality. In: Meziti A 2009: Activité antioxydante des extraits des grains de *Negella Sativa L* : Etude *in vitro* et *in vivo* ; p 11. Université El-Hajlakhdar
 - Stevens A ; Lowe J 2006: Histologie humaine ; p 243, 249 ; Elsevier. France
 - Stickel, F ; Patsenker E ; Schuppan D 2005 : Herbal hepatotoxicity In : Krache I 2006 : Evaluation des effets toxiques des extraits méthanoliques de *Tamus Communis L.* et

Liste des références

Teucrium Polium, sur des rats blancs Albino Wistar .p 21 .Université de Farhat Abbas Sétif

- Strang C 2006 : Larousse médicale. In: Zeghad N 2009 : Etude du contenu polyphénolique de deux plantes médicinales d'intérêt économique (*thymus vulgaris*, *Rosmarinus officinalis*) et évaluation de leur activité antibactérienne ; p (2-3). Université Mentouri Constantine
- Suleiman M S; Abdul-Ghani A S; Al-khalil S; Amin R 1988: Effect of *Teucrium polium* boiled leaf extract intestinal motility and blood pressure In: Boutaleb H 2014 : Evaluation des effets cicatrisants de Teucrium Polium (khayata) sur des plaies d'excision chez le rat p54 .université Constantine 1
- Susplugas J ; Susplugas P ; Gal F ; Taillade R 1970 : Dosage spectrophotométrique de l'acide ursolique dans des extraits d'Erica Scoparia L. et de l'acide oléanolique dans des extraits d'Olea Europaea L. In: Harmand P-O 2004 Etude du processus apoptotique induit par l'acide ursolique sur deux lignées cellulaires humaines de la peau : les cellules HaCaT Dérivées de kératinocytes humains ; les cellules M4Beu issues d'un mélanome humain ; p 17. Université de Limoges
- Therrien R 2009 : Unité hospitalière de recherche et d'enseignement VIH/Sida ; Tibotec. Centre hospitalier de l'université de Montréal
- Thomson A B R ; Shaffer E A 2005 : Principes fondamentaux de gastro-entérologie, Etats pathologiques et démarches thérapeutiques. In: Séide M 2008: Etude de la toxicité des médicaments posicor et mintezol en culture primaire d'hépatocytes ; p (1-6). Université du Québec à Montréal
- Timour Q 1999 : Odonto-Pharmacologie clinique, thérapeutique et urgence médicale en pratique quotidienne ; p 47 ; CdP. Paris
- Tortora G J ; Derrickson B 2007 : Principes d'anatomie et de physiologie ; p 20, (992-993) ; Renouveau Pédagogique. Paris
- Trumbull E R; Bianchi E; Eckert D J; Wiedhope R M; Cole J R 1976 : Tumor inhibitory agents from *Vanquelinia corymbosa* (Rosaceae). In: Harmand P-O 2004 Etude du processus apoptotique induit par l'acide ursolique sur deux lignées cellulaires humaines de la peau : les cellules HaCaT Dérivées de kératinocytes humains ; les cellules M4Beu issues d'un mélanome humain ; p 17. Université de Limoges
- Van Stijn M F ; Ligthart-Melis G C ; Boelens P G ; Scheffer P G; Teerlink T; Twisk J W; Houdijk A P; Van Leuwen P A 2008: Antioxidant enriched enteral nutrition and oxidative stress after major gastrointestinal tract surgery. In: Krim M 2014: L'importance des antioxydants (Gingembre) dans la réduction des effets toxiques induits par les chromates chez les rats ; p 13. Université Badji Mokhtar-Annaba
- Vanshuijs F J 1994 : Chirurgie du système biliaire extra-hépatique. In: Fromonot C 2001: Particularités de la pathologie hépatique chez le chat ; p 11. Ecole Nationale vétérinaire d'Alfort
- Vital Durand D ; Le Jeune C 2015 : Dorosz ; guide pratique des médicaments ; p 7 ; Maloine. France
- Walker A F 2006: Herbal medicine: the science of art. In: Mansour-Djaalab H 2014: Evaluation chimique et activité antidermatophyte de quelques plantes médicinales d'Algérie ; p 3. Université de Constantine 1

Liste des références

- Walton N J; Brown D E 1999: Chemical from plants: Perspectives on plant secondary products. In: Attou A 2011: Contribution à l'étude phytochimique et activités biologiques des extraits de la plante *RutaChalepensis* (Fidjel) de la région d'Ain Témouchent ; p 10. Université Abou BekrBelkaid Tlemcen
- Watson P J 2004 : Chronic hepatitis in dogs: a review of current understanding of the aetiology, progression and treatment In : Gadreaud A 2014 : Bilan des connaissances Actuelles sur les Diagnostic et le Traitement Des Hépatites chroniques Du chien ; p 29 . Ecole Nationale Vétérinaire D'Alfort
- Webster C R 2005 :Histologie, clinical signs, and physical findings in hepatobiliary disease. In : Monfort F 2016 : les médicaments responsables d'hépatotoxicité chez les animaux de compagnie ; p 27. Ecole nationale vétérinaire d'alfort
- Weigtma C 1979 :Contribution à la chimiosystématique des labiées In : Yaou A 2011 :Contribution a l'étude des composes flavoniques d'une Labiee :Teucrium Polium ;p 6. Univercite constantine Faculte des sciences
- Wendel A ; Feuerstein S ; Konz K H 1979 : Acute paracetamol intoxication of starved mice leads to lipid peroxidation in vivo. In:Billier R 2011: Toxicité Hépatique du paracetamol a dose thérapeutique: Revue de litterature et proposition d'un protocole d'evaluation en periode postoperatoire ;p 40.Université de Limoges
- Wheeler P R ; Young B ; Heath J W 2000 : Histologie fonctionnelle ; p 275, 243 ; De Boeck &Larcier. Bruxelles ; Traduire par : Validire P ; Validire-Charpy P 2001
- Wolf A M 1989 : Feline hépatic disease.In:Fromonot C 2001: Particularités de la pathologie hépatique chez le chat ; p 11. Ecole Nation vétérinaire d'alfort
- Yaou A 2011 :contribution a l'étude des composes flavoniques d'une Labiee : Le Teucrium Polium ; Thèse de doctorat ; p 6. Universite constantine Faculte des sciences
- Yazdanparast R; Amin Ardestani A 2009 : Suppressive effect of ethyl acetate extract of Teucrium polium on cellular oxidative damages and apoptosis induced by 2-deoxy-dribose : Role of de novo synthesis of glutathione ; p (1222-1230) ; Food Chem.114
- Yousef M I; Omar, S A; El-Guendi M I; Abdelmegid L A 2010 : Potential protective effects of quercetin and curcumin on paracetamol-induced histological changes, oxidative stress, impaired liver and kidney functions and haematotoxicity in rat p (3246-3261) Food Chem. Toxicol. 48
- Zeng W; Wang S Y 2001: Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs.In: Muanda F N 2010: Identification de polyphénols, evaluation de leur activité antioxydante et etude de leur propreités biologiques ; p 49. Université Paul Verlaine-Metz

Résumé:

Effet protecteur de quelques plantes médicinales contre l'hépatotoxicité du paracétamol

Hépatotoxicité est un effet indésirable causé par plusieurs xénobiotiques notamment par les médicaments, parmi lesquels on retrouve le paracétamol, qui suite au stress oxydatif induit la diminution des antioxydants.

On se basant sur ce postulat, la présente étude vise à souligner les vertus de certaines plantes médicinales qui avaient un effet préventif vis-à-vis l'hépatotoxicité induite par l'acétaminophène grâce à leurs constituants antioxydants qui se présentent sous forme de plusieurs composés qui fournissent une variété bénéfique pour la santé humaine.

La Genista quadriflora Munby et la *Teucrium polium geyrii* Maire sont connus comme antioxydants, et possèdent de nombreuses propriétés biologiques. Ces plantes endémiques sont souvent utilisées pour des applications alimentaires ou médicinales sachant que, les travaux de chercheurs ont constaté que ces plantes sont riches en polyphénol pour empêcher les lésions du foie provoqué par l'acétaminophène. Ceux-ci peuvent expliquer par la présence de la quercétine et l'acide phénolique dont ils possèdent un effet hépatoprotecteur.

Mots clés :

L'hépatotoxicité - le paracétamol (acétaminophène) - les plantes médicinales -
Genista quadriflora Munby - *Teucrium polium geyrii* Maire - effet hépatoprotecteur.

Abstract:

Protective effect of some medicinal plants against the hepatotoxicity of paracetamol

Hepatotoxicity which caused by some biological substances especially medicaments including paracetamol, and embodied this toxicity through oxidative stress and lack of antioxidants. In this side this study aims to highlight some medicinal plants which have a preventive effect of hepatic toxicity induced by paracetamol through their antioxidant characteristics which shows in the form of different components characterized by several benefits to human health.

Genista quadriflora Munby and *Teucrium polium geyrii* Maire plants which known as an antioxidants, they also have many biological characteristics, in addition it's known for their wide use it in food and medical field, where many studies shows that these plants are characterized by contain it of polyphenols which prevents hepatic injury induced by paracetamol and this may be due to the existence of quercetin and phenolic acid which have a hepatoprotective effect.

Key words:

Hepatotoxicity – paracetamol (acetaminophen) - medicinal plants – *Genista quadriflora* Munby – *Teucrium polium geyrii* Maire - hepatoprotective effect

ملخص:

الأثر الوقائي لبعض النباتات الطبية ضد السمية الكبدية للبراسيتامول

تعتبر السمية الكبدية الناتجة عن تناول بعض المواد البيولوجية الغريبة عن الجسم محل اهتمام الباحثين خاصة الأدوية؛ منها البراسيتامول؛ وتتجسد هذه السمية من خلال الإجهاد التأكسدي ونقص مضادات الأكسدة.

تهدف هذه الدراسة إلى تسليط الضوء على بعض النباتات الطبية التي لها أثر وقائي للسمية الكبدية المحرصة بالبراسيتامول وذلك من خلال خصائصها المضادة للأكسدة والتي تظهر في شكل مركبات مختلفة و تتميز بفوائد عدة على صحة الإنسان.

Teucrium polium geyrii و *Genista quadriflora* Munby نباتات مستوطنة تعرف بأنها مضادات الأكسدة ؛ كما أنها تملك العديد من الخصائص البيولوجية بالإضافة إلى أنها تعرف باستخدامها الواسع في المجال الغذائي والطبي، حيث بينت الدراسات بأن هذه النباتات تتميز باحتوائها الهائل لما يعرف بالبوليفينول الذي يمنع الإصابات الكبدية المحرصة بالبراسيتامول و هذا قد يكون راجعا لوجود الفلافونويد خاصة la quercétine et l'acide phénolique اللذان يملكان خاصية الأثر الوقائي الكبدية.

الكلمات المفتاحية:

السمية الكبدية-البراسيتامول(اسيتامينوفين) -النباتات الطبية--*Genista quadriflora* Munby- الأثر الوقائي الكبدية.
Teucrium polium geyrii Maire

EFFET PROTECTEUR DE QUELQUE PLANTES MÉDICINALES CONTRE L'HÉPATOTOXICITÉ DU PARACÉTAMOL

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

Résumé:

Hépatotoxicité est un effet indésirable causé par plusieurs xénobiotiques notamment par les médicaments, parmi les quelles on retrouve le paracétamol, qui suite au stress oxydatif induit la diminution des antioxydants.

On se basant sur ce postulat, la présente étude vise à souligner les vertus de certains plantes médicinales qui avaient un effet préventif vis-à-vis l'hépatotoxicité induite par l'acétaminophène grâce à leurs constituants antioxydants qui se présentent sous forme de plusieurs composés qui fournissent une variété bénéfique pour la santé humaine.

La *Genista quadriflora* Munby et la *Teucrium polium geyrii* Maire sont connus comme antioxydants, et possèdent de nombreuses propriétés biologiques. Ces plantes endémiques sont souvent utilisées pour des applications alimentaires ou médicinales sachant que, les travaux de chercheurs ont constaté que ces plantes sont riche en polyphénol pour empêcher les lésions du foie provoqué par l'acétaminophène. Ceux-ci peuvent expliquer par la présence de la quercétine et l'acide phénolique, dont ils possèdent un effet hépatoprotecteur.

Mots clés : L'hépatotoxicité, le paracétamol (acétaminophène), les plantes médicinales, *Genista quadriflora* Munby, *Teucrium polium geyrii* Maire, effet hépatoprotecteur.

Jury d'évaluation :

Président du jury : LALAOUI Korichi (Pr - UFM Constantine),
Rapporteur : IHOUAL Safia (MA - UFM Constantine),
Examineur : BOUBAKRI Nassima (MC - UFM Constantine).
HABACHI Wafa (MC-UBM Annaba).

Date de soutenance : 05/06/2016