





الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي والبحث 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**

**Intitulé :**

---

Effet préventif d'extrait aqueux et butanolique d'une plante de la famille *Astéracées* vis à vis L' hépatotoxicité induite par l'éthanol chez les rats *albinos wistar* .

---

Présentée et soutenue par :

le : **04/09/2019**

**GHERBI MOHAMED OUSSAMA**  
**DJEZZAR MAROUA**  
**MAMOUR NIHED**

Jury d'évaluation :

Président du jury :	<b>Mme AMEDAH. S</b>	Professeur a UFM Constantine
Rapporteur :	<b>Mr BOULKANDOUL.R</b>	Maitre-assistant UFM Constantine
Examineurs :	<b>Mme KHELIFI TOUHAMI. F</b>	Professeur a UFM Constantine
	<b>Mr ZOUAGHI. Y</b>	Maitre confèrent UFM Constantine

Année universitaire  
2018 – 2019

# *Remerciement*

**Madame le professeur AMDEH Souad**

Que nous remercions chaleureusement pour l'honneur qu'elle nous a fait de s'être intéressé à ce travail et d'avoir  
accepté de le juger.

Puisse ce travail être pour nous, l'occasion de lui exprimer notre profond et notre gratitude la plus sincère.

**Madame le professeur KHELIFI TOUHAMI.F**

Nous sommes honorés de vous compter parmi nos juges.

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Veillez trouver ici l'assurance de notre gratitude et de notre profond respect.

**Monsieur ZOUAGHI YOUCEF**

Nous vous remercions d'avoir accepté de prendre part au jury de ce mémoire.

Soyez assurée de notre profond respect.

**Monsieur le professeur BOULKANDOUL Ramzi**

*Cher professeur vous nous avez fait l'immense privilège de diriger ce passionnant travail.*

*Nous vous remercions chaleureusement de votre aide précieuse, de votre patience et pour tout le  
temps que vous nous avez consacré.*

*Veillez trouver dans cette collaboration, la reconnaissance de notre profond respect et de notre  
sincère gratitude.*

*A la plus chère dans ma vie ma grand-mère Pour m'avoir permis d'être ce que je suis qui m'a toujours poussé et motivé, grâce à elle j'ai pu tracer mon chemin et aboutir à mes objectifs, vos prières m'ont accompagné tout au long de ma vie. Mani j'aurais tellement aimé que tu sois auprès de moi aujourd'hui. Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde*

*Enfin je peux répondre à ta question et dire oui j'ai terminé mes études !!*

*A ma chère maman qui n'a jamais cessé de ménager ses efforts pour que j'atteigne ce niveau*

*A mon cher papa*

*A mes très chères tantes merci d'être toujours à mes côtés.*

*A ceux-là je dédie ce travail, en espérant qu'Allah Loué soit-Il éclairera nos esprits avant nos yeux, pour nous guider et illuminer nos cœurs, pour qu'Il nous montre la bonne voie afin d'aller à Lui, et la mauvaise voie à éviter, Daigne-t-Il, nous accepter parmi ses serviteurs fidèles, car Il écoute et Il exauce*

*GHERBI MOHAMMED OUSSAMA*



## *Dédicaces*

**Je dédite ce mémoire...**

A ceux qui me sont les plus chers :

### **Mes parents :**

Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'amour, l'affection, la reconnaissance et l'admiration que j'éprouve pour vous Sans votre soutien et vos encouragements indéfectibles je ne serai pas là aujourd'hui.

Pour votre tendresse votre confiance et votre amour, pour vos innombrables sacrifices et vos efforts sans limites pour parfaire mon éducation, je vous dits merci papa, merci maman

Que Dieu vous garde et vous accorde santé, bonheur et longue vie, afin que je puisse vous rendre un peu de ce que vous avez fait pour moi toi et maman.

Je vous aime, ma raison de vivre, que Dieu vous accorde al Janah.

### **Mes très chères sœurs :**

En témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent. Ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que je vous porte.

J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour vous.

Que Dieu vous bénisses, vous préserve et nous garde à tous jamais réuni au tour de nos parents.

### **Ma meilleure amie :**

Je suis très heureuse et très chanceuse d'avoir une amie comme toi.

On a partagé les bons et les mauvais moments durant toute la période d'étude, puisse notre amitié duré éternellement.

Que dieu nous garde l'une pour l'autre.

*DJEZZAR MAROUSA*

## *Dédicaces*

Avec mes vifs remerciements et ma profonde gratitude je vous dédie, mes chers parents, ce modeste travail. Je ne pourrais jamais être à la hauteur de vos sacrifices et patience.

Je prie Dieu pour qu'il vous accorde santé et une longue vie.

Merci papa, Merci Mama

À mon mari **BOUBAKEUR HOUSSEM EDDINE**, en signe d'amour et de gratitude pour ces sacrifices, ces encouragements en vue de l'achèvement de ce travail.

À Ma très chères filles : **Dania**

À mon frère unique **Seif**, à ma sœur Yasmine. Merci pour tout, pour vos encouragements et soutient.

À toute ma famille de près ou de loin.

*MAMAN* Nihed.

# Sommaire

Liste des abréviations.

Listes des figures.

Listes des tableaux.

Introduction.....01

## <sup>1</sup><sup>ère</sup> partie : Etude bibliographique

### Chapitre 1 : Foie

<b>1. Foie.....</b>	<b>03</b>
<b>1.1. Définition.....</b>	<b>03</b>
<b>1.2. Situation.....</b>	<b>03</b>
<b>1.3. Foie et unité structurelle.....</b>	<b>04</b>
<b>1.4. Foie et unité fonctionnelle.....</b>	<b>04</b>
<b>1.5. Segmentation hépatique.....</b>	<b>05</b>
<b>1.6. Vascularisation hépatique.....</b>	<b>05</b>
<b>1.7. Innervation.....</b>	<b>06</b>
<b>1.8. Bile ducts.....</b>	<b>06</b>
<b>1.9. Population cellulaire.....</b>	<b>07</b>
<b>1.9.1. Cellules parenchymateuses.....</b>	<b>07</b>
1.9.1.1. Hépatocytes.....	07
<b>1.9.2. Cellules non parenchymateuses.....</b>	<b>07</b>
a) Choanocytes.....	07
b) Cellules étoilées.....	07
c) Cellules Endothéliales Sinusoïdales Hépatiques.....	08
d) Cellules stellaires (Natural killer) ou pitcells.....	08
e) Cellules kupffer.....	08

<b>1.10. Fonction du foie.....</b>	<b>09</b>
1.10.1. Synthèse et stockage.....	09
1.10.2. Sécrétion de la bile.....	09
1.10.3. Fonctions immunologiques du foie.....	09
1.10.4. Métabolisme des carbohydrates.....	10
1.10.5. Métabolisme des protéines.....	10
1.10.6. Métabolisme des lipides.....	10
1.10.7. Métabolisme des xénobiotiques.....	10

## *Chapitre II : hépatotoxicité alcoolique et stress oxydant*

<b>1. Hépatotoxicité.....</b>	<b>12</b>
<b>1.1. Hépatotoxicité et l'éthanol.....</b>	<b>12</b>
<b>1.1.1. Ethanol.....</b>	<b>12</b>
<b>1.1.2. Propriétés physicochimiques.....</b>	<b>13</b>
<b>1.1.3. Métabolisme de l'éthanol .....</b>	<b>14</b>
<b>A. Voie oxydative.....</b>	<b>14</b>
1- Voie cytotolique de l'alcool-déshydrogénase (ADH).....	14
2- Système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS) .....	14
3- Voie peroxysomal de la catalase.....	15
<b>B. Voies non oxydatives.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1.4. Conséquences de l'oxydation de l'éthanol.....</b>	<b>16</b>
a) Augmentation du rapport NADH / NAD+.....	16
b) Production d'acétaldéhyde.....	16
c) Formation de radicaux libres.....	17
<b>1.2. Ethanol et Stress oxydant .....</b>	<b>18</b>
<b>2. STRESS OXYDANT.....</b>	<b>19</b>
<b>2.1. Radical libre.....</b>	<b>19</b>

<b>2.2. Origines des radicaux libre.....</b>	<b>20</b>
<b>2.3. Conséquences biologiques des espèces réactives oxygénées.....</b>	<b>20</b>
2.3.1. Peroxydation lipidique.....	21
2.3.2. Oxydation des protéines.....	22
2.3.3. Oxydation de l'ADN.....	23
2.3.4. Atteinte mitochondriale.....	24
2.3.5. Oxydation des glucides.....	24
<b>3. Lésions histologiques de la maladie alcoolique du foie.....</b>	<b>25</b>
3.1. Stéatose alcoolique.....	25
3.2. Fibrose hépatique.....	26
3.3. Hépatite alcoolique.....	27
3.4. Cirrhose alcoolique.....	28
<b>4. Systèmes de défenses anti oxydantes.....</b>	<b>29</b>
<b>4.1. Les antioxydants endogènes (enzymatiques).....</b>	<b>29</b>
4.1.1. Superoxyde dismutases (SOD).....	29
4.1.2. Glutathion peroxydase (GPx).....	29
4.1.3. Catalase .....	30
<b>4.2. Système de défense non enzymatique.....</b>	<b>30</b>
<b>4.2.1. Anti oxydant endogène.....</b>	<b>30</b>
A/ Glutathion(GSH) .....	30
B/ Acide urique.....	31
C/ Coenzyme Q10 et cytochrome C.....	31
<b>4.2.2. Antioxydants exogène.....</b>	<b>31</b>
1) Vitamine C.....	31
2) Vitamine E.....	31
3) Oligoéléments.....	32
<b>4.2.3. Antioxydants d'origine végétale.....</b>	<b>32</b>
<b>Polyphénols et flavonoïdes.....</b>	<b>32</b>

## **5. Plantes médicinales..... 33**

5.1. Usages traditionnels des espèces de la famille des Astéracées.....33

### **2<sup>ème</sup> partie : Etude expérimentale**

## **1. Matériels et méthodes.....35**

**1.1. Matériel végétal.....35**

**1.2. Matériel animal.....36**

1.2.1. Entretien des animaux.....36

1.2.2. Traitement des animaux.....36

1.2.3. Prélèvement sanguin.....37

1.2.4. Sacrifice des animaux, récupération du foie et préparation de la fraction cytosolique et de l'homogénat des tissus hépatique.....37

**1.3. Réactifs.....37**

**1.4. Appareils .....37**

## **2. Méthodes.....38**

**2.1. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques du sang.....38**

2.1.1. Alanine amino transférase (ALT).....38

2.1.2. Aspartate amino transférase (AST).....38

2.1.3. Phosphatas Alcaline (PAL).....38

2.1.4. Triglycérides (TG).....39

2.1.5. Löw-Density-Lipoprotéines(LDL).....39

2.1.6. High- Density-Lipoprotéines(HDL) .....40

2.1.7. Cholestérol-T.....40

**2.2. Évaluation du statut oxydant cytosolique.....40**

2.2.1. Dosage de malondialdéhyde (MDA).....40

2.2.2. Dosage de la catalase (CAT).....	41
2.2.3. Dosage de la superoxyde dismutase (SOD).....	41
2.2.4. Dosage du glutathion réduit (GSH).....	42
2.2.5. Dosage du glutathion peroxydase (GPx).....	42
<b>2.3. Etude histologique.....</b>	<b>43</b>
<b>2.4. Analyse statistique.....</b>	<b>44</b>
<b>1. Résultats et discussion.....</b>	<b>45</b>
<b>2. Discussion.....</b>	<b>54</b>
<b>3. Conclusion.....</b>	<b>59</b>
<b>4. Résumé.....</b>	<b>61</b>

# Liste des abréviations

<b>AA</b>	Acide aminé.
<b>AB</b>	Acide biliaire.
<b>Acétyl-CoA</b>	Acétyl-Coenzyme A.
<b>ACS</b>	Acyl-CoA synthétase.
<b>ADP</b>	Adénosine-5-di phosphate.
<b>ADH</b>	Alcool déshydrogénase.
<b>ADN</b>	Acide Désoxyribonucléique.
<b>ADNmt</b>	ADN mitochondrial.
<b>ADNn</b>	ADN nucléaire.
<b>ALAT</b>	Alanine aminotransférase.
<b>ALD</b>	Alcohol liver disease, hépatopathie alcoolique.
<b>ALDH</b>	Aldéhyde deshydrogénase.
<b>AMPK</b>	AMP-activated protein kinase.
<b>ASAT</b>	Aspartate transaminase.
<b>ATP</b>	Adénosine Triphosphate.
<b>CAT</b>	Catalase.
<b>CD</b>	Cellule dendritique.
<b>CHOL</b>	Cholesterol.
<b>CO2</b>	Carbon dioxide.



<b>CSH</b>	Les cellules stellaires hépatiques.
<b>Cu</b>	cuivre.
<b>CYP2E1</b>	cytochrome P450 2E1.
<b>CYP</b>	cytochrome P450.
<b>DAP</b>	Dihydroxiacétone phosphate.
<b>DTNB</b>	Dithiodis-2nitrobenzoïque.
<b>EDTA</b>	Éthylène diamine tétraacétique.
<b>EGR</b>	Early Growth Response Protein.
<b>EG</b>	Ethylglucuronide.
<b>EMX</b>	Enzymes du métabolisme des xénobiotiques.
<b>ERO</b>	Espèces réactives de l'oxygène.
<b>ES</b>	Ethylsulfate.
<b>ETC</b>	Transport d'électron mitochondrial.
<b>Ext A</b>	Extrait aqueux
<b>Ext B</b>	Extrait butanolique
<b>FAEE</b>	Esters éthyliques d'acides gras.
<b>Fe</b>	Fer.
<b>GK</b>	Glycérol kinase.
<b>GLUT</b>	Transporteur du glucose.
<b>GPx</b>	Glutathion peroxydase.
<b>GPO</b>	Glycérophosphate déshydrogénase.

<b>GPT</b>	Transaminase glutamique pyruvique.
<b>GR</b>	Glutathione reductase.
<b>GST</b>	Glutathion S-transférase.
<b>GSH</b>	Glutathion (forme réduite).
<b>GSSG</b>	Disulfure de glutathion (forme oxydée).
<b>GST</b>	Glutathion-S-transférase.
<b>GTO</b>	Transaminase Glutamo Oxaloacétique.
<b>G3P</b>	Glycérol-3-phosphate
<b>H2O2</b>	Peroxyde d'hydrogène.
<b>HAA</b>	Hépatite alcoolique aiguë.
<b>HDL</b>	High density lipoprotein.
<b>HNE</b>	4-hydroxy-2-nonéanal.
<b>HSEC</b>	Cellules Endothéliales Sinusoïdales Hépatiques.
<b>KCl</b>	Chlorure de potassium.
<b>LDL</b>	low density lipoprotein.
<b>LPS</b>	Lipopolysaccharides.
<b>LPL</b>	Lipoprotéinlipase.
<b>MDA</b>	Malondialdéhyde.
<b>MDR</b>	P-glycoprotein.
<b>MEOS</b>	Microsomal ethanol oxydizing system.
<b>Mn</b>	Manganèse.

<b>MRP</b>	Multigrug resistance-associated protein.
<b>NAD</b>	Nicotinamide Adénine Dinucléotide.
<b>NADH</b>	Nicotinamide adénine dinucléotide.
<b>NADPH</b>	Nicotinamide adénine dinucleotide phosphate.
<b>NaCl</b>	Sodium chloride.
<b>NK</b>	Natural killer.
<b>NKT</b>	Natural killer T.
<b>NO</b>	Oxyde d'azote.
<b>NOX</b>	NADPH-oxydases.
<b>OH<sup>•-</sup></b>	Radical hydroxyle.
<b>OXPHOS</b>	Oxydative phosphorylation.
<b>PAL</b>	Phosphatase-alcaline (PA).
<b>pNPP</b>	p-nitrophénylphosphate.
<b>POD</b>	Peroxydase.
<b>PPAR</b>	Peroxisome proliferator-activated receptors de type alpha.
<b>Q10</b>	Ubiquinone.
<b>RE</b>	Réticulum endoplasmique.
<b>RL</b>	Radical libre.
<b>ROO</b>	Radical peroxy.
<b>ROS</b>	Reactive oxygen species
<b>Se</b>	Sélénium.
<b>SH</b>	Sulphydryle.

<b>SOD</b>	Superoxyde dismutase.
<b>SREPB-1</b>	Sterol regulatory element binding proteins de type 1.
<b>TBA</b>	Thiobarbituric acid.
<b>TCA</b>	Acide-trichloroacétique.
<b>TG</b>	Triglycérides.
<b>TGF-β</b>	Transforming Growth Factor β.
<b>TLR</b>	Toll Like Receptor.
<b>TNB</b>	Acide thionitrobenzoïque.
<b>TNFα</b>	Tumor necrosis factor alpha.
<b>UV</b>	Ultrat violet.
<b>ViT E</b>	Vitamine E.
<b>VLDL</b>	Very low density lipoprotein.
<b>Zn</b>	zinc.
<b>γGT</b>	Gamma-gutamyl-transférase.
<b>°O2-</b>	Anion superoxyde.
<b>°OH</b>	Hydroxyle Radical.

# Liste des figures

**Figure 1 :** le foie.

**Figure 2 :** les lobes hépatique.

**Figure 3:** Diagramme schématique de l'histo-architecture du foie.

**Figure 4 :** les Segments hépatiques.

**Figure 5 :**Entrées et sorties du foie : vaisseaux sanguins et canaux.

**Figure 6 :** Diagramme montrant les principaux types de cellules d'hépatocytes hépatiques, de cellules endothéliales, de cellules de Kupffer et de cellules étoilées.

**Figure 6 :**Métabolisme des xénobiotiques.

**Figure 1 :** Structure chimique de l'éthanol.

**Figure 09 :** Métabolisme hépatique de l'éthanol.

**Figure 10 :** Formation de ROS lors de la métabolisation de l'éthanol.

**Figure 11 :** La balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants.

**Figure 12 :** Neutralisation d'un radical libre par un antioxydant.

**Figure13 :** Mécanisme de la peroxydation lipidique.

**Figure 14 :** Attaque radicalaire des protéines.

**Figure 15 :** Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules.

**Figure 2 :** Mécanismes impliqués dans l'apparition de la stéatose alcoolique.

**Figure 17 :** Pathogenèse de la fibrose alcoolique du foie.

**Figure 18 :** Mécanismes de l'hépatite alcoolique.

**Figure 19 :** Histoire naturelle de la maladie alcoolique du foie. Les spectres des lésions hépatiques de la maladie alcoolique comprennent la stéatose, l'hépatite, la fibrose, la cirrhose.

**Figure 20 :** La concentration sérique de L'AST dans le plasma des rats.

**Figure 21 :** La concentration sérique de L'ALT dans le plasma des rats.

**Figure 22 :** La concentration sérique Du PAL dans le plasma des rats.

**Figure 3 :** La concentration sérique du MDA dans le plasma des rats.

**Figure 24 :** La concentration sérique de GSH dans le plasma des rats.

**Figure 25 :** La concentration sérique du SOD dans le plasma des rats.

**Figure 26 :** La concentration sérique du GPX dans le plasma des rats.

**Figure 27 :** La variation du taux de la catalase CAT dans le plasma des rats.

**Figure 28 :** La concentration sérique de L'γGT dans le plasma des rats.

**Figure 29 :** La concentration sérique de L'albumine dans le plasma des rats.

**Figure 30 :** La concentration sérique de CHOLESTEROL dans le plasma des rats.

**Figure 31 :** La concentration sérique du HDL dans le plasma des rats.

**Figure 32 :** La concentration sérique du ldl dans le plasma des rats.

**Figure 4 :** La concentration sérique de TRIG dans le plasma des rats.

**Figure 34 :** Coupe histologique du tissu hépatique normal (A : rats témoins).

**Figure 35 :** Coupe histologique du tissu hépatique endommagé (B : rats toxiques).

**Figure 36 :** Coupe histologique du tissu hépatique endommagé (C : rats toxiques).

**Figure 37 :** Coupe histologique du tissu hépatique des rats traités (D : la Vite E).

**Figure 38 :** Coupe histologique du tissu hépatique des rats traités (E : Ext A).

**Figure 39 :** Coupe histologique du tissu hépatique des rats traités (F : Ext B).

# Liste des tableaux

**Tableau 01** : Principales caractéristiques physicochimiques de l'éthanol.

**Tableau 02** : Principales sources de production des radicaux libres.

**Tableau 03** : Traitement des animaux.

## Introduction :

Le foie se situe dans la cavité abdominale, sous le pôle diaphragmatique droit. C'est le viscère le plus volumineux. Très vascularisé, Il est composé de plusieurs lobes, subdivisés en segments hépatiques [1-2]. Le foie est un organe aux fonctions variées indispensables au bon fonctionnement de l'organisme par son positionnement stratégique sur la circulation portale, Il sert d'usine chimique et métabolique, de système excréteur, de glande exocrine et a des fonctions endocrines [3]. Recevant en premier passage le sang porte, il est de facto exposé en permanence à des substances potentiellement toxiques, antigéniques, pathogènes provenant du milieu extérieur, via les ingestions, ou produites par les bactéries de la flore digestive contre lesquelles il doit se défendre [4-5].

L'hépatotoxicité due à l'éthanol au niveau du foie est une complication médicale majeure de la consommation de ce premier. Le stress oxydatif joue un rôle important dans le développement des maladies du foie lié à l'éthanol. Les lésions tissulaires induites par l'éthanol sont en partie liées aux effets toxiques directs, liés au métabolisme de l'éthanol [6].

L'essentiel de l'éthanol ingéré est oxydé au niveau du foie en acétaldéhyde puis en acétate. Les voies du métabolisme les mieux établies sont celles de l'alcool déshydrogénase (ADH) et du système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS) qui fait intervenir le CYP2E1 [7]. Les voies de la catalase (qui nécessite la présence de peroxyde d'hydrogène) et des radicaux libres (oxydation de l'éthanol par le radical hydroxyle  $\cdot\text{OH}$ ) sont mineures. L'acétaldéhyde est oxydé en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH). L'acétate est libéré en grande partie dans la circulation générale et oxydé en  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$  dans les tissus extra-hépatiques [7-8]. De plus, trois enzymes jouent le rôle principal dans le métabolisme d'éthanol dans le foie : catalase (CAT), alcool déshydrogénase (ADH) et éthanol microsomal système oxydant (MEOS). Il est indiqué qu'après l'absorption d'éthanol, il est métabolisé en acétaldéhyde et en acétate par l'alcool déshydrogénase et l'acétaldéhyde déshydrogénase respectivement et enfin les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les radicaux hautement libres sont produits comme des produits nocifs. Environ 80% de l'alcool ingéré est métabolisé dans le sang. Ce dernier est absolument un portail qui dirige vers une situation du stress oxydatif [8].



Plusieurs espèces de la famille d'Astéracées ont des utilisations importantes dans la médecine traditionnelle. Plus des efforts sont nécessaires pour assurer une protection efficace contre les agents nocifs comme l'éthanol et les études expérimentales ont mis en évidence l'influence d'une plante fonctionnelle des plantes de la famille des Astéracées [9].

Notre présente étude s'inscrit dans la mise en évidence, l'évaluation d'effet préventif de l'extrait aqueux et butanolique d'une plante endémique vis-à-vis la toxicité induite par l'éthanol.

# 1. Foie

## 1.1. Définition

Le foie, organe annexe à l'intestin grêle, est un des tissus les plus importants de l'organisme car il assure de nombreuses fonctions métaboliques et régulatrices. C'est l'organe solide le plus important de l'organisme (environ 1500 g) il est rouge brun (reflétant sa riche vascularisation) [1][2]. Qui draine environ 75 % du sang venant de la sphère digestive via la veine porte [3].

## 1.2. Situation

Le foie est situé à l'étage sus-mésocolique de l'abdomen où il occupe la presque totalité de l'hypocondre droit. Il se moule sur la face inférieure de la coupole diaphragmatique droite [4], se plaque en arrière au plan postérieur et à la veine cave inférieure et surplombe ainsi la région antropylorique, le premier duodénum et la tête du pancréas, l'angle colique droit et la partie droite du côlon transverse. Son extrémité gauche, plus ou moins effilée, déborde la ligne médiane et croise la face antérieure de l'œsophage, allant parfois jusqu'à la rate [5-6].

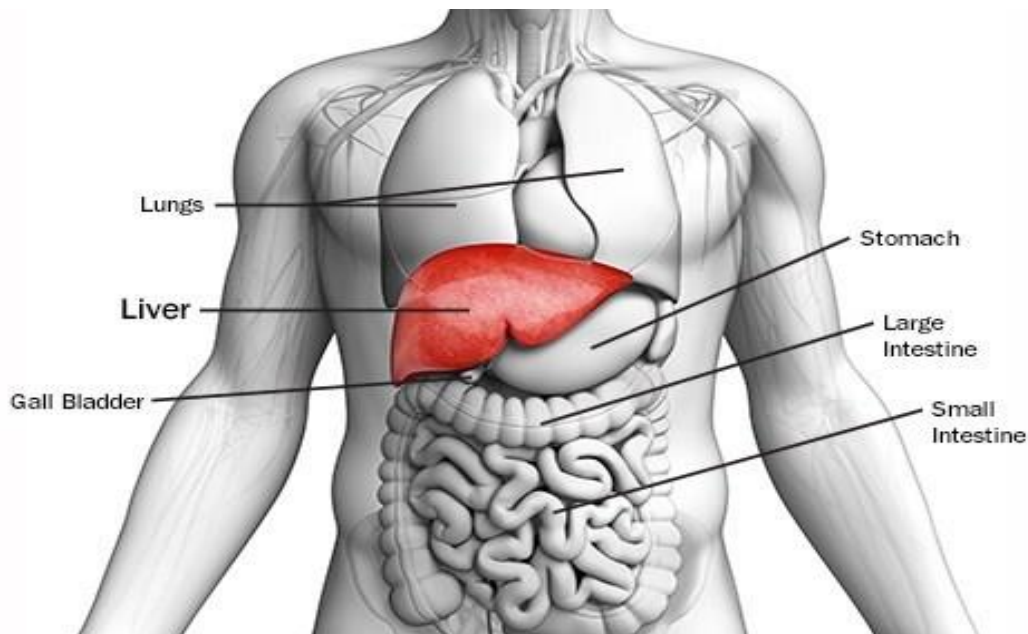


Figure 1 : situation du foie[4].

### 1.3. Foie et unité structurale

L'unité structurale du foie est le lobule hépatique [7]. Chaque lobe possède une structure hexagonale de plaques d'hépatocytes, séparées par des sinusoides intermédiaires qui rayonnent vers l'extérieur d'une veine centrale, avec des triades portales aux sommets de chaque hexagone . Traditionnellement, on distingue 4 lobes dans le foie en fonction de son aspect externe : droit, gauche, caudé et quadrate [10].

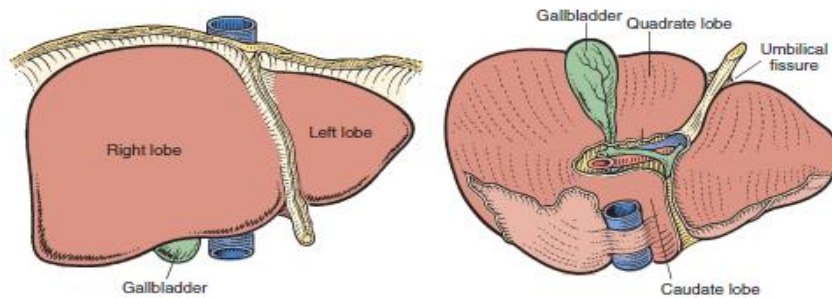


Figure 2 : les lobes hépatique[10].

### 1.4. Foie et unité fonctionnelle

L'unité fonctionnelle du foie est l'acinus [7-11]. Une zone ovale ou en forme de losange de parenchyme hépatique définie en relation avec l'apport sanguin des branches terminales de la veine porte et de l'artère hépatique [12]. Sur la base du flux sanguin, les acini sont divisés en zones (1–3). Les zones proches de l'artère hépatique et de la veine porte sont appelées : la zone 1 correspond à la zone péri-portale. La zone 2 à la zone médiane. La zone 3 comprend la zone Centro lobulaire la plus éloignée et la moins alimentée en sang [13-14].

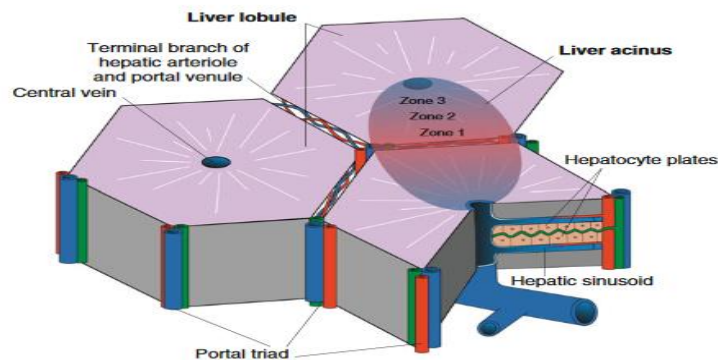


Figure 3: Diagramme schématique de l'histo-architecture du foie[7-11].

### 1.5. Segmentation hépatique

Le lobe caudé ou de Spiegel correspond au segment I. Le lobe gauche ou secteur latéral est divisé en deux segments :Le segment II est postérieur et supérieur et le segment III est antérieur et inférieur. Le lobe carré, qui correspond au segment IV ou secteur paramédian. Le lobe droit est divisé en deux secteurs antérieur et postérieur et quatre segments :

De gauche à droite et d'avant en arrière, les segments inférieurs sont les segments V et VI et les segments supérieurs sont les segments VII et VIII.

Les segments V et VIII sont aussi appelés paramédiens droits ou antérieurs et les segments VI et VII postérieurs droits [15-16-17].

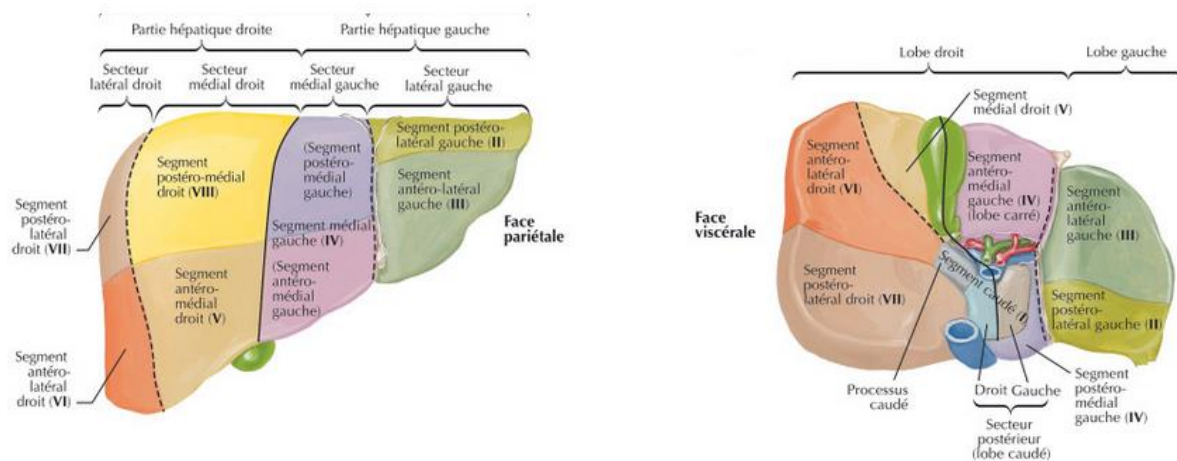


Figure 4 : les Segments hépatiques[17].

### 1.6. Vascularisation hépatique

Le foie reçoit une double vascularisation, à la fois veineuse portale et artérielle hépatique [18] :

La veine porte transporte du sang mélangé (40% d'oxygène) et des nutriments absorbés à partir du tractus digestif jusqu'aux sinusoides hépatiques [11].

L'artère hépatique transporte du sang oxygéné au foie, qui est principalement distribué dans les structures non parenchymateuses telles que les bile ducts intrahépatiques [15].

Les veines sus-hépatiques qui assurent le véritable drainage veineux du foie, elles sont le résultat de la convergence des veines Centro

lobulaires. Ces veines sus-hépatiques sont au nombre de trois (droite, médiane et gauche) et se jettent dans la veine cave inférieure [19-20].

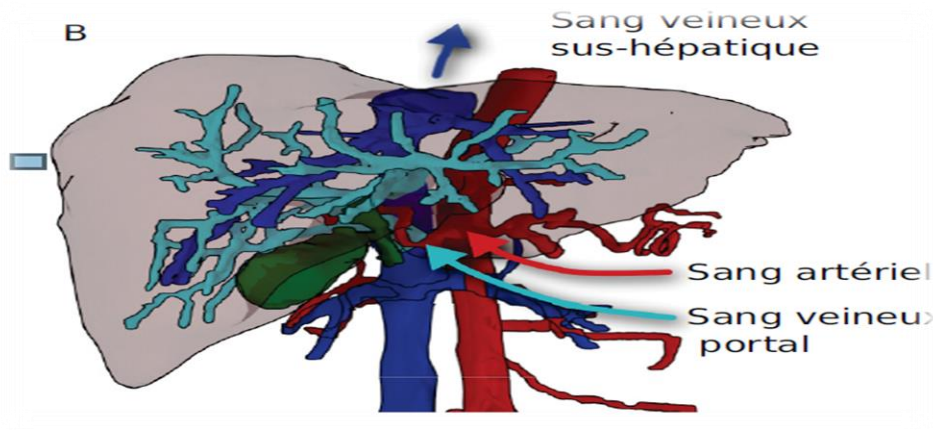


Figure 5 :Entrées et sorties du foie : vaisseaux sanguins et canaux[18].

### 1.7. Innervation

Le foie est innervé par les nerfs sympathique et parasympathique. Ces nerfs proviennent des ganglions thoraciques inférieurs, du plexus cœliaque, du nerf vague et du nerf phrénique droit [15]. Les nerfs forment un plexus autour de la veine porte, de l'artère hépatique et des voies biliaires, entrant dans le foie par le hile. Les artères sont innervées par les nerfs sympathiques, alors que les voies biliaires sont innervées par les nerfs parasympathique et sympathique [22].

### 1.8. Bile ducts

La distribution segmentaire des canaux biliaires suit étroitement le cours des branches artérielles hépatiques. Les canaux drainant les lobes droit et gauche ne communiquent qu'au niveau du porta hepatis. Il n'y a pas de communication entre les canaux biliaires des segments antérieur et postérieur du lobe droit [23].

## **1.9. Population cellulaire**

Le foie est composé de deux catégories de cellules ; les cellules parenchymateuses (les hépatocytes) et les cellules non parenchymateuses (les cellules endothéliales, les cellules de Küpffer et les cellules de Ito .....)[24].

### **1.9.1. Cellules parenchymateuses**

#### **1.9.1.1. Hépatocytes**

Ce sont de larges cellules polygonales [24]. Elles exercent des fonctions métaboliques, endocrines et exocrines (sécrétion biliaire) indispensables à la survie de l'organisme. Les hépatocytes contiennent de nombreuses mitochondries, engagées, entre autres fonctions, dans la production d'énergie via les phosphorylations oxydatives. Leur réticulum endoplasmique rugueux est abondant, en rapport avec leur grande capacité de synthèse protéique. Il en est de même pour le réticulum endoplasmique lisse (aussi appelé microsomes) au sein duquel s'effectuent la détoxification de xénobiotiques et de substances endogènes [25].

### **1.9.2. Cellules non parenchymateuses**

#### **a) Les cholangiocytes**

Cellules épithéliales qui tapissent les canaux biliaires extra- et intrahépatiques ainsi que la vésicule biliaire, les cholangiocytes représentent 3 à 5% de la masse hépatique. Par l'expression de diverses protéines (transporteurs, canaux ioniques ou échangeurs), ils contrôlent notamment la composition, le pH ainsi que le transport de la bile à l'extérieur du foie [26]. Contrairement à d'autres cellules épithéliales, les cholangiocytes sont morphologiquement et fonctionnellement hétérogènes. On distingue les petits cholangiocytes aux capacités prolifératives et les grands impliqués dans la sécrétion de la bile [27].

#### **b) cellules étoilées**

Dans l'espace de Disse se trouvent des cellules étoilées dont les longs processus cytoplasmiques entourent les sinusoides [28]. Les CSH jouent un rôle central dans le stockage et le métabolisme de la vitamine A [24], l'organogenèse hépatique, la régénération et l'homéostasie de la matrice extracellulaire, le métabolisme du médicament et la détoxification, ainsi que dans la régulation du

flux sanguin à travers les sinusoides. Les CSH régulent également la fonction immunitaire [29].

### **c) Cellules Endothéliales Sinusoïdales Hépatiques**

Les cellules sinusoidales endothéliales ont une structure lâche (pas de membrane basale) ce qui favorise les échanges entre le sang et les hépatocytes, permettant ainsi une meilleure oxygénation des hépatocytes et une élimination plus efficace des xénobiotiques [30].Elles jouent un rôle dans l'immunité hépatique puisqu'elles ont une fonction de cellules présentatrices d'antigènes [31]. Les HSEC peuvent également sécréter des prostaglandines et une grande variété de protéines, notamment l'interleukine, l'interféron, et l'endothéline[32].

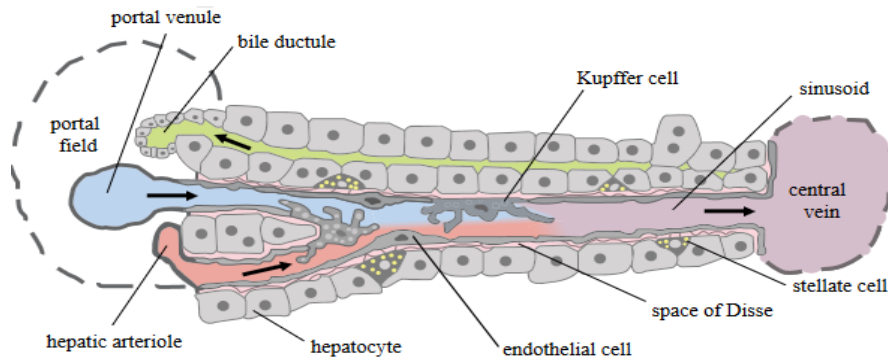
### **d) Cellules stellaires (Natural killer) ou pitcells**

Les cellules pit, cellules tueuses naturelles du foie (NK), sont situées principalement dans la lumière sinusoidale, à proximité des cellules de Kupffer. Elles ont une activité de destruction des cellules tumorales dans le foie et on pense également qu'elles éliminent les cellules du foie infectées par le virus [33]. Leur activité cytolytique par cellule est supérieure à celle des cellules NK en circulation. Les cellules pit peuvent également jouer un rôle dans le contrôle de la croissance et de la différenciation [32].

### **e) cellules kupffer**

Les cellules de Kupffer sont des macrophages tissulaires spécialisés d'une forme étoilée irrégulière [34]. Elles sont localisées à l'intérieur de la microvascularisation sinusoidale, attachées à la face luminale des cellules endothéliales de la sinusoidale [35]. Ces cellules sont très actives dans l'élimination des particules en suspension et des substances toxiques ou étrangères [36]. Les cellules de Kupffer sécrètent une variété de médiateurs toxiques vaso-actifs, qui peuvent être impliqués dans les mécanismes de défense de l'hôte [37].





**Figure 6 : diagramme montrant les principaux types de cellules d'hépatocytes hépatiques, de cellules endothéliales, de cellules de Kupffer et de cellules étoilées[24].**

### 1.10. Fonction du foie

Les fonctions du foie sont nombreuses : métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et lipoprotéines, des acides aminés (AA), des acides biliaires (AB), de la bilirubine, synthèse, stockage, détoxification, fonctions immunologiques.

#### 1.10.1. Synthèse et stockage

Le foie constitue le site principal de leur stockage. Par exemple, le stockage hépatique du glucose sous forme de glycogène [38], Plusieurs vitamines liposolubles sont stockées dans le foie, comme la vitamine A (au sein des cellules ITO), les vitamines D2 et D3, et la vitamine E [39].

#### 1.10.2. Sécrétion de la bile

La sécrétion biliaire est un phénomène osmotique qui dépend de la concentration des AB et de solutés osmotiquement actifs. Les transporteurs membranaires ont été en grande partie identifiés La composition de la bile subit des modifications dans les canaux biliaires grâce à des processus de sécrétion et de réabsorption au niveau des cholangiocytes[40].

#### 1.10.3. Fonctions immunologiques du foie

Le foie joue un rôle majeur dans la régulation des défenses de l'organisme. Le foie normal a une fonction immune primaire de reconnaissance et de réponse aux agents pathogènes provenant du tube digestif. Il est riche en cellules impliquées dans l'immunité innée, cellules de Kupffer, cellules NK, cellules NKT, bien que les cellules dendritiques et les polynucléaires neutrophiles jouent un rôle. Il sécrète des médiateurs de l'inflammation et représente un site de



phagocytose bactérienne et de dégradation des endotoxines. Les lymphocytes présents dans le foie comprennent les cellules T et B traditionnelles, impliquées dans l'immunité adaptative [41] [42].

#### **1.10.4. Métabolisme des carbohydrates**

Le glucose présent en quantité importante pénètre à l'intérieur de la cellule par l'intermédiaire de transporteurs spécifiques. Ces protéines de transport nommées GLUT et assurant la diffusion facilitée du glucose, sont exprimées de manière ubiquitaire [43]. Le foie met en réserve la majeure partie du glucose sous la forme d'un polysaccharide, le glycogène ; c'est la glycogénogenèse [44]. A l'état de jeune, le foie est capable d'assurer un apport de glucose à l'organisme à partir de ses ressources en glycogène (glycogénolyse) et lorsque le jeune se prolonge, à partir de la synthèse *de novo* de glucose (néoglucogenèse) [45]. La néoglucogenèse se déroule essentiellement dans le foie, mais également au niveau du rein et de l'intestin [46] [47].

#### **1.10.5. Métabolisme des protéines**

La synthèse de protéines comme l'albumine, les facteurs de la coagulation, les protéines de la phase aiguë de l'inflammation... [48].

#### **1.10.6. Métabolisme des lipides**

Le foie intervient dans le métabolisme lipidique en assurant la synthèse des triglycérides, du cholestérol, des lipoprotéines, des sels biliaires et de certaines enzymes contrôlant le métabolisme lipidique. Une cholestase importante se traduit par une hypercholestérolémie. [49]

#### **1.10.7. Métabolisme des xénobiotiques**

Lorsqu'un xénobiotique pénètre dans une cellule, il est rapidement pris en charge par des transporteurs membranaires, des pompes d'efflux qui vont l'exporter directement à l'extérieur de la cellule, ou par les enzymes du métabolisme des xénobiotiques (EMX).

Les EMX vont quant à elles généralement modifier le composé de façon à le rendre moins actif et exportable hors de la cellule. Ces enzymes du métabolisme des xénobiotiques représentent un système complexe essentiel à la protection de l'organisme. Possédant un rôle clé dans le métabolisme et l'élimination de composés potentiellement toxiques, toute altération de leur

régulation, expression et/ou de leur activité peut engendrer des conséquences néfastes à l'échelle de l'organisme.

La première étape ou phase de fonctionnalisation met en jeu souvent les cytochromes P450 (CYPs), notamment ceux appartenant aux familles 1, 2 et 3. Cette phase I consiste en une activation métabolique qui conduit à la formation d'intermédiaires électrophiles hautement réactifs qui seront alors pris en charge par les enzymes de la phase II (enzymes de conjugaison ou transférases comme la glutathion-S- ou glucuro-transférase).

Cette excrétion des xénobiotiques à l'extérieur de la cellule, implique des protéines de transport ou d'efflux de phase III (P-glycoprotéine et les Multi-drug Resistance-associated Proteins-MRP)[50].

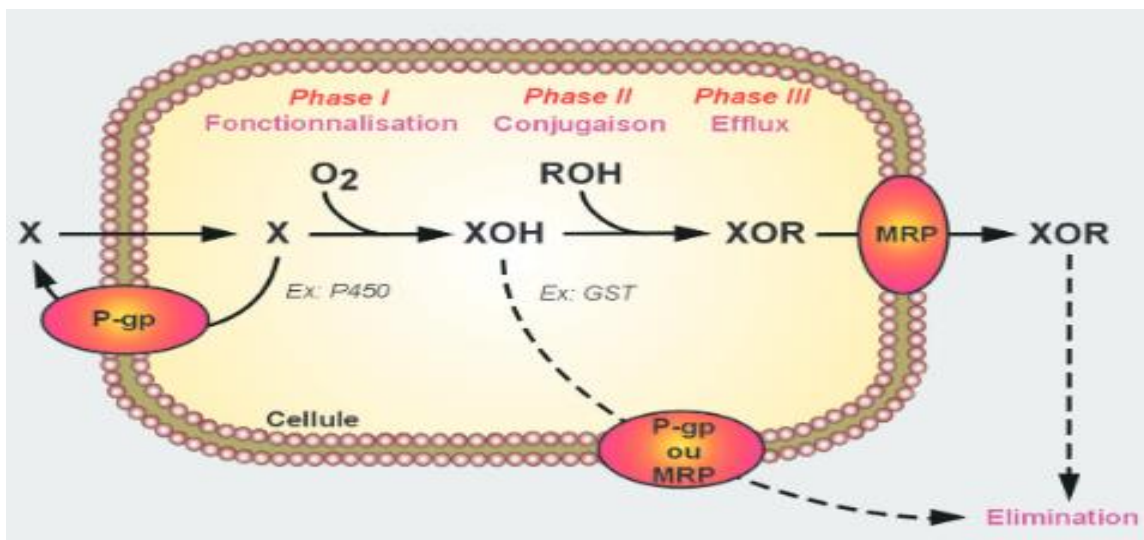


Figure 7 :Métabolisme des xénobiotiques[50].

## **1.Hépatotoxicité :**

L'hépatotoxicité est une atteinte du foie, cet organe vital, tout comme le cœur et les poumons. Il remplit de multiples fonctions et son rôle est très important dans le maintien de l'équilibre général. C'est une cible pour de nombreux toxiques à cause de son important débit sanguin et de sa situation par rapport à la circulation sanguine [55].

Parmi ces hépatotoxicités : L'hépatotoxicité des compléments alimentaires, l'hépatotoxicité médicamenteuse, hépatotoxicité des produits chimiques et l'hépatotoxicité des produits récréationnels (**alcool**, cocaïne, amphétamines, etc.) [56].

La compréhension des mécanismes d'hépatotoxicité a beaucoup évolué. Les éléments déterminants de la toxicité hépatique sont : le surdosage ; la formation des métabolites réactifs et de lésions covalentes ; l'inhibition des transporteurs biliaires ; la réponse cellulaire au stress oxydant avec la peroxydation lipidique ; les dysfonctions mitochondriales ; la réponse immunitaire ; les réactions d'adaptation [57].

Les métabolites réactifs sont générés par les cytochromes P450.Ces métabolites réactifs vont créer des lésions covalentes, mais aussi inhiber certains transporteurs biliaires, induire du stress oxydatif et altérer les fonctions mitochondriales [58].

### **1.1.L'hépatotoxicité et l'éthanol :**

#### **1.1.1.L'éthanol :**

Le mot « alcool » est né sous la plume d'Ambroise Paré en 1586. Il est issu du latin alchimique (alkoho) (substance produite par distillation totale) lui-même dérivé du mot arabe al-kuhl (poudre antimoine) [59]. L'éthanol, aussi appelé alcool éthylique, l'alcool pur, l'alcool de grain, ou boire de l'alcool, est un liquide volatile, inflammable et incolore. Il s'agit d'une drogue psycho active et l'une des plus anciennes drogues récréatives [60,61].

### 1.1.2. Propriétés physicochimiques :

Dans les molécules d'un alcool on rencontre toujours le groupe hydroxyle-OH. Ce groupe est relié à un atome de carbone appelé souvent carbone fonctionnel. Ce carbone fonctionnel est à son tour relié par trois liaisons covalentes simples à 3 autres atomes H ou C. On peut résumer ces conditions pour l'éthanol par structure suivante [62,63]:

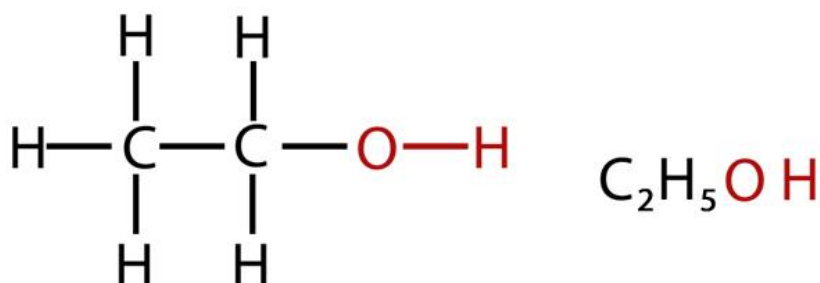


Figure 1 : structure chimique de l'éthanol

L'éthanol ou alcool éthylique a été identifié au 19ème siècle. Il a pour numéro CAS 64-17-5. C'est un liquide, incolore, très mobile, volatil et inflammable [64], avec une odeur agréable caractéristique et une saveur brûlante. L'éthanol est un alcool primaire de formule brute C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O, dont voici les principales caractéristiques physico-chimiques [65] :

Tableau 01 : Principales caractéristiques physicochimiques de l'éthanol[66]

Masse molaire	Point de fusion	Point d'ébullition	Densité	Densité de vapeur
46,07	- 114 °C	78,5 °C	0,789	1,59
Tension de vapeur			Points d'éclair	
20 °C	34,9 °C	63,5 °C	Coupelle fermée	Coupelle ouverte
5.85 kPa	13,3 kPa	53,3 kPa	12,8	16

### 1.1.3 Métabolisme de l'éthanol :

Le foie est particulièrement sensible aux lésions induites par l'alcool, étant le site primaire de son métabolisme avec plus de 90% de l'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde intervenant dans cet organe ; seuls 5% de l'éthanol, non oxydé, sont excrétés dans l'urine [66].

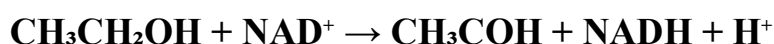
#### A. Voie oxydative :

L'éthanol ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ), que nous appelons communément alcool, est oxydé au niveau de l'hépatocyte suivant trois voies métaboliques : l'alcool déshydrogénase (ADH), le système microsomal d'oxydation de l'alcool (MEOS) et la catalase peroxisomale [67-68]. Toutes trois résultent en une production d'acétaldéhyde, métabolite hautement toxique.

#### 1- La voie cytotolitique de l'alcool-déshydrogénase (ADH) :

L'ADH est une famille d'enzymes à zinc,  $\text{NAD}^+$  dépendantes, oxydant l'éthanol en acétaldéhyde. Les ADH sont en réalité ubiquitaires, catalysant différents alcools en aldéhydes. L'oxydation de l'éthanol par la voie de l'ADH produit de l'acétaldéhyde, tout en perdant un équivalent  $\text{H}^+$ , qui réduira le NAD (nicotinamide, adenine, dinucleotide) en NADH. Au niveau du cytoplasme des hépatocytes [66-67].

L'oxydation de l'alcool suivant la voie de l'ADH se fait avec la réaction suivante :



#### 2- Le système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS) :

Le système MEOS réalise une oxydation impliquant le NAD phosphate (NADP) et l'oxygène moléculaire. C'est le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) qui catalyse l'oxydation de l'alcool. L'oxydation du NADP hydrogéné (NADPH) génère des formes réactives à type de radicaux libres responsables d'une lipoperoxydation susceptible de majorer l'hépatotoxicité de l'alcool.

L'oxydation par le biais du CYP2E1 produit un radical hydroxyéthyle qui, en réagissant avec diverses protéines, peut induire des anticorps contribuant à l'hépatotoxicité via des mécanismes auto-immuns [67-68].

Selon cette réaction :



### 3- la voie peroxysomal de la catalase :

La catalase, une autre enzyme située dans les peroxysomes, joue un rôle mineur dans le métabolisme de l'éthanol en acétaldéhyde. Enfin, l'oxydation de l'acétaldéhyde se produit dans la mitochondrie par l'enzyme aldéhyde déshydrogénase (ALDH), produisant de l'acétate et une autre molécule de NADH pouvant être oxydée à son tour par la chaîne de transport d'électron mitochondrial (ETC) [69].

D'autre part, l'acétate est libéré dans le sang et peut donc être métabolisé davantage par les tissus périphériques pour former du dioxyde de carbone, de l'eau ou des acides gras [70-71].

### B. Voies non oxydatives :

Le métabolisme de l'éthanol non oxydant est provoqué par l'estérification de l'éthanol et des acides gras, ou de l'acyl-CoA gras en esters éthyliques d'acides gras (FAEE). Enzymes d'éthanol synthase non oxydantes présentes dans le cytosol et les microsomes du foie, du pancréas, du cœur et du cerveau [72-73].

Des esters éthyliques d'acides gras (FAEEs) : l'éthanol estérifie des acides gras sous l'action d'une synthétase d'esters éthyliques d'acides gras. Ces FAEEs, en s'accumulant, vont être à l'origine de dégâts tissulaires. Leur dosage dans le sang ou les cheveux est utilisé comme biomarqueur d'une consommation excessive d'alcool [74-75].

Du phosphatidyl éthanol : l'éthanol se lie au phosphatidyl libéré de la phosphatidylcholine après action d'une phospholipase. Sa synthèse est responsable de perturbations membranaires. Il constitue également un marqueur biologique direct d'alcoolisation chronique [74-76].

De l'éthylsulfate (ES) : l'éthanol se fixe sur un groupement sulfate provenant de la phosphoadénosine-phosphosulfate sous l'effet d'une sulfotransférase. Ce métabolite peut être dosé dans les milieux biologiques ou les phanères [74-77].

De l'éthylglucuronide (EG) : l'éthanol se conjugue à l'acide glucuronique sous l'action d'une glucuronosyltransférase . L'EG constitue un des biomarqueurs directs d'une consommation excessive d'alcool parmi les plus utilisés en routine biologique. Il s'agit d'un métabolisme tout à fait mineur, dans un rapport voisin de 1‰, ce qui explique qu'il a été longtemps ignoré en raison des très faibles concentrations d'EG formées [75-78].

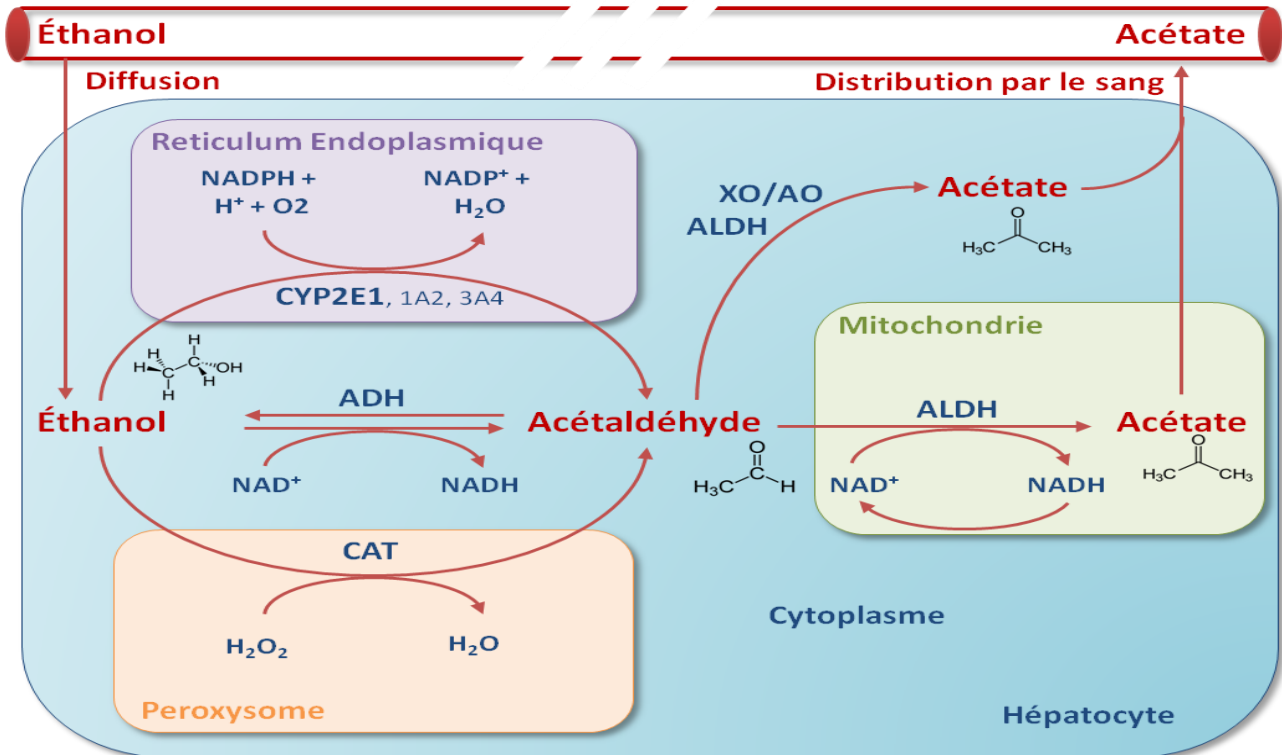


Figure 09 : Métabolisme hépatique de l'éthanol [66].

### 1.1.4. Conséquences de l'oxydation de l'éthanol

#### a) Augmentation du rapport NADH / NAD<sup>+</sup>

Dans le foie, la principale conséquence est l'augmentation du rapport NADH / NAD<sup>+</sup> qui entraîne une perturbation du métabolisme des glucides et des lipides [77-79].

#### b) Production d'acétaldéhyde

L'acétaldéhyde, très toxique est capable de former des adduits (combinaison directe de deux entités moléculaires distinctes) avec les molécules environnantes (enzymes et autres protéines) [80-81], ce qui modifie leurs propriétés et peut les rendre d'un part inapte à jouer leur rôle, d'autre part



antigéniques. Cependant cette conséquence est limitée par l'ALDH qui métabolise l'acétaldéhyde en acétate et en équilibre donc la concentration [80-82]

### c) Formation de radicaux libres

L'induction du CYP 2E1 par l'éthanol entraîne une augmentation de la production de radicaux libres qui seraient impliqués dans la genèse de l'hépatopathie par peroxydation lipidique, en participant ainsi à la désorganisation architecturale des membranes cellulaires [83-84].

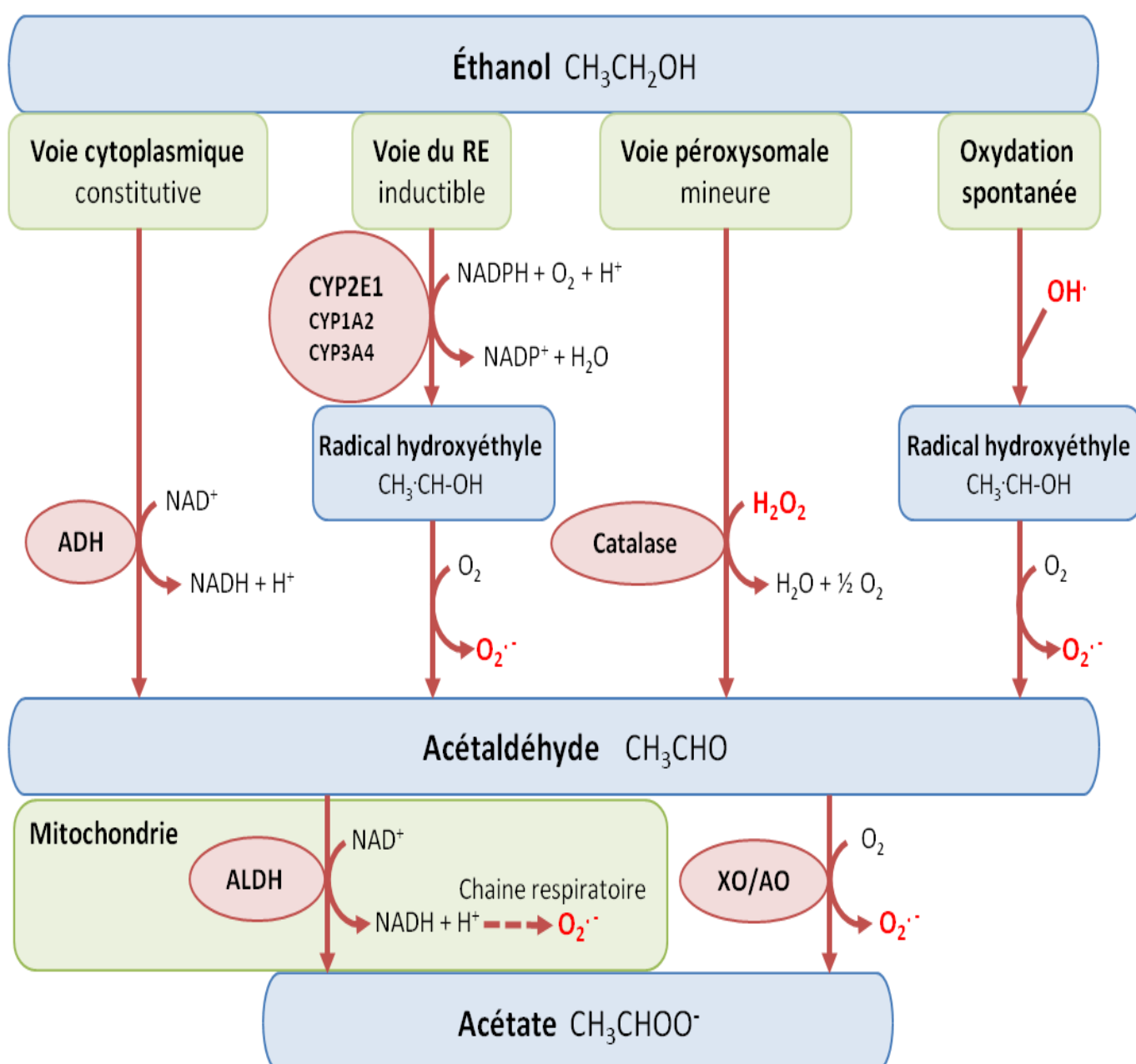


Figure10 : Formation de ROS lors de la métabolisation de l'éthanol



Il a été montré que le radical hydroxyle  $\text{OH}^{\bullet}$  est susceptible d'oxyder l'éthanol en acétaldéhyde [85-86]. Ainsi, l'éthanol peut être considéré comme un piègeur de radicaux  $\text{OH}^{\bullet}$ . Cependant, cette chélation n'est pas bénéfique car la réaction de l'éthanol avec le radical hydroxyle  $\text{OH}^{\bullet}$  permet la production d'autres radicaux comme le radical hydroxy éthyle  $\text{CH}_3\text{-}\bullet\text{CH-OH}$  ou l'acétaldéhyde. De plus, il a été montré que le radical hydroxy éthyle généré au cours de l'oxydation microsomale de l'éthanol pouvait induire l'ouverture du pore de transition de perméabilité dans des mitochondries isolées du foie de rat [86]. L'éthanol est pris en charge à différents niveaux cellulaires. Les réactions enzymatiques et non enzymatiques aboutissant à la formation d'acétate sont à l'origine de ROS (en rouge), néfastes pour la mitochondrie notamment [87].

### 1.2.L'éthanol et Stress oxydant :

De nombreux arguments montrent que l'alcool est responsable au niveau hépatique d'un stress oxydant résultant d'une perturbation du rapport oxydants/antioxydants, ils peuvent ainsi résulter d'une hyperproduction de radicaux libres ou d'une diminution de la défense antioxydant [88].

Le stress oxydant est impliqué dans la physiopathologie de nombreuses maladies chez l'homme [89] (maladies hépatiques, cancers, maladies cardiovasculaires, maladies neurodégénératives...).

L'administration d'éthanol provoque une augmentation de la production hépatique des dérivés réduits de l'oxygène  $\text{O}_2^{\bullet-}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  et  $\bullet\text{OH}$  au niveau de nombreux sites cellulaires, par différents systèmes enzymatiques[90].

Ces espèces sont encore appelées « espèces réactifs de l'oxygène » (ROS). Leurs principaux sites de production au cours de l'alcoolisation sont représentés par les microsomes, les mitochondries et les cellules de Kupffer. Les systèmes impliqués comportent les chaînes respiratoires microsomales et mitochondriales, et la NADPH oxydase. Lorsque l'équilibre oxydants/antioxydants est perturbé, il s'établit un stress oxydant [91-92].

## 2. STRESS OXYDANT

Le stress oxydant est un déséquilibre de la balance entre les oxydants et les antioxydants en faveur des premiers, ce qui conduit à une hyperproduction des radicaux libres et/ou une défaillance du système antioxydant [92]. Le stress oxydant se développe lorsque la production des radicaux libres, molécules oxydantes est plus rapide que leur élimination, ce qui rend l'organisme incapable de les neutraliser [93].

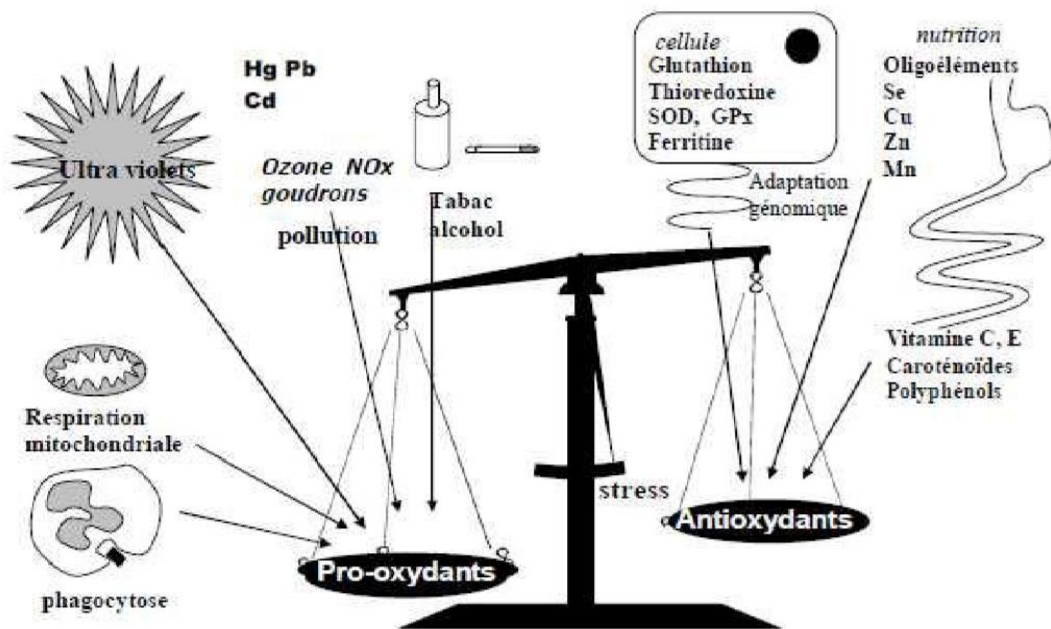


Figure 11 : La balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants [100].

### 2.1. radical libre

Un radical libre (RL) est une espèce chimique, morceau de molécule ou simple atome, capable d'avoir une existence indépendante (« libre ») en contenant un ou plusieurs électrons célibataires (électron non apparié sur une orbitale) [94].

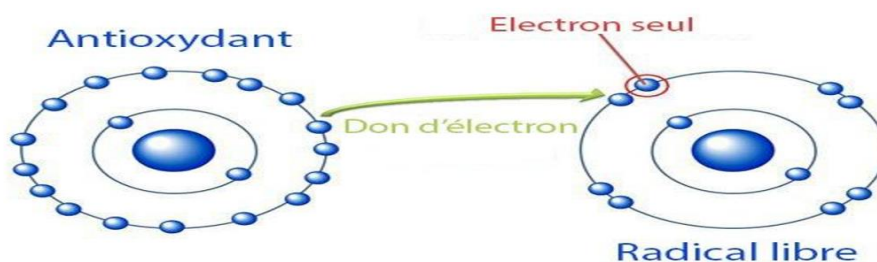


Figure 12 Neutralisation d'un radical libre par un antioxydant.

Le radical libre peut réagir avec les molécules les plus stables pour apparier son électron. Il peut soit arracher un électron (se comportant comme un oxydant), soit céder un électron (agissant comme un réducteur). La première réaction conduit généralement à la formation en chaîne de nouveaux radicaux. Ceci explique le fait que la production d'un premier radical libre peut causer des lésions importantes dans la cellule [94]. Il existe deux sources des radicaux libres[95].

### 2.2.Origines des radicaux libre :

L'organisme humain et soumis à l'agression de différents agents capables de donner naissance à des radicaux libres [96], tels que les rayonnements UV, les polluants, les produits chimiques l'ingestion d'alcool , mais également produit naturellement par l'organisme au cours de processus biologique comme la réponse immunitaire , la respiration mitochondriale , au niveau de certains organites cellulaires tel que le peroxyosome et par diverses oxydase cellulaires ,elles peuvent se résumer selon Pastre[95-92].

**Tableau 2 : Principales sources de production des radicaux libres.**

Sources endogènes	Sources exogènes
<ul style="list-style-type: none"><li>• Production de radicaux libres lors des respirations oxydatives (mitochondries)</li><li>• Cellules phagocytaires</li><li>• Métabolisme de l'acide arachidonique</li><li>• Système xanthine/Xanthine oxydase</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rayonnement électromagnétique</li><li>• Métaux de transition</li><li>• Pesticides</li><li>• Médicaments...</li></ul>

### 2.3.Conséquences biologiques des espèces réactives oxygénées

La surproduction des ROS est responsable des lésions directes des molécules biologique sainsi que des lésions cytotoxiques et mutagènes par les produits libérés, notamment lors de l'oxydation des lipides[97-98].

L'anion radicalaire superoxyde comme le monoxyde d'azote ne sont pas très réactifs, mais constituent des précurseurs d'autres espèces plus réactives. Les radicaux hydroxyles sont au contraire les plus dommageables pouvant s'attaquer

à toutes les molécules biologiques (à savoir l'ADN, les protéines et les lipides) [99-100].

En fait, Verdan et ses collaborateurs ont rapporté que la réaction de Fenton productrice de radicaux hydroxyles est la cause primaire de la mort cellulaire par l'endommagement de l'ADN. Par ailleurs, la réactivité du peroxyde d'hydrogène réside dans sa capacité de traverser facilement les membranes cellulaires des organites dans le cytoplasme et par conséquent il oxyde un nombre élevé de composés et structures cellulaires [101].

### 2.3.1. Peroxydation lipidique

Parmi les cibles les plus susceptibles à l'action des ROS sont les acides gras polyinsaturés comme l'acide linoléique et l'acide arachidonique. L'abstraction d'un atome d'hydrogène à partir d'une molécule d'acide gras polyinsaturé initie le processus de la peroxydation lipidique. Un atome d'hydrogène est pris d'une deuxième molécule d'acide gras polyinsaturé résultant en un nouveau radical libre [102-103]. Ces radicaux peuvent déclencher une chaîne de réactions de peroxydation au niveau des acides gras des phospholipides membranaires, conduisant à l'altération de la membrane et la perte de l'organisation de sa structure de bicouche lipidique qui est nécessaire à la fonction des enzymes liées et des récepteurs.

Dans une première étape de la peroxydation, les acides gras se transforment en peroxydes lipidiques puis sous l'action des métaux de transition ils se décomposent en une série de sous-produits à savoir les aldéhydes et les hydrocarbonés [104-105]. La malonediaaldéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonéal (HNE) sont des exemples d'aldéhydes résultants de la peroxydation lipidique et sont utilisés comme marqueurs suivis lors de la détection de peroxydation lipidique chez les patients [106].

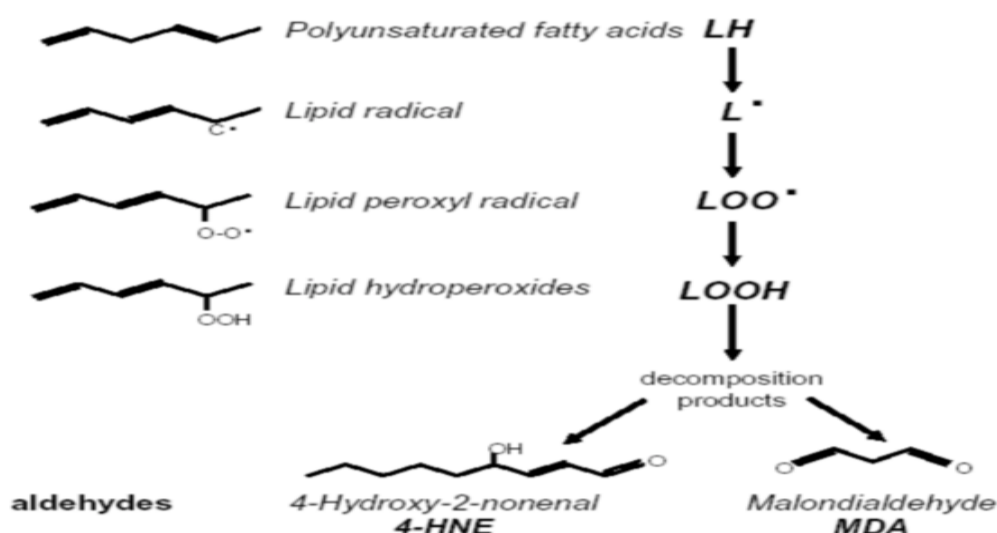


Figure13 : Mécanisme de la peroxydation lipidique[107].

Les ROS ainsi que la MDA et le HNE peuvent aussi oxyder les lipoprotéines de faible densité (LDL), riches en acides gras polyinsaturés causant un nombre de changements structuraux et fonctionnels. Ces LDL modifiées sont reconnues par les macrophages au sein des quels elles s'accumulent en formant des cellules spumeuses. En s'accumulant dans l'espace interstitiel, ces cellules contribuent au développement de l'athérosclérose [108-109].

### 2.3.2. Oxydation des protéines

Les structures (primaire, secondaire et tertiaire) et les fonctions des protéines sont aussi altérées par les ROS. Les protéines les plus sensibles aux attaques radicalaires sont surtout celles qui comportent un groupement sulfhydryle (SH). C'est le cas de nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport qui vont ainsi être oxydées et inactivées [110-111]. L'oxydation protéique catalysée par les ions métalliques conduit à l'addition de groupes carbonyles, la formation des liaisons croisées et la fragmentation des chaînes peptidiques [112]. Les produits de la peroxydation lipidique peuvent réagir avec le groupement sulphydryle de la cystéine ou avec les acides aminés basiques (histidine, lysine) affectant leurs caractéristiques biologiques [113].

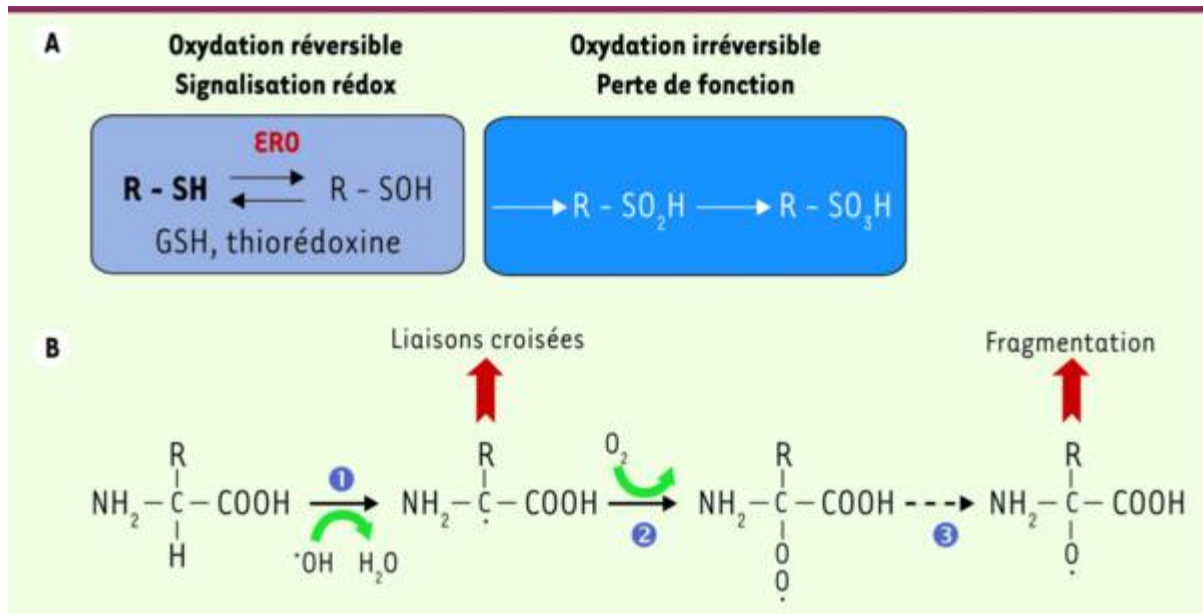


Figure 14 : Attaque radicalaire des protéines

Le dommage oxydatif des protéines peut affecter la fonction des récepteurs, des enzymes et des protéines de transport, etc., et peut même générer de nouveaux antigènes qui provoquent des réponses immunitaires. Les produits du dommage oxydatif des protéines peuvent contribuer au dommage secondaire comme l'inactivation des enzymes de réparation de l'ADN et la perte de fidélité des ADN polymérase [114-116].

D'autre part, la surproduction des espèces réactives du nitrogène conduit aux réactions de nitrosylation des protéines et par conséquent à l'altération de leurs structures et l'inhibition de leurs fonctions [117].

### 2.3.3. Oxydation de l'ADN

Le dommage oxydatif aux acides nucléiques inclut l'addition des bases et des groupes de sucres, cassures au niveau de la simple et double hélice ainsi que la formation des liaisons croisées avec d'autres molécules [116].

La thymine et la guanine sont plus susceptibles aux modifications suivies de la cytosine et l'adénine. La thymine glycol est le produit d'oxydation majeur, et sa présence dans l'urine sert d'indicateur du dommage de l'ADN. La réduction de la guanine résulte de l'ouverture de sa structure cyclique formant le formamidopyrimidine. Son oxydation, cependant, conduit à la formation du 8-hydroxy-2'déoxyguanosine, un produit majeur dont la présence dans l'urine sert



de biomarqueur du dommage oxydatif de l'ADN et qui est capable d'induire des mutations spécifiques conduisant au développement du cancer [117].

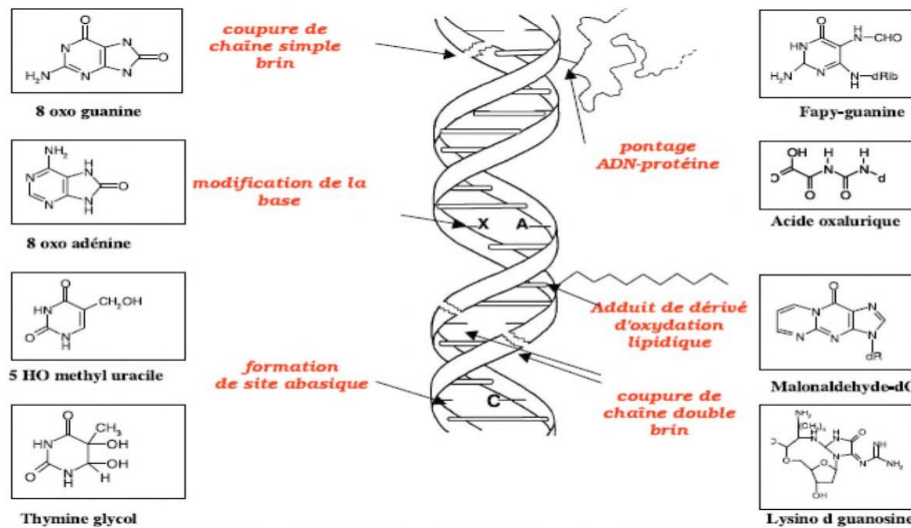


Figure 15: Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules

#### 2.3.4. Atteintes mitochondriales :

Dans le foie, la principale conséquence de l'oxydation de l'éthanol est l'augmentation du rapport  $\text{NADH}/\text{NAD}^+$  [107], les espèces réactives de l'oxygène, espèces très oxydantes pour certaines, produites directement par le cytochrome P450E1, et indirectement par cette élévation, Ceci conduit au développement d'un stress oxydant [111].

Les activités des complexes I, III, IV et V de la chaîne respiratoire et de l'OXPPOS (oxydative phosphorylation) sont diminuées par l'alcool. En effet l'éthanol peut directement altérer les différents constituants de la chaîne respiratoire mitochondriale par nitration ou carbonylation par exemple, entraînant une diminution de leur fonction [112].

L'activité du complexe II, dont toutes les sous-unités sont codées par l'ADNn, est très peu modifiée par le métabolisme de l'alcool. Ce dysfonctionnement est susceptible de conduire à une baisse de la synthèse d'ATP et donc à la mort cellulaire [113].

l'ADNmt est particulièrement sensible aux ROS. Les molécules toxiques produites par alcoolisation excessive (ROS, produits de la peroxydation lipidique et acétaldéhyde) peuvent donc générer différents types de lésions de l'ADNmt telles que des cassures de brins, des modifications oxydatives des

bases (8-oxodésoxyguanosine, 8-oxo-dG) ainsi que diverses mutations par conséquent. Des délétions de l'ADNmt hépatique ont été détectées chez des patients alcooliques et plus particulièrement chez ceux atteints d'une stéatose microvésiculaire [114].

### 2.3.5. Oxydation des glucides

Le glucose peut s'oxyder en présence des ions métalliques conduisant à la libération des cétoaldéhydes,  $H_2O_2$  et  $OH\cdot$  Qui peuvent entraîner la coupure des protéines ou leur glycation par attachement du cétoaldéhyde [118]. Ce phénomène de glycosoxydation est très important chez les diabétiques et contribue à la fragilité de leurs parois vasculaires [119].

## 3. Lésions histologiques de la maladie alcoolique du foie :

Le foie étant le principal site du métabolisme de l'alcool, cet organe est particulièrement sensible aux lésions induites par l'alcool. Les atteintes hépatiques liées à l'alcool regroupent un large spectre de lésions histologiques : la stéatose pure, l'hépatite alcoolique, la fibrose et la cirrhose [120].

### 3.1. Stéatose alcoolique :

C'est la première et la plus courante des affections hépatiques induites par la consommation d'alcool. Il s'agit d'une accumulation, à des niveaux variés, de graisses (triglycérides, des phospholipides et des esters de cholestérol) sous forme de macro-vésicules ou microvésicules dans les hépatocytes [121]. L'élévation du rapport  $NADH/NAD^+$  inhibe la  $\beta$ -oxydation des acides gras et favorise l'accumulation des triglycérides dans le foie. L'acétaldéhyde inhibe aussi l'activation d'un facteur de transcription dont les gènes sous contrôle interviennent dans la  $\beta$  oxydation des acides gras, à savoir le  $PPAR\alpha$  ; ce même métabolite est également connu pour activer un autre facteur de transcription, le SREBP-1 et l'AMPK intervenant dans la lipogénèse [121-122].

L'éthanol peut influencer l'activité de  $PPAR\alpha$ , de SREBP-1 et de l'AMPK directement ou par l'intermédiaire de l'adiponectine et du  $TNF\alpha$ . Ces effets activent les voies lipogéniques et inhibent l'oxydation des acides gras. Outre la synthèse et l'oxydation des acides gras, l'éthanol modifie également le catabolisme des TG dans les hépatocytes et la sécrétion VLDL par le foie. Toutes ces altérations contribuent donc à l'installation d'une stéatose hépatique [121-123].



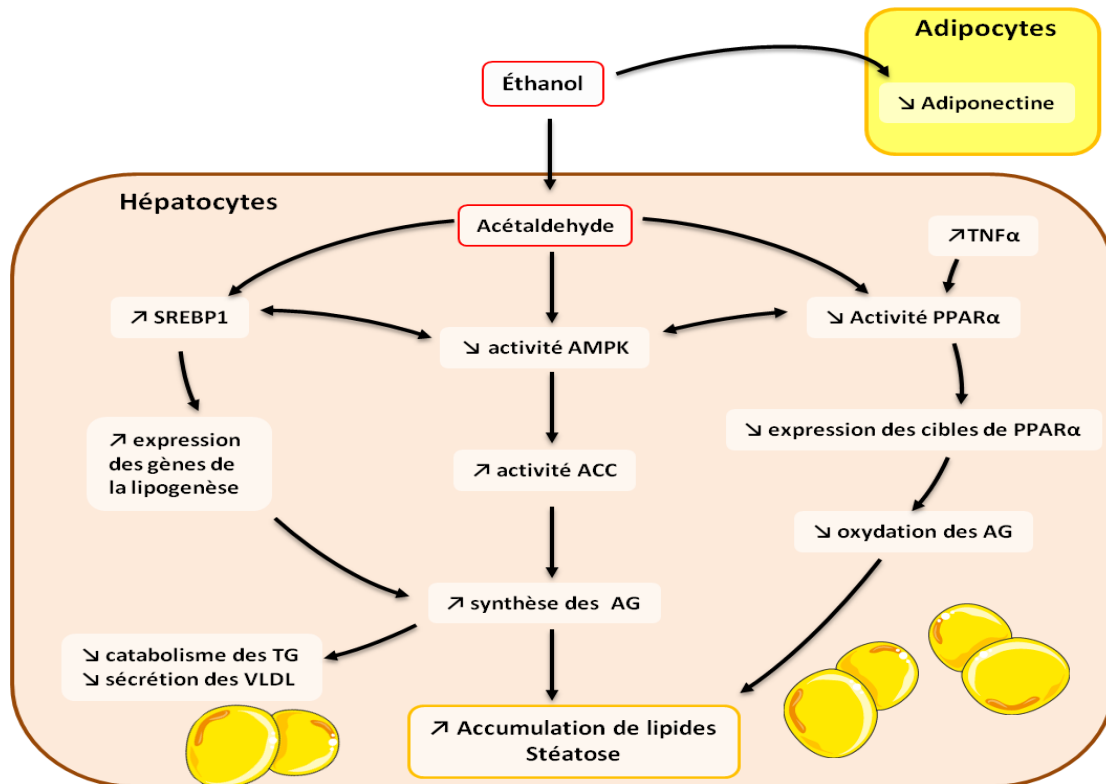


Figure 2 : Mécanismes impliqués dans l'apparition de la stéatose alcoolique

### 3.2. Fibrose hépatique :

La fibrose hépatique est caractérisée par l'accumulation excessive de collagène et d'autres protéines de la matrice extracellulaire [121], (1) L'éthanol est principalement métabolisé dans les hépatocytes. Le stress oxydatif et l'acétaldéhyde engendrés par le métabolisme de l'éthanol provoquent des lésions des hépatocytes et l'activation des cellules de Kupffer, ce qui entraîne la libération de divers médiateurs TGF- $\alpha$  et  $\beta$  pour Transforming Growth Factor  $\alpha\beta$  et l'induction ultérieure de l'activation des cellules étoilées hépatiques (CSH) .(2) L'acétaldéhyde et ses sous-produits (par exemple, le malondialdéhyde, le 4-hydroxynonéal et le malondialdéhyde-acétaldéhyde) ciblent directement les CSH et régulent positivement l'expression des collagènes dans ces cellules. (3) La consommation d'alcool provoque une prolifération bactérienne intestinale et une dysbiose, ainsi qu'une élévation ultérieure des produits dérivés de bactéries dans le foie pour favoriser la fibrose du foie [124].les lymphocytes résidents NK qui ont pour fonction de bloquer l'activation des cellules étoilées sont inactivés par l'intoxication chronique par l'éthanol.

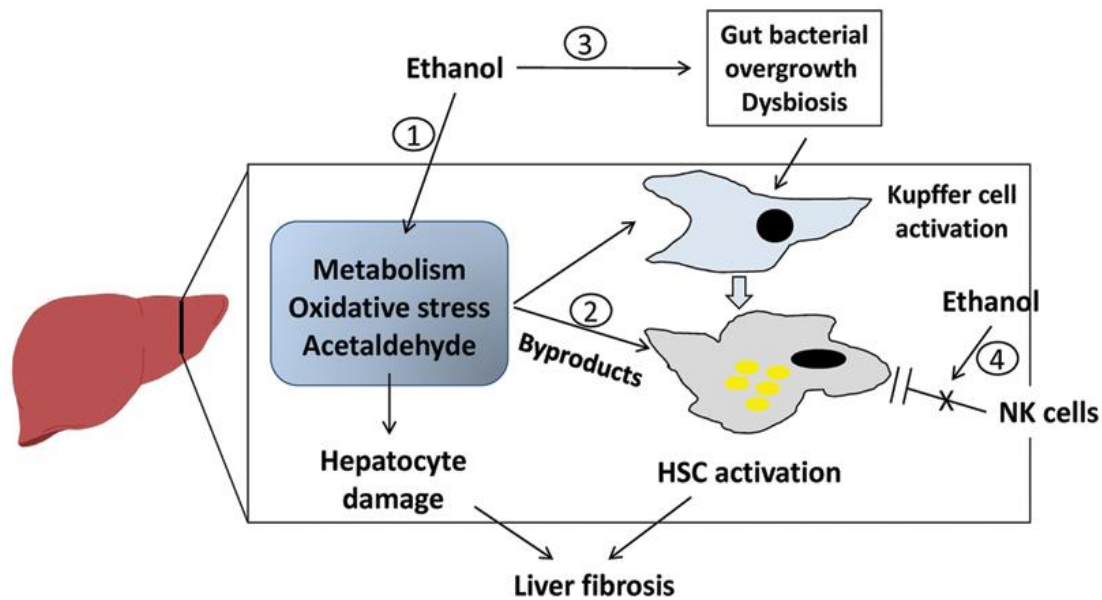


Figure 17 : Pathogénèse de la fibrose alcoolique du foie

### 3.3. L'hépatite alcoolique :

Comme il est convenu ; que la synthèse de l'alcool utilise de nombreuses bactéries, y compris : la Gram négative ; ce type de bactéries contient l'endotoxine LPS dans ses membranes externes. Ce dernier et lors de son passage dans la circulation sanguine et son accès aux cellules hépatiques, il se lie à leurs protéines porteuses LPS en formant un complexe LPS-LPS, ce dernier se dirige vers les cellules Kupffer dont il se liera au CD14 de leurs membranes [125]. Cette liaison (LPS-LPS avec CD14) induit une activation de protéine MD2 en se liant au récepteur toll-like 4 TLR4 pour se joindre à la protéine attachante du complexe LPS-LPS, cette liaison conduit à l'activation de la réponse de croissance précoce 1 (EGR1) EGR1 ce qui conduit à des changements dans le domaine interféron-1-tyrène qui a un rôle principal dans le TNF- stimulé par les lipopolysaccharides. La mitochondrie est la cible préférée du TNF alpha (régénération des ROS et la déplétion du glutathion), donc comme conséquence il y aura une libération de cytochrome C et l'expression du ligand Fas, conduisant à l'apoptose hépatique par activation de caspase 3 [126].

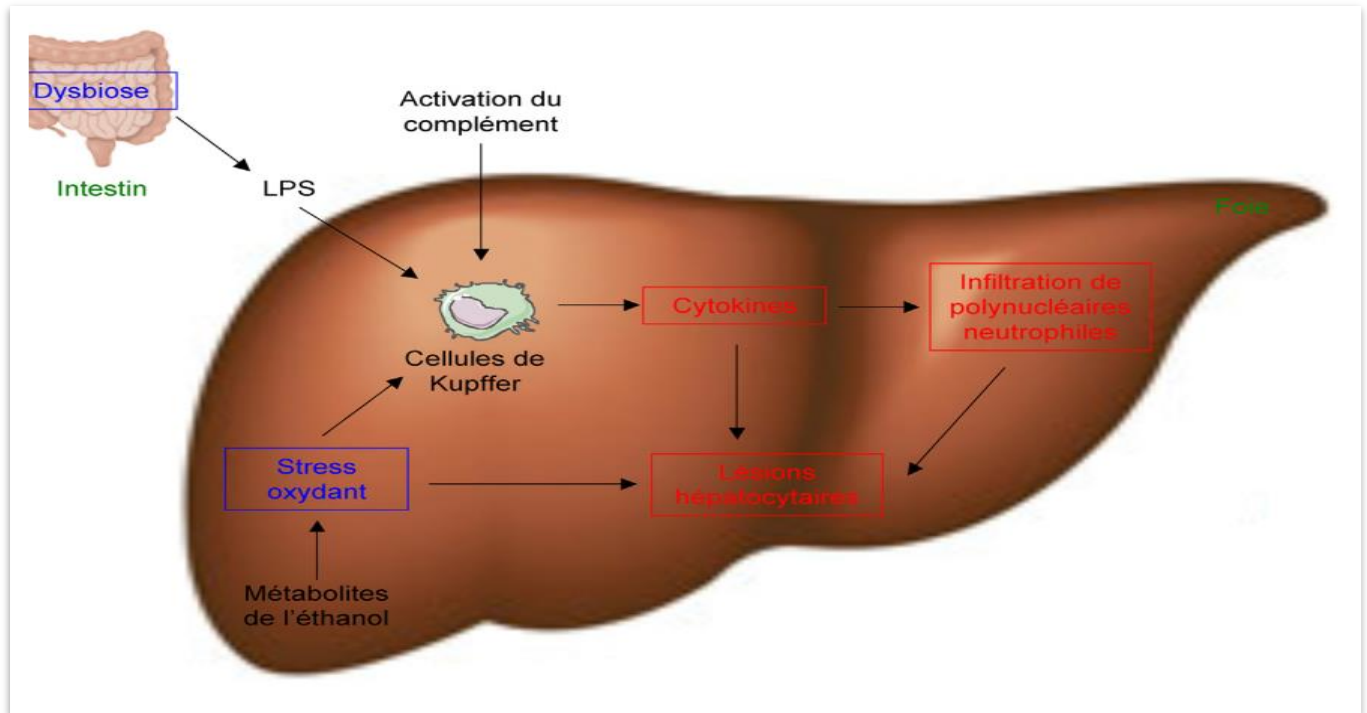
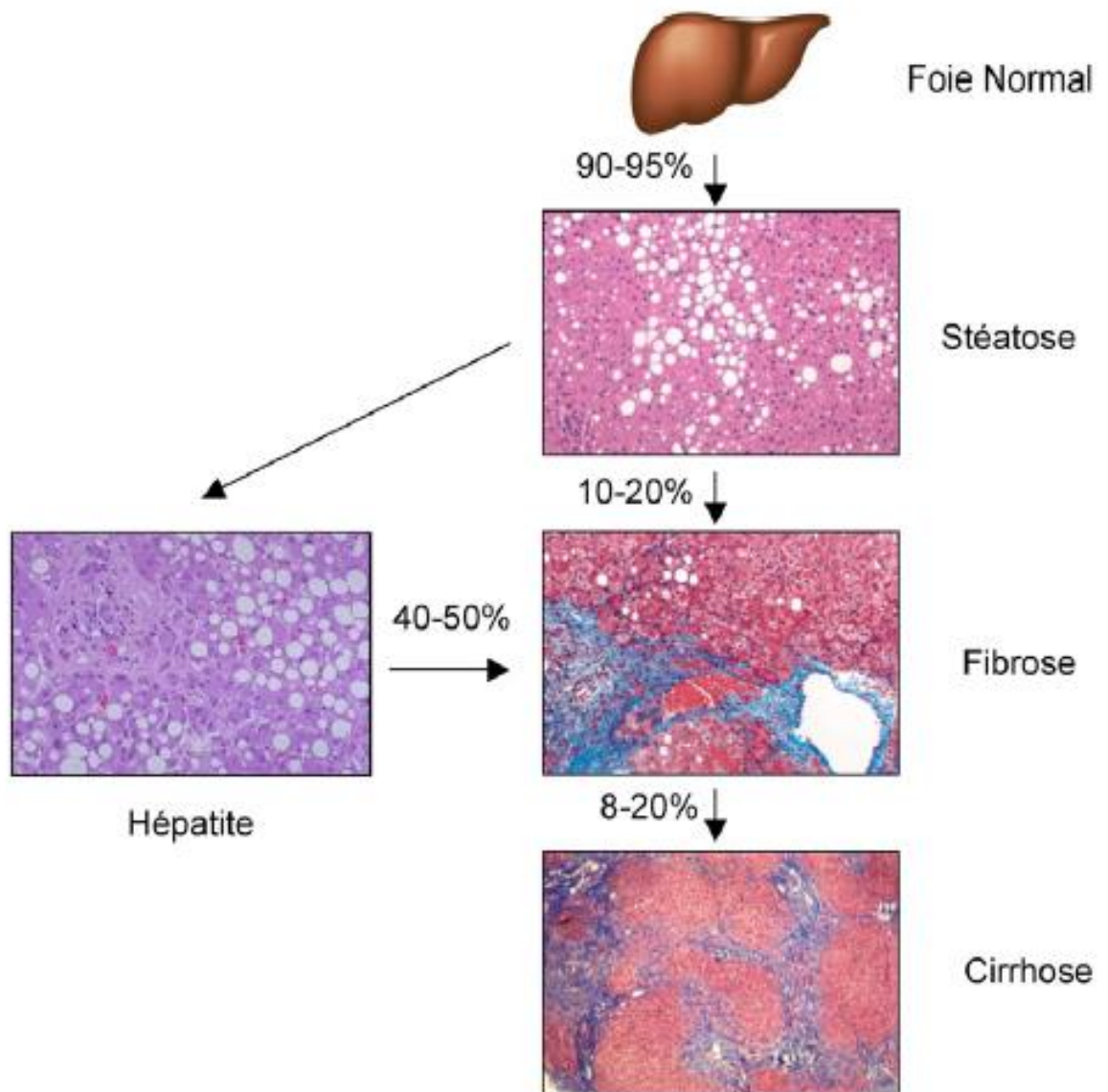


Figure 18 : Mécanismes de l'hépatite alcoolique.

### 3.4. Cirrhose alcoolique :

Après de nombreuses années de consommation abusive d'alcool, un processus de fibrogène hépatique peut conduire au développement d'une cirrhose [121]. La cirrhose hépatique alcoolique est la forme définitive et irréversible de la maladie alcoolique du foie, dans laquelle le dépôt de collagène se produit dans l'espace de Disse, et autour des veines centrales. C'est la forme grave d'atteinte hépatique alcoolique et généralement de type micronodulaire : nodules de régénération de petite taille ou les cellules hépatiques essaient de fonctionner mais y arrivent mal car la disposition des nodules (nouvelles cellules) n'est pas conforme à leurs fonctions ; le sang ne circule pas librement à travers le foie, conduit à une hypertension portale [127].



**Figure 19: Histoire naturelle de la maladie alcoolique du foie. Les spectres des lésions hépatiques de la maladie alcoolique comprennent la stéatose, l'hépatite, la fibrose, la cirrhose.**

#### 4. Les systèmes de défenses anti oxydantes :

Les antioxydants c'est toute substance qui, une fois présentée à une concentration faible en comparaison avec celle d'un substrat oxydé, considérablement retarde ou empêche l'oxydation du substrat [128].

Ils peuvent empêcher ou retarder les processus d'oxydation causés par les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène (ROS)

Ils ont la capacité de contrecarrer les effets néfastes des radicaux libres dans les tissus, ils sont donc censés pour protéger contre le cancer, l'artériosclérose, les maladies cardiaques et plusieurs autres maladies. Un antioxydant idéal devrait être aisément absorbé, susceptible d'éliminer les radicaux libres, et chélater les métaux redox à des niveaux physiologiquement appropriés [129].

##### 4.1. Les antioxydants endogènes enzymatiques :

Ce sont des antioxydants primaires qui limitent la production des ROs . Cette ligne de défense est assurée par des enzymes ou par des composés non Enzymatiques [130].

Les principaux représentants de l'équipement enzymatique sont :

##### A/ Les superoxyde dismutases (SOD)

Les superoxydes dismutases (SOD), représentent une des premières lignes de défense contre le stress oxydant[131], assurent l'élimination de l'anion superoxyde  $O_2^{\cdot-}$  par une réaction de dismutation, en le transformant en peroxyde d'hydrogène et en oxygène selon la formule suivante :



##### B/ le Glutathion peroxydase (GPx) :

La glutathion peroxydase (Gpx) est une enzyme antioxydante du plasma, des fluides extracellulaires et du cytosol, dépendante du sélénium qui a une affinité et dont l'action permet d'éliminer le  $H_2O_2$ , elle convertit aussi les hydroperoxydes lipidiques en des alcools non toxiques et de ce fait participe à l'interruption de la chaîne de peroxydation lipidique[131], seulent les deux réactions suivantes :



L'action des Gpx dépend aussi de la disponibilité en glutathion réduit (GSH), GR et en NADPH, ce qui montre que le système antioxydant endogène agit en interdépendance.

### C/ Catalase :

C'est une enzyme que l'on retrouve principalement au sein des peroxysomes, dans les hépatocytes, les érythrocytes et les cellules rénales. Elle catalyse la dismutation de peroxyde d'hydrogène en oxygène et en eau[131].



Cette enzyme est considérée la source majeure de protection. Elle est abondante dans le foie et les globules rouges. Elle se retrouve préférentiellement dans les peroxysomes et en plus faible quantité dans le cytosol. La catalase est surtout active lorsque le niveau du stress oxydatif est élevé ou que la quantité de glutathion peroxydase est limitée et elle joue un rôle significatif en permettant d'éliminer l'excès de peroxyde d'hydrogène afin que la réaction de Fenton ne puisse s'amplifier[131-132].

## 4.2. Le système de défense non enzymatique :

### 4.2.1. Les anti oxydant endogène

#### 1) Glutathion(GSH) :

Le glutathion (GSH) est un tri peptide (acide glutamique-cystéine-glycine) peut agir directement avec les RL mais il est essentiellement utilisé comme substrat par la GPX pour l'élimination des H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Lors d'un stress oxydant, le taux de GSH généralement diminue. Pour cela, il est important d'évaluer le glutathion oxydé (GSSG) et le rapport GSH/GSSG afin d'avoir une idée plus précise sur le fonctionnement de cet antioxydant. Il peut aussi réduire les niveaux de peroxydation lipidique, les radicaux formés par l'oxydation des vitamines E et C[134-128].



### 2) L'acide urique

Produit terminal majeur du métabolisme des purines chez l'homme, il est à pH physiologique majoritairement ionisé sous forme d'urate, un piègeur puissant de radicaux ( $\text{OH}\cdot$ ,  $\text{ROO}\cdot$ ,  $\text{NOO}\cdot$  ...). Ces réactions conduisent à des espèces radicalaires qui seront à leur tour réduites (notamment par la vitamine C) [134-128].

### 3) Le Coenzyme Q10 et cytochrome C :

L'ubiquinone ou Q10 est connu pour son rôle dans la production de l'énergie au niveau de la mitochondrie. Il agit sous sa forme réduite "ubiquinol" comme antioxydant. L'ubiquinol protège les membranes de la peroxydation lipidique par une diminution de la formation et de la propagation de radicaux peroxy. L'ubiquinone est également impliqué dans la régénération de la vitamine E ce qui amplifie son rôle protecteur contre les ROS [135]. Le cytochrome C présent dans l'espace inter membranaire joue un rôle de détoxification en captant l'électron libre d' $\text{O}_2\cdot^-$  produit au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale. Ainsi réduit, il cède cet électron au complexe IV formant du cytochrome C oxydé et de l'eau [129].

#### 4.2.2. Les antioxydants exogène :

##### 1) La vitamine C :

La vitamine C ou l'acide ascorbique est un antioxydant majeur présent dans tous les organes, elle est l'un des principaux antioxydants hydrosolubles présents dans les fluides intra et extracellulaire [128]. la vitamine C est capable de piéger des radicaux libres et en particulier avec les ions superoxydes en inhibant également la peroxydation lipidique en régénérant la vitamine E à partir de la forme radicalaire issue de sa réaction avec des radicaux lipidiques. [128]

##### 2) La vitamine E :

La vitamine E est l'antioxydant liposoluble qui a la plus grande concentration molaire cellulaire. On ne dénombre pas moins de huit formes de vitamine E dont la plus active est l'alpha-tocophérol [130]. Elle joue un rôle protecteur en réagi avec les radicaux peroxy ( $\text{ROO}\cdot$ ) pour former un radical tocophéryle, empêchant ainsi la propagation de la peroxydation lipidique (en parallèle de la vitamine C et du glutathion) [131]. Si l' $\alpha$ -tocophérol est le plus abondant, il semble que le  $\gamma$ -tocophérol soit le plus efficace à ce niveau.

### 3) Les oligoéléments :

Les oligo-éléments se définissent comme une classe de nutriments nécessaires, en quantité très faible, à la vie d'un organisme. L'apport par l'alimentation, en quantité raisonnable [132].

Le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le fer (Fe) sont des métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant. Ils ne sont pas eux mêmes des antioxydants, mais toutes les enzymes antioxydantes requièrent l'un de ces oligoéléments en tant que cofacteur pour maintenir leur activité catalytique. Ainsi, la SOD mitochondriale a besoin de manganèse ; la SOD cytosolique de cuivre et de zinc ; la catalase du fer et la GPx de sélénium. Cependant, certains oligoéléments, notamment le fer, lorsqu'ils sont en excès dans l'organisme et sous leur forme réduite peuvent avoir une activité pro-oxydante (réaction de Fenton et d'Haber-Weiss) [132-133].

#### 4.2.3. Antioxydants d'origine végétale

##### Les polyphénols et flavonoïdes :

Les flavonoïdes rassemblent une très large gamme de composés polyphénoliques ; Les polyphénols représentent une classe de métabolites secondaires. Ils sont très largement représentés dans le règne végétal et donc dans notre alimentation [134].

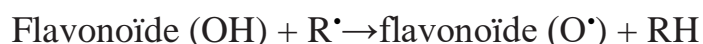
Les polyphénols constituent une famille importante d'antioxydants présents dans les végétaux. Ils regroupent une grande variété de composés comprenant entre autres les flavonoïdes, les anthocyanes et les tanins. Ce sont des composés ubiquistes que l'on retrouve dans les plantes.

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 singulier [135].

Les flavonoïdes sont des substances phénoliques formés dans les plantes des acides aminés phénylalanine, tyrosine et malonate. La propriété des flavonoïdes la mieux décrite est leur activité antioxydante et leur capacité à piéger les radicaux libres : radicaux hydroxyles ( $\text{OH}^\bullet$ ), anions superoxydes ( $\text{O}_2^{\bullet -}$ ) et radicaux peroxylipidiques [136],



par la donation directe d'atome d'hydrogène selon la réaction suivante :



Les flavonoïdes inactivent et stabilisent les radicaux libres grâce à leur groupement hydroxyle (C3-OH) fortement réactif. Ils sont également capables de chélater les ions métalliques (largués à partir de leurs protéines de fixation ou de transport) qui peuvent renforcer ces effets délétères par la production des radicaux hydroxyles (OH<sup>•</sup>). En tant qu'antioxydants, les flavonoïdes sont capables d'inhiber la carcinogenèse. Ils inhibent en plus l'angiogenèse, la prolifération cellulaire et affectent le potentiel invasif et métastatique des cellules tumorales [137].

### 5. Les plantes médicinales

Les plantes ont été employées pendant des siècles comme remèdes pour les maladies humaines grâce à leurs richesses en composants de valeur thérapeutique. Le pouvoir de guérison des plantes provient des effets de leurs métabolites secondaires [137-138]. On distingue plusieurs groupes de métabolites notamment les

Un aperçu des plantes médicinales de la famille des Astéracées a été mené dans l'Algérie, Au total 52 espèces médicinales ont été recensées, et exploitée par la population algérienne dans ce domaine, cette exploitation concerne plusieurs types d'usage dont les principaux sont les suivants : le domaine de la médecine traditionnelle, le domaine alimentaire, le domaine mystique et le domaine cosmétique [139]. La présente étude est consacrée seulement à l'exploitation de ces espèces sur l'aspect médecine traditionnelle c.à.d. usage traditionnel [140].

#### 5.1. Usages traditionnels des espèces de la famille des Astéracées

Plusieurs espèces de la famille d'Astéracées ont des utilisations importantes dans la médecine traditionnelle, En effet, il a été rapporté que les fleurs et les feuilles de certaines plantes de cette famille, telles que le Semen-contra, l'Arnica, la Chamomille (*Matricaria chamomilla* et *Anthemis nobilis*), possèdent des propriétés antibactériennes, antifongiques, antiviraux et anti-inflammatoires [137-139].

De ce fait, de nombreuses espèces de cette famille sont utilisées en médecine traditionnelle des propriétés typiques de la famille des Astéracées sont sa richesse en composés naturels divers.

Les plantes médicinales ont connu les mêmes modifications. Elles sont employées parfois de façon sélective grâce à la tradition, comme des plantes comestibles et toxiques, Quelles que soient les parties et les formes sous lesquelles elles sont utilisées, les plantes sont extrêmement riches, elles contiennent des structures chimiques complexes [140].

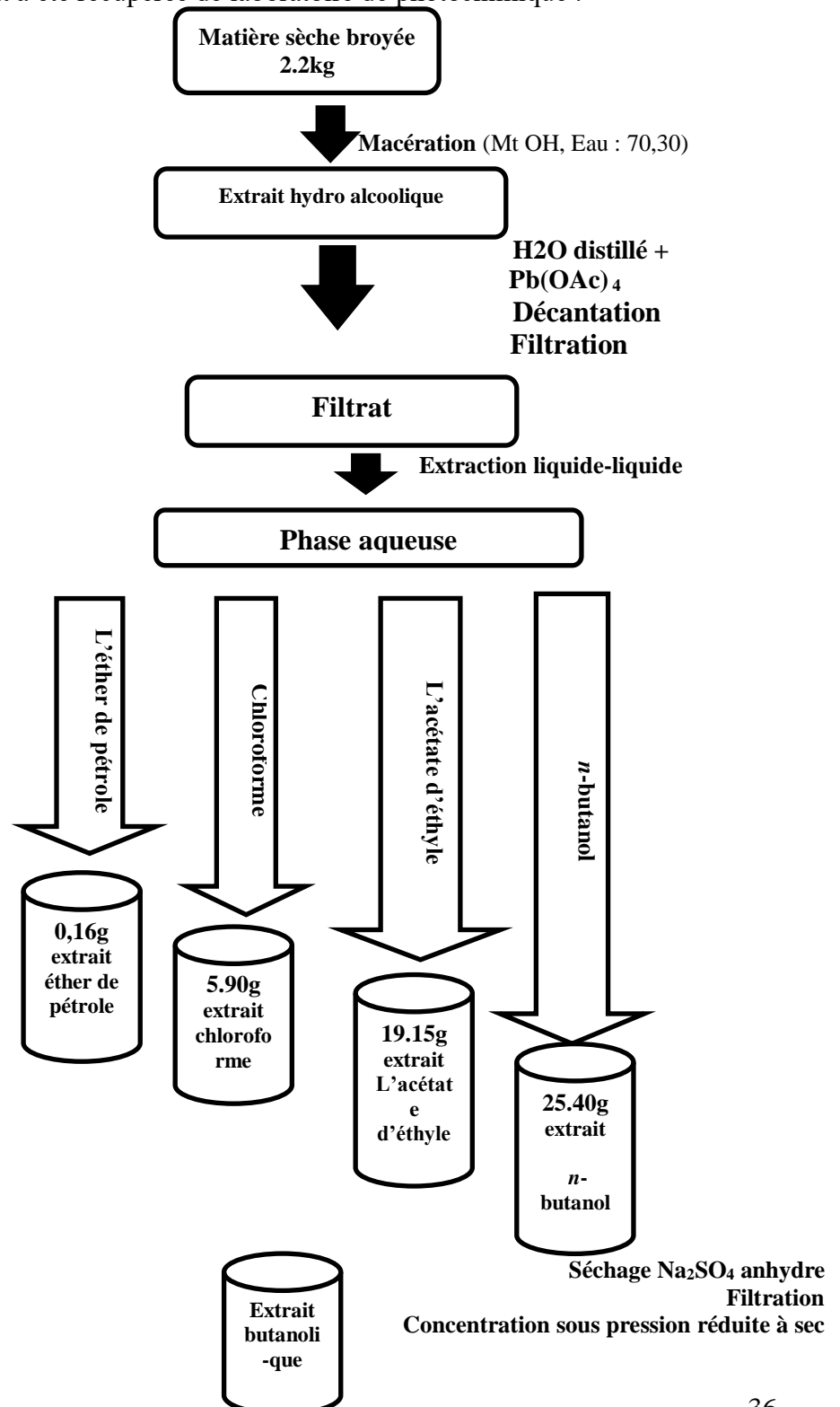
Le métabolisme des plantes contient des milliers de différents constituants dont l'effet thérapeutique n'est évidemment pas lié à tous les composés, de même pour ce qui est d'effet nocif ou toxique. Les plantes médicinales peuvent être dangereuses lorsqu'elles sont utilisées inconsciemment, et cela s'affirme chez les personnes analphabètes qui ne peuvent pas comprendre précisément les consignes verbales transmises par les herboristes et guérisseurs. Par conséquent, elles ne respectent pas la dose, la partie utilisée et le mode de préparation des plantes médicinales, ce qui se manifeste par des effets néfastes sur la santé de l'usage lui-même et sur la sauvegarde de la biodiversité [137-141].

# 1. Matériels et méthodes

## 1.1. Matériel végétal

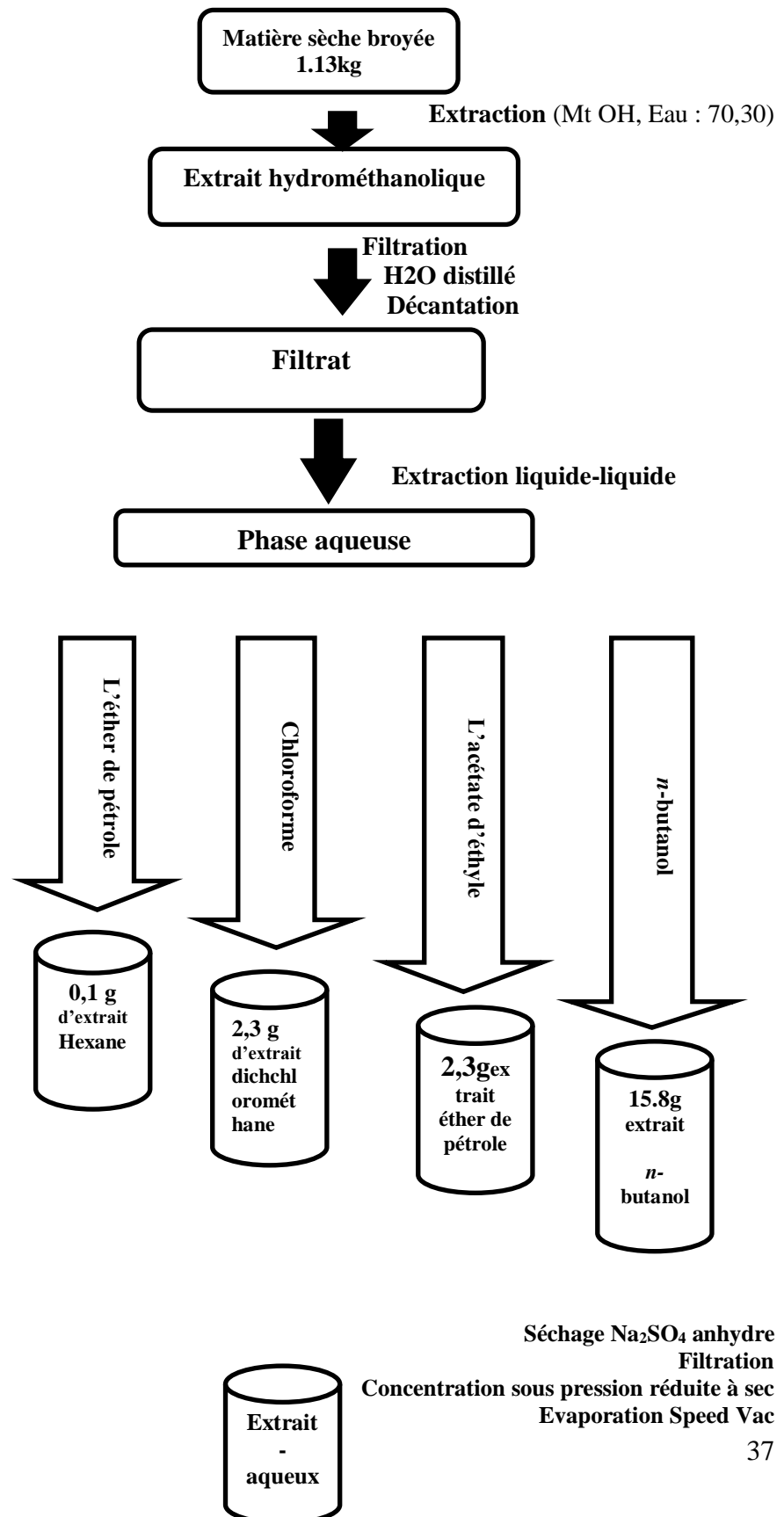
### 1 « *extrait butanolique* » :

La plante a été récoltée au mois de juin de la région d'El-Kala. Après séchage dans un endroit sec et à l'abri des rayons solaires, les parties aériennes ont été coupées en petits morceaux et pesées (2,2 Kg). l'extrait a été récupérée de laboratoire de photochimique .



## 2 « extrait aqueux » :

Après séchage dans un endroit sec et à l'abri des rayons solaires, les parties aériennes ont été coupées en petits morceaux et pesées (1,13k g)



## 1.2. Matériel animal :

### 1.2.1. Entretien des animaux

Dans notre étude, nous avons utilisé 25 rats mâles adultes de souche *Albinos Wistar*, Pesant entre 190 et 260g, issus par élevage au niveau de l'animalerie de l'Université des Frères Mentouri de Constantine 1.

Les rats sont logés dans des cages tapissées par copeaux de bois, chaque cage regroupe 5 rats. Ils ont libre accès à l'eau et à la nourriture.

### 1.2.2. Traitement des animaux

L'ensemble des rats (5 normaux et 20 traités) ont été divisé en Cinq lots.

**Tableau 03 : Traitement des animaux**

Lot 1 Témoins	Lot2 Toxique	Lot3 Vit E	Lot4 Extrait aqueux	Lot5 Extrait butanolique
Les rats reçoivent chaque jour de l'eau physiologique par gavage pendant une période de 10 jours.	Les rats reçoivent chaque jour de l'eau physiologique par gavage pendant une période de 10 jours.  Le soir de 10 <sup>ème</sup> jour reçoivent une dose de 5g/kg, de l'éthanol pure.	Les rats reçoivent chaque jour une dose de 200mg/kg de la Vit E par gavage pendant une période de 10 jours  Le soir de 10 <sup>ème</sup> jour reçoit une dose de 5g/kg, de l'éthanol pure.	Les rats reçoivent chaque jour une dose de 200mg/kg de l'extrait aqueux par gavage pendant une période de 10 jours  Le soir de 10 <sup>ème</sup> jour reçoit une dose de 5g/kg, de l'éthanol pure.	Les rats reçoivent chaque jour une dose de 200mg/kg de l'extrait butanolique par gavage pendant une période de 10 jours  Le soir de 10 <sup>ème</sup> jour reçoit une dose de 5g/kg, de l'éthanol pure.

### **1.2.3. Prélèvement sanguin**

Le prélèvement du sang a été fait sur des rats à jeun par une ponction dans la veine sinusoidale Oculaire. Le sang est immédiatement recueilli dans des tubes héparines, pour doser les paramètres biochimiques.

### **1.2.4. Sacrifice des animaux, récupération du foie et préparation de la fraction cytosolique et de l'homogénat des tissus hépatique**

Après 10 jours de traitement, les rats sont sacrifiés par une translocation cervicale afin de récupérer le foie.

#### **A. Préparation des fractions hépatiques**

Après le sacrifice des rats, les foie sont immédiatement prélevées et perfusées avec une solution saline froide (0,9%) afin de drainer le sang restant dans les tissus puis ils sont préparés en trois fractions dont l'une est destinée pour l'évaluation biochimique du statut oxydatif dans le cytosol, Toutes les fractions sont conservées à  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  pour les analyses ultérieures.

#### **B. Préparation de la fraction cytosolique**

Le tissu hépatique a été bien lavé avec le NaCl (0,9%) et coupé en petits morceaux, pesés et homogénéisés (pour 1 g du foie 9 ml de solution tampon phosphate (0,1 M pH=7,4) contenant KCl (1,15%). Ensuite, l'homogénat a été centrifugé à 3000 rpm pendant 10 min à  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  et le surnageant récupéré a été subi une centrifugation à 9600 rpm pendant 45 minutes à  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Le dernier surnageant (fraction cytosolique) récupéré est utilisé pour le dosage des marqueurs du stress oxydant.

### **1.3. Réactifs**

L'Acide Thiobarbiturique (TBA), le Glutathion réduit (GSH), le Tris et l'EDTA, le  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , le  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , le Trichloroaceticacid (TCA), le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) et le KCl.

### **1.4. Appareils**

Équipement classique de laboratoire

## 2. Méthodes

### 2.1. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques du sang :

Le dosage des paramètres biochimiques est réalisé selon le laboratoire spinreact au niveau de l'hôpital universitaire Constantine par les manières suivantes :

#### 2.1.1. L'alanine amino transférase (ALT) :

PRINCIPE :

ALT initialement appelée transaminase glutamique pyruvique (GPT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminique d'alanine vers l'alpha-cétoglutarate et formation de glutamate et de pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate en présence de LDH et NADH.

La vitesse de réduction de la concentration en NADH, déterminée photométriquement, est proportionnelle à la concentration catalytique d'ALT dans l'échantillon.

#### 2.1.2. L'aspartate amino transférase (AST) :

PRINCIPE :

AST initialement appelée transaminase glutamate oxaloacétique (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminique de l'aspartate vers l'alpha-cétoglutarate et formation de glutamate et d'oxalacétate. L'oxalacétate produit est réduit en malate en présence de MDH et NADH.

La vitesse de réduction de la concentration en NADH déterminée photométriquement, est proportionnelle à la concentration catalytique d'AST dans l'échantillon.

#### 2.1.3. Phosphatas Alcaline (PAL) :

PRINCIPE :

PAL catalyse l'hydrolyse du p-nitrophénylphosphate (pNPP) à un pH de 10,4 en libérant du p-nitrophénol et du phosphate.

La vitesse de formation du p-nitrophénol, déterminée photométriquement, est proportionnelle à la concentration catalytique du pal dans l'échantillon testé.

#### 2.1.4. Triglycérides (TG) :

PRINCIPE :

TG incubés avec de la lipoprotéinlipase (LPL) libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est phosphorylé par du glycérophosphate déshydrogénase (GPO) et de l'ATP en présence de glycérol kinase (GK) pour produire du glycérol-3-phosphate (G3P) et de l'adénosine-5-di phosphate (ADP). Le G3P est alors transformé en dihydroxiacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) par le GPO. Au final, le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) réagit avec du 4-aminophénazone (4- AF) et du p-chlorophénol, réaction catalysée par la peroxydase (POD), ce qui donne une couleur rouge.

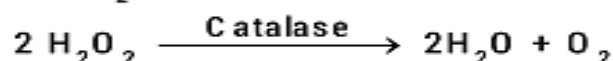
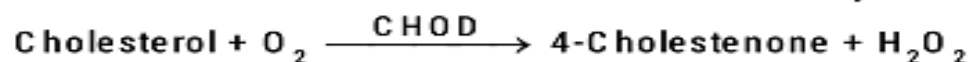
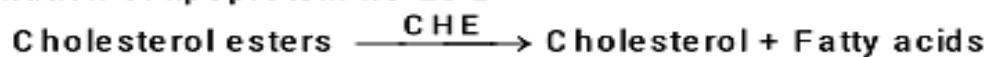
L'intensité de la couleur déterminée photométriquement est proportionnelle à la concentration de TG.

#### 2.1.5. Löw-Density-Lipoprotéines(LDL) :

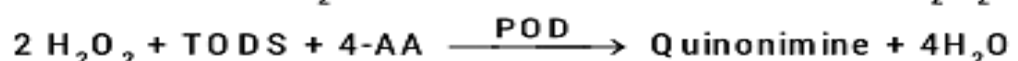
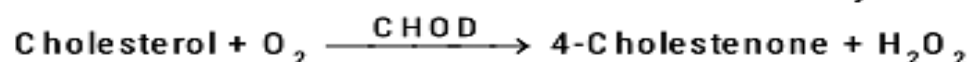
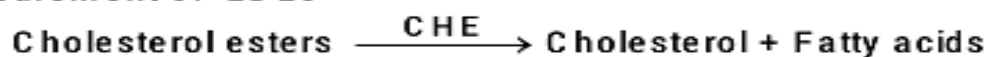
PRINCIPE :

Détermination directe du niveau d'LDL sérique sans avoir besoin d'étapes de prétraitement ou de centrifugation. Le test se déroule en deux étapes

– 1° Elimination of lipoprotein non-LDL



– 2° Measurement of LDLc



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration du LDL présent dans l'échantillon testé.



### 2.1.6. High- Density-Lipoprotéines(HDL) :

PRINCIPE :

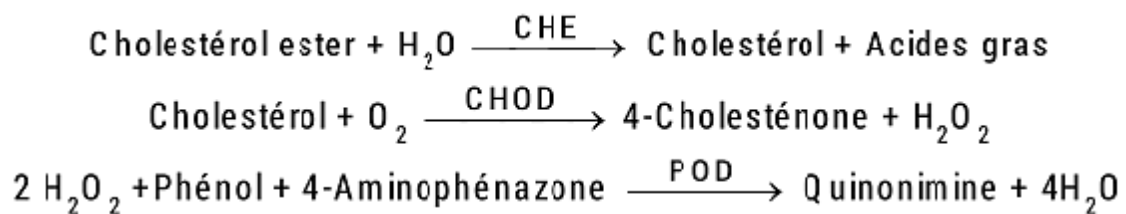
Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et faible densité (LDL) du sérum ou plasma se précipitent avec le phosphotungstate en présence d'ions magnésium. Après leur centrifugation, le surnageant contient les HDL.

La fraction de cholestérol HDL est déterminée employant le réactif de l'enzyme cholestérol total.

### 2.1.7. Cholestérol-T :

PRINCIPE :

Le cholestérol présent dans l'échantillon donne lieu à un composé coloré, suivant la réaction suivante:



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon testé.

## 2.2. Évaluation du statut oxydant cytosolique

Le MDA a été évalué par la méthode de Ohkawa et al (1979) [143], le dosage de GSH est effectué par la méthode d' Ellman GL (1959) [144], et les résultats sont exprimés en (nmol/mg prot). L'activité du GPx est évaluée par la méthode de Rotruck JT (1973) [145], L'activité de la catalase cytosolique a été déterminée selon la méthode d' Aebi H (1984)[146], les résultats sont exprimés en (nmol/min/mg prot). La SOD est estimée par la méthode décrite par Flohe L et al (1984) [147], les résultats sont exprimés en (U/mg prot).

### 2.2.1 Dosage de malondialdéhyde (MDA)

La peroxydation lipidique a été évaluée en dosant le taux de MDA selon la méthode d'Ohkawa [143]

Le malondialdéhyde (MDA) est l'un des produits terminaux formés lors de la décomposition des acides gras polyinsaturés sous l'effet des radicaux libres libérés au cours du stress oxydant. La réaction de dosage repose sur la formation en milieu acide et chaud (100 °C) entre le MDA et deux molécules de thiobarbiturique acide (TBA) donnant un pigment de couleur rose ayant une absorbance maximale à  $\lambda=532$

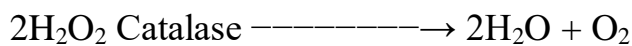
Les résultats sont exprimés en nmol par gramme de foie (nmol/g tissu).

### 2.2.2. Dosage de la catalase (CAT) cytosolique

L'activité de la catalase cytosolique a été déterminée selon la méthode d' Aebi H (1984)[146] .

PRINCIPE :

Repose sur la disparition de  $H_2O_2$  à 25 °C en présence de source enzymatique dans la fraction cytosolique selon la réaction suivante :



La quantité de  $H_2O_2$  décomposé est directement proportionnelle à la concentration en substrat et la concentration en enzyme.

L'absorbance est lue à  $\lambda=240$  nm chaque minute dans un intervalle de temps de 2 min et l'activité de l'enzyme est calculée en utilisant un coefficient d'extinction molaire :  $0,043 \text{ cm}^{-1}\text{mM}^{-1}$  . Les résultats sont exprimés en U/mg de protéine hépatique (U:  $\mu\text{mol}$  de  $H_2O_2$  consommé par minute par mg de protéines.)

### 2.2.3. Dosage de la superoxyde dismutase (SOD) cytosolique

L'activité enzymatique de SOD cytosolique a été déterminée selon la méthode de Flohe .

PRINCIPE :

Son principe repose sur la capacité d'inhibition de l'autooxydation du pyrogallol par la SOD.

L'activité de l'enzyme est exprimée en U/mg de protéine du tissu hépatique (U/mg tissu). Une unité de l'activité de la SOD est définie comme

l'enzyme qui causerait l'inhibition de (50%) de l'autooxydation du pyrogallol.

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

Inhibition totale = Densité optique du blanc – Densité optique de l'échantillon  
Densité optique du blanc  $\times$  100 U de SOD/mg de protéine = Inhibition totale  
 $n \times 50$  n: mg de protéines en mg présentes dans le volume de l'échantillon utilisé.

#### **2.2.4. Dosage du glutathion réduit (GSH) cytosolique**

Le glutathion est le thiol intracellulaire le plus abondant dans toutes les cellules animales, il se trouve dans la cellule sous deux formes :

Une forme oxydée « GSSG » et une forme réduite « GSH » représentant plus de (99%) de la quantité totale. Le dosage du glutathion a été réalisé selon la méthode d'Ellman .

PRINCIPE :

Consiste à scinder la molécule d'acide 5,5'dithiodis2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH et la libération de l'acide thionitrobenzoïque (TNB). Ce dernier, à pH (8-9), présente une absorbance maximale à  $\lambda=412$  nm

#### **2.2.5. Dosage du glutathion peroxydase (GPx) cytosolique**

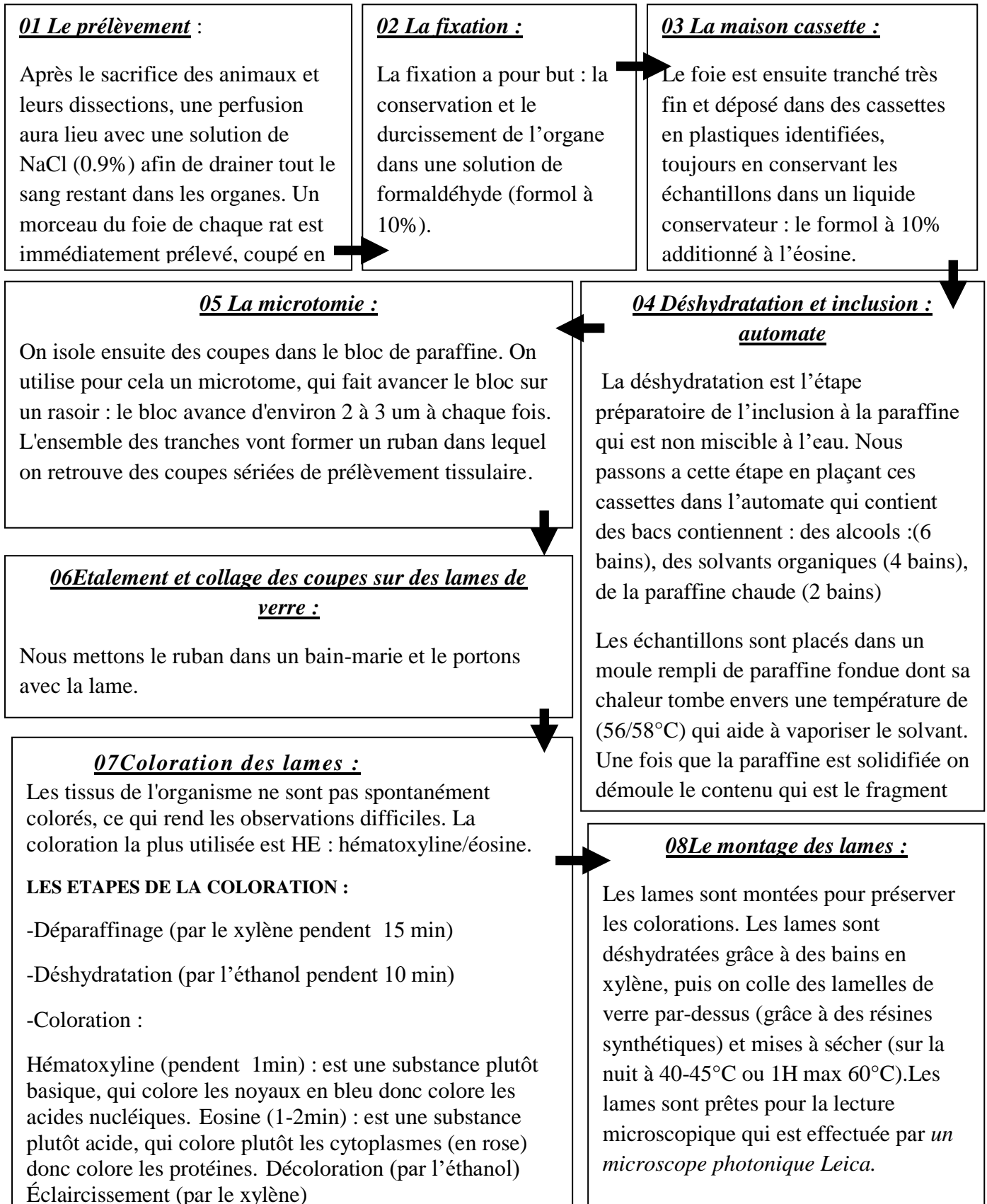
Le dosage de GPx est basé sur la méthode utilisée par Rotruck .

Le GPx de l'homogénat tissulaire oxyde le glutathion et simultanément le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est réduit en H<sub>2</sub>O. La quantité du glutathion restante réagit avec la solution DTNB pour donner un composé coloré qui est mesuré par spectrophotométrie à  $\lambda=420$  nm.

L'activité de GPx est exprimées en U/mg protéine de foie (U:  $\mu$ mol de GSH oxydé/min).

## 2.3. Etude histologique :

L'étude histologique s'effectue dans les laboratoires d'anatomie pathologique de l'hôpital Mohamed-Boudiaf d'El Khroub (Constantine), en suivant les étapes suivantes :



## **2.4. Analyse statistique :**

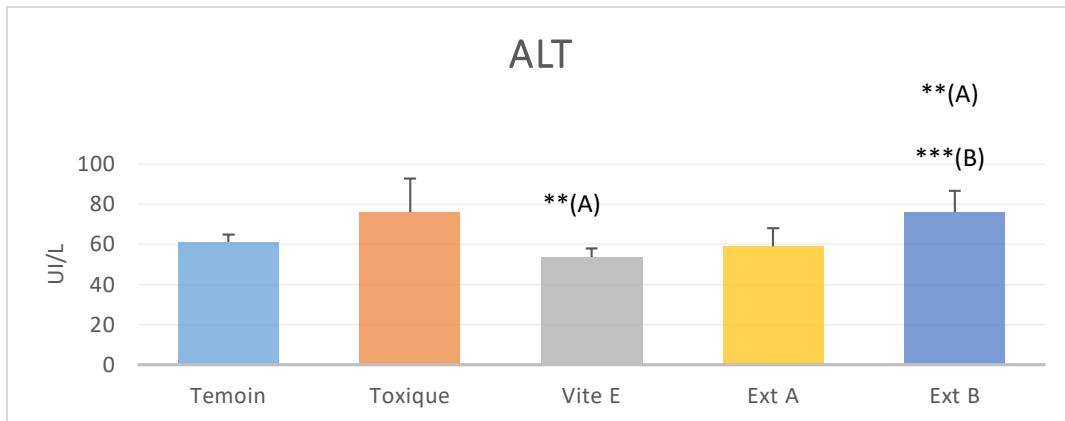
Cette analyse est réalisée grâce à un logiciel IBM SPSS version 22, (tukey).

Chaque valeur représente la Moy  $\pm$  Ecartype, n=5 rats. La comparaison des moyennes Entre les 5 groupes des rats est effectuée par le test ANOVA

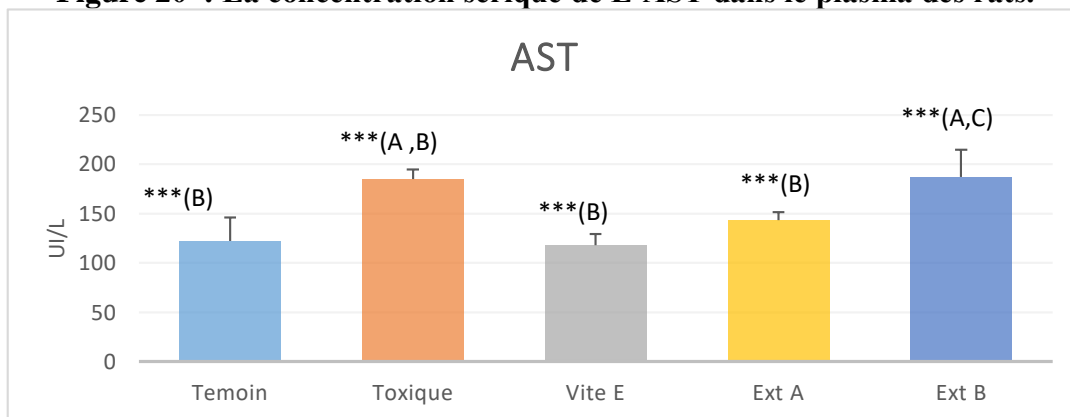
Afin de classer et comparé les moyennes deux à deux.

Les différences sont considérées statistiquement significatives au seuil de 0,05 \***P**.

## 1. Résultats



**Figure 20 : La concentration sérique de L'AST dans le plasma des rats.**



**Figure 21 : La concentration sérique de L'ALT dans le plasma des rats.**

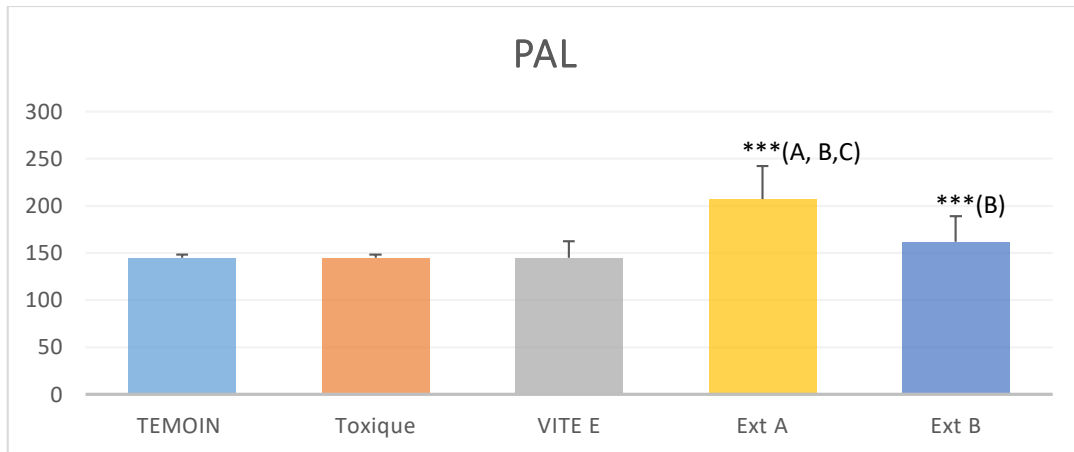
A : comparativement au groupe témoin. B : comparativement au groupe traité par l'éthanol.

C : comparativement au groupe traité par la vite E

En ce qui concerne les enzymes sériques liées à la fonction hépatique, les rats sous l'éthanol (5g/kg) ont présenté une augmentation hautement significative des activités ALT, AST par rapport aux témoins. (Figure 20-21). Le prétraitement à l'extrait aqueux et butanolique a permis de réduire les activités élevées d'ALT et l'AST contre le groupe traité par l'éthanol seulement.

Une diminution significative de l'ALT et l'AST est constaté chez les groupes traités par l'extrait (A et B) et l'éthanol, vitamine E et l'éthanol.

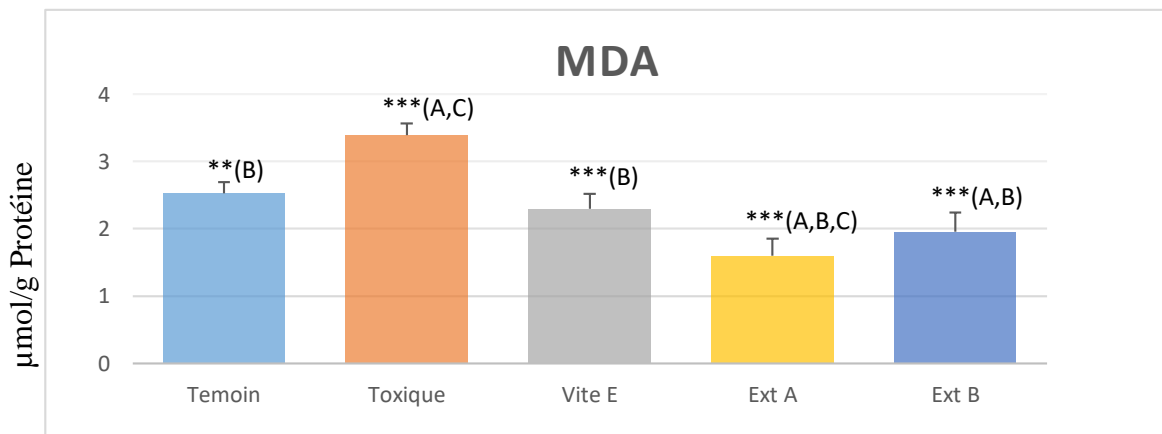
En conséquent, nos résultats biochimiques prouvent que l'extrait et la vitamine E ont pu réguler et empêcher l'hépatotoxicité provoquée par l'éthanol



**Figure 22 :La concentration sérique Du PAL dans le plasma des rats**

Les rats traités par les extraits A (200mg/kg) ont montré une augmentation très hautement significative de PAL par rapport au rats témoins, toxiques et les rats traités par la vit E.

Chez les rats traités par l'extrait B montre une augmentation très hautement significative du PAL par rapport au rats toxiques.



**Figure 1 : La concentration sérique du MDA dans le plasma des rats.**

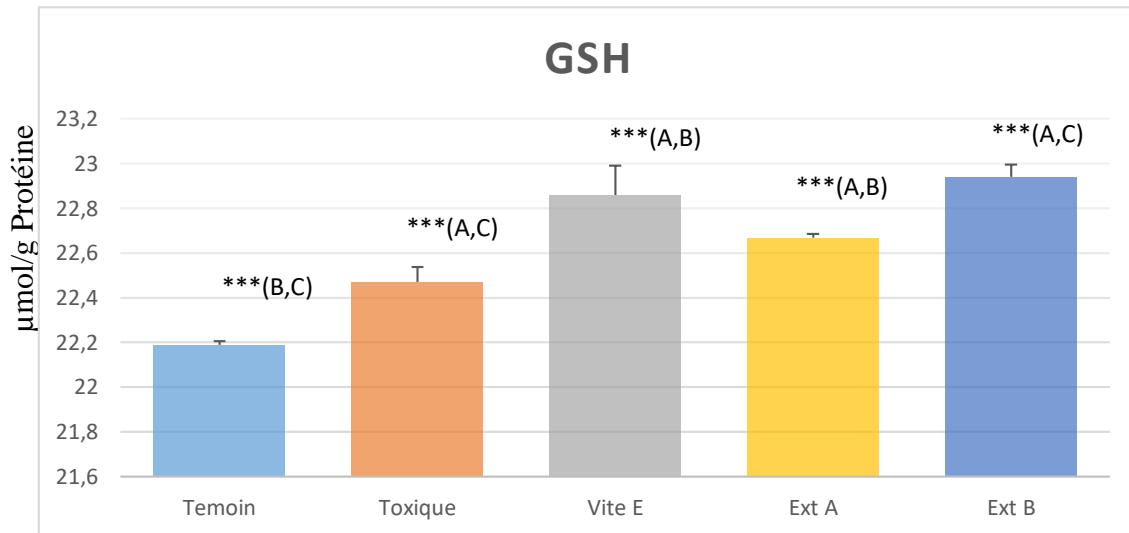
La surproduction des radicaux libres dans les cellules entraîne une augmentation du malondialdéhyde (MDA) qui est l'un des produits finaux de la peroxydation des acides gras polyinsaturés.

Les rats traités par l'éthanol (5g/kg) ont montré une hépatotoxicité associée à la peroxydation lipidique, qui est exprimée par une augmentation hautement significative de MDA .

Contrairement aux rats traités par l'extrait A et de suite par l'éthanol une diminution très hautement significative de l'MDA a été constatée pendant le traitement.

Chez le groupe traité par la vitamine E et l'éthanol et l'extrait B et l'éthanol, les mêmes remarques sont observées .

Ce présent résultat prouve l'efficacité de l'extrait A et B à inhiber la peroxydation lipidique provoquée par la surproduction des radicaux libres.



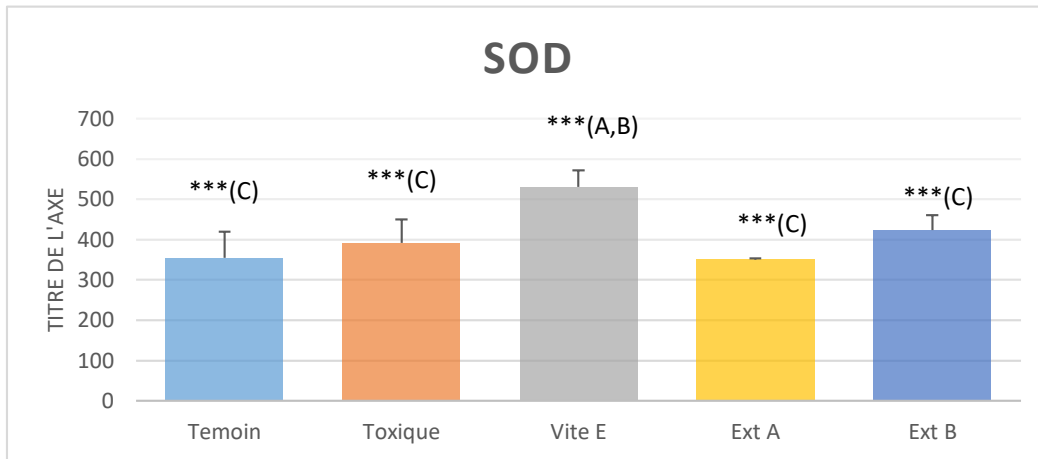
**Figure 24: La concentration sérique de GSH dans le plasma des rats.**

L'administration de l'éthanol à une dose de 5g/kg chez des rats du groupe toxique, a pu provoquer diminution très hautement significative du Glutathion (GSH hépatique) par rapport à celui enregistré chez les rats témoins sains et les rats traité par la vitamine E .

La déplétion du glutathion réduit (GSH hépatique), causée par l'éthanol a été régulé par l'administration de l'extrait A et B montre une Augmentation hautement significative. Or chez le groupe traité par la vitamine E et l'éthanol, les mêmes remarques sont observées.

Donc l'extrait joue un rôle trop important pour la régulation du taux du GSH hépatique, tout en supprimant la déplétion causée par l'éthanol.

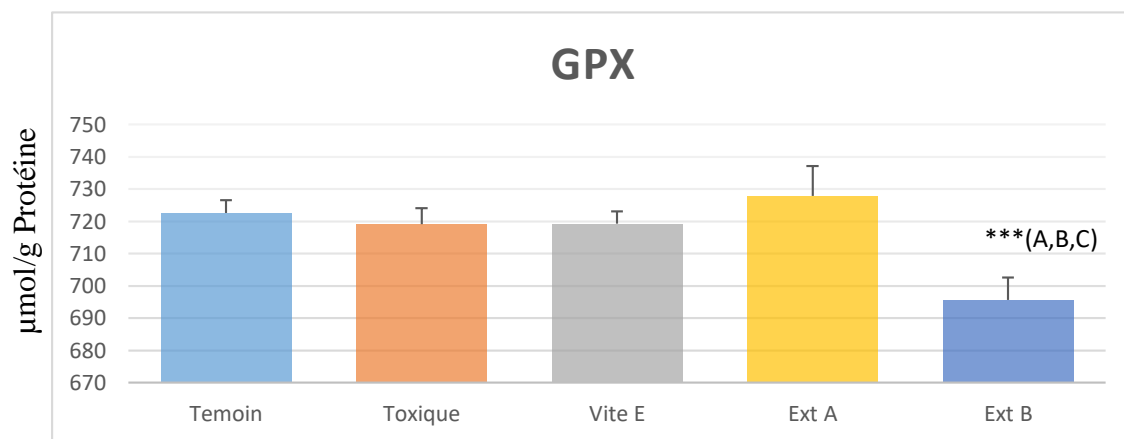




**Figure 25 : La concentration sérique du SOD dans le plasma des rats.**

L'administration de la vitamine E à une dose de 400mg/kg chez des rats du groupe vite E, a pu provoquer augmentation très hautement significative du SOD par rapport à celui enregistré chez les rats témoins et les rats toxiques.

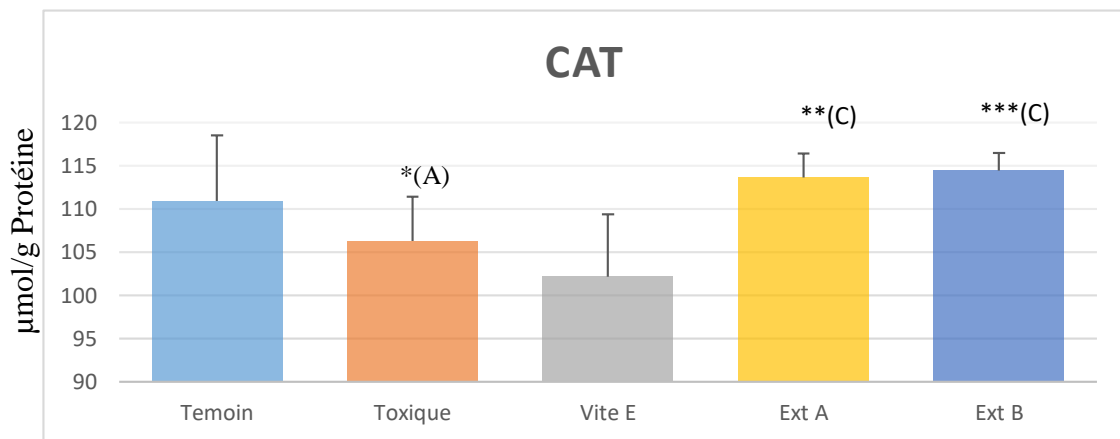
Les rats traités par l'extrait A et B montre une diminution hautement significative de SOD par rapport aux rat traité par la vitamine E.



**Figure 26: La concentration sérique du GPX dans le plasma des rats.**

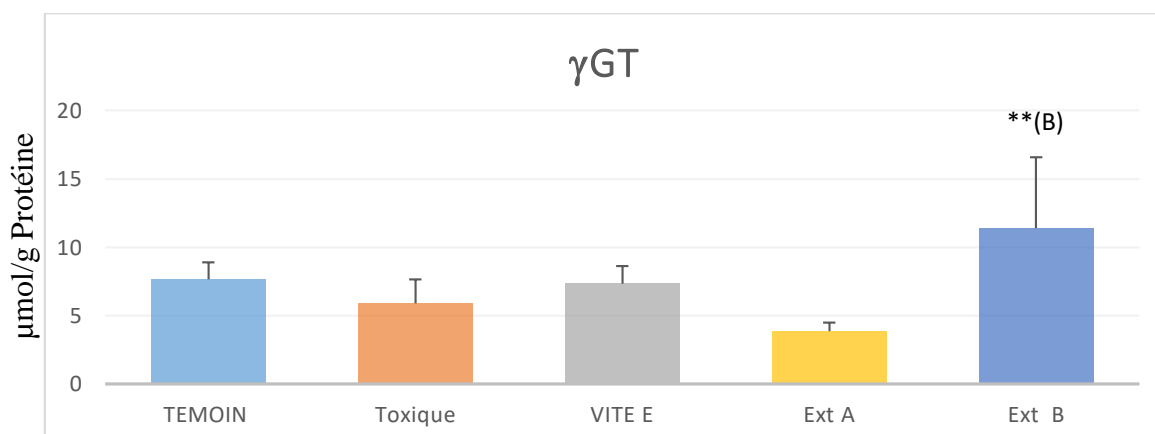
L'évaluation de l'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx hépatique) chez les rats traités par l'extrait B a montré une diminution significative de cette enzyme, par rapport à celui enregistré chez groupes des rats témoins, toxique, vite E et extrait A .

Ce résultat prouve l'efficacité de cet extrait à ajuster le taux du glutathion peroxydase.



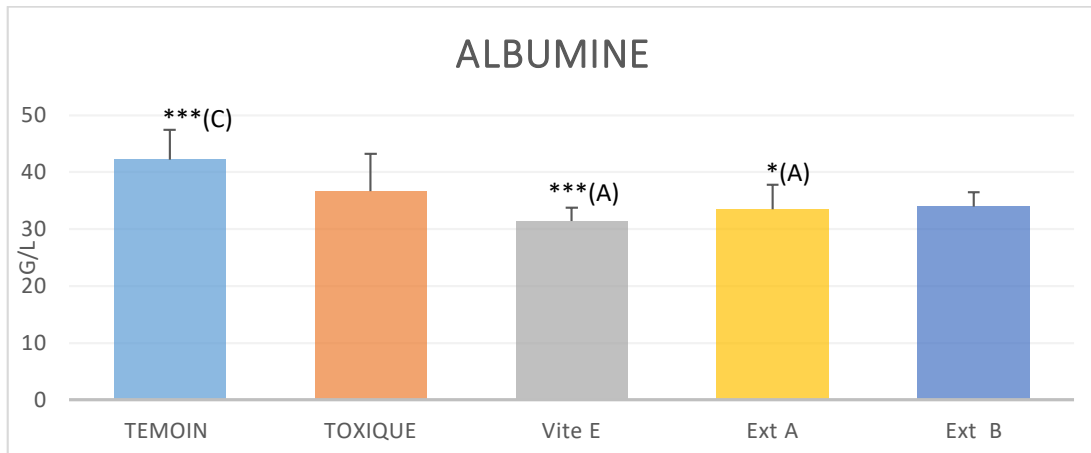
**Figure 27 :la variation de l'activité de la catalase CAT dans le plasma des rats.**

Une réduction significative de la concentration de la catalase a été observée lors du traitement des rats par l'éthanol à une dose de 5g/kg, par rapport à celle enregistrée chez des rats sains témoins. L'administration de l'extrait B(200mg/Kg) a permis une augmentation significative de l'activité de la catalase réduite par l'administration de l'éthanol. Les mêmes remarques sont enregistrées pour les groupes traités par la Vit E et l'éthanol. Ce résultat confirme la réactivation de la catalase par des principes actifs présents dans l'extrait.



**Figure 28 :La concentration sérique de L'γGT dans le plasma des rats.**

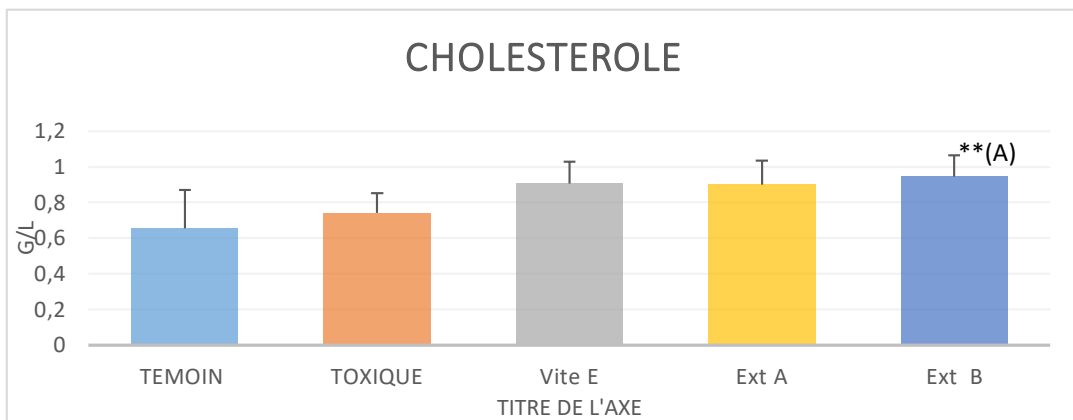
Les rats traités par par l'extrait butanolique montrent une augmentation significative du γgt par rapport aux rats toxiques.



**Figure 29 : La concentration sérique de L'albumine dans le plasma des rats.**

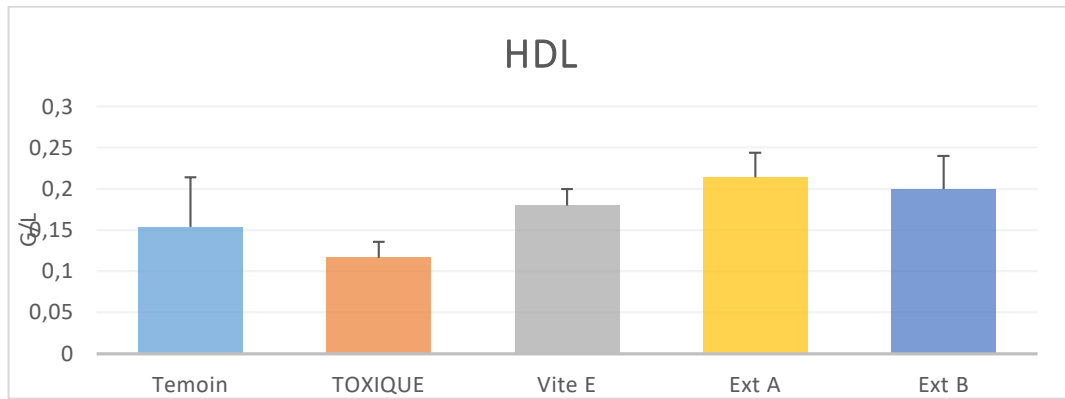
Les rats traités par la vite E montrent une diminution hautement significative par rapport au lot toxique et témoins. Les rats traités par l'extrait aqueux montrent une augmentation significative par rapport au rat témoins.

**Le bilan lipidique :**

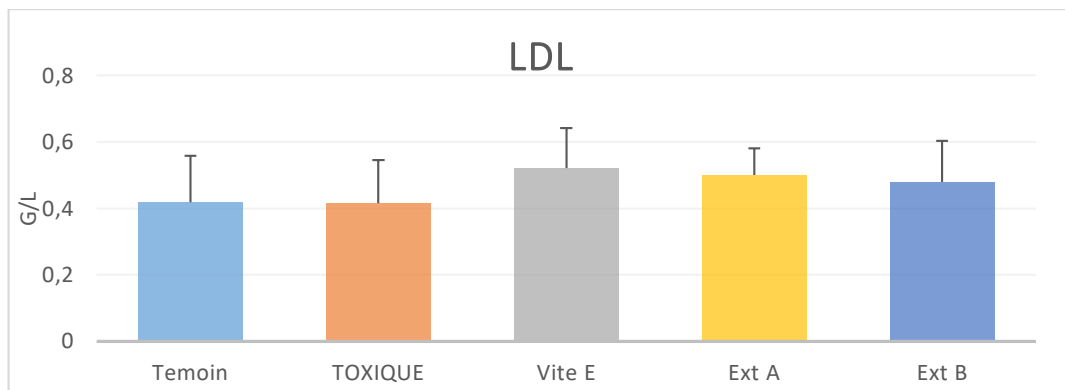


**Figure 30 : La concentration sérique de CHOLESTEROL dans le plasma des rats.**

Les rats traités par l'extrait n butanolique montrent une augmentation significative du cholestérol par rapport aux rats témoins.

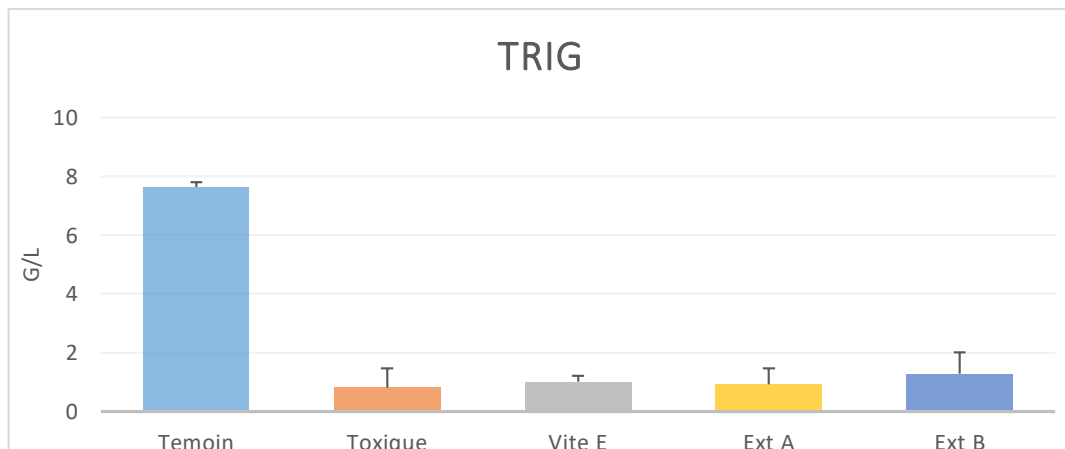


**Figure 31 : La concentration sérique du HDL dans le plasma des rats.**



**Figure32 : La concentration sérique du ldl dans le plasma des rats.**

L'administration des deux extrait montre une augmentation de la concentration sérique de HDL et LDL chez les groupes traités par vite E et les deux extraits A et B par rapport au groupe témoins.



**Figure 2 : La concentration sérique de TRIG dans le plasma des rats.**

L'administration des deux extraits montre une diminution de de la concentration sérique de HDL et LDL chez les groupes traités par vite E et les deux extraits A et B par rapport au groupe témoins.

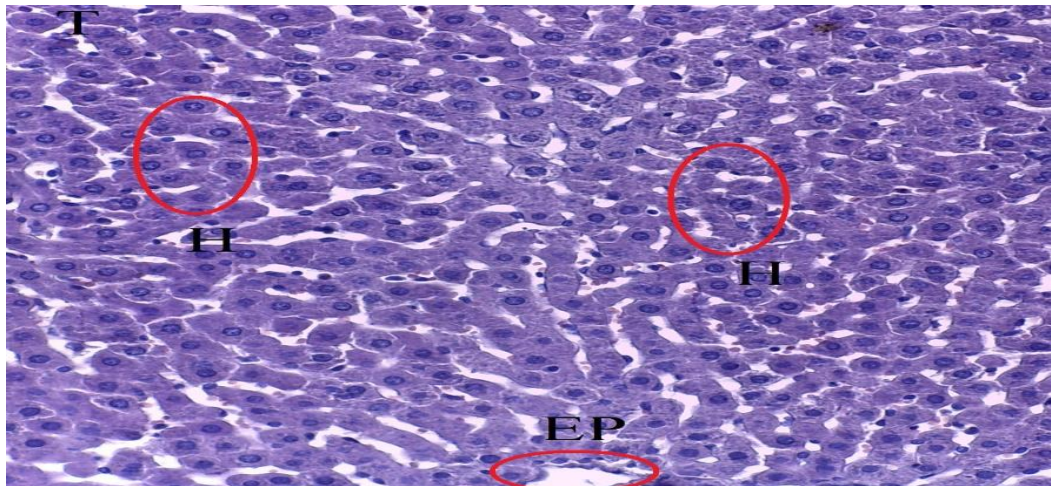


Figure 34 : Coupe histologique du tissu hépatique normal (A : rats témoins)  
G 10×20

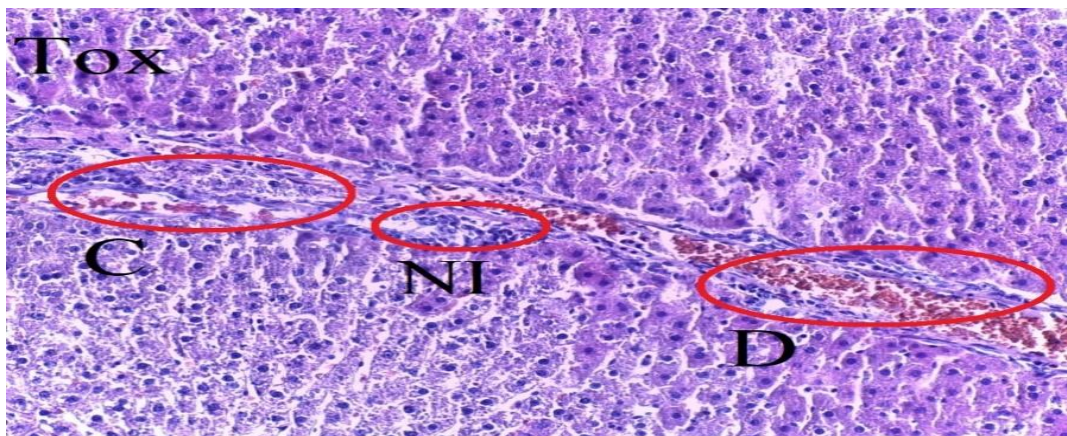


Figure 35 : Coupe histologique du tissu hépatique endommagé  
(B : rats toxiques) 10×20

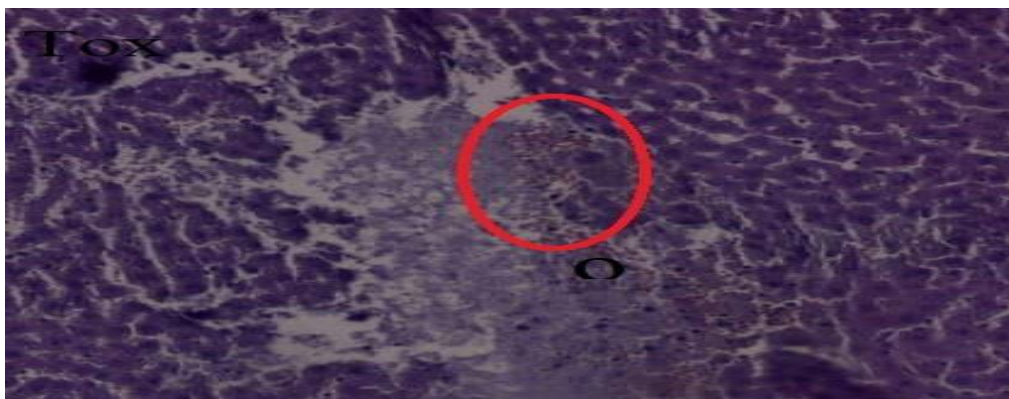


Figure 36 : Coupe histologique du tissu hépatique endommagé



(C :rats toxiques) 10×40

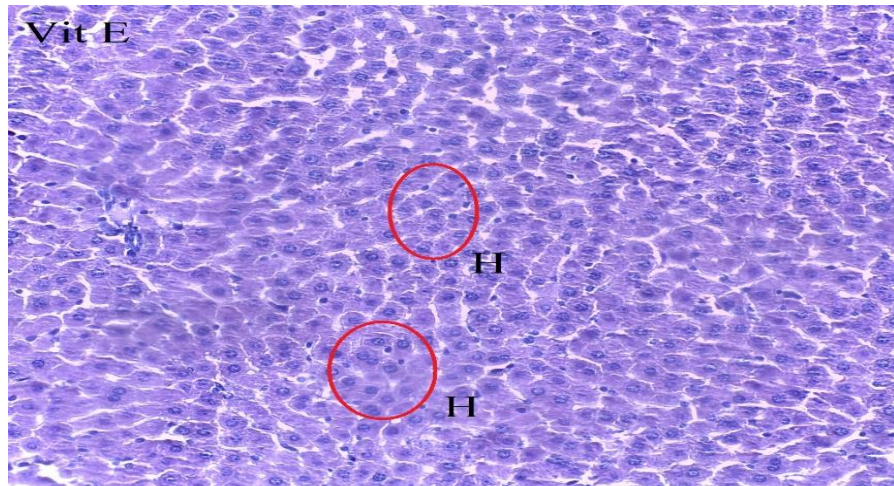


Figure 37 : coupe histologique du tissu hépatique des rats traités (D : la Vite E)  
G :10×20

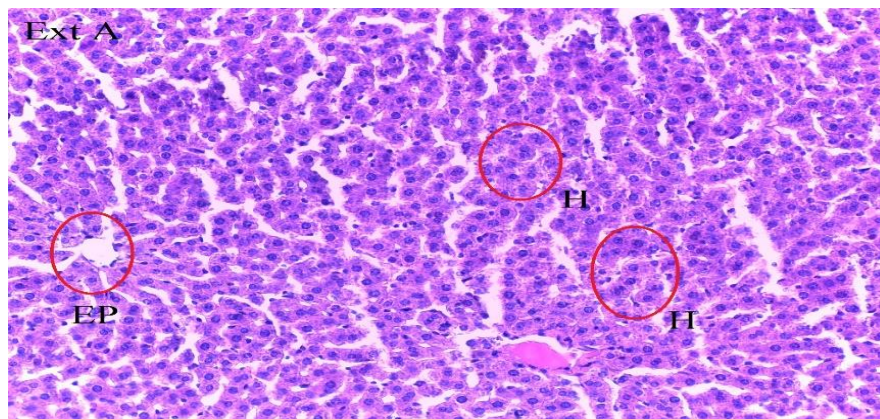


Figure 38 : coupe histologique du tissu hépatique des rats traités (E :Ext A)  
G :10×20

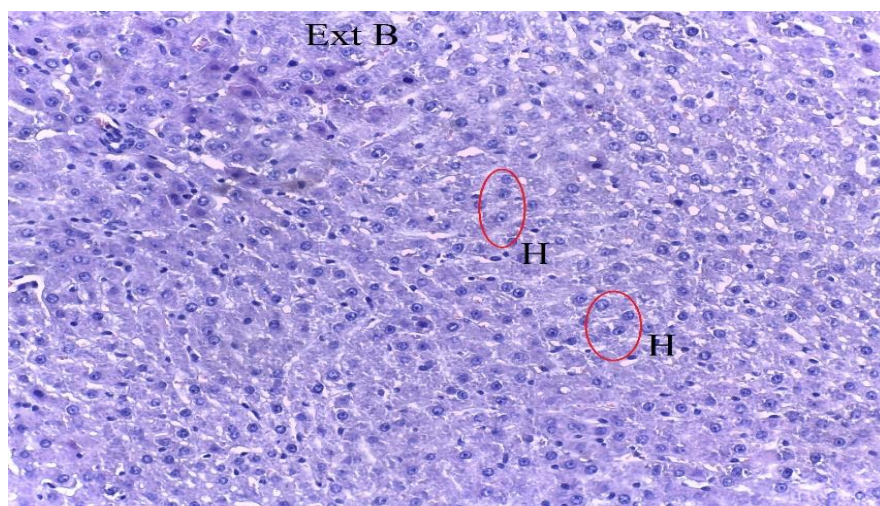


Figure 39 : coupe histologique du tissu hépatique des rats traités (F :Ext B)

**G :10×20**

H : Clarification des hépatocytes à la limite normale.

EP : espace portal.

C : congestion.

NI : Infiltrat lymphocytaire central péri vésiculaire.

D : dilatation du vaisseau sanguin.

O : œdème

L'observation microscopique du foie des rats témoins a révélé une architecture normale du tissu hépatique contenant des veines Centro-lobulaire, des hépatocytes de forme habituelle, ainsi que quelques cellules Kupffer dans les sinusoides éparpillés dans tous les tissus(A).

L'observation microscopique du foie des rats traités par l'éthanol a montré une dilatation et une congestion des veines Centro-lobulaires et des sinusoides avec présence des neutrophiles, des débuts de nécrose(B), le gonflement d'une partie du tissu (C), une infiltration de cellules immunitaires, une augmentation du nombre de cellules Kupffer et la présence de quelques cellules binucléées.

Ces observations indiquent que la dose de l'éthanol utilisée provoque l'apparition de diverses lésions dans le tissu hépatique

L'administration des extraits aqueux et butanolique aux rats du groupe 4 et 5 a empêché toute altération du foie, on observe une architecture similaire à celle observé chez les animaux du groupe témoin et du groupe 3 (E, F) .

## 2. Discussion :

Nous avons entamé le travail, *in vivo* sur des rats de la souche *Albinos Wistar*, l'administration de l'éthanol provoqué une hépatotoxicité, se caractérisé par l'élévation hautement significative de l'activité sérique de l'ALT et l'AST et aussi du PAL due à des dommages tissulaires et cellulaire au niveau de l'organe cible « le foie ». Ces dommages sont bien le résultat de certaines lésions provoquées sur la membrane des cellules hépatiques qui sont des marqueurs associés à une atteinte hépatique[143].

Nos résultats sont en accord avec ceux apportés par Khan. Qui ont constaté que, chez des rats mâles de souche *albinos Wistar*, Les lésions hépatiques provoquées par l'éthanol sont généralement liées à une surproduction des radicaux libres, produits depuis la peroxydation lipidique, qui cause le phénomène du stress oxydatif, donnant un déséquilibre au niveau cellulaire, et une surpression sur les tissus jusqu'à l'échappement de l'ALAT, l'ASAT et le PAL [144]. Cette libération aboute l'augmentation de ses 3paramètres donnant signe d'une toxicité hépatique.

L'administration concomitante et simultanée de l'extrait butanolique et aqueux et l'éthanol a permis la diminution du taux des transaminases (ALAT) et(ASAT) et même du PAL dans le sang du groupe traité. Ce qui justifie la capacité antioxydant de l'extrait comportant les composés phénoliques à réduire les dommages hépatiques comme le pouvoir de la Vitamine E.

Le prétraitement des rats avec l'extrait est très efficace dans la prévention contre la toxicité hépatique provoquée par l'éthanol. Ces résultats sont en accord avec ceux de Kalaz .

L'MDA est l'un des principaux produits de l'oxydation des acides gras polyinsaturés, son élévation est un indicateur important de la peroxydation des lipides.

Nos résultats ont montré une augmentation significative des activités enzymatiques hépatiques sériques après l'administration de l'éthanol chez les rats toxiques par rapport au groupe témoin. Cette élévation peut être due à la fuite de ces enzymes dans la circulation sanguine indiquant des lésions hépatocellulaires [145-146].



Les dommages hépatiques induits pourraient être liés à la peroxydation lipidique, qui affecte la structure et la fonction des membranaires hépatocellulaires, entraînant des lésions de la membrane plasmique

Ceci est confirmé par l'augmentation du taux de MDA en tant que marqueur de la peroxydation lipidique provoquée par la génération de ROS résultant de l'exposition à l'éthanol dans notre étude. Le dysfonctionnement hépatique observé dans cette étude était conforme aux études précédentes].

D'autre part, le traitement avec les deux extraits butanolique et aqueux a réduit de manière significative les activités de ces enzymes dans le sérum par rapport au groupe traité par l'éthanol. Ces constatations suggèrent que l'hépatoprotection est simplifiée par les deux extraits en préservant l'intégrité de la membrane hépatocellulaire par la réduction de la peroxydation des lipides.

De même, nos deux extraits ont fourni une protection contre les dommages au foie induits par l'éthanol

Le stress oxydatif joue un rôle crucial dans l'hépatotoxicité à la suite d'une exposition à l'éthanol. Le stress oxydatif est inhibé par le système de défense antioxydant du corps. Ce système comprend des enzymes antioxydants GSH et SOD et GPx [148].

Le GSH, antioxydant endogène thiol le plus abondant en protéines, est considéré comme la première ligne de défense contre le stress oxydatif.

Le SOD catalyse la dismutation du radical anion super oxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ) en peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et en oxygène et protège ainsi les cellules des effets nocifs de l' $O_2^{\cdot-}$ .

GPx est également impliqué dans la détoxification de  $H_2O_2$  par sa décomposition en eau et en oxygène grâce à l'utilisation de GSH [148].

Les présents résultats ont révélé que l'éthanol induisait des dommages oxydatifs hépatiques en augmentant de manière significative le produit de peroxydation lipidique (MDA), qui s'accompagnait d'une réduction des activités des enzymes antioxydants (SOD et GPx) et de la concentration en GSH.

Ces constatations concordent avec les rapports précédents [149] Le stress oxydatif induit par l'éthanol est peut-être dû à sa structure chimique qui catalysent la formation de ROS.

La catalase (CAT) est une hémoprotéine qui catalyse la réduction des peroxydes d'hydrogène en H<sub>2</sub>O et en oxygène et protège les tissus des radicaux hydroxyles qui sont très réactifs [150]. De nombreuses études rapportent que l'éthanol provoque une diminution de l'activité de la CAT dans différents tissus. Cette condition est adéquate avec nos résultats où on a constaté une baisse hautement significative de l'activité de la CAT hépatique chez les rats traités par l'éthanol par rapport aux sains témoins. Donc, la diminution de l'activité de la CAT pourrait être résultat de l'inactivation de l'enzyme par l'anion superoxyde[150].

Dans notre étude on a constaté qu'un prétraitement de 10 jours par les deux extrait butanolique et aqueux (200 mg/kg) a provoqué une augmentation significative de l'activité de la CAT dans le foie par rapport aux rats traités uniquement par l'éthanol.

L'augmentation de l'activité de la CAT laisse penser que cette défense oxydante pourrait être réactivée par des principes actifs présents dans les extrait, qui ont pu provoquer une augmentation de la capacité de détoxification par l'amélioration de la capture des radicaux libres. De nombreux travaux ont montré l'effet hépato protecteur des plantes médicinales [151].

L'évolution des concentrations sériques de  $\gamma$ -GT montre, elle aussi, une élévation de façon très hautement significative chez le lot des rates traités par éthanol (5g/kg) par rapport au rats témoins et des rats traités par l'extrait butanolique . Ce résultat traduit également une certaine protection du foie sous l'effet de l'extrait naturel et en particulier les voies biliaires [151].

En effet, selon Rousseau (1978), l'augmentation de la concentration sérique de la  $\gamma$ -GT est un bon indicateur de l'atteinte des cellules épithéliales des canaux biliaires[152]. Cette enzyme microsomiale est un marqueur de cholestase hépatique.

En outre, nos résultats montrent que le prétraitement des rats toxiques par l'extrait butanolique induit une augmentation très hautement significative de la concentration sériques de  $\gamma$ -GT.

Nos résultats sont en accord avec l'étude réalisée par Boutlelis (2014). Cette augmentation est due à l'effet hépato-protecteur des extraits aqueux et butanolique de la plante grâce à leurs composés phénoliques notamment les flavonoïdes [153]

L'albuminémie des rats du groupe vite E (qui ont reçus 200 mg/kg vitamine E) ont présente une diminution hautement significative par rapport au groupe témoin. Il y a aussi une similarité entre l'albuminémie des rats du groupe Ext A et Ext B qui ont reçus une dose 200 mg/kg des extraits aqueux et butanolique .

Ce qui explique, que les flavonoïdes purs ont un effet hépatoprotecteur. Les mêmes résultats ont été obtenus par qui ont provoqué une hépatotoxicité chez les rats de *albinos wistar* par l'éthanol [154].

Concernant le bilan lipidique

L'administration des rats de l'éthanol provoque une augmentation significative du cholestérol et des triglycérides en les comparant avec les rats témoins. Ces résultats concordent avec ceux de Juan Gayosso en 2015 qui ont démontré ainsi que l'administration d'un extrait végétal permet de réduire l'excès du cholestérol et du triglycéride au niveau du sang [151]. Ce résultat a été confirmé par Antonisamy en 2015.

Le cholestérol est une molécule lipidique produite naturellement par l'organisme, décrite comme étant un constituant essentiel dans la membrane cellulaire [155]. Les deux principales lipoprotéines dans lesquelles le cholestérol se fixe de haute densité (cholestérol HDL) et les lipoprotéines de faible densité (cholestérol LDL).

Quant aux triglycérides, ils proviennent le plus souvent de l'alcool et des sucres ingérés de façon excessive transformés en triglycérides par le foie.

Par contre l'administration de l'extrait butanolique et aqueux de la plante a permis une modulation du profil lipidique chez les rats recevant l'éthanol, et qui représente un bon signal envers la diminution de l'hyperlipidémie.

Ces résultats sont en accord avec les travaux de Donepudi et al., 2018[156].

Dans cette étude, des études pathologiques ont montré qu'après un usage d'éthanol, il existait une très grande densité de cellules de Kupffer, d'hépatocytes transformés et de cellules inflammatoires lobulaires autour de la veine centrale et la dilatation et la fibrose sinusoidales hépatiques dans l'espace porte, même aussi des congestions par rapport au groupe témoin [149].

Précédent des études ont montré que l'éthanol peut causer une augmentation inflammatoire infiltration cellulaire, accumulation de fibres de collagène, dommages nécrotiques et transformations adipeuses [156]. Après l'éthanol, des études pathologiques ont révélé un effet indésirable augmentation du nombre de cellules de Kupffer, inflammation et dégénérescence des hépatocytes.

L'hépatotoxicité de l'éthanol était rapporté, par lequel la nécrose hépatique centri-lobulaire, changement de graisse, dégénérescence en ballon, et les lymphocytes infiltrant ont été observé lors d'un examen pathologique.

## Conclusion :

Le foie est un organe vital il remplit de multiples fonctions et son rôle est très important dans le maintien de l'équilibre général. Il assure la détoxification hépatique, la toxicité hépatique de l'éthanol à une dose aigue est maintenant reconnue. Cette toxicité engendre une insuffisance hépatocellulaire aigue qui s'expliqué par une élévation importante du taux des biomarqueurs enzymatiques de la fonction hépatique (ALAT, ASAT, PAL et  $\gamma$ -GT), et une diminution de taux du bilan lipidique(CHOL, HDL, LDL, TRIG) et l'albumine dans le sang.

L'étude in vivo est effectuée en induisant l'hépatotoxicité par l'éthanol, suivie par l'application un prétraitement avec les deux extraits aqueux et butanolique.

Les résultats montrent une amélioration considérable de l'activité des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT et PAL) et le statut des enzymes et molécules antioxydants (SOD, CATA, GSH, MDA) au niveau plasmatiques et tissulaires. Ces perturbations sont confirmées par une étude histologique qui a révélés macroscopiquement des lésions provoquées dans le foie.

Grâce à nos expériences et à nos recherches, nous avons constaté que nôtres extraits montre des propriétés antioxydants dont lutter contre l'oxydation de peroxydase et ils diminuent le taux des radicaux libres Ainsi, nous avons découvert que ces propriétés sont principalement dues à sa concentration en polyphénols et flavonoïdes. Qui agissent sur la prévention contre l'hépatotoxicité chez des rats traités par l'éthanol.

En conclusion, la dose d'éthanol, qui a été appliquée sur des rats pour étudier une lésion tissulaire aiguë, a semblé confirmer la génération de stress oxydatif dans les foies des rats.

L'extrait A montré un effet hépatoprotecteur, limitant les effets hépatotoxiques induits par l'éthanol. Cet effet peut être lié à la modulation des processus d'oxydo-réduction.

L'extrait B présenté un effet hépatoprotecteur qui peut être attribué au potentiel antioxydant.

Cette étude a également validé leur utilisation médicinale traditionnelle dans les troubles hépatiques.

Il serait donc intéressant d'approfondir cette étude en vue de caractériser et identifier les structures de ses substances actives qui sont responsables de cet effets antioxydants et hépato protecteur, mais aussi d'évaluer l'effet de cet extrait sur l'activité d'autre enzymes antioxydants.



## Résumé

Le foie est le principal site du métabolisme et biotransformation de la majorité des xénobiotiques tel que l'éthanol.

L'ensemble des atteintes toxiques généralement figurés au niveau hépatique sont regroupés sous le mot l'hépatotoxicité. Ces atteints dépend fréquemment de la nature du toxique comme l'éthanol, la sévérité de l'intoxication, et ainsi du type de traitement (aiguë ou chronique).

Dans la présente étude, nous avons étudié l'effet préventif des deux extraits appartient a la même famille des *Astéracées* (aqueux et butanolique ). Contre le stress oxydatif et l'hépatotoxicité induites par l'éthanol chez des rats *albinos Wistar* mâles.

Toutes les activités enzymatiques (ASAT, ALAT, PAL ,ggt) et le bilan lipidique (CHOL-T, TRIG, HDL, LDL) sériques ont été dosées. Et L'évaluation de (MDA, GSH, GPx, CAT) .

L'extrait A montré un effet hépatoprotecteur, limitant les effets hépatotoxiques induits par l'éthanol. Cet effet peut être lié à la modulation des processus d'oxydo-réduction.

L'extrait B présenté un effet hépatoprotecteur qui peut être attribué au potentiel antioxydant.

En outre, cette étude a démontré que les polyphénols peuvent protéger le foie contre les agressions oxydatives en modulant le taux du GSH, la production de ROS et de MDA et l'activité des enzymes antioxydants. Ces perturbations sont confirmées par une étude histologique qui a révélés macroscopiquement des lésions provoquées dans le foie.

Mots-clés : foie, éthanol, hépatotoxicité , extraits des plantes ,Toxicité, stress oxydant radicaux libre ,anti oxydant



## Abstract

The liver is the main site of metabolism and biotransformation of the majority of xenobiotics such as ethanol.

The set of toxic lesions usually represented in the liver are grouped under the word hepatotoxicity. These afflicted frequently depends on the nature of the toxic like ethanol, the severity of intoxication, and so on the type of treatment (acute or chronic).

In the present study, we studied the preventive effect of both extracts belonging to the same Asteraceae family (aqueous and butanolic). Against oxidative stress and hepatotoxicity induced by ethanol in male *Wistar albino* rats.

All enzymatic activities (ASAT ALAT PAL) serum were determined.

Evaluation of cytosolic oxidative status: Endogenous lipid peroxidation was assessed by measuring malon dialdehyde (MDA) levels in liver homogenates. Tissue glutathione (GSH) and glutathione peroxidase (GSH-Px) and catalase (CAT) activities were also determined. Also the lipid balance (CHOL-T, TRIG, HDL, LDL).

The extract A showed a hepatoprotective effect, limiting the hepatotoxic effects induced by ethanol. This effect can be related to the modulation of oxidation-reduction processes.

Extract B exhibited a hepatoprotective effect that can be attributed to the antioxidant potential.

In addition, this study demonstrated that polyphenols can protect the liver against oxidative stress by modulating GSH levels, ROS and MDA production, and the activity of antioxidant enzymes. These disturbances are confirmed by a histological study which revealed macroscopically lesions caused in the liver.

Keywords : butanol extract, Antioxidant activity, Ethanol toxicity, Liver function, Lipid peroxidation

## ملخص

يعد الكبد الموقع الرئيسي للاستقلاب والتحول الحيوي لمعظم المواد الكيميائية مثل الإيثانول ما يجعله عرضة لمجموعة من الاصابات السمية والتي يطلق عليها بالسمية الكبدية والتي تصنف حسب طبيعة المادة السامة و شدة السمية (حادة او مزمنة)

تهدف هذه الدراسة، لتقييم الأثر الوقائي لكل من المستخلص المائي و البيتانولي المنتميان إلى عائلة Astéracée ضد التسمم الكبدي الناجم عن الإيثانول عند ذكور جردان.

تمت معايرة جميع المؤشرات الأنزيمية (ASAT ALAT PALggt) و المؤشرات الدهنية (LDL ،HDL ،TRIG ،CHOL-T) في البلازما و معايرة كل من المؤشرا التالية (CAT GSH- Px GSH)

أظهرت النتائج أن المستخلص البيتانولي يحتوي على مركبات الفلافونويد والبوليفينول، مما يحد من التأثيرات السامة للكبد التي يسببها الإيثانول. يمكن أن يرتبط هذا التأثير بتعديل الاليات المضادة للأكسدة، حماية الكبد من الإجهاد التأكسدي عن طريق تعديل مستويات هرمون GSH، الحد من إنتاج ROS و MDA في وجود البوليفينول.

تم تأكيد هذه الاضطرابات من خلال الدراسة النسيجية التي اثبتت وجود اختلالات على المستوى الخلوي والوعائي للكبد

الكلمات الرئيسية: الكبد، الإيثانول، السمية الكبدية، المستخلص النباتي، الاجهاد التأكسدي، الجذور الحرة، مضادات الأكسدة.

Présentée et soutenue par :

**GHERBI MOHAMED OUSSAMA  
DJEZZAR MAROUA  
MAMOUR NIHED**

**Effet préventif d'extrait aqueux et butanolique d'une plante de la famille  
*Astéracées* vis à vis L' hépatotoxicité induite par l'éthanol chez les rats  
*albinos wistar* .**

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de master en toxicologie

Le foie est le principal site du métabolisme et biotransformation de la majorité des xénobiotiques tel que l'éthanol.

L'ensemble des atteintes toxiques généralement figurés au niveau hépatique sont regroupés sous le mot l'hépatotoxicité. Ces atteintes dépend fréquemment de la nature du toxique comme l'éthanol, la sévérité de l'intoxication, et ainsi du type de traitement (aiguë ou chronique).

Dans la présente étude, nous avons étudié l'effet préventif des deux extraits appartient a la même famille des *Astéracées* (aqueux et butanolique ). Contre le stress oxydatif et l'hépatotoxicité induites par l'éthanol chez des rats *albinos Wistar* mâles.

Toutes les activités enzymatiques (ASAT, ALAT, PAL ,ggt) et le bilan lipidique (CHOL-T, TRIG, HDL, LDL) sériques ont été dosées. Et L'évaluation de (MDA, GSH, GPx, CAT) .

L'extrait A montré un effet hépatoprotecteur, limitant les effets hépatotoxiques induits par l'éthanol. Cet effet peut être lié à la modulation des processus d'oxydo-réduction.

L'extrait B présenté un effet hépatoprotecteur qui peut être attribué au potentiel antioxydant.

En outre, cette étude a démontré que les polyphénols peuvent protéger le foie contre les agressions oxydatives en modulant le taux du GSH, la production de ROS et de MDA et l'activité des enzymes antioxydants. Ces perturbations sont confirmées par une étude histologique qui a révéls macroscopiquement des lésions provoquées dans le foie.

Mots-clés : Foie, Ethanol, Hépatotoxicité, Extraits des plantes, Toxicité, Stress oxydant, Radicaux libre, Antioxydant .

Jury d'évaluation :

Président du jury : **Mme AMEDAH. S**

Professeur a UFM Constantine

Rapporteur : **Mr BOULKANDOUL.R**

Maitre-assistant UFM Constantine

Examineurs : **Mme KHELIFI TOUHAMI. F**

Professeur a UFM Constantine

**Mr ZOUAGHI. Y**

Maitre confèrent UFM Constantine

Année universitaire  
2018 – 2019