



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 والحياة

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 protecteur des polyphénols vis à vis la nécrose
hépatique induite par le paracétamol**

Réalisé par :

Le : 15/09/2020

- Derbal Batoul
- Bessila Maroua
- Ourzifi Ouiem

Jury d'évaluation:

| | | |
|--------------|------------------|-------------------------|
| Président : | Mr Menad A | Pro - UFM Constantine 1 |
| Rapporteur : | Mr Boulkandoul R | MAA - UFM Constantine 1 |
| Examineur : | Mr Bouldjadj R | MAA - UFM Constantine 1 |

Année universitaire

2019- 2020

Remerciements

En premier lieu, nous tenons à remercier le Bon Dieu, pour nous avoir donné la force et le courage pour accomplir ce travail.

Nous tenons à remercier notre professeur Monsieur **Boukandoul Ramzi**. Merci pour votre disponibilité et votre encadrement efficace. Merci pour votre compréhension, votre grande gentillesse et pour la confiance que vous nous avez témoignée tout au long de cette étude. Malgré vos importantes obligations, vous avez toujours été présent pour nous orienter.

Nous n'oublions pas de remercier les membres du jury Monsieur **Bouldjadj Radouane** et Monsieur **Menad Ahmed** qui ont accepté d'examiner ce travail.

Mes remerciements et ma reconnaissance sont aussi adressés à mes enseignants, mes collègues et à toute personne ayant Contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

MERCI

Dédicaces



Avec ma gratitude et tout mon amour, je dédie ce travail à :

Ma chère mère pour son amour inestimable, sa confiance, son soutien et ses sacrifices.

Mon cher père pour ses encouragements, son soutien, sa générosité et ses conseils qui m'ont été d'une très grande aide.

Ma sœur **Randa** et mon frère **Amine**, merci à vous pour toute l'aide que vous m'avez donnée.

Toute ma famille paternelle et maternelle, mes oncles et tantes et mes cousins et cousines.

La personne la plus proche que j'aime beaucoup, **Hind** pour son soutien moral et ses conseils.

Mes chers binômes, **Batoul** et **Marwa**.

Et tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à me remonter le moral et me soutenir dans les moments difficiles. Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux et le fruit de votre soutien infailible. Merci d'être toujours là pour moi.

OUIEM



Dédicace



J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail :

- A ma mère **Ahlem** et mon père **Azzedine** pour leur amour, leur soutien, leurs encouragements pour tout ce qu'ils m'ont apporté et les valeurs qu'ils m'ont enseignées. Que ce travail soit pour vous un motif de fierté et de satisfaction.
- A ma chère sœur **Djihed** pour son encouragements permanents, et son soutien moral et mes deux chers frères **Haroune** et **Moussa Adem**.
- A ma meilleure amie ; my unbiological sister **Mayssa**.
- A ma chère tante **Fadila** et mon cousin-frère **Mehdi**.
- A mes chères trinome **Maroua** et **Ouiem**.
- A mon jolie animal de compagnie **Mina**.
- A tous les profs qui m'ont enseignée depuis le premier palier jusqu'à ce niveau particulièrement.

Batoul



Dédicace



Je dédie ce travail à :

À Mes chers parents aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération, que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

À la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, Ma chère mère **NOUARA**.

L'homme de ma vie, mon soutien moral, mon source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, Mon cher père **AZEDDINE**.

À Mes sincères remerciements à la lumière de mes yeux et mon cœur ma grand-mère **MASSOUDA**.

À celui que j'aime beaucoup, qui a su m'épauler, me pousser dans mes choix, et qui m'encourage toujours à aller plus loin. Ta patience m'a toujours égayé même dans les moments les plus durs, mon cher mari **REZKI**.

À Ma belle-mère et Mon beau-père (**AICHA & MASSOUD**).

À Mes chères sœurs, **IMEN & SAFA** pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

À Mes chers frères, **IBRAHIM & HAROUN** pour leur aide, conseils, appui et leur encouragement.

À Mes proches, Notamment, ma belle-famille, Surtout **CHAIMA** et ma petite **YASMINE**.

À mes belles amies : **DOUNIA, ILHEM, SARA, IMEN, AHLEM**, et **OUMAIMA** pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

Mes chers binômes, **BATOUL** et **OUIEM**.

Je remercie toute les personnes que je n'ai pas pu citer leurs noms ici, et qui ont participé de pré ou de loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce travail.

MAROUA



Liste des abréviations

HGF : Facteur de croissance des hépatocytes (Hepatocyte Growth Factor).

LDL : Lipoprotéines de densité légère (Low Density Lipoproteins).

VLDL : Lipoprotéine de très faible densité (Very Low Density Lipoproteins).

PL : Phospholipides.

CYP450 : Cytochromes P450.

HDV : Virus Hépatite D (Hepatitis D virus).

HCV : Virus Hépatite C (Hepatitis C virus).

HAV : Virus Hépatite A (Hepatitis A virus).

HBV : Virus Hépatite B (Hepatitis B virus).

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

ARN : Acide Ribonucléique.

ARNm : Acide Ribonucléique messenger.

HEV : Virus Hépatite E (Hepatitis E virus).

MEC : Matrice Extra Cellulaire.

NASH : Stéatose Hépatique Non Alcoolique (Non-Alcoholic SteatoHepatitis).

NAFLD : Maladie du foie gras non alcoolique (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease).

Cu : Cuivre.

ATP : Adénosine Triphosphate.

Cd : Cadmium.

As : Arsenic.

Hg : Mercure.

Pb : Plomb.

ARNp : Acide Ribonucléique polymerase.

MTP : Pore de Transitions de Perméabilité Mitochondriale. (Mitochondrial Permeability Transition Pore).

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

ROS : Espèces Réactives de l'Oxygène (Reactive Oxygen Species).

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

NAPQI : N-Acétyle-P-Benzoquinone Imine.

RNS : Espèces Réactives d'Azote (Reactive Nitrogen Species).

RL : Radicaux Libres.

HO[•] : Radical hydroxyle.

HO⁻ : Anion hydroxyle.

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène.

O₂^{•-} : Radical superoxyde.

O₂ : Dioxygène.

NO[•] : Monoxyde d'azote.

ONOO⁻ : Peroxynitrite.

NO₂ : Dioxyde d'azote.

Fe²⁺ : Ions ferreux.

Fe³⁺ : Ions ferriques.

Cu²⁺ : Calcium.

OH : Groupe hydroxyle.

NOS : Oxyde Nitrique Synthase.

NOSn : Oxyde Nitrique Synthase neuronale.

NOSe : Oxyde Nitrique Synthase endothéliale.

NOSi : Oxyde Nitrique Synthase inductible.

R[•] : Radical.

RO[•] : Radical alkoxyde.

ROO[•] : Radical peroxyde.

RH : Pont méthylène.

ROOH : Hydroperoxydes.

H₂O : Eau.

H : Hydrogène.

¹O₂ : Dioxygène singulet.

$^3\text{O}_2$: Dioxygène triplet.

H^+ : Proton.

HOCl : Acide Hypochloreux.

ClO^- : Hypochlorite.

MPO : Myeloperoxydase.

NADPH : Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate.

NOX : NADPH Oxydase.

MM : Matrice Mitochondriale.

IMS : Espace Mitochondrial Intermembranaire (Intermembrane Space mitochondria).

Mn : Manganèse.

SOD : Super Oxyde Dismutase.

Fe : Fer.

Zn : Zinc.

MAO : Monoamine Oxydase.

GPX : Glutathion Peroxydase.

TRXP : Thiorédoxine Peroxydase.

PRDX : Peroxirédoxine.

GSH : Glutathion réduit.

TRX2 : Thiorédoxine 2.

CAT : Catalase.

CoQ10 : Coenzyme Q10.

XDH : Xanthine Déshydrogénase.

XO : Xanthine Oxydase.

XOR : Xanthine Oxydoréductase.

SH : Thiol.

NO : Oxyde Nitrique (Nitric Oxide).

NADPH-d : NADPH-diaphorase.

CO : Monoxyde de Carbone.

SO₂ : Dioxyde de Soufre.

UV : Ultra-Violet.

MDA : Malondialdéhyde.

TBARS : Acide Thiobarbiturique.

LPO : Peroxydation Lipidique (Lipid Peroxydation).

GSSG : Glutathion oxydé.

GSH : Glutathion réduit.

Se : Sélénium.

PA : Acide Phénolique (Phenolic Acid).

L-Phe : L-Phénylalanine.

L-Tyr : L-Tyrosine.

L-Trp : L-Tryptophane.

CoA : Coenzyme A.

TNF- α : Facteur de Nécrose Tumorale alpha (Tumor Necrosis Factor alpha).

ICAM-1 : Molécule d'Adhésion Intercellulaire-1 (InterCellular Adhesion Molecule-1).

VCAM-1 : Molécule d'Adhésion Vasculaire-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1).

COX : Cyclooxygénase.

MOX : Monooxygénase.

LOX : Lipoxygénase.

MAPK : Protéine Kinase Activée par Mitogène (Mitogen-Activated Protein Kinase).

NF- κ B : Facteur Nucléaire Kappa B (Nuclear Factor-Kappa B).

STAT3 : Transducteur de Signal et Activateur de Transcription 3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3).

PPAR γ : Récepteur gamma Activé par Proliférateurs de Peroxysomes (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma).

CGA : Acide Chlorogénique (Chlorogenic Acid).

GLUT4 : Transporteur de Glucose 4 (Glucose Transporter 4).

PCA : Acide Protocatéchuique (Protocatechic Acid).

AMPK : Adénosine Monophosphate Kinase.

p-CA : Acide p-Coumarique (p-Coumaric Acid).

PKC : Protéine Kinase C.

Nrf2 : Facteur de transcription (Nuclear factor erythroid-2-Related Factor 2).

ONOOH : Acide Peroxynitrique.

LDH : Lactate Déshydrogénase.

4-HNE : 4-Hydroxynonéal.

Liste des figures

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Développement du foie durant la vie foetal chez l'homme..... | 6 |
| Figure 2 : Lobes du foie | 7 |
| Figure 3 : Vue postérieure de la zone non péritonisée et des ligaments associés..... | 9 |
| Figure 4 : Segmentation du foie..... | 10 |
| Figure 5 : Vascularisation du foie..... | 12 |
| Figure 6 : Les canaux biliaires..... | 13 |
| Figure 7 : Les différents types de cellules hépatiques..... | 15 |
| Figure 8 : Le processus de détoxification. | 18 |
| Figure 9 : Transport du cuivre dans l'hépatocyte. | 26 |
| Figure 10 : Principaux types de mort cellulaire : apoptose, autophagie et nécrose...28 | |
| Figure 11 : Structure de tétrachlorure de carbone..... | 30 |
| Figure 12 : Structure du paracétamol. | 33 |
| Figure 13 : Mécanisme d'action du paracétamol. | 34 |
| Figure 14 : Métabolisation du paracétamol. | 36 |
| Figure 15 : Métabolisme hépatique du paracétamol. | 38 |
| Figure 16 : Origine des différents radicaux libres oxygénés et azotés. | 43 |
| Figure 17 : Les origines des espèces réactives. | 47 |
| Figure 18 : Le transport électronique à travers la chaîne respiratoire mitochondriale et la production des ROS..... | 49 |
| Figure 19 : La radiolyse de l'eau. | 53 |
| Figure 20 : Les différentes cibles des Espèces Réactives de l'Oxygène..... | 54 |
| Figure 21 : Les principaux dommages oxydatifs médiés à l'ADN par les ROS..... | 55 |
| Figure 22 : Coordination entre les antioxydants enzymatiques. | 59 |
| Figure 23 : Le système d'antioxydant du glutathion. | 60 |
| Figure 24 : Structure du noyau phénol..... | 65 |
| Figure 25 : Classification des polyphénols. | 65 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 26 : Structure des acides hydroxy cinnamiques. | 66 |
| Figure 27 : Structure des acides hydroxy benzoïques. | 67 |
| Figure 28 : Structure de base des flavonoïdes. | 68 |
| Figure 29 : Structure des flavonoïdes (aglycones) et position des principaux substituants. | 70 |
| Figure 30 : Structures chimiques d'un tanin hydrolysable (a) et d'un tanin condensé (b). | 71 |
| Figure 31 : Structure chimique du resvératrol. | 72 |
| Figure 32 : Structure chimique des coumarines. | 72 |
| Figure 33 : Structure chimique de la lignane. | 73 |
| Figure 34 : Sous-classes de polyphénols alimentaires, leur structure chimique de base et leurs sources alimentaires typiques..... | 74 |
| Figure 35 : Biosynthèse des composés phénoliques favorisée par les stress biotiques et abiotiques..... | 76 |
| Figure 36 : Voie Shikimate. | 77 |
| Figure 37 : Les principales voies de biosynthèse connues des composés phénoliques chez les végétaux. | 78 |
| Figure 38 : Représentation de la voie métabolique générale des acides phénoliques chez l'homme. | 81 |
| Figure 39 : Représentation schématique des différentes applications des acides phénoliques..... | 82 |
| Figure 40 : Mécanisme d'action des antioxydants phénoliques..... | 89 |
| Figure 41 : Mécanisme de piégeage d'un radical par les flavonoïdes..... | 90 |
| Figure 42 : Structure de la quercétine montrant les principaux sites contribuant à l'activité de piégeage des RL par les flavonoïdes. | 91 |
| Figure 43 : Résumé des relations structure-activité des antioxydants. | 92 |
| Figure 44 : Mécanisme inhibiteur de la xanthine oxydase des polyphénols alimentaires. | 93 |
| Figure 45 : Relation entre l'activité inhibitrice des flavonoïdes et leur structure..... | 94 |
| Figure 46 : Les flavonoïdes et leurs sites proposés pour la chélation des ions métalliques (Mn+). | 95 |
| Figure 47 : Neutralisation d'un lipide peroxyde par flavonols. | 95 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 48 : Neutralisation d'un lipide peroxyde par l' α -tocophérol et la régénération de ce dernier par le flavonols. | 96 |
| Figure 49 : Mécanismes d'action antioxydante des composés phénoliques..... | 97 |
| Figure 50 : Les conséquences de surdosage du paracétamol..... | 98 |
| Figure 51 : Stress oxydatif mitochondrial dans l'hépatotoxicité du paracétamol..... | 99 |
| Figure 52 : Induction du pore de transition de perméabilité mitochondriale par toxicité directe des métabolites réactifs. | 101 |
| Figure 53 : Mécanisme de la peroxydation lipidique..... | 103 |
| Figure 54 : Mécanisme d'hépatotoxicité du paracétamol. | 104 |
| Figure 55 : Mécanisme protecteur des polyphénols contre la nécrose induite par le paracétamol. | 106 |

Liste des tableaux

Tableau 1 : Abondance des différents types cellulaires hépatiques.....14

Tableau 2 : Principales Hépatopathies médicamenteuses : Pathogenèse et exemples de causes.32

Tableau 3 : L'espèce représentative avec des quantités relativement élevées de polyphénols dans les aliments et les plantes.75

Sommaire

Remercîment

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction..... 1

Chapitre 1 : Le foie

I- Embryologie du foie..... 5

II-Anatomie du foie 6

II.1. Les lobes 6

II.2. Les ligaments.....7

II.2.1. Ligament coronaire.....7

II.2.2. Ligament falciforme8

II.2.3. Ligament rond8

II.2.4. Ligament triangulaire8

II.2.5. Le petit omentum (petit épiploon)8

II.3. Les segments du foie9

III- Morphologie du foie10

III .1. La face supérieure10

III.2. La face inférieure10

III.3. La face postérieure11

IV- Vascularisation11

IV.1. Vascularisation sanguine11

IV.1.1. L'artère hépatique.....11

IV.1.2. La veine porte hépatique.....11

IV.2. Le système lymphatique12

IV.3. Les voies biliaires12

| | |
|---------------------------------------------------------|----|
| IV.3.1. Vésicules biliaires | 12 |
| IV.3.2. Canaux biliaires | 13 |
| IV. 3.2.1 Canaux biliaires | 13 |
| IV. 3.2.2 Canaux biliaires extra hépatiques | 13 |
| V- Les cellules du foie | 14 |
| V.1. Les cellules parenchymateuses (hépatocytes) | 14 |
| V.2. Les cellules non parenchymateuses | 14 |
| V.3. Les cellules endothéliales | 14 |
| V.4. Les cellules de Kupffer | 15 |
| V.5. Les cellules étoilées (cellules de Ito) | 15 |
| V.6. Les lymphocytes et les cellules dendritiques | 15 |
| VI- Fonction hépatique | 16 |
| VI.1. Fonctions métaboliques | 16 |
| VI.1.1. Métabolisme des glucides | 16 |
| VI.1.2. Métabolisme des lipides | 16 |
| VI.1.3. Métabolisme des protéines | 16 |
| VI.2. Excrétion biliaire | 16 |
| VI.3. Fonction de stockage | 17 |
| VI.4. Fonction de détoxification et élimination | 17 |
| VI.5. Fonction immunitaire | 18 |
| VI.6. Fonction de régénération | 18 |
| VII- Pathologie du foie | 19 |
| VII.1. Hépatite:..... | 19 |
| VII.1.1. Hépatites virales | 19 |
| VII.1.1.1. Hépatite A | 20 |
| VII.1.1.2. Hépatite B | 20 |
| VII.1.1.3. Hépatite C | 21 |
| VII.1.1.4. Hépatite Delta (ou D) | 21 |
| VII.1.1.5. Hépatite E | 22 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| VII.1.2. Hépatite fulminante | 22 |
| VII.1.3. Hépatite médicamenteuse | 22 |
| VII.2. La cirrhose | 23 |
| VII.3. Le cancer du foie | 23 |
| VII.4. La fibrose | 24 |
| VII.5. La stéatose | 25 |
| VII.6. La maladie de Wilson | 25 |
| VII.7. La cholestase | 26 |
| VII.8. La lithiase biliaire | 26 |
| VII.9. Nécrose | 27 |
| VIII- l'hépatotoxicité | 28 |
| VIII.1. Métaux lourds | 29 |
| VIII.2. Produits chimiques et industriels | 29 |
| VIII.3. Les champignons | 30 |
| VIII.4. L'alcool | 30 |
| VIII.5. Agents physiques | 31 |
| VIII.6. Les drogues | 31 |
| VIII.7. Les médicaments | 31 |
| IX- Le paracétamol | 33 |
| IX.1. Posologie | 34 |
| IX.2. Pharmacocinétique | 34 |
| IX.3. Facteurs de risque de l'hépatotoxicité du paracétamol | 36 |
| IX.4. L'hépatotoxicité du paracétamol..... | 37 |

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

| | |
|---------------------------------------------|----|
| 1. Définition du stress oxydatif | 42 |
| 2. Les radicaux libres | 42 |
| 2.1 Les différents radicaux libres | 43 |
| 2.2 Les formes réactives de l'oxygène | 43 |
| 2.2.1. Les ROS radicalaires | 43 |
| 2.2.2. Les ROS non radicalaires | 45 |
| 2.3 Les sources des radicaux libres | 47 |

| | |
|--------------------------------------------------|----|
| 2.3.1. Les sources endogènes | 47 |
| 2.3.2. Les sources exogènes | 51 |
| 2.4 Les conséquences du Stress Oxydatif | 53 |
| 2.4.1 Les dommages oxydatifs à l'ADN | 54 |
| 2.4.2 Les dommages oxydatifs à l'ARN | 55 |
| 2.4.3 La peroxydation lipidique | 55 |
| 2.4.4 Les protéines | 56 |
| 2.4.5 L'oxydation des glucides | 56 |
| 2.5 Le système de défense antioxydants | 57 |
| 2.5. I. Les antioxydants enzymatiques | 57 |
| 2.5. I.1 Le superoxyde dismutase (SOD)..... | 57 |
| 2.5.I.2 La catalase (CAT)..... | 57 |
| 2.5.I.3 La Glutathion peroxydase (GPx)..... | 58 |
| 2.5.I.4 La glutathion réductase (GR)..... | 58 |
| 2.5.I.5 La glutathion S-transférase (GST)..... | 59 |
| 2.5. II. Les antioxydants non enzymatiques | 59 |
| 2.5. II.1 Le glutathion réduit (GSH) | 59 |
| 2.5. II.2 L'acide urique | 60 |
| 2.5. II.3 Acide α -lipoïque | 60 |
| 2.5. II.4 La bilirubine | 61 |
| 2.5. II.5 La mélatonine | 61 |
| 2.5. II.6 La Coenzyme Q10 | 61 |
| 2.5. II.7 La vitamine E | 62 |
| 2.5. II.8 La vitamine C | 62 |
| 2.5. II.9 Les caroténoïdes | 62 |
| 2.5. II.10 Les oligoéléments | 63 |
| 2.5. II.11 Les polyphénols | 64 |
| 2.5. II.11.1 Définition..... | 64 |
| 2.5. II.11.2 Classification | 64 |
| 2.5. II.11.2.1 Les acides phénoliques (AP) | 65 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| 2.5. II.11.2.2 Les flavonoïdes | 67 |
| 2.5. II.11.2.3 Les tanins | 70 |
| 2.5. II.11.2.4 Les stilbènes | 71 |
| 2.5. II.11.2.5 Les coumarines | 72 |
| 2.5. II.11.2.6 Les lignanes | 72 |
| 2.5. II.11.3 Les différentes Sources des polyphénols | 73 |
| 2.5. II.11.4 La biosynthèse des polyphénols | 75 |
| 2.5. II.11.5 La biodisponibilité | 79 |
| 2.5. II.11.6 Exemple de quelques plantes à effet thérapeutique | 81 |
| 2.5. II.11.7 Les effets biologiques des polyphénols | 82 |
| 2.5. II.11.7.1. L'effet anti inflammatoire | 82 |
| 2.5. II.11.7.2. L'effet anti microbien | 83 |
| 2.5. II.11.7.3. L'effet anti diabétique | 83 |
| 2.5. II.11.7.4. L'effet anti cancéreux | 84 |
| 2.5. II.11.7.5. L'effet anti oxydant | 84 |

Chapitre 3: les polyphénols et la nécrose hépatique

| | |
|----------------------------------------------------------------|-----|
| I. L'activité antioxydante des polyphénols | 89 |
| I.1. Le piégeage direct des radicaux libres | 89 |
| I.2. L'inhibition d'enzymes produisant des ROS | 92 |
| I.3. La chélation des ions métalliques..... | 94 |
| I.4. L'inhibition de la peroxydation lipidique | 95 |
| II. La nécrose hépatique induite par le paracétamol | 98 |
| II.1. Production des ROS Dysfonctionnement mitochondrial | 98 |
| II.2. Altération d'ADN mitochondrial | 99 |
| II.3. Transitions de perméabilité mitochondriale (MTP) | 100 |
| II.4. Déséquilibre de l'homéostasie calcique | 101 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| II.5. Oxydation des protéines | 102 |
| II.6. Peroxydation lipidique | 102 |
| III. L'effet protecteur des polyphénols vis-à-vis la nécrose hépatique induite par le paracétamol | 105 |
| Conclusion | 107 |
| Résumé | 108 |
| Liste des références | 111 |

INTRODUCTION

Le foie est l'organe le plus volumineux du corps humain, il est situé à la partie supérieure et droite de la cavité abdominale, Il a des fonctions métaboliques complexes indispensables à la vie. Essentiellement la production continue de bile et la mise en réserve des glucides sous la forme du glycogène et libère du glucose selon les besoins, et synthétise la plupart des protéines du plasma sanguine (Benhmou, 2000 ; Heidn, 2013).

Il joue un rôle important dans l'élimination et la désintoxication des substances toxiques. Les lésions hépatiques aiguës ou chroniques (Stéatose, Fibrose, Cytolyse, carcinome, Cholestase, Nécrose), peuvent être causées par les xénobiotiques, la consommation d'alcool, la malnutrition, l'infection, l'anémie et les médicaments (Senthilkumar et al., 2014).

L'hépatotoxicité des médicaments représente la première cause de mortalité iatrogénique. En effet, certains médicaments peuvent être toxiques directement sur les cellules hépatiques et peuvent entraîner des pathologies hépatiques tels que tétracycline, amoxicilline, amiodarone, le paracétamol. (Biour , 2011 ; Vaubourdolle et al., 2013).

Le paracétamol est un analgésique et antipyrétique en vente libre largement utilisé, est l'un des modèles expérimentaux pour étudier la toxicité hépatique associée au stress oxydatif après son biotransformation en NAPQI par le CYP2E1 (Rumyana Simeonova et al., 2013). Il provoque une hépatotoxicité par des élévations importantes des espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui aggravent encore le stress oxydatif et sont impliquées dans un certain nombre de processus pathologiques, notamment les lésions hépatiques, et la mort cellulaire par nécrose (Evan et al., 2013).

Le stress oxydatif est un déséquilibre entre les pro-oxydants et les mécanismes antioxydants et dans lequel les pro-oxydants prennent le dessus (Halliwell, 2012). Heureusement l'organisme est doté d'un système antioxydant qui nous protège en détruisant les radicaux libres et/ou les métabolites toxiques de médicaments, Les antioxydants sont des systèmes enzymatiques ou non enzymatiques (vitamine C, vitamine E, les polyphénols) (Wolff , 1991 ; Droge, 2002).

Les polyphénols comprennent une grande classe d'antioxydants tels que les flavonoïdes, les anthocyanines, les acides phénoliques, les tanins, les lignanes et les stilbènes (Rodrigo et al., 2011). Ils sont des antioxydants puissants qui complètent et ajoutent aux fonctions des vitamines l'effet antioxydant ainsi qu'aux enzymes et cela en améliorant la défense de ceux-ci contre le stress oxydatif causé par l'excès des ROS (Tsao, 2010).

En cas de production excessive de NAPQI, les capacités de neutralisation du NAPQI par le glutathion sont dépassées, et le NAPQI formé en excès se lie aux

Introduction

protéines cytosolique, activant alors une cascade de kinases, à l'origine d'un stress oxydant et d'une fragmentation de l'ADN. Une dysfonction mitochondriale accélère aussi le processus de mort hépatocytaire. Le découplage de la respiration mitochondriale et l'arrêt de synthèse d'ATP font suite aux dommages membranaires avec l'ouverture des pores de transition de perméabilité mitochondriale (MTP), qui conduit à une nécrose hépatocytaire (Wong & Gaudins, 2017 ; Mégarbane 2017).

Dans cette étude bibliographique, on vise à mieux comprendre l'effet préventif et antioxydant des polyphénols contre la nécrose hépatique induite par le paracétamol.

CHAPITRE 1:

Le foie

I. Embryologie du foie :

Le foie et les voies biliaires sont issus des cellules de l'endoderme de la future région duodénale vers la 4^{ème} semaine de gestation, les cellules se multiplient et forment au sein du septum transversum un bourgeon le «diverticule hépatique ».la partie crâniale du bourgeon (pars hepatis) est à l'origine du parenchyme hépatique et des voies biliaires intrahépatique. Les hépato blastes colonisent le septum transversum en cordons cellulaires pénétrant le lit capillaire, puis interagissent avec les cellules endothéliales et la matrice extracellulaire. Les hépato blastes se différencient en hépatocytes grâce à l'HGF (hépatocytes growth factor). Les travées hépatocytaires (les cylindres de Remak) et l'architecture des lobules sont visibles dès la 6^{ème} semaine pour former les veines vitellines et ombilicales dont la lumière résiduelle constituera les capillaires sinusoides, et les structures canaliculaires dès la 7^{ème} semaine (Valette & De Baere, 2002 ; Alain & Florence 2018).

Les hépato blastes se différencient en cholangiocytes entre autres grâce au facteur notch. Le développement des voies biliaires intrahépatiques suit celui du réseau portal. Vers la 8^{ème} semaine, à partir du hile hépatique, les hépato blastes forment une gaine cylindrique autour des branches de la veine porte, la « plaque ductale ». Vers la 12^{ème} semaine, la plaque ductale se remodèle avec tubulisation de certains segments et individualisation des canaux biliaires intrahépatiques. La ramification de l'arbre biliaire se produit jusqu'à la naissance, où les branches portes périphériques sont toujours entourées de la plaque ductale. La persistance anormale de cette configuration primitive, par défaut de remodelage, se voit dans l'atrésie des voies biliaires, le kyste du cholédoque et la fibrose hépatique congénitale (Alain & Florence, 2018).

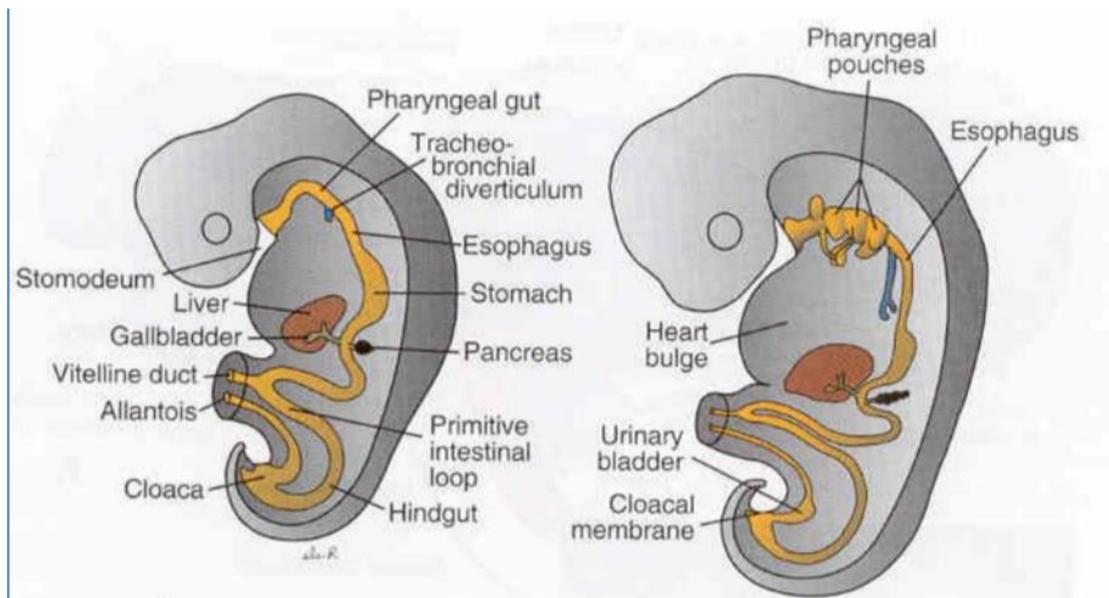


Figure 1 : Développement du foie durant la vie fœtale chez l'homme (Larse, 2011).

II. Anatomie du foie :

Le foie est le plus gros organe solide du corps, avec un poids représentant environ 2% du poids du corps humain (Son poids est d'environ 1,5 kg chez l'adulte), il est mesuré en moyenne de 28 cm dans le sens transversale, 16 cm de haut et 8 cm d'épaisseur dans la région la plus volumineux du lobe droit, Il est rempli du sang (800 à 900 g en moyenne) (Soler et al., 2001 ; Liao et al., 2004 ; Benhamou, 2016)

Le foie est un organe thoraco-abdominal, de forme ovoïde de couleur rouge brun, la majeure partie de cette glande est logée sous la très profonde coupole diaphragmatique droite qui sépare le foie du poumon droit dans, mais dépasse parfois jusqu'à l'hypochondre gauche. Il passe alors nettement en avant de l'estomac (Schünke et al., 2007 ; Cochin, 2018).

II.1. Les lobes :

Le foie présente quatre lobes parmi ces derniers le lobe droit est le plus volumineux de forme arrondie et il est visible sur tous les faces du foie et le lobe gauche plus petit de forme aplatie et effilée à son extrémité, séparé par le ligament falciforme (Lafortune & Lepanto, 2002).

Entre ces deux parties majeures, se trouvent le lobe carré, et le lobe caudé (auss appelé lobe de Spiegel) (Dr. Oriana & Denis 2015).

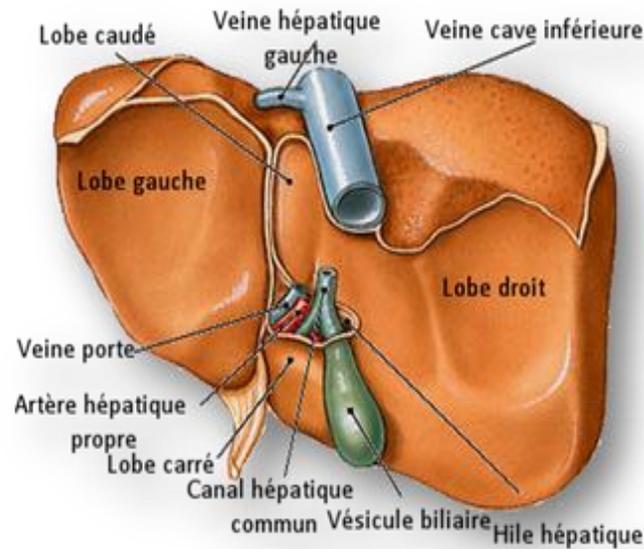


Figure 2 : lobes du foie (THANATOFRANCe, 2018).

Chaque lobe fonctionnel peut ensuite être subdivisé en leurs secteurs respectifs. Le lobe gauche fonctionnel est divisé en un secteur latéral gauche et un secteur médial gauche le long de la fixation du ligament falciforme et à travers les fissures du ligament veineux et du ligamentum teres.

De même, le lobe droit fonctionnel est divisé en secteurs médial droit et latéral droit par une ligne oblique qui passe antéropostérieurement du milieu du lobe droit à la rainure de la veine cave (Lorenzo, 30 juin 2020).

II.2. Les ligaments :

Le foie est maintenu dans la loge sous-phrénique droite par des moyens de fixité comprend par un ensemble d'éléments qui l'unie au diaphragme, à la paroi abdominale antérieure, à l'estomac et au duodénum. Les différentes faces du foie sont reliées aux parois et aux organes voisins par des replis péritonéaux appelés les ligaments (Abdel-Misih & Bloomston, 2010).

II.2.1. Ligament coronaire :

Relie, en arrière, la face postérieure du foie au diaphragme. Il est constitué de deux feuillets, l'un supérieur l'autre inférieur. Le supérieur se continue sur le bord postéro-supérieur avec le ligament falciforme, l'inférieur se continue sur le bord postéroinférieur avec le petit omentum. L'écartement de ces deux feuillets laisse la place à une surface dépourvue de péritoine, l'area nuda (Larsen et al., 2017).

II.2.2. Ligament falciforme :

Ligament en forme de faucille suit un trajet craniocaudal le long de la surface antérieure du foie. Supérieurement, le ligament falciforme est attaché à l'aspect viscéral de la paroi abdominale antérieure et à la surface inférieure du diaphragme. Il est également continu avec la surface supérieure du foie entre les lobes gauche et droit. Le ligament falciforme a deux couches. La feuille droite prend un cours latéral pour fusionner avec le ligament coronaire à droite, tandis que la feuille gauche s'unit au ligament triangulaire gauche médialement. Les deux feuilles s'unissent pour former le ligament falciforme (Lorenzo, 8 juillet 2020).

II.2.3. Le ligament rond :

Le ligament rond du foie (ou ligamentum teres, ou ligamentum teres hepatis) est le reste de la veine ombilicale qui existe dans le bord libre du ligament falciforme du foie. Le ligament rond divise la partie gauche du foie en sections médiale et latérale (Moore et al., 2013 ; Susan , 2016) .

II.2.4. Ligament triangulaire :

Le ligament triangulaire est un ligament suspenseur péritonéal du foie. Il est formé par la fusion des réflexions supérieures et inférieures du ligament coronaire, le ligament triangulaire droit est plus long que le ligament triangulaire gauche (Tirkles et al., 2012) .

II.2.5. Le petit omentum (petit épiploon) :

D'où le nom de omentum hépato-gastrique relie sous forme d'une lame la face viscérale du foie à la petite courbure de l'estomac, depuis l'oesophage jusqu'au premier duodénum. En effet, les feuillettes du péritoine viscéral recouvrant les faces antérieure et postérieure de l'estomac s'unissent au niveau de la petite courbure et forment une cloison qui se fixe au hile du foie (Schulte et al., 2017).

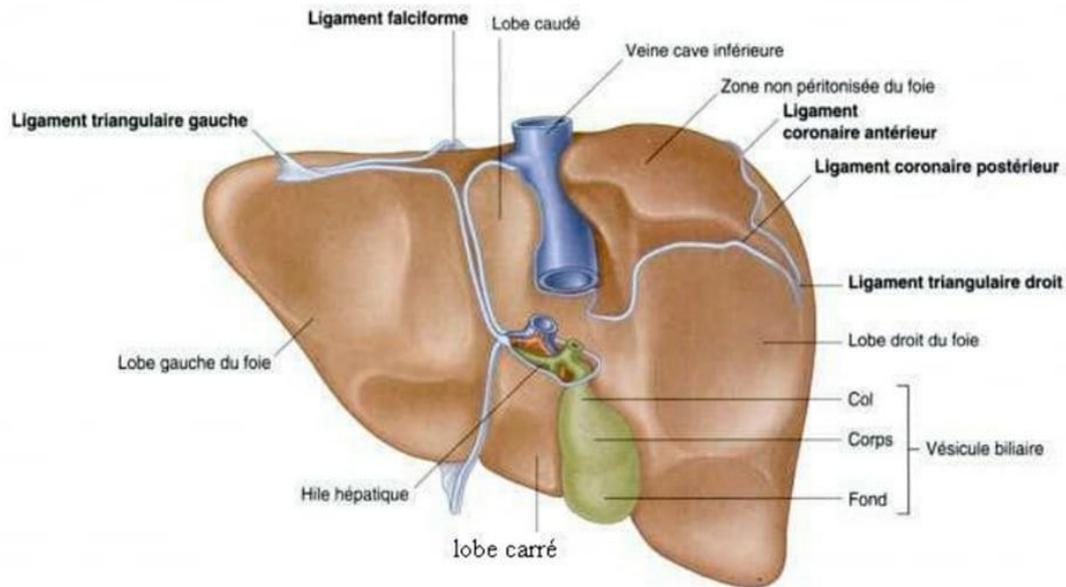


Figure 3 : Vue postérieure de la zone non péritonisée et des ligaments associés (Gosling et al.,2003).

II.3. Les segments du foie :

La systématisation de l'anatomiste Couinaud décrite en 1957 est actuellement utilisée. On compte huit segments : ils sont numérotés sur la face inférieure du foie en tournant autour du tronc porte dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, le huitième segment n'apparaissant que sur la face dorsale. Chaque segment possède son propre système de vascularisation et de drainage biliaire : (Belghiti, 2002 ; Couinaud, 2002)

- Le segment 1 : Ce segment a une forme très variable. Il est situé entre, en avant la bifurcation portale et le sillon veineux d'Arantius, et en arrière la capsule postérieure du foie.
- Les segments 2 et 3 : forment le lobe gauche. Leur vascularisation artérielle est assurée par des branches de l'artère hépatique moyenne ou de l'artère hépatique gauche, La séparation entre segments II et III n'a aucun intérêt en pratique clinique.
- Les segments 4 : également appelé lobe carré, est situé entre le lobe gauche (plan du ligament falciforme et de la branche porte gauche) et le foie droit.
- Les segments 5 et 8 : sont vascularisés par des branches portes sectorielles antérieures droites.
- Les segments 6 et 7 : Le secteur postérieur droit contient le segment 6 et le segment 7. La branche porte sectorielle postérieure naît de la branche porte droite. Le drainage veineux se fait par la veine hépatique droite (Deren, 2012).

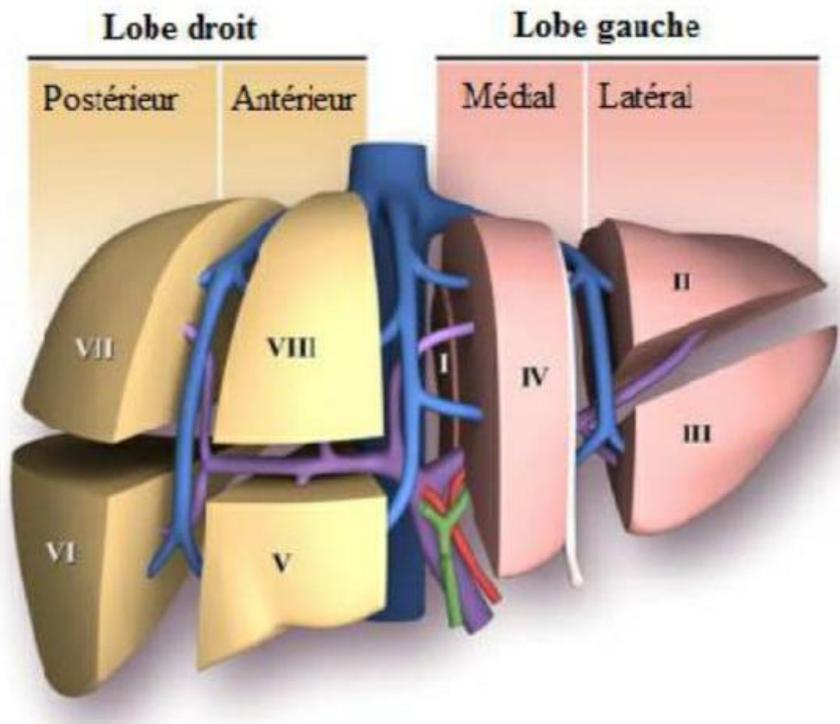


Figure 4 : Segmentation du foie (Sibulesky, 2013).

III. Morphologie du foie:

Il est classique de décrire 03 faces au foie : Supérieure, inférieure et postérieure.

III.1. La face supérieure ou diaphragmatique :

Cette face est convexe, lisse, unie et regarde à la fois en haut, en avant et à droite. Sa limite antérieure est le bord antérieur du foie et sa limite postérieure est indiquée par la ligne de réflexion du feuillet supérieur du ligament coronaire (Castaing & Veilhan 2006).

La face diaphragmatique du foie est divisée en deux lobes, droit et gauche, par le ligament suspenseur du foie qui est un repli du péritoine, tendu de la face supérieure du foie au diaphragme (Henri & André 2002).

III.2. La face inférieure ou viscérale :

Elle est parcourue par trois sillons qui dessinent grossièrement la lettre H, ces trois sillons divisent la face inférieure du foie en quatre zones (Gosling et al., 2003).

III.3. La face postérieure :

Elle est pratiquement verticale et se moule sur la face antérieure et la veine cave et sur la convexité de la colonne vertébrale (Casing & Veilhan 2008).

IV. Vascularisation :

Le foie est un des organes les plus densément vascularisés du corps humain. Il contient plus de 10% du volume sanguin total du corps, et il est traversé par 1,4 L de sang en moyenne à chaque min (pour un adulte). Il reçoit le sang de deux vaisseaux majeurs : l'artère hépatique et la veine porte (Dr. Oriana & Denis 2015).

IV.1. Vascularisation sanguine :

IV.1.1. L'artère hépatique :

Approvisionne le foie en sang oxygéné provenant des branches du tronc coeliaque issu de l'aorte (Stevens, 2006). L'artère hépatique propre se divise en branche droite et branche gauche de l'artère hépatique. Ainsi, les appellations « artère hépatique droite » et « artère hépatique gauche » seront réservées à la description des variantes anatomiques de l'artère hépatique (Favelieret al.,2015).

IV.1.2. La veine porte hépatique :

La veine porte naît de la réunion de la veine mésentérique supérieure, de la veine mésentérique inférieure, et de la veine splénique. Le sang de la veine porte apporte donc des substances provenant de l'estomac, des intestins, de la rate et du pancréas, qui seront transformées au cours de leur passage dans le foie (Dr. Oriana & Denis 2015) .

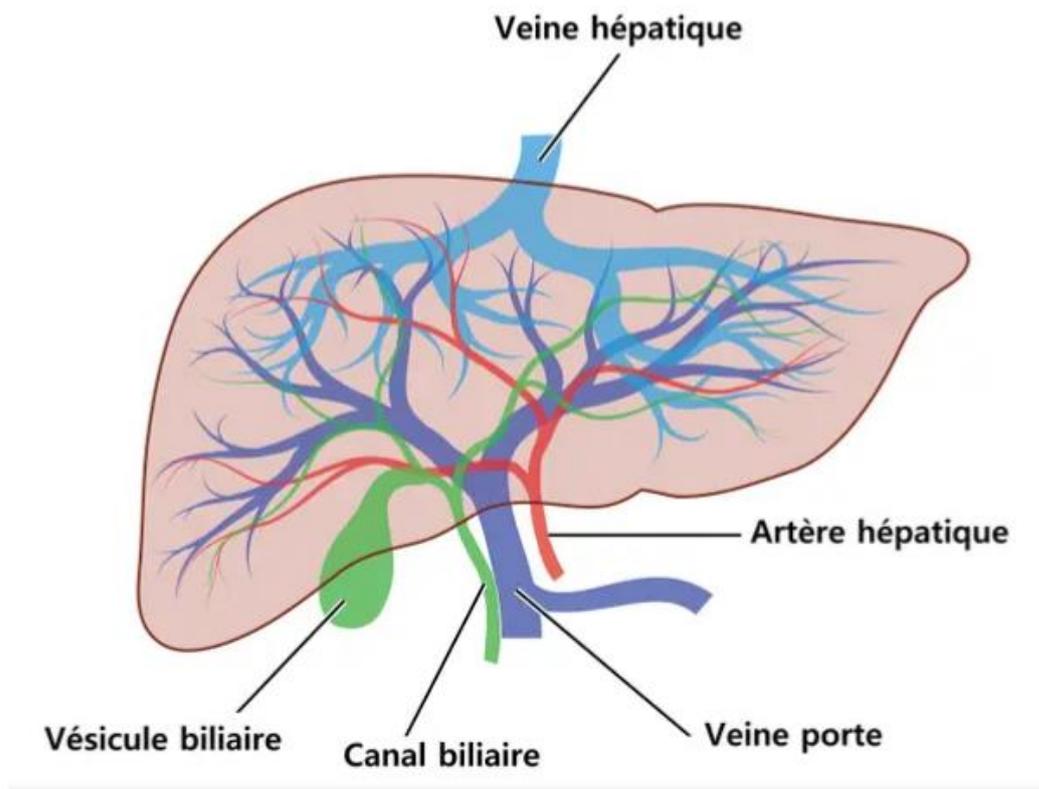


Figure 5 : Vascularisation du foie (Dr. A-C Della , 2019) .

IV.2. Le système lymphatique :

Le foie est un important organe producteur de lymphes : 25 à 50 % de la lymphe drainée par le conduit thoracique provient du foie. Les vaisseaux lymphatiques du foie comprennent des lymphatiques superficiels, situés sous la capsule de Glisson qui revêt la face externe du foie, et des lymphatiques profonds, localisés dans le tissu conjonctif entourant les ramifications de la triade porte et des veines sus-hépatiques (Drake et al., 2015).

IV.3. Les voies biliaires :

IV.3.1 Vésicules biliaires :

La vésicule biliaire est un petit organe situé sous le foie dans l'abdomen supérieur droit. C'est une poche qui stocke la bile, un liquide fabriqué dans le foie, vert-jaune qui aide à la digestion, La bile transporte également des déchets comme le cholestérol et la bilirubine, que le corps produit lorsqu'il décompose les globules rouges, Ces composés vont permettre la digestion des graisses (Lee Macon et al., 2019 ; Minesh Khatri,2020).

La bile est produite par les hépatocytes, élaboré dans les canalicules biliaires. Les canalicules biliaires ramènent la bile dans les espaces porte, c'est-à-dire dans le sens contraire de celui de la circulation sanguine) (Heidn ,2013).

La vésicule biliaire est vascularisée par l'artère cystique, branche de l'artère hépatique propre. Elle est reliée au cholédoque par l'intermédiaire du canal cystique qui est fin et tortueux. Le canal hépatique commun recueille la bile formée par le foie (Prof. Demartines et al., 2018).

IV.3.2. Canaux biliaires :

IV.3.2.1. Canaux biliaires intrahépatiques :

Différentes parties du système des voies biliaires ont des noms différents. Dans le foie, il commence autant de minuscules tubes (appelés ductules) où la bile s'accumule des cellules du foie. Les ductules se rejoignent pour former des tubes appelés petits canaux. Ceux-ci fusionnent dans des conduits plus grands, puis dans les conduits hépatiques gauche et droit. Tous ces canaux dans le foie sont appelés « canaux biliaires intrahépatiques » (Abou-Alfa et al., 2014)

IV.3.2.2. Canaux biliaires extra hépatiques :

Les canaux biliaires extrahépatiques se situent à l'extérieur du foie. Ils comprennent la partie des canaux hépatiques droit et gauche qui se trouve à l'extérieur du foie, le canal hépatique commun et le canal cholédoque. (Le canal cystique est aussi à l'extérieur du foie, mais le cancer du canal cystique est regroupé avec le cancer de la vésicule biliaire.) (Nakeeb & Pitt 2008 ; Martini et al., 2009).

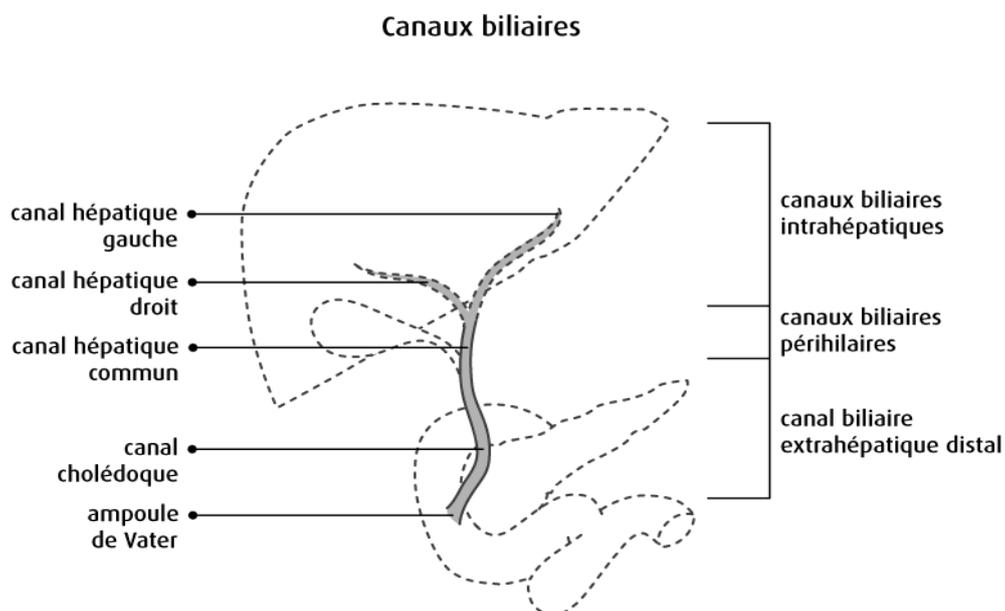


Figure 6 : Les canaux biliaires (Martini et al.,2009).

V. Les cellules du foie :

Le foie est un organe très complexe formé de types cellulaires variés permettant de répondre à de nombreuses fonctions.

Tableau 1 : Abondance des différents types cellulaires hépatiques (Benhamou & Erlinger, 2008).

| Type cellulaire | Nombre(%) | Volume (%) |
|------------------------|-----------|------------|
| Hépatocytes | 60-65 | 78 |
| Cellules endothéliales | 15-20 | 2,8 |
| Cellules de kuppfer | 8-12 | 2,1 |
| Cellules de Ito | 3-8 | 1,4 |
| "Pitcell" | <2 | – |

V.1. Les cellules parenchymateuses (hépatocytes) :

Le foie est composé pour plus de 80 % de cellules parenchymateuses au premier rang desquelles l'hépatocyte assure l'essentiel des fonctions métaboliques et de détoxification. Ce sont des cellules polygonales organisées en travée lamellaires séparées les unes des autres par les capillaires sinusoidaux. Les hépatocytes sont polarisés par le pôle sinusoidal (basal) et le pôle canaliculaire (apical). L'hépatocyte est une cellule volumineuse comportant un ou deux noyaux. Le cytoplasme contient de nombreuses mitochondries, un réticulum endoplasmique granuleux et lisse ainsi qu'un appareil de Golgi abondants, nécessaires à ses activités de synthèse et de sécrétion (SAVARY, 2014 ; Gilgenkrantz ,2015).

V.2. Les cellules non parenchymateuses :

Bordant les sinusoides. Ces cellules appartiennent à au moins trois types cellulaires celle qui tapissent les parois des sinusoides hépatiques.

V.3. Les cellules endothéliales :

Elles occupent 6 à 10% de la surface de l'endothélium, elles filtrent les liquides échangés entre les sinusoides, espace de Dix et hépatocyte à travers les pores. Ce sont des cellules plates et bordantes les sinusoides. Elle se caractérise par la

présence d'un noyau aplati et condensé, un cytoplasme réduit et de petites mitochondries (Marieb, 2008).

V.4. Les cellules de Kupffer :

Elles occupent de 5 à 10 % de poids d'hépatocyte (Benhamou, 2013). Elles sont grosses renflées, phagocytaires, avec des noyaux ovalaires. Elles appartiennent au système de défense monocyte-macrophage, elles sont impliquées dans la phagocytose d'hématies âgées et dans la dégradation de l'hémoglobine (Grisham, 2009 ; Young et al.,2015).

V.5. Les cellules étoilées (cellules de Ito) :

Localisées dans l'espace de dix qui sépare les sinusoides et les hépatocytes, ces cellules stockent la vitamine A (Malik et al., 2004). Elles jouent un rôle dans le métabolisme et la synthèse de molécules de la matrice extracellulaire (Meeks et al., 2008).

V.6. Les lymphocytes et les cellules dendritiques :

Ce sont des lymphocytes intrahépatiques, situées dans la lumière des capillaires sinusoidaux. Ils interviennent au cours de mécanismes de défense immunitaire (Racanelli& Reherrmann 2006 ; Gandillet , 2014) .

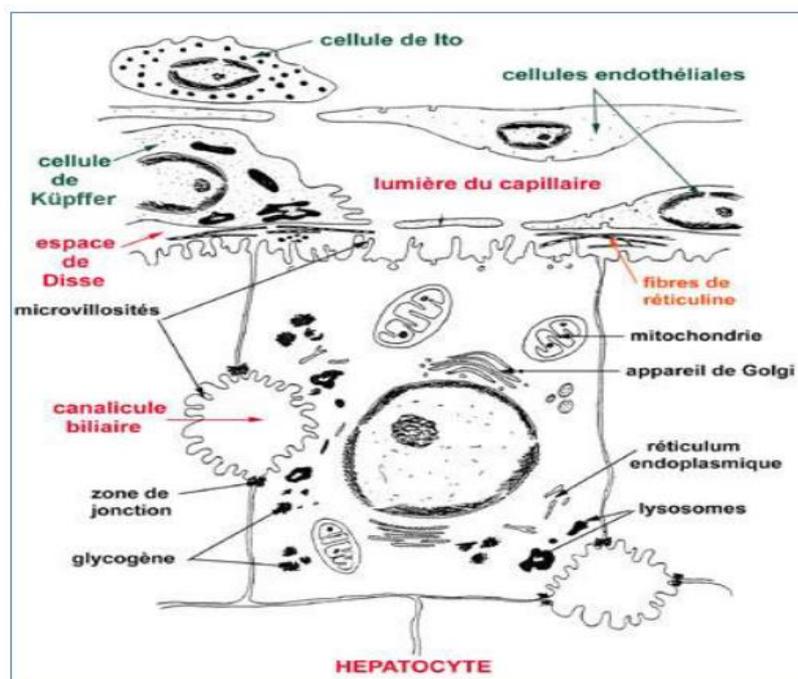


Figure 7 : Les différents types de cellules hépatiques (Bedossa ,1999).

VI. Fonction hépatique :

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

VI.1. Fonctions métaboliques :

VI.1.1. Métabolisme des glucides :

Le foie est le seul organe à la fois hypoglycémiant et hyperglycémiant, à l'état de jeun, le foie sécrète du glucose à la fois par dégradation du glycogène (glycogénolyse) et par synthèse de novo (gluconéogenèse) à partir de précurseurs non glucidiques tels que le lactate, les acides aminés et le glycérol. A l'état nourri, le foie peut stocker le glucose sous forme de glycogène par l'activation de la voie de la glycogénèse et/ou le convertir en acide gras ou en acide aminés (Postic, 2004 ; Rines et al., 2016).

VI.1.2. Métabolisme des lipides :

Le foie est l'organe principal qui convertit les glucides en acide gras grâce à la lipogénèse de novo. Les hépatocytes obtiennent également des acides gras de la circulation sanguine, qui sont estérifiés soit pour être stockés dans des gouttelettes lipidiques dans les hépatocytes, soit sécrétés dans la circulation sous forme de particules de lipoprotéines de densité très faible (VLDL). Les acides gras sont également incorporés dans les phospholipides (PL), qui sont un composant essentiel des membranes cellulaires. Le jeûne favorise également la lipolyse, où les acides gras sont oxydés principalement dans les mitochondries pour générer de l'énergie via la β oxydation (Rui, 2014).

VI.1.3. Métabolisme des protéines :

A partir des protéines et acides aminés issus de la digestion, les cellules du foie synthétisent la majorité des protéines plasmatiques essentielles pour l'organisme comme l'albumine, toutes les globines (hémoglobine, globuline...) et des facteurs de coagulations, la synthèse des acides aminés non essentiels et la détoxification des déchets métaboliques (désamination des acides aminés et production d'urée) (Claire & Jean-Charles, 2014 ; Young et al., 2015).

VI.2. Excrétion biliaire :

L'une des plus importantes fonctions du foie est l'excrétion biliaire (un liquide jaunâtre) par production de la bilirubine, les acides et les sels biliaires dans la bile. La bilirubine est le produit du catabolisme de l'hème par les hépatocytes faisant suite à

la dégradation des hématies âgées par les cellules de Kupffer. Quant aux acides biliaires sont le résultat de la transformation du cholestérol par les hépatocytes, qui seront plus ou moins conjugués à des acides aminés comme la glycine ou la taurine afin de donner naissance aux sels biliaires. Les acides biliaires jouent un rôle primordial dans l'absorption intestinale des lipides et des vitamines liposolubles (Dooley et al., 2011 ; Baudin , 2017).

VI.3. Fonction de stockage :

Le foie assure une adéquation entre des besoins métaboliques continus et un approvisionnement discontinu en substrat. C'est un lieu de stockage pour une multitude de substances tels que les vitamines A, D, E, K et certaines de groupe B (B12), des minéraux (fer, cuivre...) et des glucides sous forme de glycogène et des acides gras sous forme de triglycérides (De Bari et al., 2010).

VI.4. Fonction de détoxification et élimination :

Les toxines endogènes et exogènes doivent être éliminées (alcool, médicament, pesticides...) de l'organisme. Leur métabolisme est effectué principalement au niveau du tissu hépatique de façon à augmenter leur caractère hydrophile, pour pouvoir être évacué par les reins, les produits lipo-solubles sont ensuite reversés dans la bile, puis dans l'intestin, et éliminés dans les selles sous forme de métabolites plus ou moins actifs (Claire & Jean-Charles, 2014 ; Baudin , 2017).

- **Réaction de la phase I :**

Les enzymes de la phase I (essentiellement des cytochromes P450(CYP450)), sont localisées à la surface du réticulum endoplasmique. Elles sont de fonctionnalisation, catalysent essentiellement les réactions d'oxydo-réduction et d'hydrolyse.

- **Réaction de la phase II :**

Les enzymes de la phase II (glutathion-S-transférases (GST), UDP glucuronosyltransférases (UGT)...), dites de conjugaison, catalysent les réactions de conjugaison. Elles participent à la transformation du composé en lui ajoutant un composé hydrophile (Gueguen et al., 2006 ; Belon & Lacour , 2016).

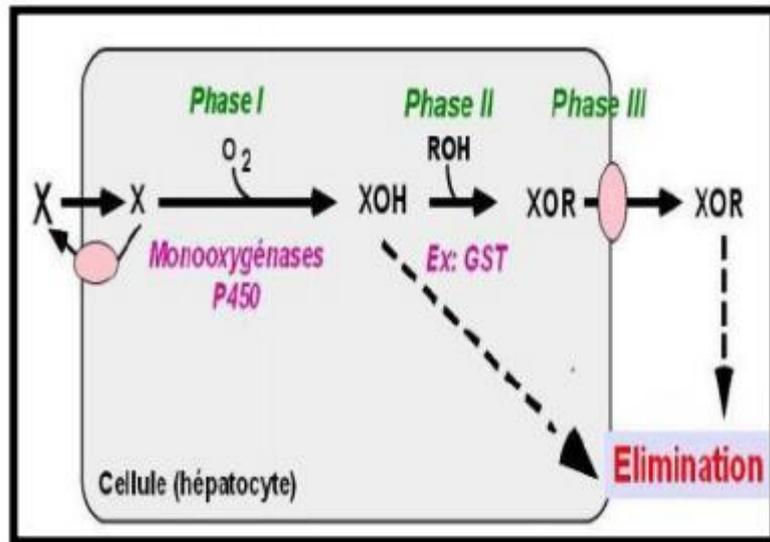


Figure 8 : Le processus de détoxification (Jocelyn , 2011).

VI.5. Fonction immunitaire :

Les hépatocytes à un rôle dans la défense immunitaire de l'intestin. Les immunoglobulines (IgA) produits par les plasmocytes de la muqueuse intestinale et transport dans la lymphe vers le canal thoracique et ensuite dans la circulation générale, une IgA récepteur (le composant sécrétoire) synthétisé par les hépatocytes et incorporée dans le domaine sinusoidale de la surface de membrane (Martin et al., 2017).

Le foie à la capacité d'activer les cellules $CD8^+$ naïves supposerait l'existence d'un contact direct entre les lymphocytes et les hépatocytes. Or, une telle interaction entre un lymphocyte naïf et une cellule du parenchyme va à l'encontre des principes établis en immunologie, qui décrètent que les cellules endothéliales forment une barrière efficace prévenant l'accès des cellules naïves aux tissus environnants (Lapierre & Alvarez , 2007).

En outre, il élimine des particules et des bactéries circulantes par les cellules macrophagiques de Kupffer qui confèrent au foie un rôle de filtre sanguin. L'activation des cellules de Kupffer entraîne ainsi la production de cytokines pro inflammatoires et des Espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui agissent en tant que bactéricides (Klein et al., 1994 ; Dooley et al., 2011).

VI.6. Fonction de régénération :

Le foie est un organe unique doté d'une extraordinaire capacité de régénération lors de diverses blessures. Dans les lésions hépatiques aiguës et transitoires causées par des agressions telles que les hépatotoxines chimiques, le foie revient à

l'architecture d'origine par prolifération et remodelage des cellules restantes en une semaine. Dans l'inflammation aiguë et chronique, une variété de cellules immunitaires et non immunitaires du foie est impliquée dans les processus entraînant soit une régénération, soit une fibrose (Minoru & Atsushi , 2016).

La régénération est réalisée par la participation de tous les types de cellules hépatiques matures. Le processus est associé à des cascades de signalisation impliquant des facteurs de croissance, des cytokines, un remodelage de la matrice et plusieurs rétroactions de stimulation et d'inhibition des signaux liés à la croissance. Le foie parvient à restaurer toute masse perdue et à ajuster sa taille à celle de l'organisme, tout en fournissant un soutien complet à l'homéostasie corporelle pendant tout le processus de régénération. Dans les situations où les hépatocytes ou les cellules biliaires sont bloqués de la régénération, ces types de cellules peuvent fonctionner comme des cellules souches facultatives les unes pour les autres (George & Michalopoulos, 2009).

VII. Pathologie du foie :

VII.1. Hépatite:

L'hépatite est une inflammation du foie. Elle peut avoir différentes origines : infection par les virus de l'hépatite B ou C, abus d'alcool, syndrome métabolique (surcharge graisseuse des cellules hépatiques), troubles du métabolisme héréditaires, maladies auto-immunes, drogues (illégales), médicaments, infections par différents virus, bactéries, mycoses ou parasites. Une hépatite qui ne guérit pas dans les six mois devient chronique (Bulliard et al., 2019).

VII.1.1. Hépatites virales :

L'hépatite est un processus inflammatoire du foie, caractérisé par une nécrose hépatocellulaire diffuse ou focale, On distingue deux grands types d'hépatites virales :

- Celles à transmission oro-fécale : l'hépatite A et l'hépatite E
- Celles à transmission parentérale et sexuelle : l'hépatite B, l'hépatite C, l'hépatite D

L'hépatite peut être aiguë ou chronique. La guérison est spontanée dans la plupart des cas d'hépatites virales aiguës, mais dans certains cas elles peuvent progresser vers une hépatite chronique. Les causes fréquentes d'hépatites sont les virus de l'hépatite, l'alcool et les médicaments (Pr. Gilles ,2017).

VII.1.1.1. Hépatite A :

Le virus de l'hépatite A (HAV) appartient au virus à ARN sans enveloppe de la famille des *Hepadnavirus Picornaviridae*, Sa diffusion est mondiale (Zeitoun et al., 2012).

L'hépatite A est causée par un virus qui se propage principalement par voie fécale-orale lorsque de petites quantités de matières fécales infectées sont ingérées par inadvertance. Les personnes infectées excrètent de grandes quantités de virus dans leurs selles, en commençant environ deux semaines avant l'apparition des symptômes, et continuent à excréter le virus dans leurs selles pendant un à trois mois.

Certains patients infectés par l'hépatite A ne présentent aucun symptôme et ces infections asymptomatiques sont plus fréquentes chez les enfants.

La plupart des adultes présentent des symptômes, notamment : nausée, petit appétit, douleur abdominale, la fatigue, jaunisse (yeux et peau jaunes), et urine foncée.

Bien que les symptômes disparaissent en plusieurs semaines, la fatigue peut être prolongée. Dans de rares cas, l'hépatite virale causée par l'hépatite A peut entraîner une insuffisance hépatique, le coma et la mort.

L'hépatite A ne provoque pas d'infection chronique ou persistante du foie. Une fois qu'une personne s'est rétablie de l'hépatite A, elle est immunisée contre la réinfection. Cela est vrai parce que des anticorps efficaces sont développés contre le HAV. Après une infection par l'hépatite A, ces anticorps offrent une protection à vie contre le virus (Mary et al., 2018).

VII.1.1.2. Hépatite B :

Le virus de l'hépatite B (HBV) appartient au virus à ADN partiellement double brin de la famille *Hepadnavirus*, la transmission de ce virus se fait par voie parentérale, sexuelle et materno- fœtal (Zeitoun et al., 2012).

L'hépatite B est un autre virus qui affecte le foie. Contrairement à l'hépatite A, elle ne se propage pas par les aliments ou l'eau contaminée. Au lieu de cela, le virus peut être trouvé dans les fluides corporels, y compris le sang, la salive, le sperme et le lait maternel.

Les symptômes de l'hépatite B peuvent prendre une à 12 semaines pour commencer. Ces symptômes comprennent des nausées, de la fatigue, des douleurs musculaires ou articulaires, une légère fièvre, une perte d'appétit, un assombrissement de l'urine ou une jaunisse.

Chez la plupart des gens, le HBV ne se transforme pas en une infection chronique à long terme. Au lieu de cela, le corps développe des anticorps contre le virus, ce qui

signifie qu'une fois l'hépatite B combattue pour la première fois, une personne ne sera plus infectée (David Ross et al., 2018).

VII.1.1.3. Hépatite C :

Le virus de l'hépatite C (HCV) est un virus à ARN simple brin de la famille *Flavivirus*, c'est un virus à transmission essentiellement parentérale, materno foetal rare et exceptionnellement sexuelle (Zeitoun et al., 2012 ; Pr. Didier , 02/12/2016)

Le HCV peut provoquer une inflammation du foie qui reste généralement asymptomatique pendant plusieurs années. Il se transmet par le sang d'une personne infectée. L'hépatite C devient le plus souvent chronique, mais peut guérir, il ne deviendra jamais une hépatite fulminante. 50 à 80 % des patients contaminés par l'hépatite C développent une hépatite C chronique.

La sévérité de l'hépatite C est évaluée par une nécrose des hépatocytes et une activité inflammatoire, une fibrose qui conduit à une cirrhose.

Il n'existe pas de vaccin, le traitement de l'hépatite C et antiviral repose sur une bithérapie dont la durée varie selon le génotype viral (Pr. Didier, 2016 ; Bulliard et al., 2019).

VII.1.1.4. Hépatite Delta (ou D) :

C'est un virus à ARN, de la famille des *Viroïdes*. C'est un virus défectif qui a besoin pour se multiplier la présence de VHB (Zeitoun et al., 2012) .

L'hépatite D est une maladie du foie sous les formes aiguës et chroniques causées par le HDV qui nécessite le HBV pour sa réplication. L'infection par l'hépatite D ne peut survenir en l'absence du HBV. La co-infection HDV-HBV est considérée comme la forme la plus grave d'hépatite virale chronique en raison d'une progression plus rapide vers la mort liée au foie et le carcinome hépatocellulaire (Pr. Didier, 2016).

Les voies de transmission du HDV sont les mêmes que pour le HBV : par voie percutanée ou sexuelle par contact avec du sang ou des produits sanguins infectés.

Le HDV peut infecter une personne déjà infectée de manière chronique par le VHB. La surinfection du HDV sur l'hépatite B chronique accélère la progression vers une maladie plus grave à tous les âges et chez 70 à 90% des personnes. La surinfection par le HDV accélère la progression vers la cirrhose près d'une décennie plus tôt que les personnes mono infectées par le VHB, bien que le HDV supprime la réplication du HBV. Le mécanisme dans lequel le HDV provoque une hépatite plus sévère et une progression plus rapide de la fibrose que le HBV seul reste incertain.

Un vaccin contre l'hépatite B est la seule méthode pour prévenir l'infection par le HDV (Stockdale et al., 2020).

VII.1.1.5. Hépatite E :

Le virus de l'hépatite E (HEV) est un virus à ARN sans enveloppe de la famille des *Calicivirus*, son incubation est de 2 à 6 semaines. Il est éliminé dans les selles et la contamination est oro-fécale par ingestion d'eau ou aliments contaminés (Zeitoun et al., 2012).

Le HEV est un virus à quatre génotypes connus, le génotype 3 est responsable d'infections autochtones dans les pays développés. La majorité des patients infectés sont asymptomatiques mais une minorité d'entre eux, notamment des hommes de plus de 50 ans ou avec une hépatopathie préexistante, peuvent présenter une hépatite aiguë sévère. Une évolution chronique de l'infection par le HEV de génotype 3 est possible chez des patients immunosupprimés, notamment des patients transplantés. La sérologie n'offrant pas une sensibilité suffisante, surtout chez les patients immunosupprimés, le diagnostic d'une infection active repose sur la PCR. Des traitements de ribavirine ou d'interféron- α peuvent être proposés en cas d'infection chronique ne répondant pas à une diminution de l'immunosuppression (Philippe Hiroz et al., 2013) .

VII.1.2. Hépatite fulminante :

L'hépatite fulminante est un syndrome rare de nécrose massive du parenchyme hépatique et de diminution de la taille du foie (atrophie jaune aiguë) qui survient généralement après une infection par certains virus de l'hépatite, une exposition à des agents toxiques ou une blessure d'origine médicamenteuse.

Le HBV est parfois responsable d'hépatite fulminante, et jusqu'à 50% des cas d'hépatite B fulminante impliquent une co-infection par le HDV. L'hépatite fulminante avec le HAV est rare mais peut être plus probable chez les personnes atteintes de troubles hépatiques préexistants. Parfois, le HEV provoque une hépatite fulminante. Le rôle du virus de l'hépatite C reste incertain (Sonal Kumar, 2019).

Les personnes atteintes d'hépatite fulminante développent généralement les symptômes de l'hépatite virale. Ensuite, ils développent rapidement une insuffisance hépatique sévère, souvent mortelle. Cela peut se produire en quelques heures, jours ou parfois semaines (Healthwise Staff, 2020).

VII.1.3. Hépatite médicamenteuse :

L'hépatotoxicité est définie comme une lésion ou une atteinte hépatique provoquée par une exposition à des médicaments ou à d'autres agents non pharmacologiques (Tejada, 2010 ; Alejandra & Pedro, 2017).

Il s'agit d'une réaction indésirable aux médicaments qui peut être rare mais grave et donc avoir un impact considérable sur la santé (Andrade et al., 2007; Alejandra & Pedro, 2017).

Elles sont très variables et vont de simples anomalies des tests biologiques à l'ictère. Elles sont très polymorphes : les hépatites médicamenteuses peuvent mimer toutes les maladies du foie et des voies biliaires. Il faut donc toujours se méfier d'une toxicité médicamenteuse devant des symptômes hépatiques ou biliaires.

Le plus souvent l'hépatite guérit sans séquelle quand le médicament est arrêté. Cependant l'atteinte peut être grave, notamment si le médicament hépatotoxique est continué après l'apparition d'un ictère. L'évolution peut se faire vers l'insuffisance hépatique et le décès si une transplantation hépatique n'est pas réalisable (Pr. Gilles Pelletier, 2016).

VII.2. La cirrhose :

La cirrhose est le principal facteur de risque du carcinome hépatocellulaire. Elle marque le stade final d'un processus de cicatrisation du foie qui s'étend sur plusieurs années (Bulliard, et al., 2019).

Les hépatocytes détruits entraînent le développement d'une quantité exagérée de tissu fibreux, pour décompenser la destruction des hépatocytes il se produit une régénération des hépatocytes restent du fait de la fibrose cette régénération des hépatocytes n'aboutit plus à la reconstitution de lobules normaux, mais à la formation d'amas d'hépatocytes ayant perdu leur connexions vasculaires et biliaires normales auxquels on donne le nom de nodules de régénération (Teixeira-Clerc, 2014).

Selon la taille des nodules, on distingue les cirrhoses micronodulaires et macro nodulaires.

Les causes de cirrhoses sont nombreuses : l'alcool et l'hépatite virale sont néanmoins responsables de 90 % des cirrhoses. Les hépatites virales, surtout B et C chroniques, peuvent se compliquer de cirrhoses.

Les complications possibles de la cirrhose sont nombreuses tels que : L'ascite, les ictères, les infections (Dr Rossant & Dr Rossant, 2019).

VII.3. Le cancer du foie :

Le cancer du foie ou les tumeurs du foie sont plus souvent de type hépatocarcinome. Lorsqu'il s'agit de métastases d'autres cancers, ce qui est fréquent car le foie est un organe richement vascularisé, on peut observer un ou plusieurs nodules (Dr A-C Della Valle, 2019).

Le foie peut être affecté de tumeurs bénignes ou malignes, chacune ayant une origine et une évolution particulière qui nécessite ou non une intervention.

- Tumeur bénigne : Une tumeur bénigne du foie ne s'étend pas au-delà de cet organe. Elle ne forme pas de métastases. Elle ne provoque en général pas de symptôme. Différentes sortes de modifications cellulaires bénignes peuvent affecter le foie.
- Tumeurs malignes : Le cancer du foie désigne essentiellement une tumeur maligne qui prend naissance dans les cellules du foie, le carcinome hépatocellulaire, ou une tumeur plus rare des canaux biliaires à l'intérieur du foie, le cholangiocarcinome intrahépatique.
- Métastases hépatiques : D'autres cancers peuvent former des métastases qui se propagent au foie. Dans ce cas, la tumeur qui se trouve dans le foie est composée de cellules de ce type de cancer. Le cancer du côlon en est un exemple. Ce type de métastases sera traité comme un cancer du côlon, et non comme un cancer du foie. Ce phénomène est expliqué dans la brochure qui s'y rapporte (Bulliard, et al., 2019).

VII.4. La fibrose :

La fibrose hépatique est la principale complication de l'infection par le HBV ou HCV, l'abus chronique d'alcool, la stéatohépatite non alcoolique (NASH), la cholestase et l'hépatite auto-immune, peut évoluer vers la fibrose et la cirrhose, qui sont les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde (Seki & Brenner, 2015 ; Ji Young Kim et al., 2020).

La fibrogenèse est un processus dynamique caractérisé par la synthèse de molécules constitutives de la matrice extra cellulaire (MEC), ensemble complexe de molécules protéiques (collagènes, élastine), glycoprotéiques (fibronectine, laminine, ...) et de protéoglycanes organisées en réseaux tridimensionnels interconnectés (Schuppan D, 1990).

Dans le parenchyme hépatique qui déforme l'architecture du foie en formant une cicatrice fibreuse La fibrose hépatique avancée entraîne une cirrhose, qui entraîne un dysfonctionnement hépatocellulaire et une résistance intrahépatique accrue à la circulation sanguine, et nécessite souvent une transplantation hépatique. Une meilleure compréhension de la fibrogénèse et de la résolution de la fibrose a révélé un certain nombre de cibles antifibrotiques potentielles (Koyama et al., 2016 ; Hoffmann et al., 2020).

Les cellules stellaires hépatiques, les fibroblastes portaux et les myofibroblastes d'origine médullaire ont été identifiés comme les principales cellules productrices de protéines de la matrice extracellulaire dans le foie lésé (Friedman, 2008; Hoffmann et al., 2020).

VII.5. La stéatose :

Elle est caractérisée par l'accumulation de graisse dans le cytoplasme des hépatocytes. Nous distinguons deux formes :

- La stéatose micro vésiculaire :(à inclusion lipidique intracellulaire de petite taille. Elle est due à un dysfonctionnement mitochondrial entraînant l'inhibition de l'oxydation et une accumulation des acides gras conduisant à une acidose lactique, une hypoglycémie, une hyperammoniémie et une cytolysse hépatique secondaire.
- La stéatose macro vacuolaire : (à inclusion lipidique de grande taille) est due à une inhibition modérée de la bêta oxydation, à une diminution de la sécrétion des VLDL (permettant le transport du cholestérol synthétisé par le foie jusque dans la circulation sanguine) ou à une activation de la lipogenèse pouvant se compliquer en une cytolysse. Les lésions sont bénignes à court terme mais peuvent, après plusieurs années et avec l'association de plusieurs facteurs de risques (obésité, diabète de type 2) se compliquer en stéatohépatite voire en cirrhose (Vaubourdolle, 2013).

La NASH est une forme de maladie hépatique chronique de premier plan avec un grand besoin non satisfait. La NASH, une variante progressive de la NAFLD (Maladie du foie gras non alcoolique), peut entraîner une fibrose, une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire (Pasumarthy & Srour, 2010 ; Middleton et al., 2018).

VII.6. La maladie de Wilson :

La maladie de Wilson, ou dégénérescence hépato-lenticulaire, est décrite pour la première fois en 1912 par le neurologue S.A.K. Wilson comme une affection génétique rare. La maladie de Wilson est une affection génétique de transmission autosomique récessive rare. Il s'agit d'une toxicose cuprique caractérisée par une accumulation tissulaire de cuivre libre, essentiellement hépatique, cérébrale et péricornéenne. Cette maladie résulte de mutations du gène ATP7B porté par le chromosome 13 ; la protéine ATP7B assure le transport du cuivre au sein de l'hépatocyte. Le diagnostic de maladie de Wilson peut être difficile à établir du fait de l'hétérogénéité des signes cliniques et du manque de spécificité des paramètres biologiques. Cette maladie génétique, fait rare, peut être traitée efficacement. Malgré tout, le retard diagnostique expose le patient à des atteintes irréversibles (Marion & Claire, 2016).

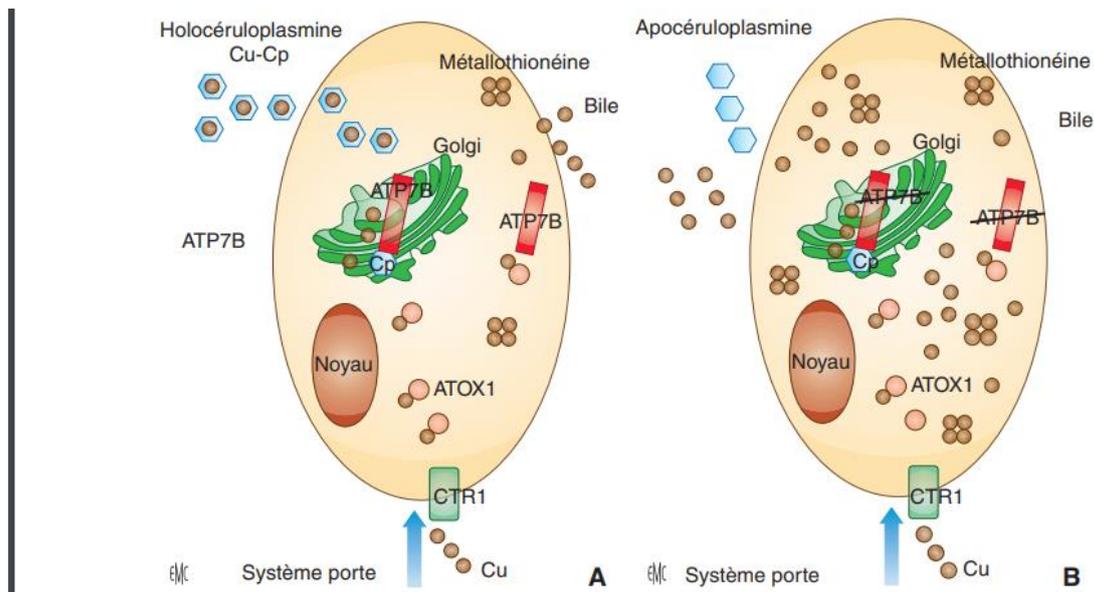


Figure 9 : Transport du cuivre dans l'hépatocyte (Woimant et al., 2013).

Cu : cuivre ; Cp : céruloplasmine ; CTR1 : copper transporter 1

A : sujet normal B : sujet atteint de maladie de Wilson

VII.7. La cholestase :

Elle peut résulter d'une toxicité directe sur les canaux biliaires ou d'une interaction avec les fonctions de sécrétion biliaire, notamment avec les transporteurs d'acides biliaires, d'anion organique, de glutathion, de PL et de cholestérol, déclenchant une stase de ces substances. Cependant, une cause idiosyncrasique est également possible (Pascal et al., 2017).

La cholestase peut être extra hépatique et due à une obstruction biliaire à l'extérieur du foie (calculs, tumeurs, atrésie des voies biliaires ou cholangite sclérosante) ou intra hépatique avec altération de l'hépatocyte causée par des médicaments, des déficits génétiques en transporteurs, des infections ou une cirrhose biliaire primitive. (Vaubourdolle & Porquet, 2013).

VII.8. La lithiase biliaire :

Les calculs biliaires sont des morceaux de matière solide qui se forment dans la vésicule biliaire. La plupart des calculs biliaires se forment lorsqu'il y a trop de cholestérol dans la bile, Selon Harvard Health Publications, 80% des calculs biliaires sont faits de cholestérol. Les 20 pour cent restants des calculs biliaires sont faits de sels de Ca^{2+} et de bilirubine (Khatri, 2020 ; Macon et al., 2019).

Les calculs biliaires peuvent aller de la taille d'un grain de sable à celle d'une balle de golf. On ne peut pas savoir qu'il y a une vésicule biliaire jusqu'à ce qu'ils bloquent un canal biliaire, provoquant une douleur qui nécessite un traitement immédiat.

Les deux principaux types de calculs biliaires sont :

- Pierres de cholestérol : Ce sont généralement jaune-vert. Ils sont les plus courants, représentant 80% des calculs biliaires.
- Pierres pigmentaires : Ceux-ci sont plus petits et plus foncés. Ils sont faits de bilirubine.

Les symptômes peuvent inclure : Douleur dans le haut du ventre, souvent à droite, juste sous les côtes, Un estomac dérangé, Vomissement, Autres problèmes digestifs, y compris l'indigestion, les brûlures d'estomac et les gaz (Khatri, 2020).

Selon l'American College of Gastroenterology, 80% des personnes ont des «calculs biliaires silencieux». Cela signifie qu'ils ne ressentent ni douleur ni symptômes, la douleur survient lorsque les calculs biliaires bloquent le mouvement de la bile de la vésicule biliaire (Macon et al., 2019).

La lithiase biliaire présente plusieurs complications possibles :

- La cholécystite ou infection aigue de la vésicule biliaire : Cette complication survient quand un calcul se bloque à la sortie de la vésicule. Elle provoque douleurs prolongées et fièvre.
- La lithiase de la voie biliaire principale : Il arrive que le calcul vésiculaire migre dans la voie biliaire principale ou le canal cholédoque. Il provoque une crise douloureuse suivie de fièvre et d'un ictère dû à l'obstruction du canal cholédoque.
- La pancréatite : les canaux biliaire et pancréatique ont un orifice commun au niveau de l'intestin : la papille. Quand un calcul biliaire se bloque dans la papille, il peut provoquer une inflammation aigue du pancréas (Pr. Gilles Pelletier, 2016).
- Cancer de la vésicule biliaire : C'est rare, mais les calculs biliaires augmentent le risque de ce type de cancer (Khatri, 2020).

VII.9. Nécrose :

La nécrose, également appelée mort cellulaire, est un processus dans lequel les cellules viables deviennent non viables, entraînant la dissolution du contenu cellulaire. Dans des conditions physiologiques, c'est un processus bien régulé qui conduit au remplacement des cellules individuelles effacées. Cependant, dans des conditions pathologiques, la nécrose est souvent le résultat final de diverses formes de lésions tissulaires (Ludwig & Batts, 1998; Murli, 2017).

La nécrose est caractérisée par une augmentation du volume de la cellule (oncosis), un gonflement des organelles et une rupture précoce de la membrane plasmique avec perte du contenu intracellulaire (Kroemer et al., 2007).

Le processus nécrotique est mis en évidence en mesurant plusieurs paramètres caractéristiques tels que la perméabilisation des membranes plasmiques et la déplétion en ATP. Les cellules en cours de nécrose leurs membranes mitochondriales se perméabilisent comme les cellules en apoptose. Une différence importante avec l'apoptose, outre les changements morphologiques, est l'absence d'activation de la cascade des caspases, la mort par apoptose et nécrose faisant généralement suite à un traumatisme comme un stress mécanique, chimique ou des températures extrêmes (Jaeschke & Lemasters 2003).

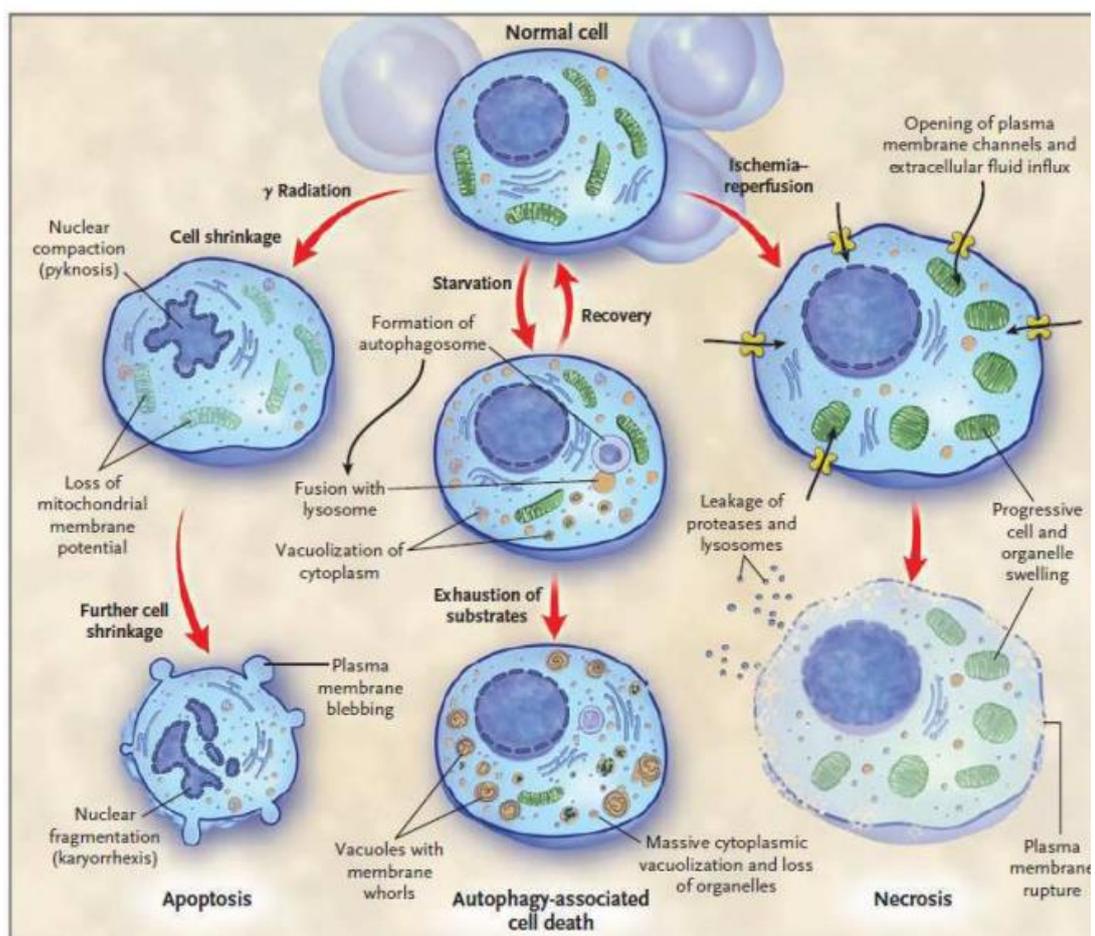


Figure 10 : Principaux types de mort cellulaire : apoptose, autophagie et nécrose (Hotchkiss et al., 2009).

VIII. L'hépatotoxicité :

L'hépatotoxicité est considérée comme le pouvoir d'une substance de provoquer des dommages au foie, et qui mènent à des lésions hépatiques sévères.

Il existe plusieurs agents qui provoquent l'hépatotoxicité, on peut citer :

VIII.1. Métaux lourds :

Les métaux sont présents à l'état naturel dans les roches, l'eau, l'air et le sol, ils sont également produits par les activités humaines, notamment les activités industrielles et minières (Bouland, 2002).

En effet, certains éléments comme le (Pb, Hg, As, Cd) peuvent être à l'origine d'atteintes neurologiques et sensorielles, hépatiques et rénales, voire de cancers (Chakroun, 2016).

Par exemple :

L'arsenic : Il est très toxique sous forme inorganiques qui sont très toxiques et provoquent des cytolyses hépatiques, Une fibrose (Lauwerys, 1999 ; Quansah, et al., 2015).

Le plomb : les observations d'atteinte hépatique liée à l'intoxication au Pb sont très rares mais peut avoir de graves conséquences sur la santé des enfants à des niveaux élevés du le Pb (D'Alteroche et al., 1995 ; Nairobi, 2019).

VIII.2. Produits chimiques et industriels :

Une exposition à un produit chimique, dans un contexte professionnel ou domestique, peut être à l'origine d'une toxicité hépatique, comme pour certains solvants ou de nitrobenzène, certains herbicides ou certains matériaux plastiques (Mégarbane et al., 2007).

Les effets hépatotoxiques des agents chimiques peuvent impliquer différents mécanismes de cytoléthalité (Kedderis, 1996 ; Singh et al., 2011).

Les mécanismes peuvent ont soit un effet direct sur les organites comme les mitochondries, endoplasmiques réticulum, le cytosquelette, les microtubules et le noyau ou indirect effet sur les organites cellulaires par l'activation et l'inhibition de des kinases de signalisation, des facteurs de transcription et des profils d'expression génique (Monshouwer, et al.,1995 ; Singh et al., 2011).

- **Tétrachlorure de carbone (CCl₄) :**

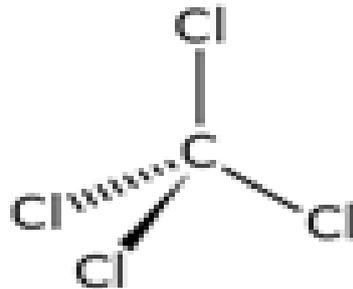


Figure 11 : Structure de tétrachlorure de carbone (BENSAKHRIA, 2015).

L'hépatotoxicité induite par le CCl₄ est le résultat de réactions de déshalogénéation réductrice catalysées par le CYP450 hépatique, qui forme des radicaux trichlorométhyle et trichlorométhyle peroxy instables capables de se lier à des protéines ou des lipides et de déclencher une peroxydation lipidique (LPO) et des lésions hépatiques (Cheng et al., 2013).

VIII.3. Les champignons :

La toxicité des champignons est secondaire à la production d'amatoxine, qui sont des oligopeptides présents dans plusieurs genres de champignons vénéreux elles sont thermostables, résistantes à la disséction : l'alpha-aminitine.

Les signes hépatiques apparaissent dans les 48 heures avec une cytolyse par inhibition de la synthèse de l'ARNp et par conséquent la synthèse des protéines (Amathieu et al., 2011 ; BENSAXHRIA, 2015).

Le tableau clinique est celui d'une hépatonéphrite aiguë, associant stéatose, nécrose Centrolobulaire et insuffisance rénale par nécrose tubulaire (Enjalbert et al., 2002 ; Mégarbane et al., 2007).

VIII.4. L'alcool :

L'abus d'alcool peut provoquer trois types de lésions hépatiques, qui se développent souvent dans l'ordre suivant :

- Accumulation de graisses (stéatose hépatique) : ce type est le moins grave et peut parfois être réversible. Il touche plus de 90 % des personnes qui abusent de l'alcool.
- Inflammation (hépatite alcoolique) : une inflammation du foie apparaît dans 10 à 35 % des cas.

- Cirrhose : environ 10 à 20 % des personnes développent une cirrhose. Dans la cirrhose, une grande quantité de tissu hépatique normal est définitivement remplacée par du tissu cicatriciel (fibrose) qui n'accomplit aucune fonction. Par conséquent, la structure interne du foie est perturbée et le foie ne peut plus fonctionner normalement (Orfanidis, 2019).

VIII.5. Agents physiques :

- La radiothérapie :

La radiothérapie est à l'origine des hépatites secondaires. Elle possède un effet direct sur les hépatocytes et les cellules de Kupffer, un effet indirect sur les vaisseaux sanguins (atteinte secondaire) (BENSAKHRIA, 2015).

VIII.6. Les drogues :

- La cocaïne :

La cocaïne est un alcaloïde qui s'administre habituellement par voie nasale, intraveineuse ou inhalation. Elle est reconnue comme l'un des produits récréatifs illicites les plus dangereux. L'hépatotoxicité se traduit par une hépatite cytolytique avec une augmentation des importantes du taux d'Alanine Amino Transférase (ALAT) quelques heures après la prise qui s'associe à un ictère (Hezode & Mallat, 2009).

VIII.7. Les médicaments :

L'inflammation du foie liée à une prise de médicaments (un abus ou un médicament spécifique), l'hépatite médicamenteuse peut se manifester sous plusieurs formes et avoir des conséquences importantes sur la santé. Explications.

Une fois dans le sang, les médicaments passent dans le foie qui les métabolise et permet leur évacuation naturelle (Dr Jesus, 2014).

Les lésions hépatiques induites par un médicament peuvent être prévisibles (lorsqu'une lésion survient habituellement peu après l'exposition et est liée à la dose) ou imprévisibles (lorsqu'une lésion survient après une période de latence et n'a aucune relation avec la dose). Les lésions hépatiques induites par un médicament prévisibles (classiquement, intoxication par le paracétamol) sont une cause fréquente d'ictère aigu et d'insuffisance hépatique aiguë. Les lésions hépatiques induites par un médicament imprévisibles sont une cause rare de maladie grave du foie. Les lésions hépatiques induites par un médicament infra cliniques peuvent être sous-estimées (Steven & Herrine , 2018).

Les médicaments induisent des lésions hépatiques par trois mécanismes principaux. Le mécanisme le plus fréquent est la formation de métabolites réactifs.

Chapitre 1: le foie

Un deuxième mécanisme implique un dysfonctionnement mitochondrial diminuant l'oxydation des graisses (à l'origine d'une stéatose) et/ou diminuant la production d'énergie (à l'origine d'un dysfonctionnement cellulaire et de la mort cellulaire). Un troisième mécanisme implique l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale (MTP) entraînant la mort cellulaire par nécrose ou par apoptose. L'ouverture du MTP peut être induite par le médicament lui-même ou par des métabolites réactifs induisant une toxicité directe ou une réaction immunitaire. Ce dernier mécanisme confère aux mitochondries un rôle central dans la toxicité des métabolites réactifs. Ainsi, la plupart des lésions hépatiques médicamenteuses impliquent initialement ou secondairement une atteinte mitochondriale (Labbe et al., 2008 ; Pessayre et al., 2010 ; Jaeschke et al., 2001).

De nombreux médicaments par voie orale ou injections sont susceptibles d'être toxiques pour le foie (**tableau 2**) (Dr Michel, 2018).

Tableau 2 : Principales Hépatopathies médicamenteuses : Pathogenèse et exemples de causes (Thomson & Shaffer 2005).

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

IX. Le paracétamol :

Le paracétamol a été synthétisé pour la première fois en 1878 par Morse et introduit à des fins médicales en 1883. Cependant, en raison d'une mauvaise interprétation de son profil de sécurité, il n'a bénéficié que d'une utilisation limitée jusqu'aux années 1950, lorsque l'analgésique chimiquement similaire, et jusque-là préféré, la phénacétine était retiré en raison d'une toxicité rénale. Le paracétamol est maintenant probablement le médicament le plus couramment utilisé dans le monde, disponible en vente libre, utilisé à presque tous les âges et formant l'étape 1 de l'échelle analgésique de l'OMS (Chhaya et al., 2014).

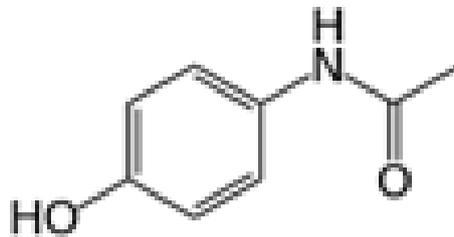


Figure 12 : Structure du paracétamol (BENSAKHRIA, 2015).

Le paracétamol est un agent analgésique et antipyrétique efficace, mais ne possède que de faibles propriétés anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action n'est pas entièrement compris. Il a été suggéré qu'il pourrait agir principalement en inhibant la synthèse des prostaglandines dans le système nerveux central (SNC) et dans une moindre mesure par une action périphérique en bloquant la génération d'impulsions de douleur. L'action périphérique peut également être due à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines ou à l'inhibition de la synthèse ou des actions d'autres substances qui sensibilisent les récepteurs de la douleur à une stimulation mécanique ou chimique. Le paracétamol produit probablement une action antipyrétique par un effet central sur le centre hypothalmique de régulation de la chaleur pour produire une vasodilatation périphérique entraînant une augmentation du flux sanguin à travers la peau, une transpiration et une perte de chaleur. L'action centrale implique probablement l'inhibition de la synthèse des prostaglandines dans l'hypothalamus. Le médicament n'a aucun effet sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire et, contrairement aux salicylates, il ne provoque pas d'irritation gastrique ou de saignement (Zentiva, 2020).

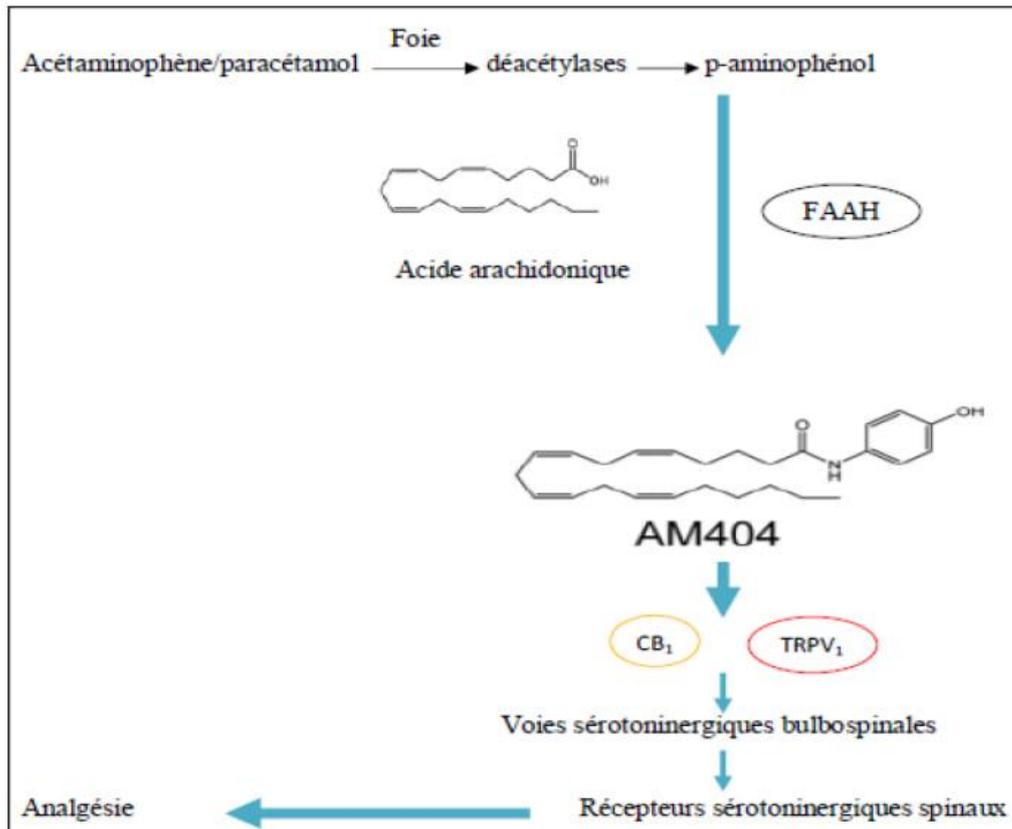


Figure 13 : Mécanisme d'action du paracétamol (Beaulieu, 2013).

IX.1. Posologie :

La posologie du paracétamol est fixée en fonction du poids du malade, et non de son âge. Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, la posologie est de 500 mg à 1 g par prise, à renouveler en cas de besoin après un délai d'au moins 4 h, en veillant à ne pas excéder 4 g en 24 h. Chez les personnes de moins de 50 kg, il ne faut pas dépasser 10 à 15 mg par kg et par prise, à espacer d'au moins 4 h et sans dépasser 60 mg par kg en 24 h (Cécile, 2018).

IX.2. Pharmacocinétique :

- **Absorption :**

L'absorption du paracétamol est orale, elle se produit principalement le long de l'intestin grêle par diffusion passive. Par conséquent, l'étape limitant la vitesse est la vitesse de vidange gastrique dans les intestins. En soi ou le taux de vidange gastrique, comme le régime alimentaire, les médicaments concomitants, la chirurgie, la grossesse et autres. Bien que le paracétamol n'ait pas le potentiel d'abus des opioïdes ou des saignements gastro-intestinaux ou des effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sur les organes, des quantités excessives

peuvent entraîner des lésions hépatiques graves. Ainsi, une compréhension des sites et des caractéristiques de l'absorption du paracétamol et de la manière dont ils pourraient être influencés par des facteurs rencontrés dans la pratique clinique - est importante pour la gestion de la douleur à l'aide de cet agent (Robert et al., 2013).

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes :

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

- **Distribution :**

La distribution est rapide et très large dans les compartiments liquidiens de l'organisme sauf dans les graisses, dans les 2 à 4 h avec un volume de distribution de 0,9 l/kg. La demi-vie d'élimination est brève, de l'ordre de 1,5 à 3 h (Lancaster et al., 2015 ; Mégarbane, 2017).

Les concentrations plasmatiques varient selon les sujets et les conditions d'administration. Le paracétamol est très faiblement lié aux protéines plasmatiques notamment l'albumine (5 à 20%) mais cette liaison augmente en cas de surcharge. La concentration maximale est atteinte entre 30 et 90 min après l'absorption (Mukundabantu, 2016).

- **Biotransformation :**

L'élimination se fait sous forme de métabolites inactifs après biotransformation hépatique en conjugués glucuronidés ou sulfatés pour 90 % de la quantité absorbée. En situation pharmacologique, seul 10 % du paracétamol est activé par les CYP450 2E1 et 3A4 en un métabolite réactif, le N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) qui est immédiatement neutralisé en se liant au glutathion et est éliminé sous la forme de dérivés mercapturiques dans les urines (Lancaster et al., 2015 ; Mégarbane, 2017).

Les deux principales voies de métabolisations sont :

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

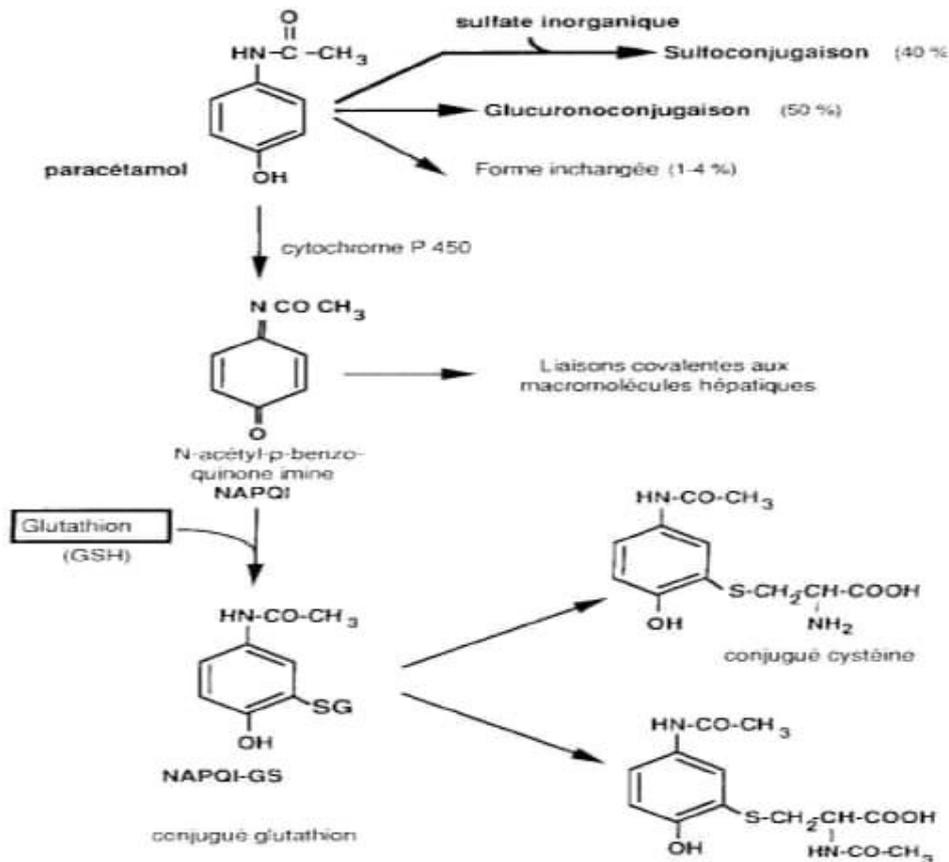


Figure 14 : Métabolisation du paracétamol (Laura et al., 2003).

• **Élimination :**

L'élimination du paracétamol est essentiellement urinaire, 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 h, principalement sous forme glycuo conjuguée (50 à 80 %) et sulfo conjuguée (20 à 40 %) et moins de 5 % est éliminé sous forme de paracétamol. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 h (Pons, 1997).

IX.3. Facteurs de risque de l'hépatotoxicité du paracétamol :

Comme pour tout toxique, il existe une variabilité d'expression clinique de la toxicité au paracétamol, avec des sujets plus vulnérables que d'autres.

- **L'âge :** L'insuffisance des stocks cellulaires de glutathion se rencontre en cas d'Hépatopathies sous-jacente, de dénutrition ou de jeûne prolongé.
- **Les médicaments inducteurs enzymatiques :** Les médicaments inducteurs enzymatiques du CYP (antituberculeux et antiépileptiques essentiellement)

augmentent la toxicité du paracétamol (Suzuki et al., 2009 ; Mégarbane, 2017).

- **L'alcool** : La consommation au long cours d'éthanol et les traitements prolongés par fibrates et AINS majorent aussi le risque, alors qu'un traitement par statines augmente la mortalité chez les femmes et la réduit chez les hommes.
- **L'obésité** : La stéatose hépatique d'origine non alcoolique, notamment dans le cadre de l'obésité, s'associant à une induction enzymatique du CYP2E1 multiplie par un facteur 4 à 7 le risque d'hépatotoxicité au paracétamol, ce qui n'est pas observé chez le patient obèse n'ayant pas de stéatose hépatique (Michaut A, et al., 2014 ; Mégarbane, 2017).
- **La prise chronique du paracétamol** : La prise chronique de paracétamol est susceptible d'entraîner comme le jeûne un déclin régulier et asymptomatique des réserves de glutathion hépatique. Ainsi, l'étude randomisée de Watkins a mis en évidence que 30% des patients, traités par 4 grammes par jour de paracétamol pendant 14 j, présentaient une élévation des transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (Watkins et al., 2006).

IX.4. L'hépatotoxicité du paracétamol :

En cas de surdose de paracétamol, est responsable d'une cytololyse et d'une nécrose hépatocytaire dose-dépendante, initiée par la formation en excès de NAPQI, en raison de la saturation des voies de conjugaison et de la déplétion rapide de glutathion intracellulaire (Lancaster et al., 2015 ; Mégarbane, 2017).

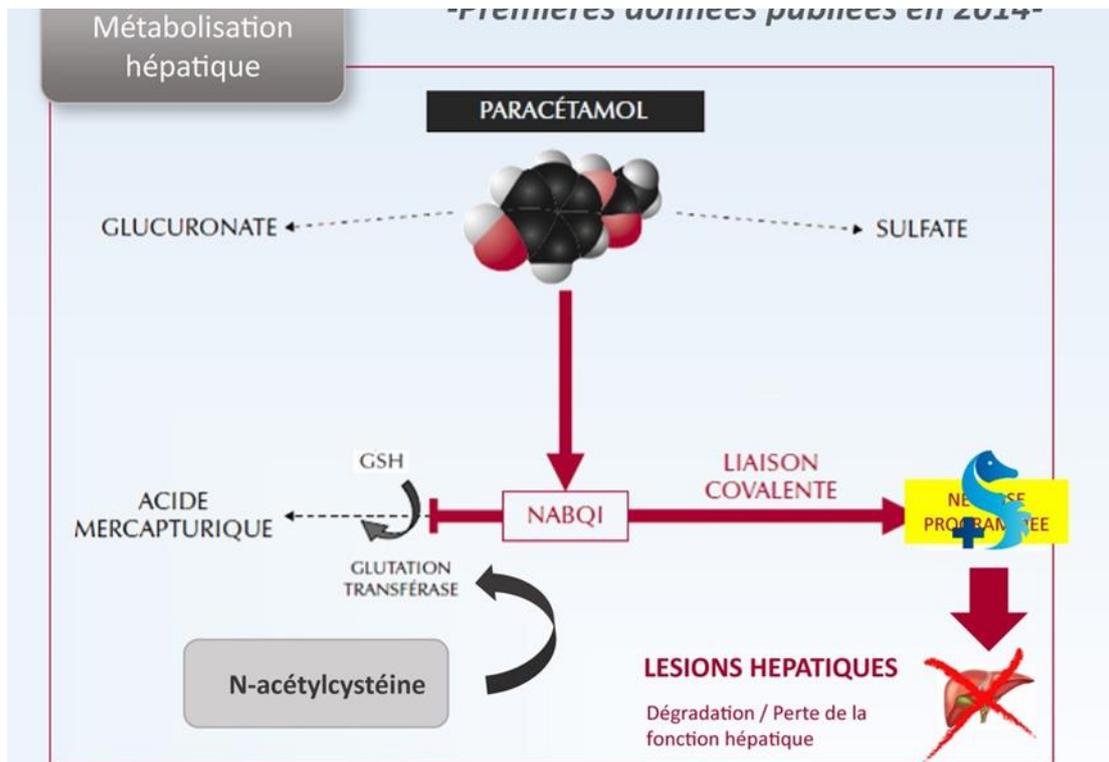


Figure 15 : Métabolisme hépatique du paracétamol (Louvet, et al., 2010).

La présence de NAPQI en quantités excessives avec son capacité à se lier de manière covalente aux groupes sulfhydrile sur la cystéine et les résidus de lysine des protéines mitochondriales des hépatocytes entraînent également une diminution de la respiration mitochondriale, et une augmentation de stress oxydatif, et une surproduction des ROS (McGill & Jaeschke, 2013 ; TITTARELLI et al., 2017).

CHAPITRE 2 :

Le stress oxydatif

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

1- Définition du stress oxydatif :

Le stress oxydatif se définit par un déséquilibre entre les niveaux d'antioxydants et de pro-oxydants cellulaires (Luczaj et al., 2017). Les pro-oxydants incluent les ROS ou ERO (espèces réactives de l'oxygène) et RNS ou ERA (espèces réactives d'azote), qui sont des composés hautement réactifs dérivés de l'oxygène et de l'azote (Turrens, 2003).

Des molécules prooxydantes appelées radicaux libres (RL) ou ROS sont produites quotidiennement dans l'organisme. Ces dernières sont cependant contrôlées par les antioxydants (Okuno et al., 2018), et sont essentielles à plusieurs processus comme la transduction de signaux, la mort cellulaire et la régulation du cycle cellulaire (Wojtala et al., 2014). Dans cellule saine, les défenses antioxydantes permettent de contrôler les niveaux de ROS intracellulaires. Un stress oxydatif peut donc provenir d'un excès de ROS et/ou d'une diminution des défenses antioxydantes (Pisoschi & Pop, 2015; Poprac et al., 2017). Ce déséquilibre peut être dû à un déficit nutritionnel en antioxydants, à une surproduction endogènes ou à une exposition environnementale à des facteurs pro-oxydants (Collard, 2014). Ce déséquilibre endommage des macromolécules, des cellules, des tissus, des organes et l'organisme dans l'ensemble. Une fois qu'il y a des dégâts à ces macromolécules, leurs fonctions essentielles dans le métabolisme cellulaire sont changées aboutissant à la manifestation de beaucoup de maladies (Kumar et al., 2017).

2- Les radicaux libres :

Les radicaux libres (RL) sont des molécules avec un ou plusieurs électrons non appariés dans leurs dernières orbitales qui en font des molécules instables à la recherche d'électrons des molécules voisines (Picón-Pagès et al., 2018). Ils peuvent être dérivés de l'oxygène (ROS) ou d'autres atomes comme l'azote (RNS). La présence d'un électron célibataire confère aux RL une grande réactivité (demi-vie courte) et ils peuvent être aussi bien des espèces oxydantes que réductrices.

De part sa structure particulière, il a tendance à attirer les électrons et d'autres atomes et molécules pour gagner la stabilité (DELATTRE et al., 2005). Les ROS et les RNS sont considérés comme des produits réactifs, qui ont la capacité pour faire le don d'électrons aux macromolécules (Kang et al., 2017), tels que l'ADN, les protéines et les lipides, entraînant une réduction de molécules et des enzymes protectrices, la mort cellulaire (Tanguy et al., 2009 ; Gonzalez-Vicente et al., 2017).

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

2.1. Les différents radicaux libres :

Les ROS et les RNS peuvent être classés en deux groupes : espèces radicalaires et espèces non radicalaires. Ces derniers ne sont pas des RL, mais peuvent facilement conduire à des réactions de RL chez les organismes vivants (Phaniendra et al., 2015).

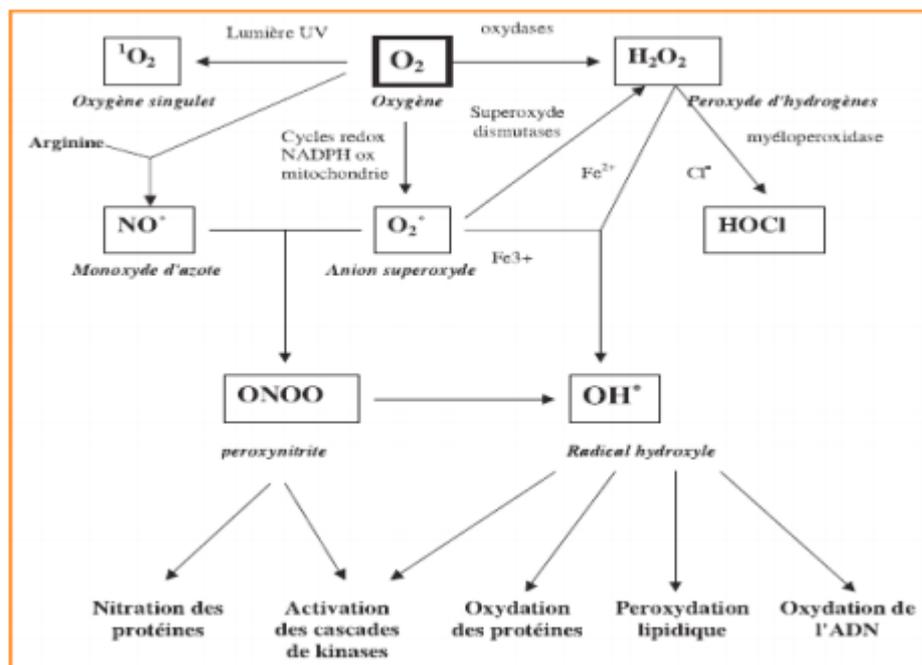


Figure 16 : Origine des différents radicaux libres oxygénés et azotés (Favier , 2003).

2.2. Les formes réactives de l'oxygène :

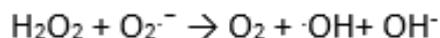
2.2.1 Les ROS radicalaires :

2.2.1.1 L'anion superoxyde (O₂⁻) :

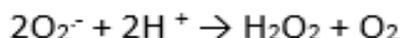
L'anion superoxyde est considéré comme le type le moins réactif des ROS et le radical le plus fréquemment produit dans l'organisme (Scheibmeir et al., 2005). Sa principale source dans une cellule est le complexe I et le complexe III de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale (Piechota-Polanczyk et al., 2014), il possède la plus faible réactivité vis-à-vis des substrats bio-organiques en raison, d'une vitesse faible constante (Migdal et al., 2011). Ainsi la réactivité de l'O₂⁻ est quasiment inexistante avec les acides nucléiques de l'ADN, les lipides et les acides aminés in vivo (Halliwell & Gutteridge, 2008).

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

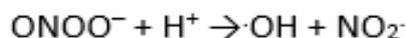
L' $O_2^{\cdot-}$ génère d'autres espèces radicales secondaires, en participant à la réaction d'Haber Weiss, pour former un radical hydroxyle (HO^{\cdot}) et un anion hydroxylé (OH^-) (Santo et al., 2016) selon la réaction suivante :



L' $O_2^{\cdot-}$ peut se transformer spontanément au peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (Santo et al., 2016) :



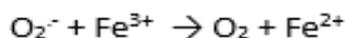
Il peut aussi réagir avec le monoxyde d'azote (NO^{\cdot}) et former le peroxydinitrite ($ONOO^-$), pour former le $\cdot OH$ et le dioxyde nitrique (NO_2^{\cdot}) (Lee et al., 2004) :



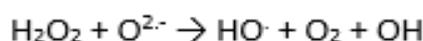
Les $O_2^{\cdot-}$ sont impliqués dans les phénomènes d'apoptose, dans la prolifération des cellules musculaires lisses, dans l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales, ou bien encore dans l'agrégation plaquettaire (Gardés-Albert et al., 2003).

2.2.1.2 Le radical hydroxyle (HO^{\cdot}) :

Le radical hydroxyle est l'oxydant le plus puissant des ROS avec une vitesse de réactivité élevée, ne possède pas de cibles privilégiées et a une très faible durée de vie. Ce radical peut oxyder un substrat selon trois modes d'action : l'arrachement d'un électron, l'arrachement d'un atome d'hydrogène sur un substrat organique ou l'addition sur une double liaison (Migdal et al., 2011). Les HO^{\cdot} sont considérés comme l'un des ROS les plus réactifs, responsables de la plupart des dommages oxydatifs (Reichmann et al., 2018), est formé par la réaction de l' $O_2^{\cdot-}$ avec le H_2O_2 en présence de Fe^{2+} ou Cu^{2+} (catalyseur) (Pham-Huy et al., 2008) par une réaction appelée réaction de fenton (Favier, 2003) :



Il peut être induit par la réduction de l' H_2O_2 selon la réaction d'Haber-Weiss engendrant alors un HO^- inoffensif et un HO^{\cdot} (Comhair & Erzurum, 2002) :



Le peroxydosome grâce à des oxydases spécifique représente l'une des sources les plus importantes productrices de ce radical (Poortmans & Boisseau, 2009).

2.2.1.3 Monoxyde d'azote (NO·) :

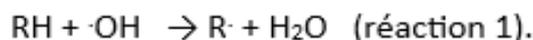
Le monoxyde d'azote est le principal dérivé réactif d'azote, il constitue la source principale pour générer d'autres RNS (Ali et al., 2015). Il possède un seul électron célibataire. Il est généré au niveau des tissus biologiques par une flavoenzyme calcium dépendante : l'oxyde nitrique synthase (NOS) (Valko et al., 2007). Trois isoformes distinctes de cette enzyme ont été identifiées : l'oxyde nitrique synthase neuronale (NOSn), endothéliale (NOSe) et celle inducible (NOSi) (Parihar A et al., 2008).

Le NO· est soluble en phase aqueuse et lipidique, ce qui lui permet de diffuser facilement à travers les membranes cellulaires, et jouer le rôle d'un médiateur paracrine avec un large spectre d'actions physiologiques : le contrôle du tonus vasculaire, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, et la régulation des voies de transduction du signal (Valko et al., 2007 ; Parihar et al., 2008).

Le NO· est doué des propriétés pro apoptiques et anti apoptiques à la fois. L'action pro apoptique fait intervenir l'O₂⁻, en activant indirectement les caspases et en conduisant à la fragmentation de l'ADN. L'action anti apoptotique de NOS est liée à l'inhibition de l'activité catalytique des caspases (Kolb, 2001).

2.2.1.4 Les radicaux peroxydes (ROO·) :

Sont des radicaux secondaires issus de l'addition de l'O₂ sur les radicaux centrés sur le carbone (R·). Les radicaux R· sont issus de l'action des HO· sur les substrats biologiques (par arrachement d'atome d'hydrogène ou addition sur les doubles liaisons (Gardès-Albert & Jore, 2005). Formé suite à l'oxydation d'acides gras polyinsaturés par l'oxygène singulet (¹O₂) ou le HO· (Niki, 2014), cette réaction se déroule en deux étapes :



2.2.2 Les ROS non radicalaires :

2.2.2.1 L'oxygène singulet (¹O₂) :

L'oxygène singulet correspond à une forme excitée de l'O₂, il possède la même structure électronique que l'O₂ mais « agencée » différemment, à savoir que les électrons de la couche externe initialement non appariés se sont appariés. Il n'est

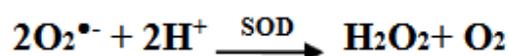
Chapitre 2 : Le stress oxydatif

donc pas radicalaire. Son état « excité » lui confère un potentiel oxydant supérieur à celui de l'O₂ (Bonfont-Rousselot et al., 2003 ; Bouhadjrak 2011).

L' ¹O₂ est un agent oxydant très puissant qui peut directement oxyder des protéines, l'ADN et des lipides et causer des dommages tissulaires (Halliwell, 2006). Il est également formé in vivo par l'activation des neutrophiles, des éosinophiles (Phaniendra et al., 2015). L' ¹O₂ provient de l'activation de la molécule de dioxygène triplet (³O₂) (Halliwell & Gutteridge, 2008).

2.2.2.2 Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) :

Le peroxyde d'hydrogène est un radical libre modérément réactif. Il est formé lorsque l'O₂^{•-} subit à la fois la réduction univalente (Das et al., 2014) comme la montre la réaction suivante :



Il peut causer des dommages à la cellule à une concentration relativement faible (10 μM), car il peut facilement pénétrer dans les membranes biologiques (Phaniendra et al., 2015).

En présence de métaux de transition (Fe et Cu), l'H₂O₂ donne naissance via la réaction de Fenton à un HO[•] hautement réactif (Wardman & Candeias, 1996). Les principales sources de cette molécule : - les peroxysomes et les microsomes.

- la désamination oxydative des amines par les monoamine oxydases (MAO) existantes dans la membrane mitochondriale externe (Halliwell et al., 2000).

2.2.2.3 Le peroxyde nitrite (ONOO[•]) :

Le peroxyde nitrite est un agent oxydant et nitrosant à la fois, liposoluble et provient de l'interaction entre l'O₂^{•-} et l'NO[•] générés lors d'un processus inflammatoire (Genestra, 2007 ; Valko et al., 2007) :



Le ONOO[•] est produit dans des cellules contenant des enzymes NOS, tels que le muscle lisse ou les cellules endothéliales, et en particulier lors de la réponse inflammatoire (Piechota-Polanczyk & Fichna, 2014).

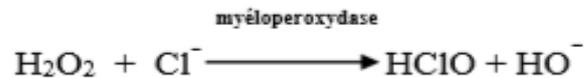
2.2.2.4 L'acide hypochloreux (HOCl) :

L'acide hypochloreux ou hypochlorite sous forme ionique (ClO⁻) est bien connu du grand public par son utilisation comme désinfectant en forte concentration sous le nom « d'eau de Javel ». Dans les organismes vivants, l'HOCl est produit par une

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

enzyme contenue dans les cellules phagocytaires, la myéloperoxydase (MPO) (Halliwell and Gutteridge, 2008).

Cette dernière a la faculté de catalyser la réaction suivante :



2.3 Les sources des radicaux libres :

Les ROS et les RNS sont générés à partir de sources endogènes ou exogènes. Les RL endogènes sont produits de la chaîne respiratoire mitochondriale, l'inflammation, l'exercice excessif, l'ischémie, l'infection, le cancer et le vieillissement.

Les ROS sont le résultat de la pollution de l'air et de l'eau, la fumée de cigarette, l'alcool, des métaux de transition, de certains médicaments, des solvants industriels, et les radiations (Hrycay et al., 2015).

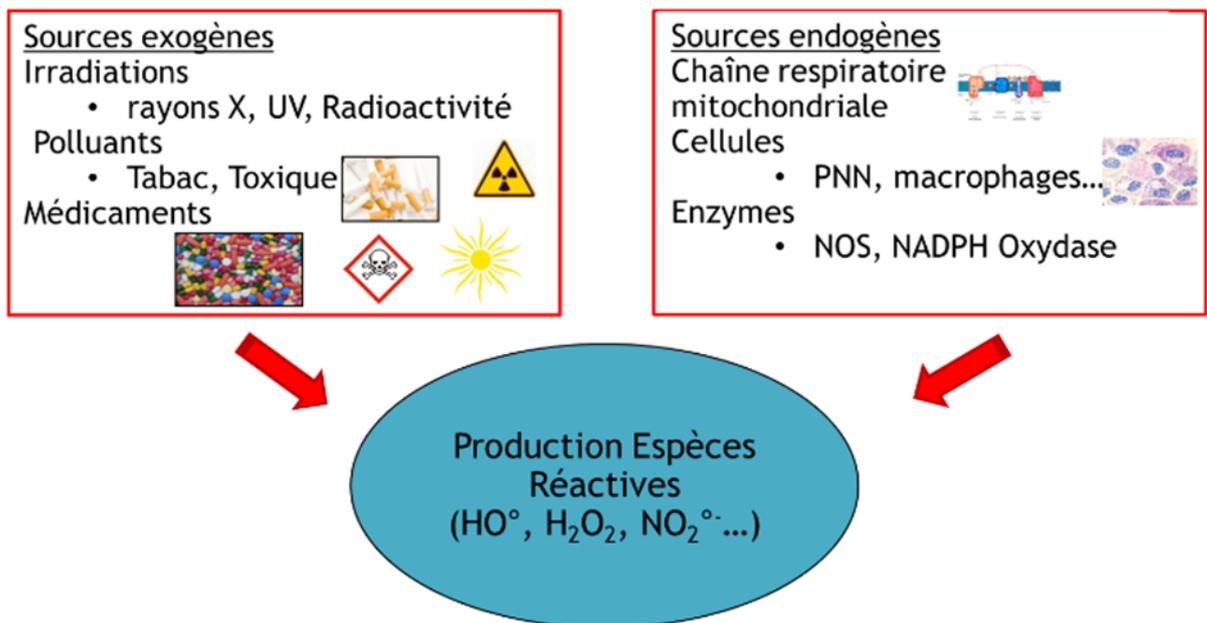


Figure 17 : Les origines des espèces réactives (Migdal & Serres, 2011).

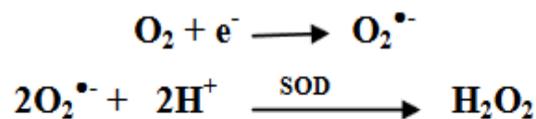
2.3.1 Les sources endogènes :

les sources internes de ROS et RNS sont principalement produites par les NADPH oxydases (Nox), la xanthine oxydoréductase (XOR), les enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale et les NOS (Liguori et al., 2018).

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

2.3.1.1 La mitochondrie et la chaîne respiratoire :

Les mitochondries, siège majoritaire de la synthèse des $O_2^{\cdot-}$, sont des organites présents dans le cytoplasme de toutes les cellules eucaryotes. Elles constituent un système de transport énergétique au cours duquel l'énergie chimique contenue dans les aliments est transformée, par phosphorylation oxydative, en liaisons phosphate à haute énergie (ATP) (Maity et al., 2018), dans lequel l' O_2 est réduit en H_2O dans la chaîne de transport d'électrons. L' $O_2^{\cdot-}$ est produit à un certain nombre de sites dans les mitochondries, y compris le complexe I (sites IQ et IF), le complexe III (site IIIQo), la glycérol 3-phosphate déshydrogénase, la Q oxydoréductase, la pyruvate déshydrogénase et 2-oxoglutarate déshydrogénase (Brand, 2010). Tous les sites libèrent d' $O_2^{\cdot-}$ dans la matrice mitochondriale (MM), et deux d'entre eux, le complexe III (site IIIQo) et le glycérol 3-phosphate déshydrogénase, génèrent également des ROS dans l'espace mitochondrial intermembranaire. La superoxyde dismutase de manganèse (Mn-SOD) convertit le radical $O_2^{\cdot-}$ en H_2O_2 dans le MM, tandis que Cu- et Zn-SOD convertissent le radical $O_2^{\cdot-}$ dans l'IMS ou le cytosol (Okado & Fridovich, 2001). Le H_2O_2 est transformé dans le HO^{\cdot} via la réaction de Fenton (Mohamed et al., 2015; Di Meo et al., 2016).



Un autre site de production de ROS dans les mitochondries est le cycle catalytique du CYP450. Les enzymes CYP450 métabolisent une large gamme de substrats organiques (lipides, hormones stéroïdes, xénobiotiques et autres) pour donner naissance au $O_2^{\cdot-}$ et H_2O_2 comme sous-produits (Yasui et al., 2005).

Il a été démontré que plusieurs membres de la famille CYP450 étaient présents dans la membrane mitochondriale des organes stéroïdogènes, ainsi que dans le foie et les reins (Omura, 2006).

En outre, plusieurs autres protéines de mammifères, telles que la NADH-cytochrome b5 réductase (Whatley et al., 1998), la dihydroorotate déshydrogénase (Hey-Mogensen et al., 2014), le complexe II (succinate déshydrogénase) (Zhang et al., 1998) et les MAO (Kaludercic et al., 2014), se sont révélées générer des ROS dans les mitochondries.

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

Les mitochondries sont protégées des ROS par de multiples systèmes de défense et antioxydants : glutathion peroxydases (GPX), thiorédoxine peroxydases (TRXP), superoxyde dismutases (SOD), peroxyrédoxines (PRDX), glutathion (GSH), thiorédoxine 2 (TRX2), la cyt c oxydase (complexe IV), la coenzyme Q, l'acide ascorbique, le tocophérol, la vitamine E et le carotène (Ham & Liebler, 1995 ; Rabilloud et al., 2001). De plus, la catalase (CAT), qui détoxifie couramment H_2O_2 dans le peroxysome, a été trouvée dans les mitochondries du cœur de rat (mais pas dans d'autres tissus) (Radi et al., 1991 ; Phung et al., 1994).

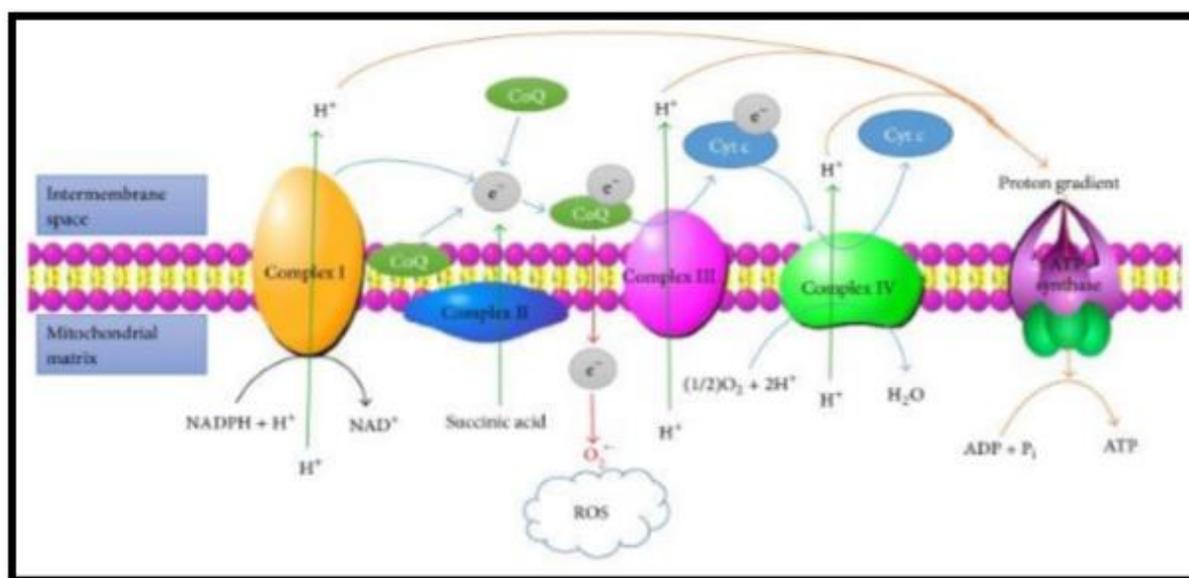


Figure 18 : Le transport électronique à travers la chaîne respiratoire mitochondriale et la production des ROS. Complexe I : NADH déshydrogénase, Complexe II : succinate déshydrogénase, Complexe III : Coenzyme Q-cytochrome c réductase, Complexe IV : Cytochrome c oxydase, CoQ10 : Coenzyme Q10 (Li et al., 2017).

2.3.1.2 La NADPH oxydase (Nox) :

La NADPH oxydase joue un rôle pivot dans la production de ROS, elle catalyse la conversion de O_2 en O_2^- (Muzza & Fugazzola, 2017).



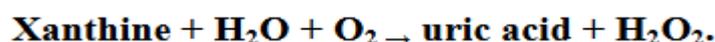
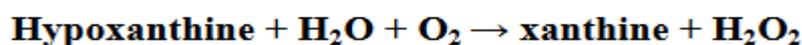
La NOX est une enzyme transmembranaire et il existe un certain nombre d'isoformes: les fibroblastes, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses vasculaires, les monocytes cardiaques et le tissu thyroïdien non phagocytaire (NOX1-5 et Duox1-2). Les cellules musculaires et les fibroblastes représentent la majorité

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

d'O₂⁻ produite dans la paroi normale du vaisseau. Les différentes isoformes NOX chez l'homme sont impliquées dans un large éventail de processus cellulaires, y compris l'apoptose, la défense de l'hôte, la transduction du signal cellulaire, la détection de l'O₂ et l'angiogenèse. Bien que les NOX soient exprimés de manière omniprésente, la distribution des différentes isoformes est spécifique aux cellules ou aux tissus, permettant à chaque NOX une fonction physiologique et pathologique distincte (Giardino et al., 2017).

2.3.1.3 La xanthine oxydoréductase (XOR) :

La xanthine oxydoréductase est une flavoprotéine qui contient du molybdène, du fer non hémique et du soufre labile. L'enzyme est présente sous deux formes, l'une avec une activité déshydrogénase (xanthine déshydrogénase XDH) et l'autre avec une activité oxydase (Xanthine oxydase XO). La XDH peut être converti en XO soit par oxydation thiol (SH) réversible, soit par clivage protéolytique irréversible (Hare et al., 2008). Lors des réactions d'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine et d'oxydation de la xanthine en acide urique, XOR produit normalement deux molécules de H₂O₂ et deux molécules d'O₂⁻. Cette enzyme joue un rôle important dans le catabolisme des purines chez certaines espèces, dont l'homme (Laurindo, 2018).



2.3.1.4 L'enzyme eNOS Synthase :

Les oxydes nitriques synthases constituent une famille d'enzymes impliquées dans la neurotransmission, la vasodilatation et dans les processus immunitaires (Joubert et al., 2008).

Le NO⁻ et la L-citrulline sont produits à partir d'un azote guanidine de L-arginine par transfert d'électrons à partir du NADPH en deux étapes successives. L'enzyme responsable de cette réaction existe sous trois isoformes : neuronale (nNOS, type I, NOS - I ou NOS - 1), endothéliale (eNOS, type III, NOS - III ou NOS - 3) et inductible (iNOS, type II, NOS - II ou NOS - 2). Bien que les trois isoformes NOS (deux isoformes exprimées de façon constitutive ; nNOS et eNOS et une isoforme iNOS produisent des produits identiques, la fonction du NO varie considérablement en termes de fonctions physiologiques en raison de la localisation variée des isoformes au sein de différentes populations de cellules du corps (Miller, 2004). Le nNOS et eNOS sont exprimés de manière constitutive, mais leur activité est régulée par la concentration intracellulaire de Ca²⁺.

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

Le nNOS présente une activité NADPH-diaphorase (NADPH-d) (Mohammed et al., 2015).

2.3.1.5 Le Peroxysome :

Un peroxysome est un organite cellulaire entouré par une membrane simple et ne contenant pas de matériel génétique (Hwang I et al., 2012), est une source importante dans la production cellulaire de H_2O_2 car cet organite contient de nombreuses enzymes générant du H_2O_2 (Droge, 2002). Toutefois, l' H_2O_2 généré est rapidement détoxifié par la CAT peroxysomale. Cette utilisation par la CAT joue un rôle particulier dans l'homéostasie. Cette réaction est particulièrement rénale et hépatique puisqu'un dysfonctionnement de la CAT peroxysomale accélère l'atteinte rénale chez les patients diabétiques (Hwang I et al., 2012).

2.3.1.6 Les cytochromes P450 (CYP) :

Les mitochondries étaient considérées comme le principal producteur de ROS dans la cellule ; cependant, un nombre croissant d'études au cours de la dernière décennie ont indiqué que le réticulum endoplasmique, ainsi que les peroxysomes produisent autant ou même plus de ROS que les mitochondries (Fransen et al., 2012; Rinnerthaler et al., 2015). Dans le réticulum endoplasmique, les ROS sont principalement produites par les mono-oxygénases du CYP450, une superfamille de protéines de l'hème SH qui sont également distribuées dans la membrane interne mitochondriale. La CYP450 est responsable de la synthèse et de la dégradation des substances endogènes (c'est-à-dire des acides gras et des hormones) et de la détoxification des xénobiotiques et des composés lipophiles. Dans ce processus, les électrons sont transférés du NADPH au CYP450 via la CYP450 réductase, conduisant à l'hydroxylation des xénobiotiques. La fuite d'électrons de ce système peut entraîner la formation de radicaux oxygène, en particulier $O_2^{\cdot-}$ (Gorsky et al., 1984 ; Bae et al., 2011).

2.3.2 Les sources exogènes :

Sources externes des ROS peuvent être produites par des processus exogènes. Les sources environnementales comprennent les rayonnements ionisants et les polluants tels que les produits chimiques qui favorisent la formation d' $O_2^{\cdot-}$ tels que les quinones, les nitroaromatiques et les herbicides (Elkhateeb & Alshammary, 2018).

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

2.3.2.1 La fumée de cigarette :

La fumée de cigarette contenait 4800 composés. Sa composition est complexe, il contient du monoxyde de carbone, de l'oxyde d'azote, du cyanure d'hydrogène ainsi que de nombreux composés organiques volatils et des particules (Baker, 2006).

La phase vapeur et la matière particulaire de la fumée de cigarette contiennent des RL, notamment des ROS, des RNS, d' $O_2^{\cdot-}$, des $\cdot OH$, de NO_2 et du H_2O_2 . Ces composés peuvent pénétrer dans la circulation sanguine et générer des ROS, notamment en interagissant avec des enzymes telles que la NOX, ce qui augmente le stress oxydatif (Tostes et al., 2008). Il endommage le foie, provoque une cirrhose, endommage le cœur, provoque une cardiopathie et endommage le cerveau. Tous ces RL qui endommagent les poumons, de sorte que presque tous les fumeurs contractent une bronchite et un emphysème au fil du temps (Pham-Huy et al., 2008).

2.3.2.2 Les ions métalliques :

Les ions métalliques lourds, tels que le Fe, le Cu, le Cd et le Hg, peuvent induire la génération de radicaux réactifs et causer des dommages cellulaires par épuisement des activités enzymatiques par LPO et réaction avec les protéines nucléaires et l'ADN (Birben et al., 2012).

2.3.2.3 La pollution de l'air :

La pollution de l'air contient une phase gazeuse, des particules, de l'ozone, de l'oxyde d'azote, du CO et SO_2 . Les particules peuvent pénétrer profondément dans les voies respiratoires et peuvent provoquer une cytotoxicité en induisant un stress oxydatif, ce qui peut entraîner des dommages oxydatifs de l'ADN, une mutagenèse et une stimulation des facteurs pro-inflammatoires. En plus du stress oxydatif (dû aux RL d'oxygène) (Oh et al., 2011).

2.3.2.4 Le rayonnement :

Le rayonnement ionisant tel que l'UV, X ou les rayons gamma ont produit un HO^{\cdot} , un $O_2^{\cdot-}$ et des radicaux organiques (Gaston, 2016). Les RL, en particulier les ROS, peuvent être générés par les rayons UV qui peuvent endommager l'ADN. Par conséquent, la pollution de l'air peut agir en synergie avec le rayonnement UV du soleil en causant des dommages cutanés par la production de stress oxydatif (Burke & Wei, 2009; Pfeifer & Besarantinia, 2012), cet effet dit indirect est par exemple consécutif à la radiolyse de l'eau (Basdevant et al., 2006).

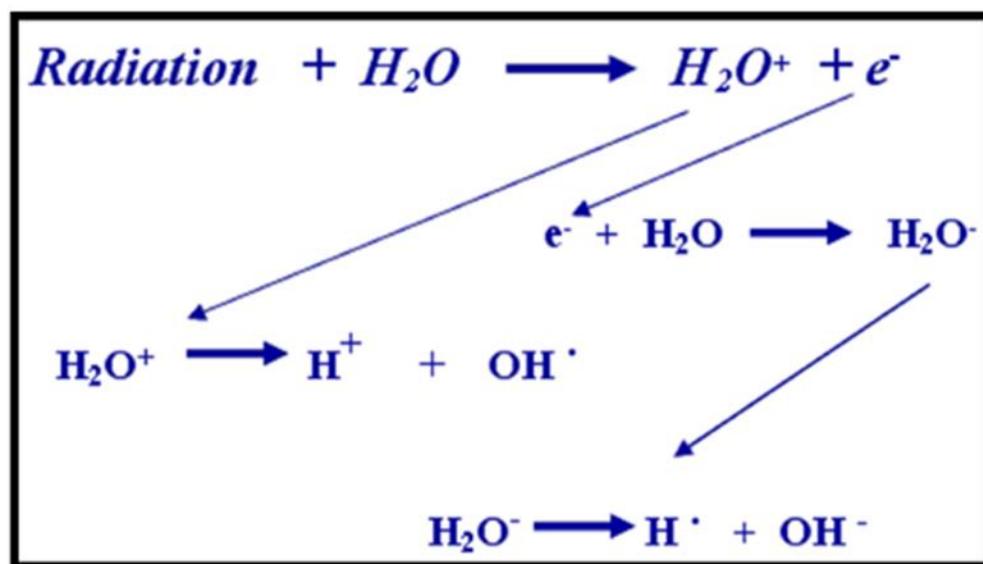


Figure 19 : La radiolyse de l'eau (Nicholas, 2006).

2.3.2.5 Les facteurs alimentaires :

Les additifs, l'alcool, les aliments grillés, frits, grillés, les aliments brunis ou brûlés, les huiles végétales hydrogénées, les aliments transformés contenant des niveaux élevés de peroxydes lipidiques peuvent également produire des RL (Birben et al., 2012).

L'alcool induit une augmentation de l'activité de l'enzyme CYP2E1, qui métabolise l'alcool et d'autres molécules et génère des ROS dans le processus. Augmentation induite par l'alcool des niveaux de Fe libre dans la cellule (fer qui n'est pas lié à diverses protéines), ce qui peut favoriser la génération de ROS (Elkhateeb & Alshammary, 2018). Il a également été observé que l'alcool épuise les niveaux de GSH, en particulier dans les mitochondries, qui sont normalement caractérisés par des niveaux élevés de GSH nécessaires pour éliminer l'O₂ réactif. Les espèces générées au cours des diverses activités de la chaîne respiratoire (Mukherjee, 2014).

2.4 Les conséquences du Stress Oxydatif :

La surproduction des ROS peut induire un stress oxydatif, résultant dans les cellules qui n'arrivent pas à maintenir la fonction physiologique redox, et les défenses antioxydants du corps devient débordés et ne peuvent plus désintoxiquer les ROS.

Les ROS sont capables de causer des dommages oxydatifs aux lipides cellulaires, aux protéines et aux acides nucléiques (Fu P et al., 2014 ; Stepien et al., 2017).

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

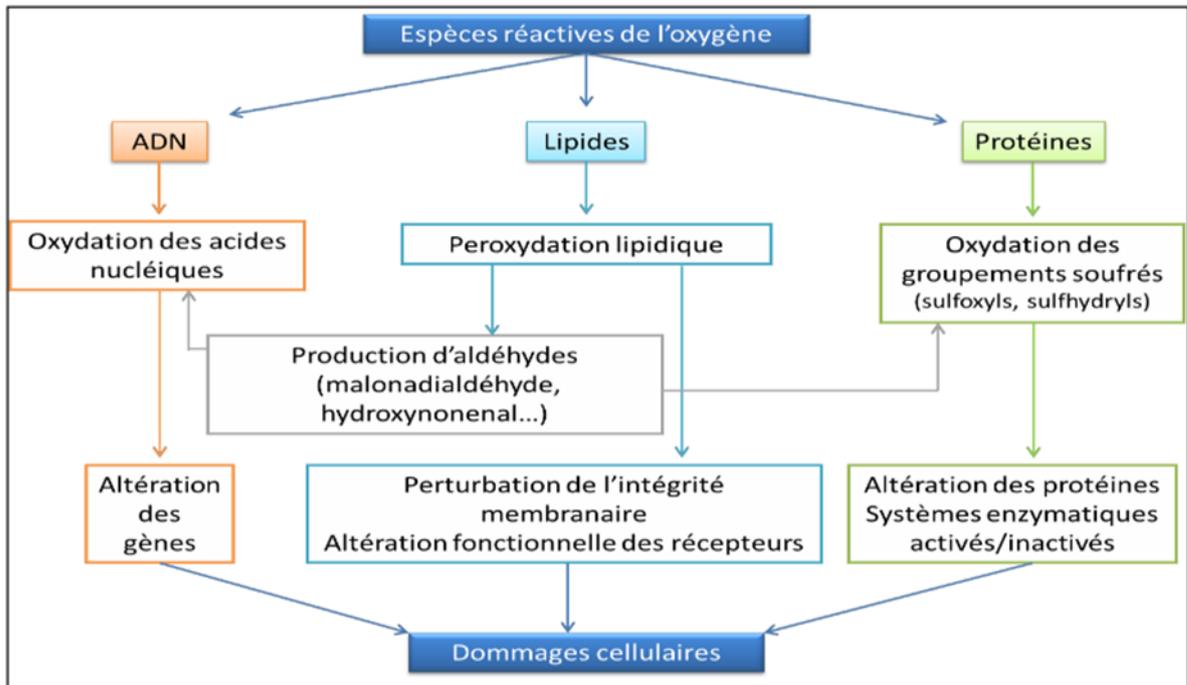


Figure 20 : Les différentes cibles des Espèces Réactives de l'Oxygène (Monteil et al., 2004).

2.4.1 Les dommages oxydatifs à l'ADN :

L'ADN est une cible privilégiée pour les ROS, ces espèces peuvent donc provoquer des dysfonctions cellulaires et des effets mutagènes, voir létaux, en cas de mauvaise ou non réparation qui conduisent à des altérations du message génétique impliquées dans le déclenchement du cancer (Alexis et al., 2017).

Le HO[•] Et le ¹O₂ sont les principaux ROS affectant directement l'ADN (Avery, 2011), cinq classes principales de dommages oxydatifs médiées par OH peuvent être générées : les bases oxydées, les sites abasiques, des adduits intra-caténaux, des cassures des brins et des pontages ADN-protéines. L'attaque radicalaire peut être directe et entraîne l'oxydation des bases, engendrant un grand nombre de bases modifiées : 8 oxo guanine, 8 nitro guanine, formamidopyrimidine, 8 oxo adénine, formimidouracile, 5 hydroxy cytosine, 5 hydroxy méthyl uracile, thymine diol, oxazolone. Mais le stress oxydant peut aussi attaquer la liaison entre la base et le désoxyribose, créant un site abasique, ou attaquer le sucre lui-même, créant une coupure de chaîne simple brin (Favier, 2003).

Des dommages indirects peuvent résulter de l'attaque des lipides dans la peroxydation génère des aldéhydes mutagènes, formant des adduits sur les bases de l'ADN de type MDA-guanine ou éthéno-dérivés. L'attaque radicalaire des protéines qui sont très nombreuses à entrer en contact avec l'ADN pour le protéger (histones) ou pour le lire (enzymes et facteurs de la réplication ou de la transcription), entraîne

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

des pontages des protéines ou des adduits sur des bases de type lysino-guanine (Pincemail et al., 2007).

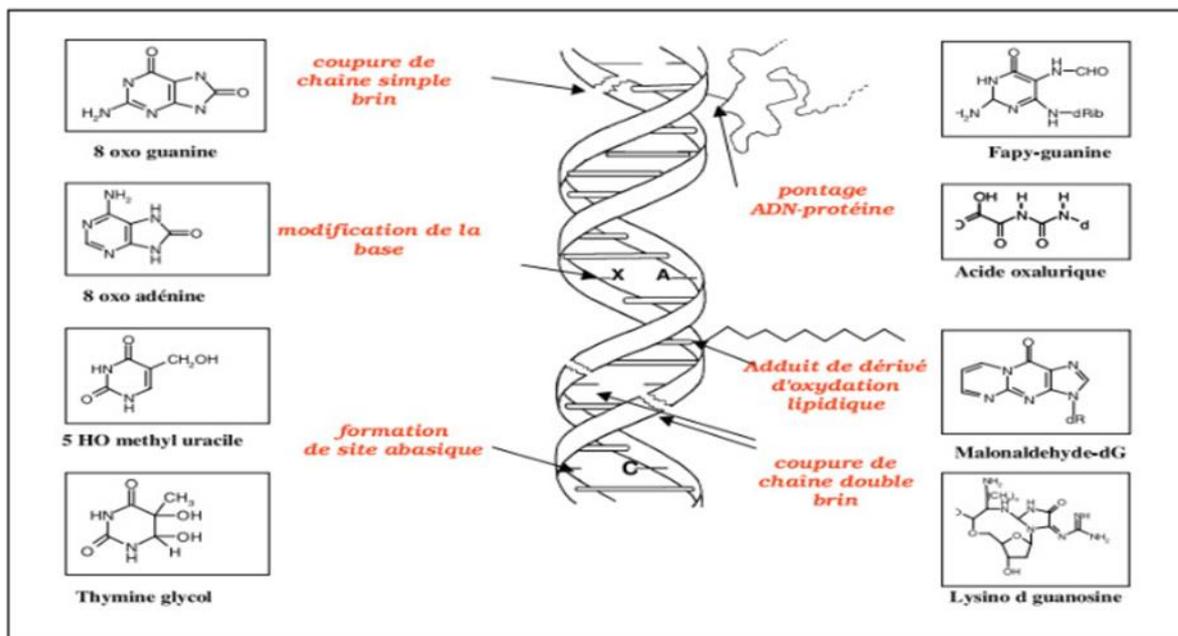


Figure 21 : Les principaux dommages oxydatifs médiés à l'ADN par les ROS (Favier, 2003).

L'ADN mitochondrial est particulièrement vulnérable à une attaque par les ROS, en raison de sa proximité aux complexes. Les dommages de l'ADN mitochondrial sont vastes, même dans les conditions normales, et les mutations se produisent cinq à dix fois plus que le taux observé dans l'ADN nucléaire (Burton & Jauniaux, 2011).

2.4.2 Les dommages oxydatifs à l'ARN :

L'ARN est plus exposé aux dommages oxydatifs que l'ADN, en raison de sa nature simple brin, l'absence d'un mécanisme de réparation active pour l'ARN oxydé, et moins de protection par les protéines que l'ADN (Phaniendra et al., 2015).

Il est prouvé que l'ARN oxydé cause des erreurs dans la traduction, menant finalement à la production de protéines anormales. Ces protéines peuvent être responsables de la présence de maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer (Nie et al., 2013).

2.4.3 La peroxydation lipidique :

Les lipides membranaires et principalement les acides gras polyinsaturés sont parmi les cibles majeures des RL (Biswas et al., 2016) qui arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons. Cette réaction est appelée peroxydation lipidique (LPO) (Favier, 2003).

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

La LPO entraîne la formation de dérivés aldéhydes, tel que le 4-hydroxynonanal, capables de s'attacher aux protéines et d'altérer leur fonction (Pisoschi & Pop , 2015).

L'attaque des lipides concerne à la fois les lipides circulants et les PL membranaires. Cette attaque aboutit à la formation de LDL oxydées qui participeront à la formation du dépôt lipidique de la plaque d'athérome impliquée dans les maladies cardiovasculaires. L'attaque des PL membranaires quant à elle perturbe la fluidité de la membrane, altérant le fonctionnement de multiples récepteurs et transporteurs, et donc la transduction de signaux cellulaires (Palipoch & Koomhin, 2015 ; Liguori et al., 2018.).

2.4.4 Les protéines :

Les protéines sont aussi sensibles aux attaques radicalaires, les plus sensibles à leur action sont les acides aminés aromatiques tels que le tryptophane, la tyrosine, l'histidine, sur lesquels le radical HO^\bullet s'additionne, modifiant la conformation de la protéine (Favie ; 2003).

Les protéines subissent différents types de modifications, qui peuvent être soit directs ou indirects. Lors des modifications directes, l'activité de la protéine est modifiée en raison de diverses modifications chimiques, telles que la nitrosation, la carboxylation, la formation de liaisons disulfures. La modification indirecte des protéines peut survenir à la suite d'une interaction avec les produits de la LPO (Das & Roychoudhury , 2014).

L'oxydation des protéines provoque la fragmentation au niveau des résidus d'acides aminés, la formation des réticulations protéine-protéine, et l'oxydation des structures protéiques qui conduit finalement à une perte de fonction (Zegarac & PhD ,2017). Les protéines qui sont sensibles à l'oxydation sont les phosphatases, les kinases, les facteurs de transcription et les enzymes métaboliques (Deavall et al., 2012).

2.4.5 L'oxydation des glucides :

Les sucres sont attaqués par les ROS (H_2O_2 , $\text{O}_2^{\bullet-}$, HO^\bullet) , avec abstraction d'hydrogène au niveau d'une des liaisons CH-OH. Le radical alkyle (C-HO^\bullet) ainsi formé se combine immédiatement avec de l'oxygène pour former un carbonyle (C=O) et expulser un radical hydroperoxyde (HOO^\bullet). L'opération se prolonge jusqu'à former un composé dicarbonylé (Spiteller et al., 2006). Par auto-oxydation (RL), des sucres comme le glucose forment des composés dicarbonylés (contenant deux C=O), dont les plus connus sont les glyoxal et les glycolaldéhydes, qui pourront se lier à des protéines par réaction de Maillard et altérer les propriétés chimiques de celles-ci. Ceci a été démontré chez des diabétiques et a été corrélé avec la sévérité de la maladie au travers des protéines glycosylées. La glyco-oxydation des sucres et la glycation des protéines a également été mise en évidence dans les agglomérats de

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

protéines caractéristiques de certaines maladies neurodégénératives (Sayre et al., 2005).

2.5 Le système de défense antioxydants :

Un antioxydant est une molécule capable de ralentir ou d'empêcher l'oxydation d'autres molécules. Les réactions d'oxydation peuvent produire des RL, qui déclenchent des réactions en chaîne qui endommagent les cellules. Les antioxydants terminent ces réactions en chaîne en éliminant les intermédiaires radicalaires et en inhibant d'autres réactions d'oxydation en s'oxydant eux-mêmes (Duarte & Lunec, 2005 ; Kabel, 2014). Il existe deux sortes d'antioxydants :

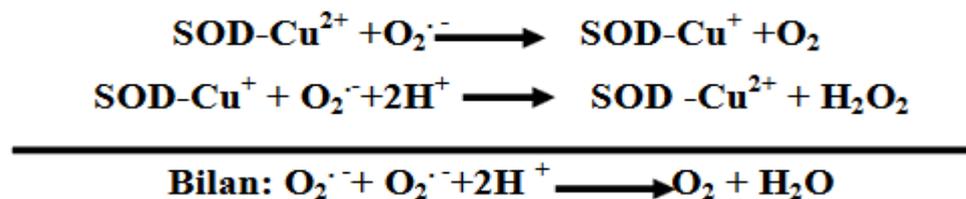
2.5. I. Les antioxydants enzymatiques :

2.5. I.1 Le superoxyde dismutase (SOD) :

Les SOD sont l'un des antioxydants les plus puissants (Belge, 2016). Ces métalloprotéines représentent l'une des premières lignes de défense contre le stress oxydant en assurant l'élimination d' $O_2^{\cdot-}$ (Haleng et al., 2007).

Le SOD existe sous trois isoformes qui se différencient par leur localisation cellulaire et par leur cofacteur métallique : une forme cytosolique et nucléaire associée aux ions cuivre et zinc (Cu/Zn-SOD), une forme mitochondriale associée au manganèse (Mn-SOD) et une forme extracellulaire (EC-SOD). Des études ont montré que la Cu/Zn-SOD était également présente dans l'espace inter membranaire (Okado et al., 2001), une quatrième forme est la Fe-SOD qui est une SOD uniquement procaryotique.

Les SOD sont en général les premières défenses enzymatiques contre les ROS (Gardes-Albert et al., 2017). Le SOD convertit le $O_2^{\cdot-}$ en H_2O_2 et O_2 (Matès et al., 1999 ; Scheibmeir et al., 2005), selon la réaction suivante :



2.5.I.2 La catalase (CAT) :

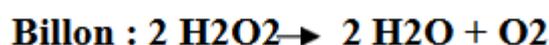
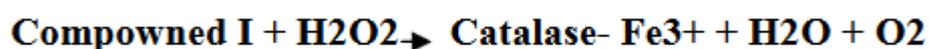
Les CAT sont principalement des enzymes cytoplasmiques, localisées dans les peroxysomes et au niveau mitochondrial (DEATON & MARLIN , 2003). Elles ont, pour cofacteur de fer et agissent au niveau intra-érythrocytaire et au sein des cellules hépatiques. Elles décomposent le H_2O_2 (CHANDAN & SEN , 1995). La CAT est composée de 4 sous-unités protéiques, chacune contenant un groupement

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

hémérique avec le Fe^{3+} lié au site actif. Chaque molécule a habituellement une molécule de NADPH, H^+ qui lui est liée, la protégeant ainsi d'une éventuelle inactivation par le H_2O_2 . La dissociation des sous-unités résulte en une perte de l'activité CAT (Bonfont-Rousselot et al., 2015).

Une molécule de CAT peut convertir 6 millions molécules de H_2O_2 en H_2O et O_2 chaque min (Alain massart , 2011).

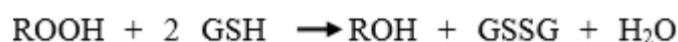
L'activité CAT est réduite par certaines conditions notamment lors de stress thermiques ou osmotiques (Scibior et al., 2006). De hauts niveaux de H_2O_2 intracellulaires entraînent une activation préférentielle de la CAT (Favier, 2003).



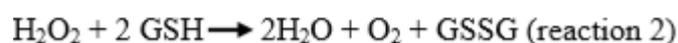
2.5.1.3 La Glutathion peroxydase (GPx) :

Le système glutathion inclut le glutathion, la glutathion réductase (GR), la glutathion peroxydase (GPx) (Mandal, 2012). La GR est une oxydoréductase NADPH-dépendant, coopérant avec la GPx. Il catalyse la conversion du glutathion oxydé (GSSG) à glutathion réduit (GSH) (Csiszár et al., 2016). La stabilité des membranes cellulaires et subcellulaires dépend principalement du GPx, et l'effet d'antioxydant protecteur de la GPx dépend de la présence du sélénium. Donc il appartient à un groupe d'antioxydants séléno enzymes qui protègent les cellules des dégâts oxydatifs (Shazia et al., 2012). La GPx désintoxique le H_2O_2 et le $\text{ROO}\cdot$ en utilisant le GSH comme un substrat (Omodanisi et al., 2017).

Il détoxifie le H_2O_2 et d'autres hydro peroxydes d'origine lipidique (Jacquot et al., 2013) selon les deux réactions suivantes :



reaction 1)



2.5.1.4 La glutathion réductase (GR) :

La glutathion réductase n'est pas une enzyme antioxydante à proprement parler dans le sens où elle n'a pas d'action directe sur les ROS (Gardès-Albert et al., 2017). est l'enzyme responsable de la génération du GSH à partir du GSSG par

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

l'intermédiaire du NADPH qui est utilisé en tant que donneur de protons. En effet, la concentration cellulaire en glutathion étant limitée, il est nécessaire de le réduire constamment pour que la GPx maintienne sa fonction. Cette enzyme est présente dans le cytosol et dans les mitochondries (Avissar et al., 1989).

2.5.I.5 La glutathion S-transférase (GST) :

La glutathion S-transférase a également une action indirecte sur la détoxification des ROS puisqu'elle permet le transport du GSH vers les compartiments cellulaires subissant des dommages oxydatifs (Halliwell, 2006). Elle permet la liaison du GSH à certains xénobiotiques ainsi qu'aux aldéhydes issus de la LPO. La GST a donc un rôle de transport intermembranaire, de liaison et de détoxification des cellules. Avec la GR et la GPx, elle joue un rôle central dans la détoxification des ROS par le GSH (Monteiro et al., 2012).

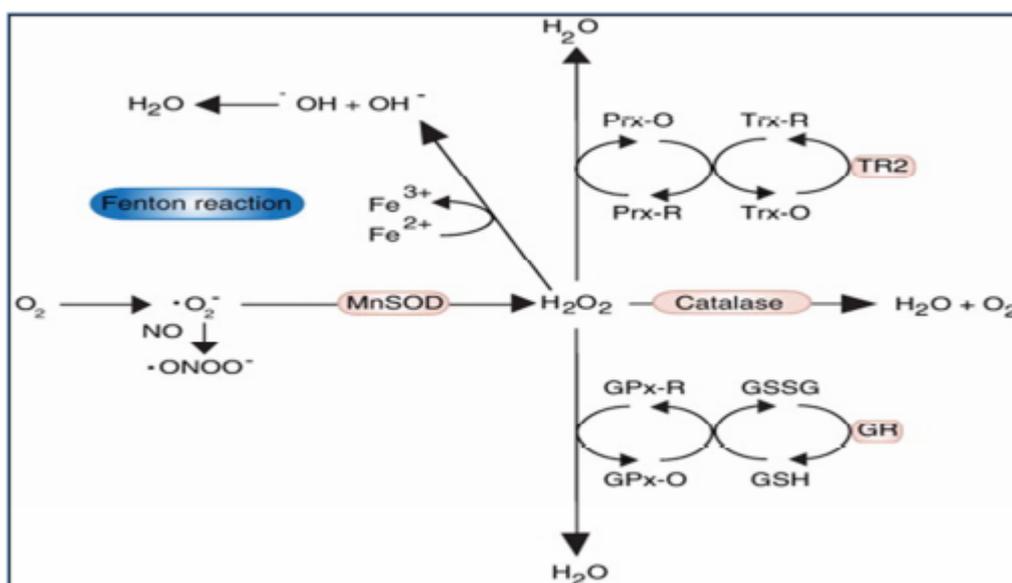


Figure 22 : Coordination entre les antioxydants enzymatiques (Gardes-Albert et al., 2017)

2.5. II. Les antioxydants non enzymatiques :

2.5.II.1 Le glutathion réduit (GSH) :

Le GSH est un tripeptide non enzymatique protégeant les tissus et les organes contre les effets indésirables des ROS. Il joue un rôle dans l'élimination des espèces de RL telles que H_2O_2 , les $O_2^{\cdot -}$ et les SH des protéines membranaires (Bursal et al., 2013 ; Fatih Mehmet et al., 2017). Il agit comme un donneur d'électrons pour la

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

séleño-enzyme GPx, qui détoxifie l' H_2O_2 (Kaneko et al., 2002). Lors de ce processus, le GSH passe de sa forme réduite à oxydée, en donnant son électron au peroxyde qui devient alors de l' H_2O (Kalyanaraman, 2013).

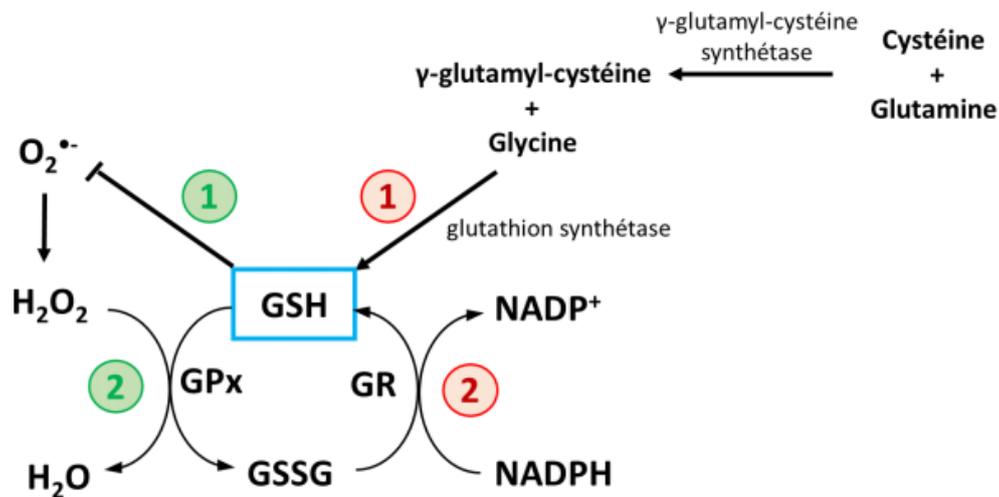


Figure 23 : Le système d'antioxydant du glutathion (Kalyanaraman, 2013).

2.5. II.2 L'acide urique :

L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines (Baillie et al., 2007), ou du catabolisme des nucléotides des purines (guanosine et adénosine) chez l'homme. Chez le rat et la souris, l'acide urique est converti par l'enzyme uricase pour produire de l'allantoïne. Il est 100 fois plus soluble dans l' H_2O que l'acide urique et a par conséquent une voie d'excrétion urinaire plus efficace que l'acide urique. Diverses études ont montré que l'acide urique est un puissant antioxydant contre le stress oxydatif. Il est notamment capable de neutraliser le $\text{O}_2^{\cdot-}$, le ROO^{\cdot} , les HO^{\cdot} , l' HOCl et protège l'endothélium vasculaire du stress oxydatif externe (Banihan, 2018).

Les uricases empêchent également la nitrasation des protéines induites par le peroxyde d'azote, la peroxydation des lipides et des protéines et ont utilisé un cofacteur pour l'eNOS (Ndrepepa, 2018) ; puis est régénéré par la vitamine C (Vasconcelos et al., 2007).

2.5.II.3 Acide α -lipoïque :

L'acide α -lipoïque est un cofacteur d'un complexe enzymatique qui participe au cycle de Krebs : le complexe α -cétoglutarate déshydrogénase. Il agit de différentes manières comme antioxydant : il piège certaines ROS telles que l' $^1\text{O}_2$, le $\cdot\text{OH}$, et HOCl ; il chélate certains métaux de transition ; et il participe au recyclage d'autres antioxydants- la vitamine C et/ou la vitamine E. Il pourrait également augmenter la

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

concentration en glutathion en favorisant la régénération du GSSG (Packer et al., 2014).

2.5.II.4 La bilirubine :

La bilirubine est le produit terminal de dégradation des hèmes et résulte du catabolisme de l'hémoglobine par les cellules réticuloendothéliales (Rev, 2007 ; Powers & Jackson, 2008).

Ses propriétés antioxydantes sont liées à sa capacité à lutter contre les ROO[•] et contre le H₂O₂ (Powers & Jackson, 2008). Elle est alors transformée en biliverdine oxydée, qui sera recyclée grâce à la biliverdine reductase aux dépens d'une molécule de NADPH (Liu et al., 2016). Elle protège l'albumine et les acides gras liés à l'albumine des attaques radicalaires. (Rev, 2007).

2.5.II.5 La mélatonine :

La mélatonine est une hormone produite par la glande pinéale, par méthylation de la sérotonine. Elle régule les rythmes circadiens. La concentration de mélatonine est basse le jour et s'accroît la nuit (Wakatsuki et al., 2000).

Hormone antioxydante protège nos cellules contre les substances agressives. Elle compte parmi les antioxydants les plus puissants grâce à sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique. Cette dernière protège le cerveau des agents pathogènes et des toxines. La nature anti-oxydante de la mélatonine prévient certaines maladies neuro-dégénératives telles qu'Alzheimer, Parkinson, la sclérose en plaque (Cascio, 2017).

2.5.II.6 La Coenzyme Q10 :

La CoQ10 (2,3 diméthoxy-5-méthyl-6-decaprényle benzoquinone) est une vitamine liposoluble et un cofacteur essentiel dans la phosphorylation oxydative mitochondriale. Elle agit comme un porteur d'électrons mobiles, en transférant les électrons du complexe I au complexe III ou du complexe II au complexe III (Belviranli et al., 2015). Elle est considérée comme un antioxydant intracellulaire qui protège les PL membranaires, les LDL contre les dommages oxydatifs induits par les RL (Mousavinejad et al., 2018). Elle neutralise les RL même après leur formation.

Un rôle important de ce coenzyme est la régénération de la vitamine E. Ce coenzyme est présent dans toutes les cellules et les membranes et joue un rôle important dans d'autres processus de métabolisme cellulaire (Mehta et al., 2015).

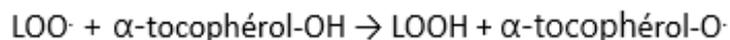
Chapitre 2 : Le stress oxydatif

2.5.II.7 La vitamine E :

La vitamine E est un groupe d'antioxydants, solubles dans les lipides, trouvés dans toutes les membranes cellulaires (Grimm et al., 2016). Elle est capable d'empêcher la LPO (Duncan et al., 2017) .

Elle existe sous huit formes différentes et possède des propriétés antioxydantes. L' α -tocophérol est le plus étudié et on dit qu'il a la biodisponibilité la plus élevée, le corps absorbant et métabolisant préférentiellement cette forme la plus active. On prétend que l' α -tocophérol est le principal antioxydant lié à la membrane utilisé par la cellule (Cejas et al., 2004 ; Obeagu et al., 2018).

L' α -tocophérol est la forme prédominante de la vitamine E dans les tissus et le plasma humain, elle est considérée comme l'antioxydant le plus effectif, elle piège les RL organiques provenant de l'oxydation des lipides et contribue à diminuer la LPO (Angelo, 2017). Pendant la LPO le peroxyde ($LOO\cdot$) est produit. La vitamine E piège ce radical avant qu'il attaque le lipide (LH) pour produire les hydroperoxydes ($LOOH$). Dans la partie non-hydrophobe d' α -tocophérol, il y a le groupement ($HO\cdot$), dont l'atome d'hydrogène est facilement amovible (Dhingra , 2014). Les tocophérols perdent cet atome, qui est donné au $LOO\cdot$, et le radical tocophéroxyl est formé. (Szarka et al., 2012), ce radical résultant est relativement stable et dans des circonstances normales, insuffisamment réactif pour initier la LPO elle-même, qui est un critère essentiel d'un bon antioxydant (Nimse & Pal , 2015).



2.5. II.8 La vitamine C :

La vitamine C est un antioxydant hydrosoluble majeur dans le corps. Il éteint l'activité de La vitamine C Appelé aussi l'acide L-ascorbique, c'est un antioxydant hydrosoluble (Evans, 2000). Il éteint l'activité de certains RL en donnant des e^- tels que l' $HO\cdot$ et le $O_2^{\cdot-}$, et récupère d'autres ROS tels que l' 1O_2 , le $O_2^{\cdot-}$, l' $HO\cdot$, le $ROO\cdot$ Soluble dans l' H_2O et $HOCl$. La vitamine C joue un rôle important dans la régénération de la vitamine E et protège les biomembranes des dommages causés par le peroxyde (Marin et al., 2018) .Dans les cellules, il est maintenu dans sa forme réduite par la réaction avec le glutathion (Kabel , 2014), Il augmente le niveau de GSH dans la cellule (Marin et al., 2018).

2.5. II.9 Les caroténoïdes :

Les caroténoïdes sont des groupes de pigments présents dans la plupart des fruits et légumes, plantes, algues et bactéries photosynthétiques et plus de 600 caroténoïdes différents ont été identifiés et caractérisés. Les caroténoïdes

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

comprennent le β -carotène, la lutéine, la zéaxanthine, le lycopène, l'astaxanthine et la canthaxanthine. Ils sont d'excellents piègeurs d'espèces radicalaires particulièrement vis-à-vis de la LPO des PL membranaires grâce à leurs structures (un système conjugué de doubles liaisons). Le lycopène a montré une activité antioxydante puissante in vitro et réduit le cholestérol sérique dans les études animales (Fiedor & Burda, 2014 ; Müller et al., 2016).

Les caroténoïdes ont la capacité de neutraliser l' 1O_2 et les ROS, de protéger contre la peroxydation induite par les UV et de réduire la formation de lipofuscine et les dommages associés induits par le stress oxydatif (Eggersdorfer & Wyss, 2018).

2.5. II.10 Les oligoéléments :

Le Cu, le Zn, le Mn, le Se et le 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 (Buldak et al., 2014).

- **Le sélénium (Se) :**

Un élément minéral essentiel contenu à l'état de traces dans l'organisme. Il se présente sous diverses formes chimiques dans l'alimentation. Il est activement métabolisé puis incorporé de manière originale (Roberfroid et al., 2008). C'est un oligo-élément qui soutient le corps de nombreuses façons. Le SE a une fonction multifonctionnelle unique : catalytique, structurelle et réglementaire. Il active l'action de nombreuses enzymes, vitamines, hormones et assure ainsi le fonctionnement normal de divers systèmes biologiques. Le SE est l'un des antioxydants les plus importants du corps humain. Les fonctions biochimiques du SE sont déterminées par les protéines de SE qui contiennent la sélénocystéine, qui ont des fonctions antioxydantes et comprennent des enzymes telles que la GPx, un puissant piègeur de RL. Le SE agit pour détruire les peroxydes et protège ainsi les membranes lipidiques comme la vitamine E (Sobolev et al., (2018) .

- **Le zinc (Zn) :**

Un minéral essentiel pour la santé humaine, il est considéré comme cofacteur pour plus de 300 enzymes et 2000 facteurs de transcription. Ce minéral est un médiateur de la signalisation cellulaire. De plus, le Zn a un rôle important dans le système de défense antioxydant. Il inhibe également l'enzyme NADPH-oxydase, la régulation de la peroxydase GSH et l'expression du métallothioneim. C'est un cofacteur pour les SOD, donc ce minéral protège les cellules contre des dégâts oxydatifs, et réduit l'inflammation chronique et l'hyperglycémie (Marreiro et al., 2017).

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

2.5. II.11 Les polyphénols :

2.5. II.11.1 Définition :

Les plantes sont connues pour produire un grand nombre de composés à faible poids moléculaire dont la structure ne fut que récemment déterminée ; et ceci malgré leur exploitation et leur utilisation ancestrale, comme médicaments ou aliments. (Garcia-Perez, 2008).

Parmi ces molécules, on a les polyphénols, qui sont un groupe de composés phytochimiques, présents en grande quantité dans les fruits, les légumes et les produits végétaux naturels (Vauzour, 2014). Ce sont des métabolites secondaires présents chez toutes les plantes vasculaires (Mahmoudi & Nosratpour, 2013), qui sont devenus un antioxydant naturel attractif dans les industries de la pharmacie et des cosmétiques (Zillich et al., 2015).

L'expression « composés phénoliques » est utilisée pour toute substance chimique possédant dans sa structure un noyau aromatique, portant un ou plusieurs groupements (-OH) (Bloor, 2001).

Ils sont synthétisés par deux voies, la première est la voie de l'acide shikimique et la seconde est la voie de l'acide acétique (Belščak-Cvitanović et al., 2018),

Ils sont des composés polaires et semi-polaires qui sont généralement extraits à l'aide de solvants tels que le méthanol ou l'éthanol (Ignat et al., 2011 ; Kin et al., 2020).

Les polyphénols sont caractérisés par une structure en polyphénols ce qui signifie qu'ils ont plusieurs groupes hydroxyles sur deux ou plus six atomes de carbone des cycles aromatiques (D'archivio et al., 2007 ; Zouaoui, 2012.)

2.5. II.11.2 Classification :

La classification des polyphénols est basée essentiellement sur la structure, le nombre de noyaux aromatiques et les éléments structuraux qui lient ces noyaux. On peut distinguer deux catégories : les composés phénoliques simples et les composés phénoliques complexes (Pascual-Reguera et al., 1997).

L'élément structural fondamental qui les caractérise est la présence d'au moins un noyau phénolique à 6 carbones, auquel est directement lié au moins un groupe (-OH) libre ou engagé dans une autre fonction : éther, ester ou hétéroside (MACHEIX et al., 2006).

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

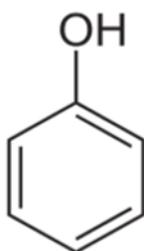


Figure 24 : Structure du noyau phénol (Sobiesiak , 2017).

A ce jour, environ 9000 structures connues se regroupent dans cette famille de molécules (Manallah, 2012). Sur la base de la structure chimique, les polyphénols sont divisés en cinq groupes en tant que flavonoïdes, acides phénoliques (PA), stilbènes, lignanes et tanins (Belščak-Cvitanović et al.,2018), allant de molécules phénoliques simples de bas poids moléculaire tels que, les PA à des composés hautement polymérisés comme les tannins (AKOWAUH et al.,2004 ;Rodríguez Vaquero et al., 2007).

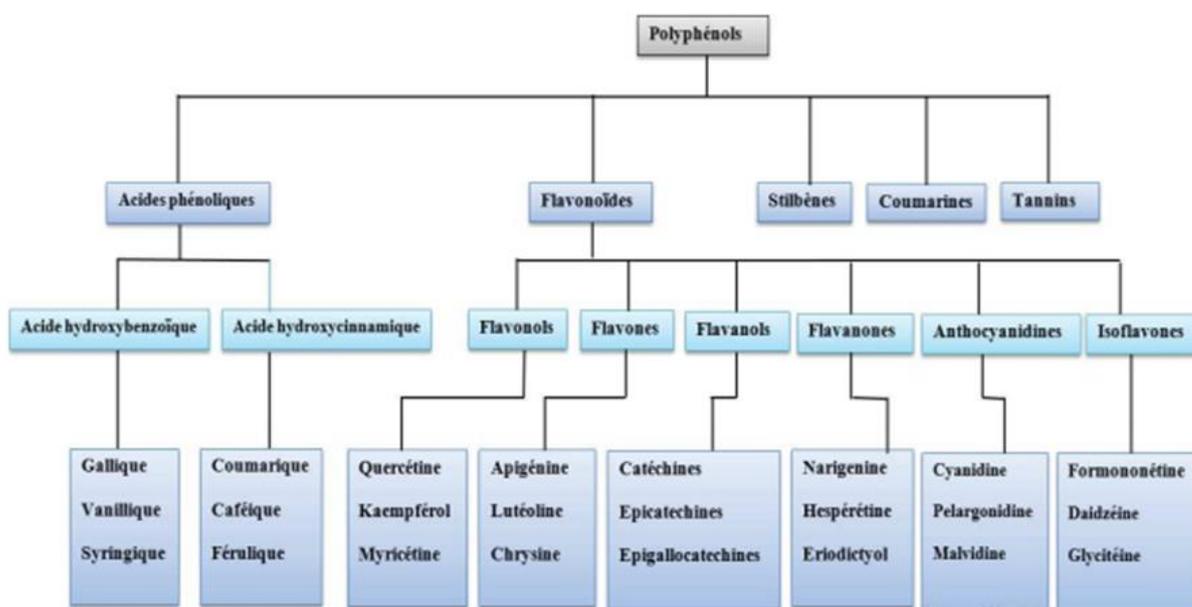


Figure 25 : Classification des polyphénols (Kumar et al., 2019).

2.5. II.11.2.1 Les acides phénoliques (AP) :

Les acides phénoliques sont des acides carboxyliques aromatiques apparaissant naturellement dans le règne végétal. Le terme acide phénolique décrit un cycle phénol qui possède au moins une fonctionnalité acide carboxylique. Cependant, dans le cas des métabolites végétaux, ceux-ci se réfèrent à un groupe distinct d'acides organiques qui contient deux structures carbonées distinctives, les structures d'acide hydroxy benzoïque et hydroxy cinnamique. Ils sont généralement

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

sous-classés en acides benzoïques contenant sept atomes de carbone (C6-C1) et en acides cinnamiques avec neuf atomes de carbone (C6-C3) (Venkata et al., 2015).

Les AP possèdent beaucoup plus élevée in vitro activité antioxydante que les vitamines antioxydantes bien connues (Tsao et al., 2004).

Ils sont principalement divisés en deux sous-groupes : l'acide hydroxybenzoïque et l'acide hydroxycinnamique (MN Clifford, 1999 ; Naresh & Nidhi, 2019).

- **Acides hydroxy cinnamiques :**

Les acides hydroxycinnamiques sont des composés phénoliques de structure simple largement distribués dans les plantes (Fernanda et al., 2018). Ils sont des dérivés de l'acide cinnamique, présents dans les aliments souvent sous forme d'esters simples avec l'acide quinique ou le glucose. L'acide hydroxycinnamique lié soluble le plus abondant est l'acide chlorogénique (une forme combinée d'acides caféique et quinique).

Les quatre acides hydroxycinnamiques les plus courants sont les acides féruliques, caféique, p-coumarique et sinapique. D'autre part, les acides hydroxybenzoïques possèdent une structure commune en C 6 - C 1 et dérivent de l'acide benzoïque. Ils se trouvent sous forme soluble (conjuguée à des sucres ou à des acides organiques) et liés aux fractions de la paroi cellulaire sous forme de lignine (Khoddami et al., 2013).

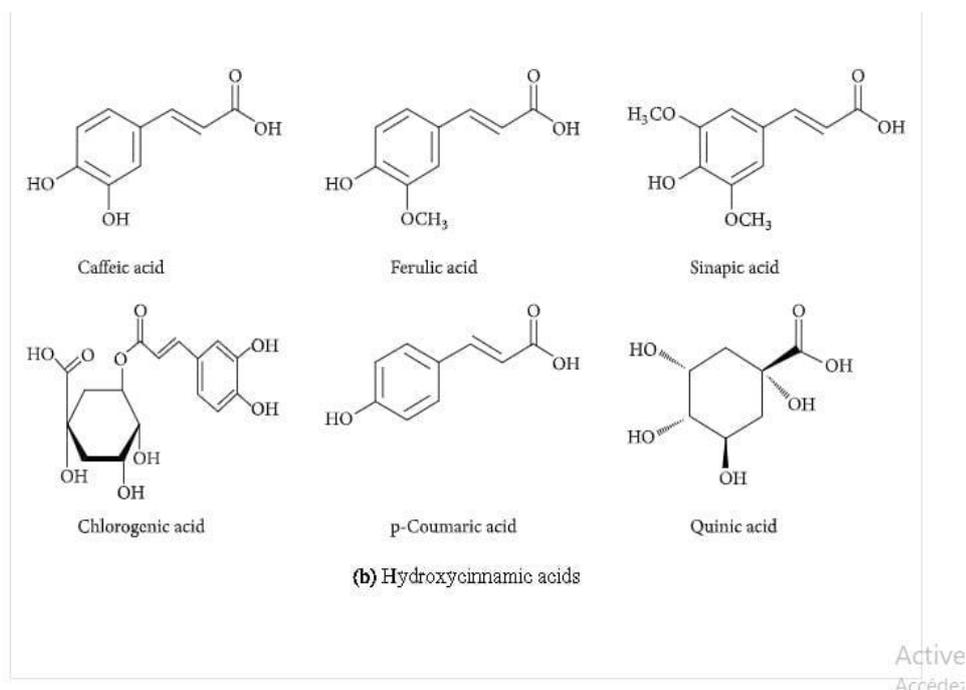


Figure 26 : Structure des acides hydroxy cinnamiques (Venkata et al., 2015).

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

- **Acides hydroxy benzoïques :**

Ces acides sont des dérivés hydroxylés de l'acide benzoïque, sont très communs aussi bien sous forme libre que combinée à l'état d'ester ou hétéroside (Negrao & Faria , 2009).

Les quatre acides hydroxybenzoïques couramment trouvés sont les acides p - hydroxybenzoïque, protocatéchique, vanillique et syringique.

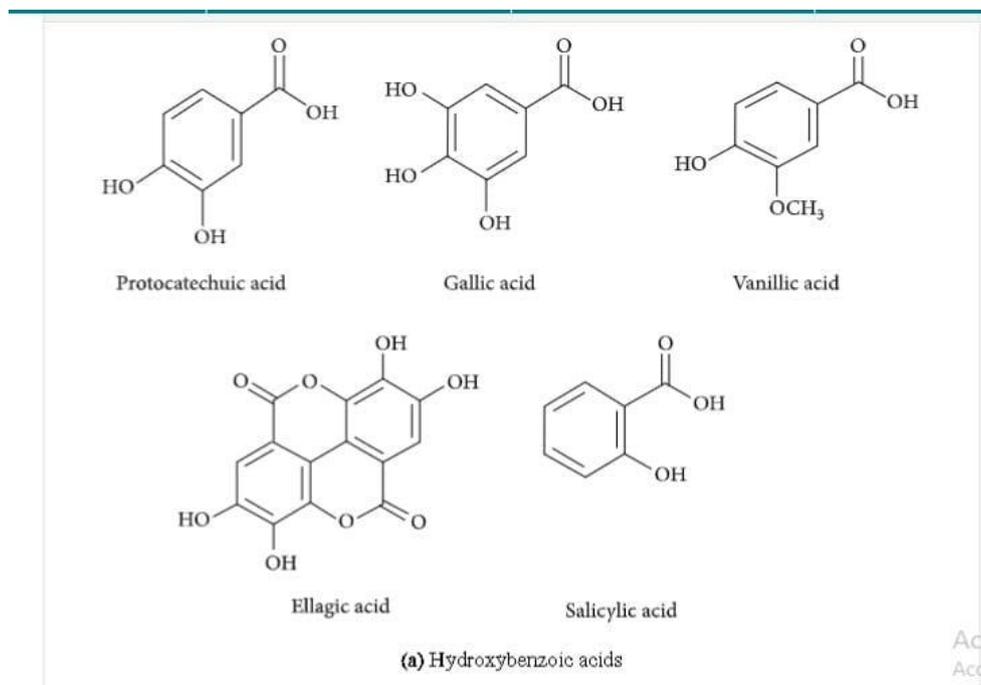


Figure 27 : Structure des acides hydroxy benzoïques (Venkata et al.,2015).

2.5. II.11.2.2 Les flavonoïdes :

Les flavonoïdes proviennent du mot latin «flavus» qui signifie jaune. Ils constituent le plus grand groupe de polyphénols présents dans la plante à faible poids moléculaire. (Vicente & Boscaiu ,2018). Ils sont des dérivés benzo-γ-pyranne, Leur structure de base est celle d'un diphenyl propane à 15 atomes de carbone (C6-C3-C6) (Santos-Buelga & Scalbert, 2000).

Constitué de deux cycles aromatiques (A et B) porteurs de plusieurs fonctions phénol et réunis par une chaîne de trois atomes de carbone ; ces derniers étant le plus souvent engagés dans un hétérocycle avec un atome d'oxygène (Stoclet & Schini-Kerth, 2011). Ils diffèrent les uns des autres par la position des substitutions sur les noyaux A et B, et la nature de C (Bruneton, 2009).

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

Les flavonoïdes sont principalement divisés en flavanols, flavones, flavonones, isoflavones, flavonol et flavanonol. En fait, la majorité des flavonoïdes existent dans les fruits et légumes sous forme de glycosides (Vicente & Boscaiu ,2018).

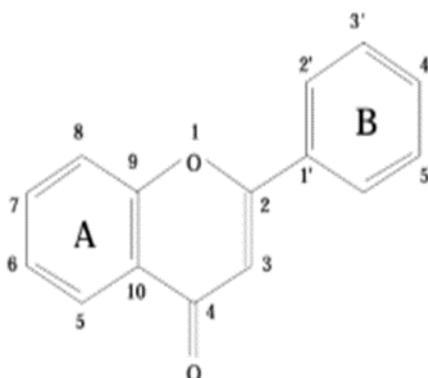


Figure 28 : Structure de base des flavonoïdes. (Abdenassar & Belhattab, 2011).

- **Les flavanols ou flavan-3-ols :**

Les flavanols, également appelés dihydroflavonols ou catéchines, sont les dérivés 3-hydroxy des flavanones. Il s'agit d'un sous-groupe hautement diversifié et multisubstitué. Les flavanols sont également appelés flavan-3-ols car le groupe hydroxyle est toujours lié à la position 3 du cycle C. Contrairement à de nombreux flavonoïdes, il n'y a pas de double liaison entre les positions 2 et 3 (Panche et al., 2016).

L'unité la plus simple est la catéchine, ou polymérique appelée proanthocyanidines. La catéchine est présente dans de nombreux fruits comme la pomme, le chocolat et le thé restent les principales sources de ce composé (Donovan et al., 2001).

- **Les Flavonols :**

Appartiennent à la sous famille des flavonoïdes, dans lesquels le cycle c'est un hétérocycle saturé avec un groupe (HO⁻) en position 4. Ils peuvent avoir un groupe (HO⁻) ou (CH₃O⁻) en haut à trois positions dans le noyau B (Fraga & Oteiza , 2011).

Les composés les plus représentatifs de cette famille sont le kaempferol et la quercétine. Ces dernières possèdent un très fort pouvoir antioxydant en raison de leur structure chimique favorable au piégeage des RL. (Liu et al., 2012).

- **Isoflavones :**

Les isoflavonoïdes sont un sous-groupe important et très distinctif de flavonoïdes (Panche et al., 2016).

Les isoflavones telle que la génistéine n'ont pas la structure classique en C6-C3-C6 des autres flavonoïdes, possèdent des structures peu classiques, dans lesquelles,

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

l'anneau B est attaché à la position 3 de l'anneau C et sont moins répandus (Ribéreau-Gayon, 1968).

Les isoflavones ont des similitudes structurales avec les oestrogènes, à savoir des groupes (OH⁻) dans les positions C7 et C4, comme molécule d'oestradiol. Ils peuvent se lier à l'oestrogène récepteur et sont classés ainsi que les phytoestrogènes. Les isoflavones sont contenues presque exclusivement dans les légumineuses (D'Archivio et al., 2007 ; Tapas et al., 2008).

- **Les anthocyanes :**

Les anthocyanes (en grec anthos fleur et cyan bleu) (Valls et al., 2009) faisant partie de la famille des flavonoïdes et capables d'absorber la lumière visible, ils sont des pigments qui colorent les plantes en bleu, rouge, mauve, rose ou orange (Brouillard, 1986). Ces molécules forment, comme les flavonoïdes, un squelette de base en C15 formé de deux cycles A et B, et d'un hétérocycle (cycle C) (Cooke et al., 2005) .

Les anthocyanes possèdent une structure de base, le 2-phényl-1benzopyrilium (cation flavylum) (Samouelian et al., F., 2009). Elles se forment à partir d'anthocyanidines telles que la cyanidine, la delphinidine, la pélagonidine, la péonidine, la pétunidine et la malvidine (Wu X & Prior, 2005), et c'est fait leur activité antifongique a été démontrée (Czarny et al., 2014).

- **Flavanones :**

Les flavanones sont caractérisées par l'absence de la double liaison entre C2 et C3 et par la présence d'un centre de chiralité en C2 (Dangles et al., 2001; Ordoudi et al., 2006).

Les flavanones également appelées dihydroflavones, sont associées à un certain nombre d'avantages pour la santé en raison de leurs propriétés anti-radicalaires. Ces composés sont responsables du goût amer du jus et de l'écorce des agrumes. Les flavonoïdes d'agrumes exercent des effets pharmacologiques intéressants en tant qu'agents antioxydants, anti-inflammatoires, hypolipémiants et hypocholestérolémiants .L'héspéritine, la naringénine et l'ériodictyol sont des exemples de cette classe de flavonoïdes (Iwashina ,2013 ; Panche et al., 2016) .

Les principaux aglycones sont l'ériodictyol dans le citron, la naringénine dans le pamplemousse et l'héspéritine dans l'orange (Popovici et al., 2009).

- **Flavones :**

Les flavones sont l'un des sous-groupes importants de flavonoïdes, la différence provenant de l'absence de (HO⁻) en C3. Il existe aussi de très nombreuses substitutions des flavones, telles que l'hydroxylation, la méthylation, les O⁻ et C-alkylation et glycosylation (Chira et al., 2008).

Les flavones sont largement présentes dans les feuilles, les fleurs et les fruits sous forme de glucosides. Le céleri, le persil, les poivrons rouges, la camomille, la menthe

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

et le ginkgo biloba sont parmi les principales sources de flavones. La lutéoline, l'apigénine et la tangerétine appartiennent à cette sous-classe de flavonoïdes. Les écorces d'agrumes sont riches en flavones polyméthoxylés, tangerétine, nobiletine et sinensétine (Manach et al., 2004 ; Panche et al., 2016).

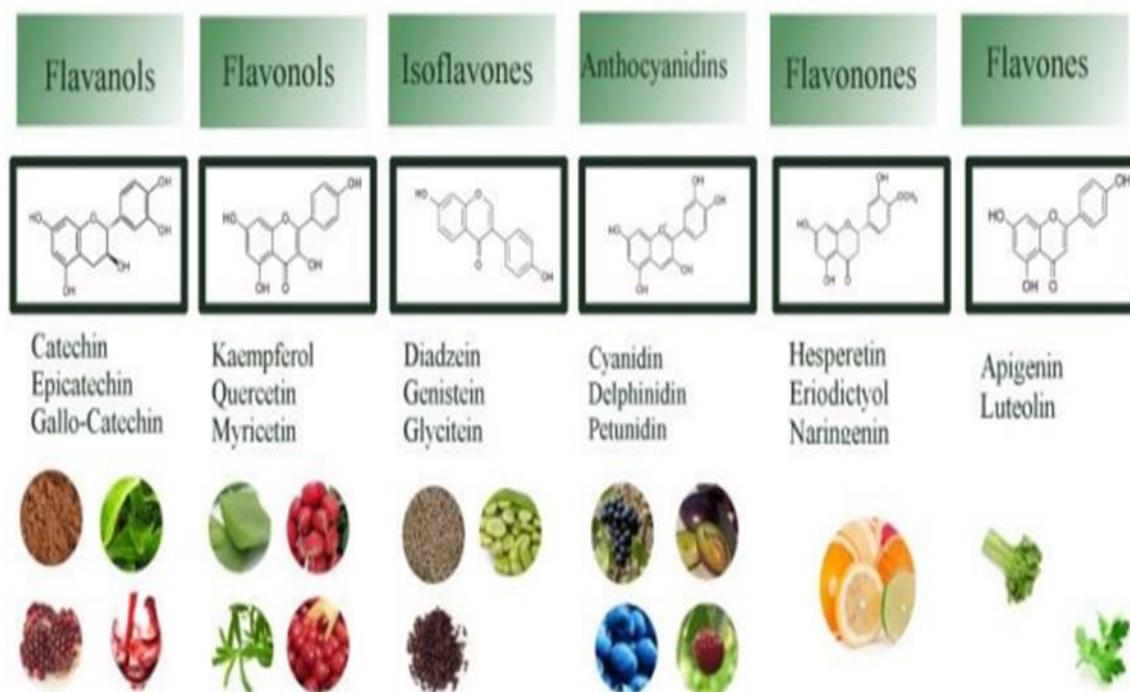


Figure 29 : Structure des flavonoïdes (aglycones) et position des principaux substituants (Stoclet et Schini-Kerth, 2011).

2.5. II.11.2.3 Les tanins :

Les tanins sont des métabolites secondaires de certaines plantes terrestres vasculaires. On les rencontre dans toutes les parties du végétal (racine, écorce, feuille, enveloppe des graines...). Ce sont des molécules de nature phénolique (polyphénol hydrosolubles de masse moléculaire comprise entre 500 et 3000 kDa) dont l'un des rôles est de protéger les plantes de l'attaque de certains parasites et des herbivores (Brillouet et al., 2013).

On distingue, chez les végétaux supérieurs, deux groupes de tannins différents par leurs structure aussi bien que par leurs origine biogénétique : les tannins hydrolysables et les tannins condensés (Sereme et al., 2010).

- **Les tanins hydrolysables** : sont des composés contenant un noyau central de glucose ou d'un autre polyol estérifié avec de l'acide gallique, également

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

appelé gallo tanins, ou avec acide hexahydroxydiphénique, également appelé ellagittannins (Kateřina Macáková et al., 2014).

- **Les tannins condensés** : les tannins condensés ou les proanthocyanidines sont des polymères constitués d'unités flavane reliées par des liaisons entre les carbones C4 et C8 ou C4 et C6 (Zatta et al., 2004).

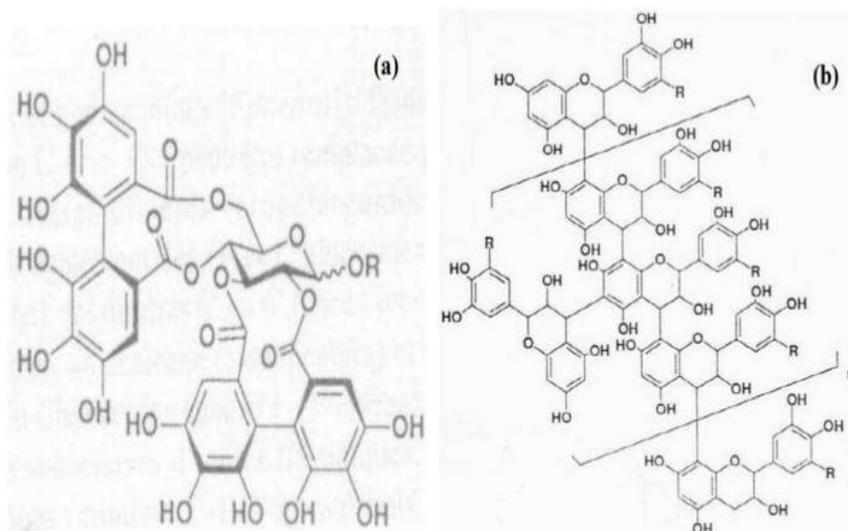


Figure 30 : Structures chimiques d'un tannin hydrolysable (a) et d'un tannin condensé (b) (Sereme et al., 2010).

2.5. II.11.2.4 Les stilbènes :

Le nom du stilbène (1,2-diphényléthylène) est dérivé du mot grec stilbos, qui signifie brillant. Ils existent sous deux formes isomères de 1,2-diphényléthylène : (E) - stilbène (trans-stilbène), qui n'est pas stériquement encombré, et (Z) - stilbène (cis-stilbène), qui est stériquement entravée et donc moins stable (Ziaullah & HP Vasantha , 2015).

Les stilbènes constituent une grande famille de composés phénoliques incluant des monomères (comme le resvératrol) et des oligomères (dimères, trimère, etc.). Le stilbène le plus étudié, le resvératrol (3,5,4'-trihydroxystilbène) qui existe sous forme cis ou trans. Cependant, la forme trans est majoritaire et les dérivés conjugués tels que le transresvératrol-3-O-glucoside, peuvent être également présents. Ce dernier possède de multiples activités biologiques contre plusieurs maladies chroniques (Lyons et al., 2003 ; Tristan Richard et al., 2014).

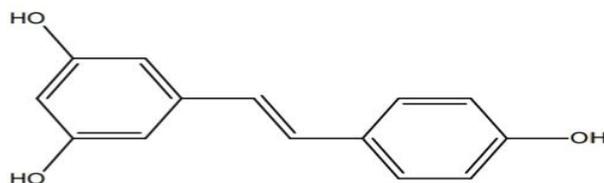


Figure 31 : Structure chimique du resvératrol (Crozier et al., 2009).

2.5. II.11.2.5 Les coumarines :

Les coumarines sont des composés phénoliques non volatils, ils sont très répandues chez les végétaux, notamment dans les racines et les écorces ; d'odeurs agréables, certaines servent en parfumerie ou pour aromatiser le tabac ; d'autres sont très toxiques telles que les aflatoxines des champignons inférieurs (Garabeth et al., 2007).

Elles se trouvent dans la nature soit à l'état libre ou bien combiné avec des sucres. Elles sont produites en grande quantité en réponse à une attaque biotique ou abiotique (Mekhelfi & Zaiter 2016).

Les coumarines (2 H -1-benzopyran-2-one) sont constituées de benzène condensé et d'anneaux α -pyrone. Plus de 1300 coumarines ont été identifiées comme des métabolites secondaires de plantes, de bactéries et de champignons, parmi les plus importantes sont Rutaceae, Umbelliferae, Clusiacea (Venugopala et al., 2013).

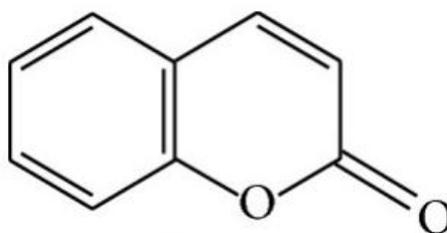


Figure 32 : Structure chimique des coumarines (Venugopala et al., 2013).

2.5. II.11.2.6 Les lignanes :

Les lignanes sont un groupe de composés phénoliques présents dans tout le règne végétal. Structuellement, les lignanes sont constitués de deux unités phénylpropane liées entre elles par des liaisons β, β . Dans certaines plantes de la famille Magnoliaceae et Piperaceae, certains lignanes ont été identifiés qui sont liés entre eux avec d'autres liaisons carbone-carbone ; ceux-ci sont appelés néolignans.

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

Dans les arbres, des lignanes trimériques (sesquilignanes) et tétramères (dilignanes) se produisent, représentant un groupe appelé oligolignanes (Pulok, 2019).

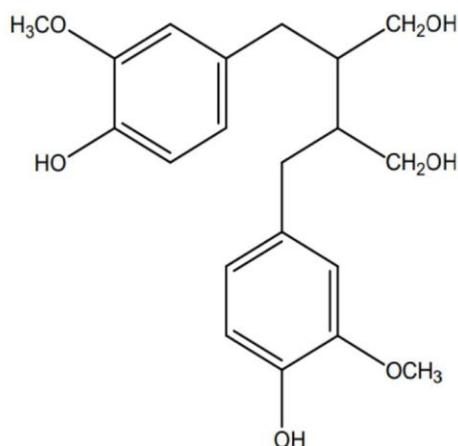


Figure 33 : Structure chimique de la lignane (Adlercreutz & Mazur ,1997).

2.5. II.11.3 Les différentes Sources des polyphénols :

Les caractéristiques de goût et de couleur des fruits et légumes sont fortement influencées par la teneur en polyphénols. Ces derniers sont omniprésents dans les plantes, où ils sont impliqués dans un large éventail de processus critiques, notamment la croissance, la pigmentation, la pollinisation, la résistance aux agents pathogènes et aux facteurs de stress environnementaux (Duthieet al., 2003 ; Joanna et al.,2019).

Il existe une variabilité considérable dans la teneur en polyphénols des aliments sur les rayons des supermarchés et dans les nombreux suppléments dérivés de fruits riches en polyphénols (**Figure 34**) qui sont maintenant disponibles dans le commerce (Joanna et al., 2019).

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

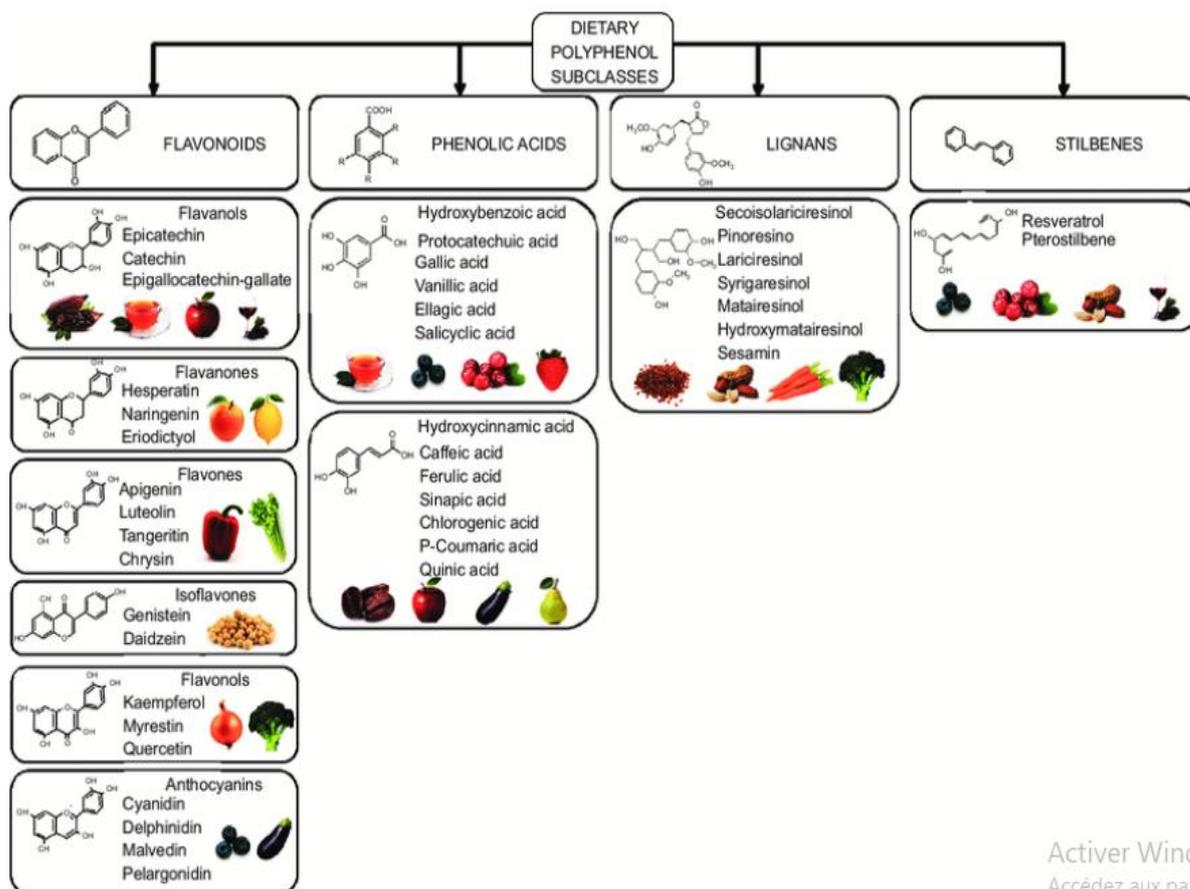


Figure 34 : Sous-classes de polyphénols alimentaires, leur structure chimique de base et leurs sources alimentaires typiques (Kirsty et al., 2018).

En général, les épices, les plantes médicinales et les écorces de fruits contiennent des polyphénols relativement abondants (**Tableau 3**), qui méritent une attention particulière pour l'extraction, la séparation et l'identification des composés phénoliques (Sha Li et al., 2018).

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

Tableau 3 : L'espèce représentative avec des quantités relativement élevées de polyphénols dans les aliments et les plantes (Deng et al., 2013).

| Names | Content of polyphenols (mg GAE/g) |
|--------------------|------------------------------------------|
| <i>Vegetables</i> | |
| Chinese toon bud | 23.27 |
| Perilla leaf | 14.37 |
| Loosestrife | 13.13 |
| Soybean (green) | 12.39 |
| Pepper leaf | 12.14 |
| <i>Fruits</i> | |
| Chinese date | 5.86 |
| Sweetsop | 4.05 |
| Guava | 1.94 |
| Pomegranate | 1.47 |
| Chinese wampee | 1.16 |
| <i>Cereals</i> | |
| Black rice | 9.47 |
| Organic black rice | 6.95 |
| Purple rice | 4.85 |
| Buckwheat | 4.48 |
| Red rice | 4.43 |
| <i>Spices</i> | |
| Clove | 143.8 |
| Cinnamon stick | 119.0 |
| Oregano | 101.7 |
| Cinnamon | 63.4 |
| Sage | 53.2 |

2.5. II.11.4 La biosynthèse des polyphénols :

Le métabolisme secondaire fournit une diversité chimique aux molécules organiques de faible poids moléculaire qui sont liées par les voies respectives ; ces molécules organiques sont appelées métabolites secondaires (Bourgau et al., 2001 ; Norma et al., 2019)

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

Le métabolisme secondaire est une source biosynthétique de plusieurs composés intéressants utiles aux industries chimique, alimentaire, agronomique, cosmétique et pharmaceutique (Adams et al., 2019 ; Norma et al., 2019).

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires que l'on trouve le plus abondamment dans les plantes. Ces molécules aromatiques ont des rôles importants, en tant que pigments, antioxydants, agents de signalisation, élément structurel lignane et mécanisme de défense.

L'expression des composés phénoliques est favorisée par les stress biotiques et abiotiques (par exemple, les herbivores, les agents pathogènes, la température et le pH défavorables, le stress salin...) (Norma et al., 2019).

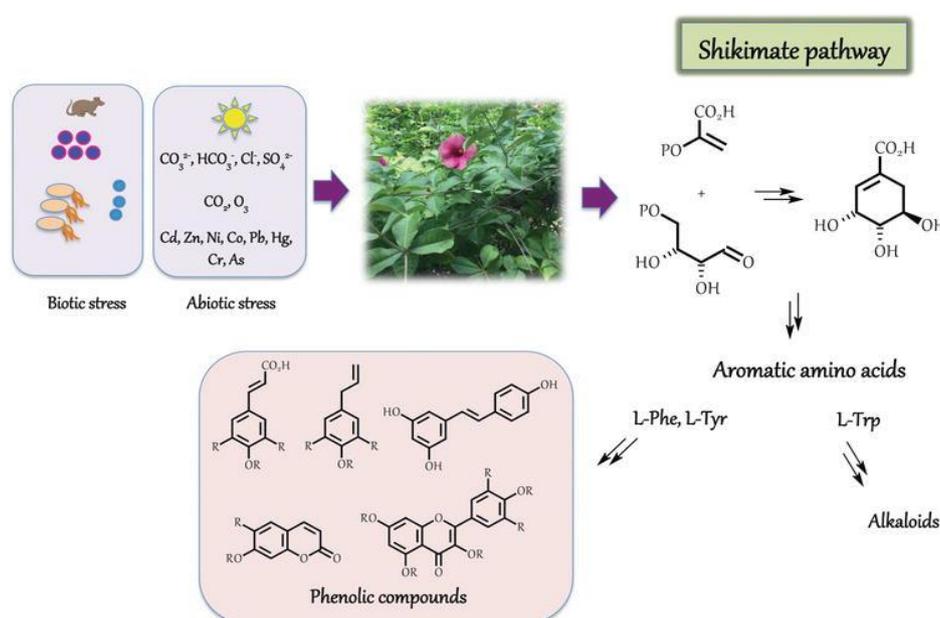


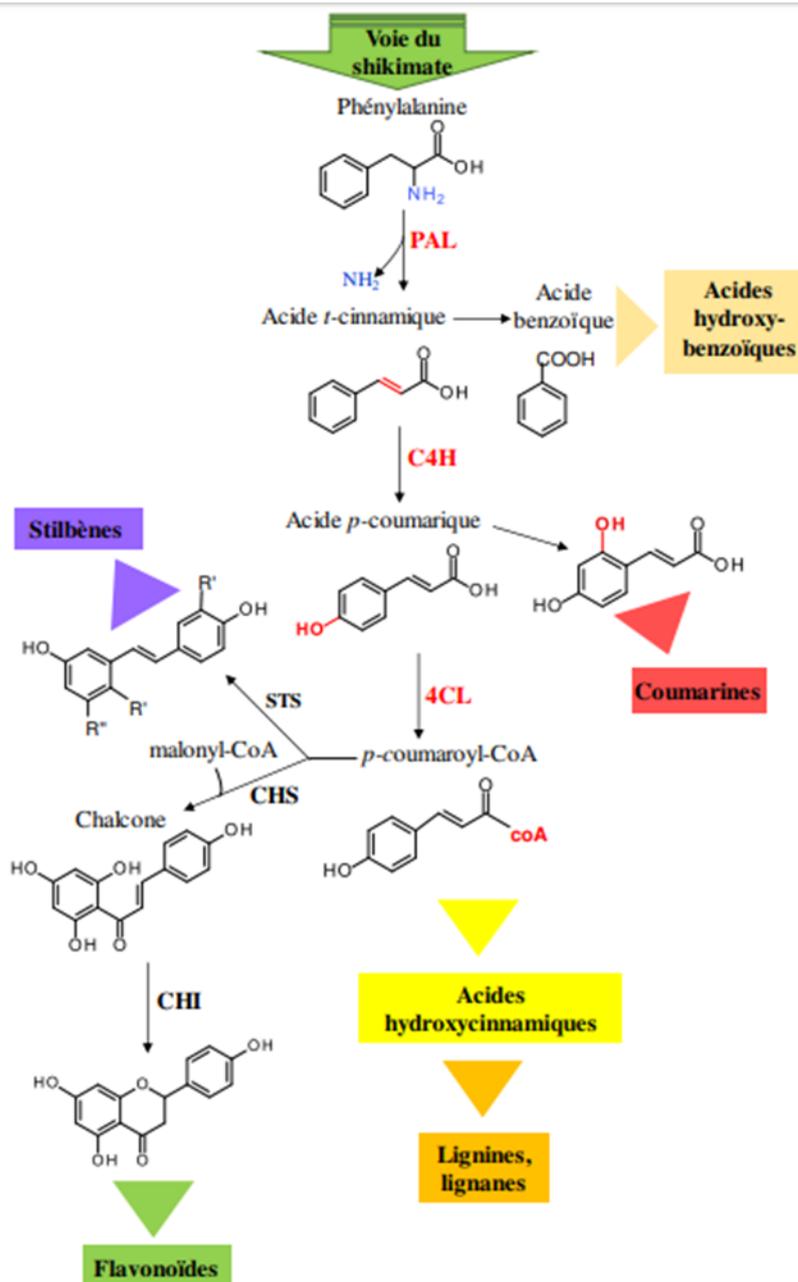
Figure 35 : Biosynthèse des composés phénoliques favorisée par les stress biotiques et abiotiques (Norma et al., 2019).

La biosynthèse des polyphénols se fait par deux voies principales qui sont :

- **Voie de l'acide shikimique :** L'acide shikimique tire son nom de la fleur japonaise hautement toxique de shikimi (*Illicium anisatum*) dont il a été isolé pour la première fois. (Ghosh et al., 2012). La voie shikimate produit des acides aminés aromatiques L-phénylalanine (L-Phe), L-tyrosine (L-Tyr) et L-tryptophane (L-Trp), des éléments moléculaires pour la biosynthèse des métabolites secondaires «composés phénoliques » importants pour la croissance des plantes. (Tzin & Galili 2010 ; Norma et al., 2019). La voie du shikimate comprend sept étapes, en commençant par la condensation du phosphoenolpyruvate et de l'érythrose-4-phosphate. Leur condensation et cyclisation conduisent à la formation d'acide shikimique et se terminent par

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

la synthèse d'acide chorismique. Les formes actives de celles-ci avec la CoA peuvent accéder aux principales classes de composés phénoliques, citant certaines transformations en acides de la série des acides benzoïques (gallique, protocatéchuïque, etc.) par β -oxydation. L'acide gallique lui-même, en association avec des sucres simples, conduit aux tanins hydrolysables (tanins galliques et ellagiques), ou, après addition d'une molécule de phosphoénolpyruvate et des séries supplémentaires d'étapes intermédiaires, suivies d'une amination, donne naissance à des acides aminés aromatiques : Tyr et Phe (Guy et al., 2013).



Chapitre 2 : Le stress oxydatif

Figure 36 : Voie Shikimate (Vogt, 2010).

PAL : Phénylalanine Ammonia Lyase ; C4H : Cinnamate-4-hydroxylase ; 4CL : 4-coumarate : coenzyme A ligase ; CHS : Chalcone synthase ; STS : Stilbène synthase ; CHI : Chacone isomérase ; R[•] : radical.

- Voie de l'acétate** : La voie d'acétate fournit des groupements malonyl-CoA cytosolique par la réaction d'élongation C2 catalysée par la chalcone synthase, à partir du catabolisme de l'acyl-CoA (Leonardo et al., 2019). Cette voie est associée à la voie de shikimate par l'intermédiaire la chalcone synthase (CHS) au malonyl-CoA pour former après cyclisation par une chalcone isomérase (CHI) la naringenin chalcone aussi appelée flavanone correspondant à la structure de base de tous les flavonoïdes . Ces étapes cruciales ont ainsi permis l'émergence des composés que l'on connaît aujourd'hui comme faisant partie des composés phénoliques (Véronique et al.,2013).

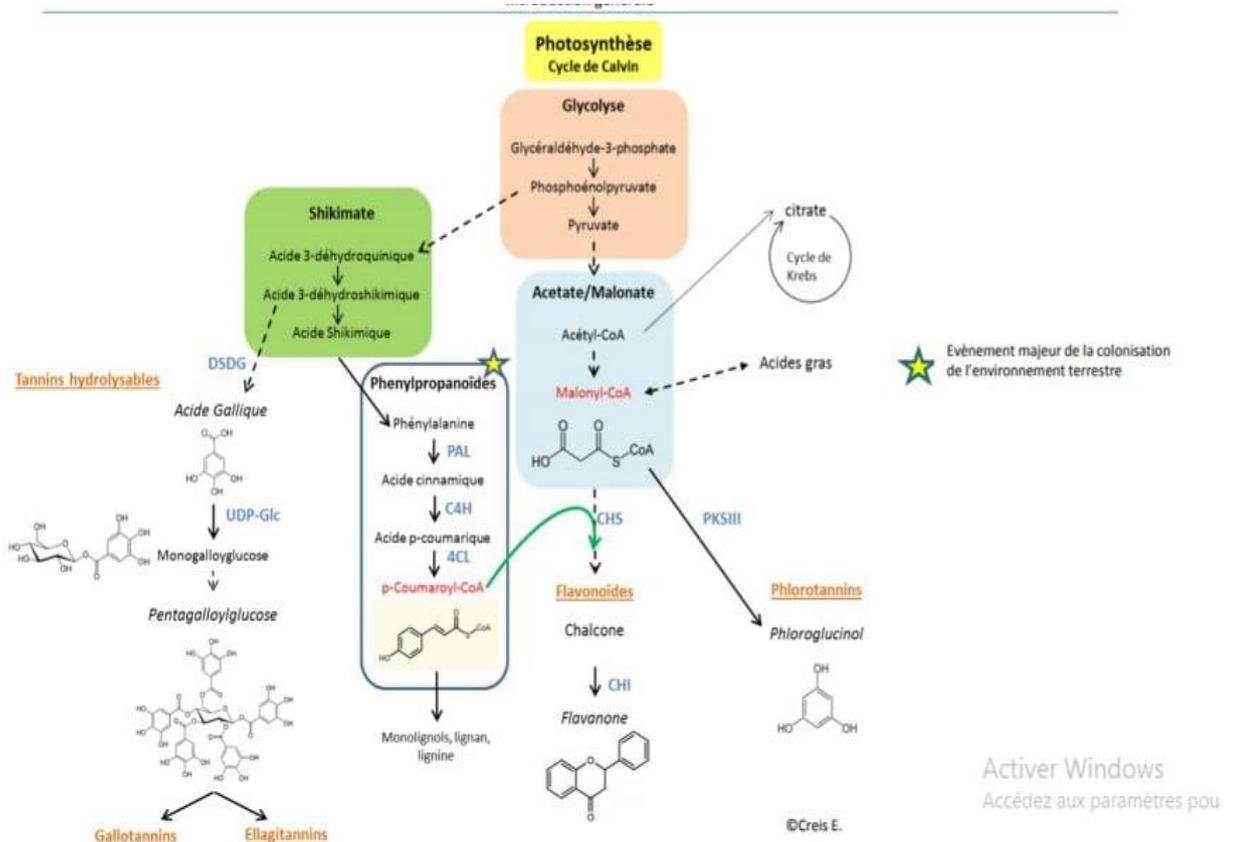


Figure 37 : Les principales voies de biosynthèse connues des composés phénoliques chez les végétaux (Salminen & Karonen, 2011).

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

DSDG : déhydroshikimate déhydrogenase ; UDP-Glc : uridine diphosphate glucose ; PAL : phénylalanine ammonia-lyase ; C4H : cinnamate-4-hydroxylase ; 4CL : 4-coumaryl-coA-ligase ; CHS : chalcone synthase ; CHI : chalcone isomérase ; PKSIII : polycétide synthase

2.5. II.11.5 La biodisponibilité :

- **L'absorption :**

L'absorption des polyphénols dépend de leur poids moléculaire (Dangles et al.,2017).

Ils peuvent être notablement absorbés dans le petit intestin, les premiers par diffusion passive, les seconds selon deux mécanismes : une absorption directe des glucosides via le transporteur de glucose sodium-dépendant, suivie par une hydrolyse des glucosides dans le cytosol par une β -glucosidase cytosolique, ou en impliquant la lactase phloridzine hydrolase, une glucosidase de la bordure en brosse de l'intestin qui catalyse l'hydrolyse extracellulaire des glucosides, suivi par l'absorption de l'aglycone ainsi libéré par diffusion passive (Almeida et al.,2018)

- **Le métabolisme :**

- **Métabolisme par l'hôte :**

Les acides phénoliques alimentaires absorbés peuvent être perçus par le corps comme des substances xénobiotiques et sont donc soumis à un métabolisme pour faciliter leur élimination. Le métabolisme des xénobiotiques est un processus multi-organe, commençant dans l'épithélium intestinal supérieur et se poursuivant largement dans l'intestin inférieur et le foie, ainsi que dans les tissus périphériques, tels que les reins et le tissu adipeux. Les enzymes hépatiques transforment les molécules en ajoutant ou en supprimant des groupes (OH⁻) (phase I) et en les conjuguant à d'autres molécules (phase II) pour augmenter leur solubilité dans l'H₂O, améliorant ainsi leur excrétion dans l'urine. Les Acides hydroxycinnamiques subissent une glucuronidation et / ou une sulfatation, ou sont oxydés en dérivés d'acide benzoïque, qui sont finalement glycinés en dérivés d'acide hippurique. (Gonthier et al., 2003 ; Zhao & Moghadasian , 2008 ; Andreia et al., 2020.).

- **Métabolisme par le microbiote intestinal :**

Le microbiote intestinal a un impact sur la stabilité des polyphénols alimentaires via des réactions multienzymatiques, notamment la déglycosylation, la sulfatation, la glucuronidation, le clivage du cycle C du système benzo - γ - pyrone, la déshydroxylation, la décarboxylation et l'hydrogénation. Premièrement, la plupart des O-glycosides sont transférés aux aglycones, qui sont ensuite conjugués aux

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

formes O-glucuronide et / ou O-sulfate. Ensuite, les microbes intestinaux effectuent les transformations cataboliques telles que la séparation carbone-carbone des cycles aromatiques, la décarboxylation, l'hydrogénation et la déshydroxylation des groupements alcènes. Par exemple, la quercétine 3-O-glucoside est convertie en phloroglucinol, en acide 2,4,6-trihydroxybenzoïque et en acide protocatéchuique par les bactéries intestinales (Hein et al., 2008; Hirooka & Fujita, 2010 ; Catalkaya et al., 2020.).

- **La sécrétion :**

Les polyphénols sont principalement éliminés par les urines et la bile. Les métabolites hautement conjugués sont préférentiellement éliminés via la bile tandis que les moins conjugués comme les monosulfatés sont préférentiellement excrétés via l'urine. La quantité totale de métabolites éliminés dans les urines est hautement corrélée à la concentration plasmatique maximale. Le pourcentage d'excrétion urinaire est plus important pour les flavanones des agrumes (4-30% de la consommation) que pour les flavonols (0,3- 1,4%). Pour les catéchines, on en retrouve dans les urines : 0,5 à 6% pour le thé (Archivio et al., 2007).

Ce pourcentage est très faible pour les anthocyanes ; moins de 0.1 % des anthocyanes ingérées de baies se retrouvent dans les urines. De plus, une faible teneur est retrouvée dans le plasma sanguin 30 min à 1 heure après ingestion (Bohn, 2014)

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

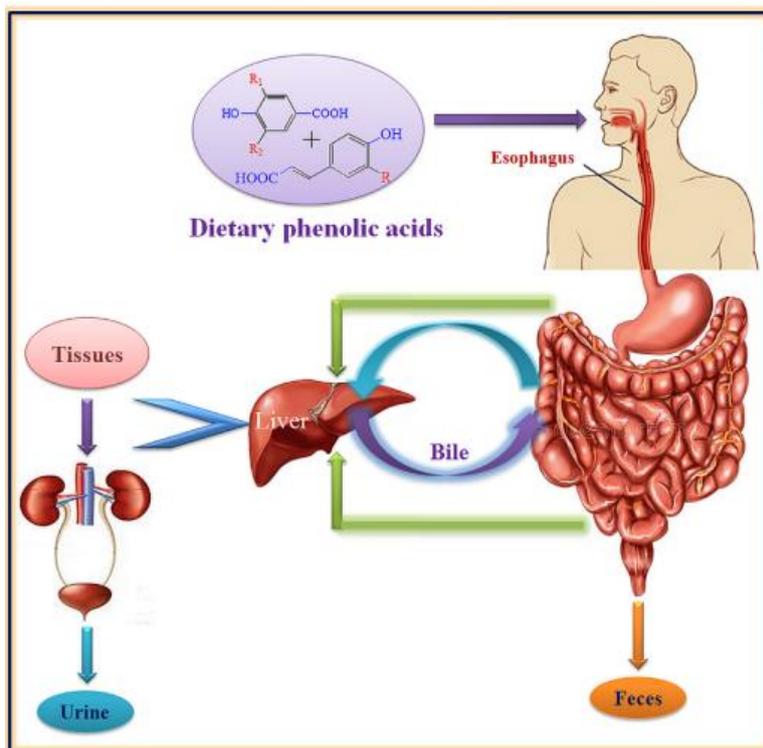


Figure 38 : Représentation de la voie métabolique générale des acides phénoliques chez l'homme (Kumar & Goel, 2019).

2.5. II.11.6 Exemple de quelques plantes à effet thérapeutique :

➤ **Mentha piperita** :

Mentha piperita (famille : Labiatae) est riche en nutriments originaire de la région méditerranéenne (Unver et al., 2009 ; Azab & Mohamed , 2018). Des caractéristiques antioxydantes et anti-péroxydantes de la mise en forme de l' α tocophérol, de l'eugénol, des flavonoïdes, de l'acide rosmarinique et de l'acide caféique ont été documentées (Rastogi & Mehrotra 1993 ; Azab & Mohamed, 2018).

➤ **Petroselinum crispum** :

Le persil fait partie de la famille des Apiacées et est une espèce de *Petroselinum* (Lopez et al., 1999; Abou Seif, 2016.). Les composés phénoliques du persil étaient responsables de son activité antibactérienne et antioxydante (Wong & Kitts , 2006 ; Abou Seif, 2016.).

➤ **Zingiber officinale** :

Le *Zingiber officinale*, une plante de la famille des Zingiberaceae qui est universellement cultivée dans les provinces du centre, du sud-est et du sud-ouest de la Chine, ainsi qu'en Asie tropicale (Flora of China et al., 2008 ; Yingxian Cui et al., 2019). Le gingembre s'est avéré posséder des activités biologiques, telles que des activités antioxydantes (Nile & Park et al., 2015; Qian-Qian et al., 2019).

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

2.5. II.11.7 Les effets biologiques des polyphénols :

Dans le corps humain, les polyphénols sont des antioxydants, et ont des propriétés biologiques diverses comme antidiabétique, anticancéreuse, anti-inflammatoire, cardioprotectrice, ostéoprotectrice, neuroprotecteur, antiasthmatique, antihypertenseur, anti-âge, antiseptique, protection cérébrovasculaire, hypocholestérolémiant, hépatoprotecteur, antifongique, antibactérien et propriétés antivirales (Ganesan et al., 2017).

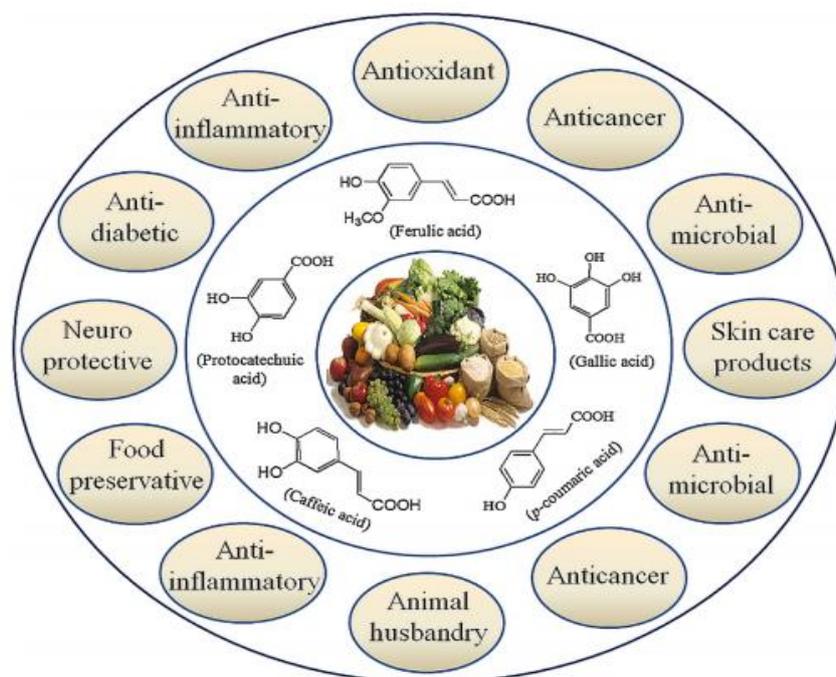


Figure 39 : Représentation schématique des différentes applications des acides phénoliques (Kumar & Goel, 2019).

2.5. II.11.7.1. L'effet anti inflammatoire :

L'effet de modulation immunitaire des polyphénols est soutenu par différentes études : certains polyphénols ont un impact sur les populations de cellules immunitaires, modulent la production de cytokines et l'expression de gènes pro-inflammatoires (Karasawa et al., 2011 ; Yahfoufi et al., 2018).

Les polyphénols répriment les macrophages en inhibant la cyclooxygénase-2 (COX-2), l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS), réduisant ainsi la production de TNF- α , d'interleukine-1-bêta (IL-1- β) et d'expression d'IL-6 (González et al., 2011 ; Yahfoufi et al., 2018).

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

De plus, les polyphénols, tels que le gingérol et la quercétine, peuvent activer la production d'adiponectine connue pour ses effets anti-inflammatoires (Domitrovic ,2011 ; Leiherer et al., 2013).

De même, l'EGCG bloque l'activation de NFκ B dans les cellules épithéliales humaines et régule à la baisse l'expression de l'iNOS, la production de NO dans les macrophages, ce qui entraîne son immunomodulation (Singh et al.,2011 ; Landis-Piwowar et al., 2013 ; Yahfoufi et al., 2018).

2.5. II.11.7.2. L'effet anti microbien :

Les potentiels antimicrobiens des acides phénoliques ont été déterminés par la structure chimique, en particulier par la longueur de la chaîne saturée, la position et le nombre de substitution dans le noyau du noyau benzénique.

Les PA présentent une réduction de l'activité antimicrobienne par rapport à leurs esters méthyliques et butyliques (Cueva et al., 2010 ; Kumar & Goel, 2019).

Une augmentation de la longueur de la chaîne alkyle améliore considérablement l'activité, car les oligomères de PA ont une activité plus élevée par rapport à leurs monomères (Elegir et al., 2008 ; Merkl et al., (2010)

Les acides hydroxybenzoïque et hydroxycinnamique présentent également une activité antimicrobienne différente qui dépend du nombre de groupes fonctionnels hydroxyle (OH-) et méthoxy (CH₃O⁻) dans un composé particulier et leurs relations structure-fonction ne décrivent pas la diversité de ces composés (Sanchez-Maldonado et al., 2011 ; Kumar& Goel, 2019).

Comme d'autres acides organiques faibles, les acides hydroxybenzoïques ont également suivi le modèle de diffusion à travers la membrane par un acide non dissocié pour une activité antimicrobienne par l'acidification du cytoplasme qui conduit à la mort cellulaire (Almajano et al., 2007 ; Campos et al., 2009 ; Kumar & Goel, 2019).

2.5. II.11.7.3. L'effet anti diabétique :

Les effets antidiabétiques des PA naturels sont bien documentés et mis en évidence par un large éventail d'études. L'acide chlorogénique (CGA) pourrait améliorer l'absorption du glucose dans les myotubes L6 via l'augmentation de l'expression du transcrite GLUT4 et PPAR-γ (Prabhakar & Doble, 2009 ; Saibabu et al., 2015).

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

L'acide protocatéchuïque (PCA) exerce également son activité de type insuline dans les adipocytes omentaux humains. Le PCA induit la captation du glucose associée à une translocation améliorée de GLUT4 et à une augmentation du transcrit PPAR γ (Scazzocchio et al., 2011).

De même, le CGA stimule le transport du glucose à la fois dans le muscle squelettique isolé de souris et dans les cellules musculaires squelettiques L6 (Ong et al., 2012 ; Saibabu et al., 2015).

En outre, dans les myotubes L6, le CGA a augmenté le transport du glucose via le transporteur GLUT4 et dans le muscle squelettique via l'activation de l'AMPK. Mécaniquement, l'AMPK activé par le CGA conduisant à la suppression de la production hépatique de glucose et de la biosynthèse des acides gras. L'inhibition et le renversement de l'AMPK abrogeant ces altérations métaboliques suggèrent que le CGA peut améliorer le métabolisme du glucose et des lipides via l'activation de l'AMPK (Yoon et al., 2013).

2.5. II.11.7.4. L'effet anti cancéreux :

Les polyphénols sont capables de prévenir le cancer en réduisant ou en bloquant les effets nocifs des RL sur les cellules grâce à leurs propriétés de piégeage. Leurs structures chimiques variées les rendent polyvalents pour neutraliser les activités des RL, empêchant ou réduisant ainsi le stress oxydatif à des niveaux qui n'endommagent pas l'ADN cellulaire et la synthèse des protéines régulatrices nécessaires à la coordination des activités cellulaires (Dzah, 2014 ; Mojzer et al., 2016 ; Dzah et al., 2020).

Des études in vitro et in vivo suggèrent que les polyphénols provenant de différentes sources alimentaires peuvent jouer un rôle clé pour retarder le développement et la progression du cancer en diminuant la prolifération cellulaire, l'inactivation des carcinogènes, l'inhibition de l'angiogénèse, l'induction de l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose et la modulation de l'immunité (Rady et al., 2018 ; Reboredo-Rodríguez, 2018). Il convient de mentionner que ces composés ont démontré des activités anticancéreuses en agissant sur plusieurs voies de signalisation mécanistes (Iqbal et al., 2017 ; Khan et al., 2019).

Par exemple, le Nf- κ B, la PKC, l'activateur protéine-1 (AP-1), l'AMPK, le stress oxydatif, et Nrf2. (Fresco et al., 2006 ; Tewari et al., 2018 ; Khan et al., 2019)

2.5. II.11.7.5. L'effet anti oxydant :

Les propriétés antioxydantes des polyphénols et des métabolites secondaires dépendent de la construction chimique des groupes fonctionnels attachés, plus précisément, de la permutation des groupes fonctionnels autour de la structure

Chapitre 2 : Le stress oxydatif

nucléaire. Le nombre de résidus hydroxyle affecte grandement l'activité antioxydante en piégeant les RL et en perturbant la chélation des ions métalliques (Heim et al., 2002 ; Liu et al., 2019).

CHAPITRE 3 :

Les Polyphénols Et la Nécrose hépatique

I. L'activité antioxydante des polyphénols :

Il arrive souvent que l'organisme ne soit pas à lui seul capable de lutter ou de prévenir les dommages causés par le stress oxydatif (Ganeshpurkar et al., 2010 ; Finimundy et al., 2014).

Actuellement, les études portant sur les polyphénols connaissent un grand essor (Bouayed et al., 2008), ils ont des propriétés antioxydantes en raison de leur capacité à piéger les RI et les ROS (Sökmen et al., 2012), tels que les composés phénoliques (phénol, polyphénols et flavonoïdes), caroténoïdes, stéroïdes et composés thioliques. Ces antioxydants peuvent aider à protéger les dommages cellulaires causés par le stress oxydatif et aussi réduire le risque des maladies chroniques générées (Halliwell et al., 1995; Cillard et Cillard, 2006).

Selon Halliwell et Gutteridge, plusieurs mécanismes d'action antioxydant existent dont la suppression indirecte de la formation des ROS :

- ❖ le piégeage direct des RL par transfert d'un électron ou d'un hydrogène.
- ❖ soit par l'inhibition des enzymes responsables de la production des ROS.
- ❖ la chélation des ions métalliques responsables de la production des ROS.
- ❖ l'inhibition de la LPO a régulation ou la protection contre l-oxydation des protéines et l'altération de l'ADN mitochondrial (Halliwell et Gutteridge, 2015).

I.1. Le piégeage direct des radicaux libres par transfert d'un électron ou d'un hydrogène :

La réduction de divers radicaux par les polyphénols a été beaucoup étudiée afin de déterminer les éléments majeurs de l'activité antioxydante. A cause de leur faible potentiel redox (Jovanovic et al., 1994), elle a été beaucoup étudiée afin de déterminer les éléments majeurs de l'activité antioxydante, ces molécules réagissent selon le mécanisme proposé dès 1976 par Sherwin par un transfert d'électrons suivi, plus ou moins rapidement, par un transfert de proton, pour donner un intermédiaire radical stabilisé de par ses structures mésomères conjuguées (**Figure 40**) (Portes, 2008).

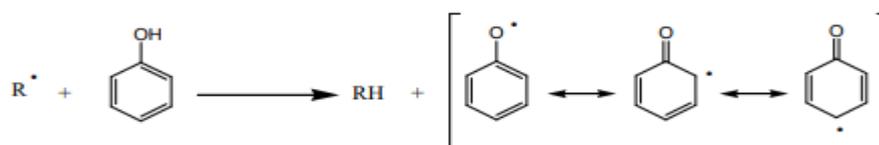


Figure 40 : Mécanisme d'action des antioxydants phénoliques (Sherwin, 1976 ; Portes, 2008).

Les radicaux intermédiaires phénoxy (PO[•]) sont relativement stables en raison de la résonance et donc une nouvelle réaction en chaîne n'est pas facile à initié (Dai & Mumper, 2010). Par ailleurs, ils peuvent agir avec d'autres RL selon la réaction :



Les composés phénoliques possèdent une structure chimique idéale pour le piégeage des RL, parce qu'ils possèdent :

- ✓ Des groupes phénoliques hydroxyles qui sont susceptibles de donner un atome d'hydrogène ou un électron au RL.
- ✓ Un système aromatique stabilisé par la résonance (Dai et Mumper, 2010).

Les flavonoïdes en général et les flavan-3-ols en particulier sont de bons pièges des RL (Fraga, 2007) ; avec leur structure elles sont capables de réduire les RL tel que l'O₂^{•-}, les radicaux : HO[•], RO[•] et ROO[•], par le transfert d'hydrogène, selon la réaction suivante :



Où le R[•] : représente le radical et FL-O[•] : un radical flavonoxyl, il s'agit d'un noyau catéchol, qui peut réagir avec un autre radical et donner un composé stable (Figure 41)

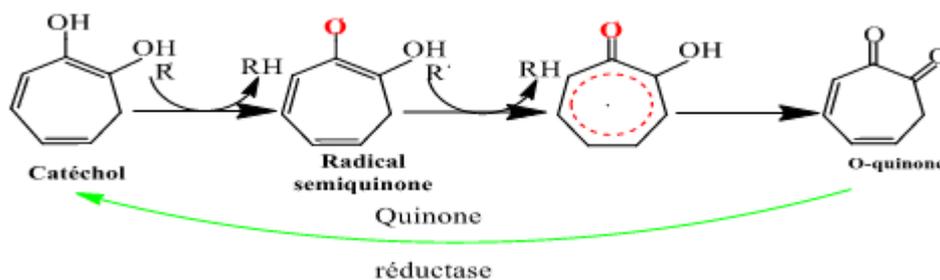


Figure 41 : Mécanisme de piégeage d'un radical par les flavonoïdes (Terao, 2009).

Les études de Moalin, et al ont montré qu'une activité antioxydante plus élevée est linéaire avec la présence de groupes (HO[•]) dans le cycle B et également le nombre total de groupes (HO[•]). Leurs études ont décrit que la quercétine possède

Chapitre 3 : Les polyphénols et la nécrose hépatique

une activité antioxydante vigoureuse par rapport à d'autres composés (Moalin et al., 2011 ; Sofna et al., 2014).

Heijnen et son équipe de recherche ont découvert que les groupes (HO^\cdot) agissent également comme des piègeurs vigoureux non seulement pour ROS mais aussi pour RNS (Sofna et al., 2014 ; Heijnen et al., 2001).

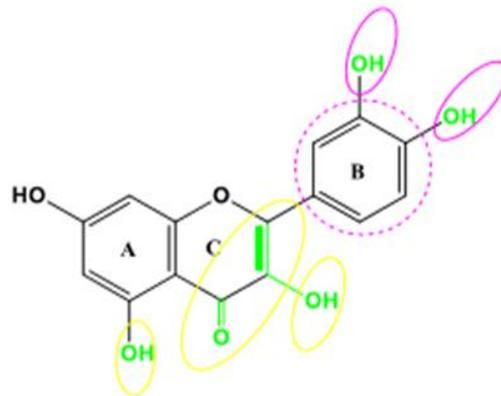


Figure 42 : Structure de la quercétine montrant les principaux sites contribuant à l'activité de piégeage des RL par les flavonoïdes (Ozgen et al., 2016).

Ils y'a des structures chimiques liées aux activités antioxydantes des flavonoïdes ont été établies, y compris les groupes hydroxyle (C sur la figure 42), l'arrangement ortho-dihydroxy dans le cycle B (A sur la figure 42), la liaison insaturée C2-C3 combinée avec le groupe carbonyle C-4 dans le Squelette C (B sur la figure 42) et O-méthylation (Bubols et al., 2013).

Le groupe (HO^\cdot) libre donnera son atome d'hydrogène à une molécule radicalaire, le stabilisant ainsi et générant un radical phénoxy flavonoïde relativement stable.

Par la suite, cette molécule stable peut réagir avec un deuxième radical (RO^\cdot), adoptant une structure quinone stable (Amić et al., 2007). De plus, la position au lieu du nombre total de groupes (HO^\cdot), influence considérablement l'activité antioxydante de manière dominante (Dugas et al., 2000 ; Sofna et al., 2014)

La structure hydroxyle du cycle B est l'acteur le plus important du piégeage des RL centrés sur l'oxygène et l'azote (Santos & Mira, 2004) . Les groupes (HO^\cdot) sur ce noyau donnent de l'hydrogène et un électron (Sofna et al., 2014) aux HO^\cdot , ROO^\cdot et ONOO^\cdot , en les stabilisant et en donnant naissance à un radical flavonoïde relativement stable. De plus, l'angle de torsion de l'anneau B en dehors du reste de la molécule influence fortement la capacité de piégeage des RL (Sofna et al., 2014).

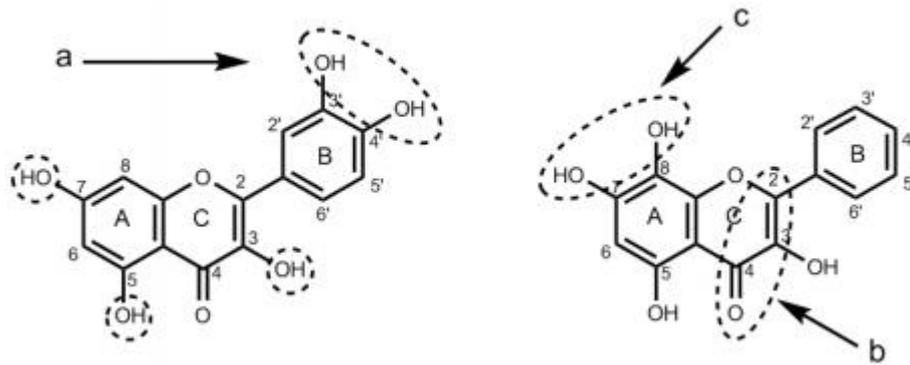


Figure 43 : Résumé des relations structure-activité des antioxydants (Bubols, et al 2013).

I.2. L'inhibition d'enzymes produisant des ROS :

Les phénomènes d'interaction polyphénols-protéines, la précipitation des complexes protéines-polyphénols se produit fréquemment, ce qui est la base de leur pouvoir inhibiteur d'enzymes producteurs des ROS. (Handique & Baruah , 2002 ; Rolo-Naranjo et al., 2009)

L'inhibition de la production des ROS par les polyphénols, particulièrement les flavonoïdes, peut procéder directement par inhibition des enzymes responsables de la production d' $O_2^{\cdot-}$, telle que la XO et la PKC, et formation de complexe inhibiteur-enzyme. Ou par piégeage directe des ROS.

Cette double action est bien illustrée par le cas de la XO, cet enzyme est considéré comme une source biologique importante d' $O_2^{\cdot-}$.

Chapitre 3 : Les polyphénols et la nécrose hépatique

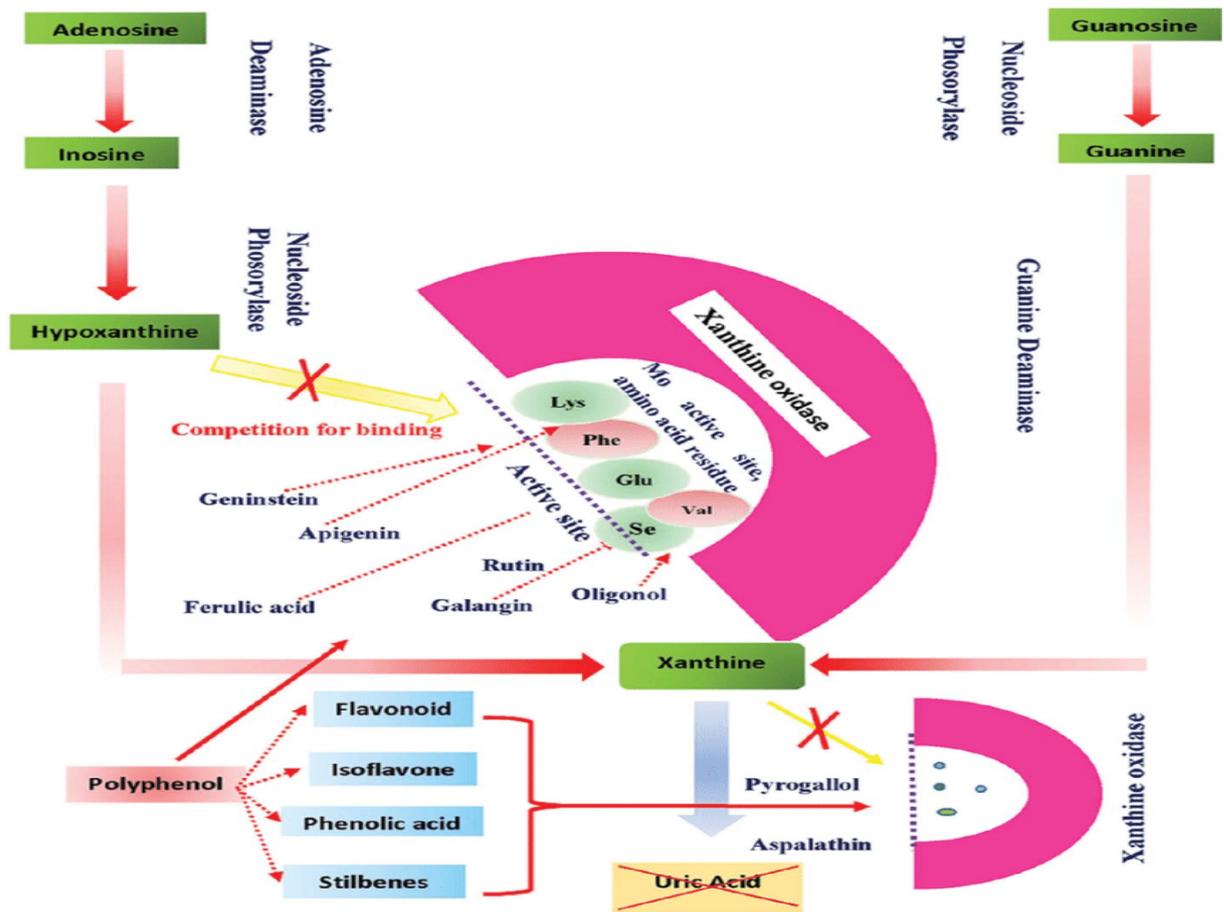


Figure 44 : Mécanisme inhibiteur de la xanthine oxydase des polyphénols alimentaires (Zhuang et al., 2015).

Les polyphénols peuvent aussi inhiber les LOX, MOX, GST, toutes ces enzymes sont responsables de la production des ROS (Pokorny et al., 2001 ; Dangles & Dufour, 2008).

Les flavanones, les dihydroflavonols et les flavan-3-ols (cycle C non plan) ne sont pas inhibiteurs de la XO. Les flavonols et les flavones (cycle C plan et conjugué avec les cycles A et B) ont la capacité d'inhiber l'enzyme, en se liant au site actif de la XO (Cos et al., 1998).

Les flavonoïdes de l'activité inhibitrice de l'enzyme XO dépend principalement de la nature plane du cycle benzopyrane, du groupe hydroxyle en position C-5 et C-7 et de l'angle de torsion formé par le C3 -C2 (Bijo Mathew et al., 2015).

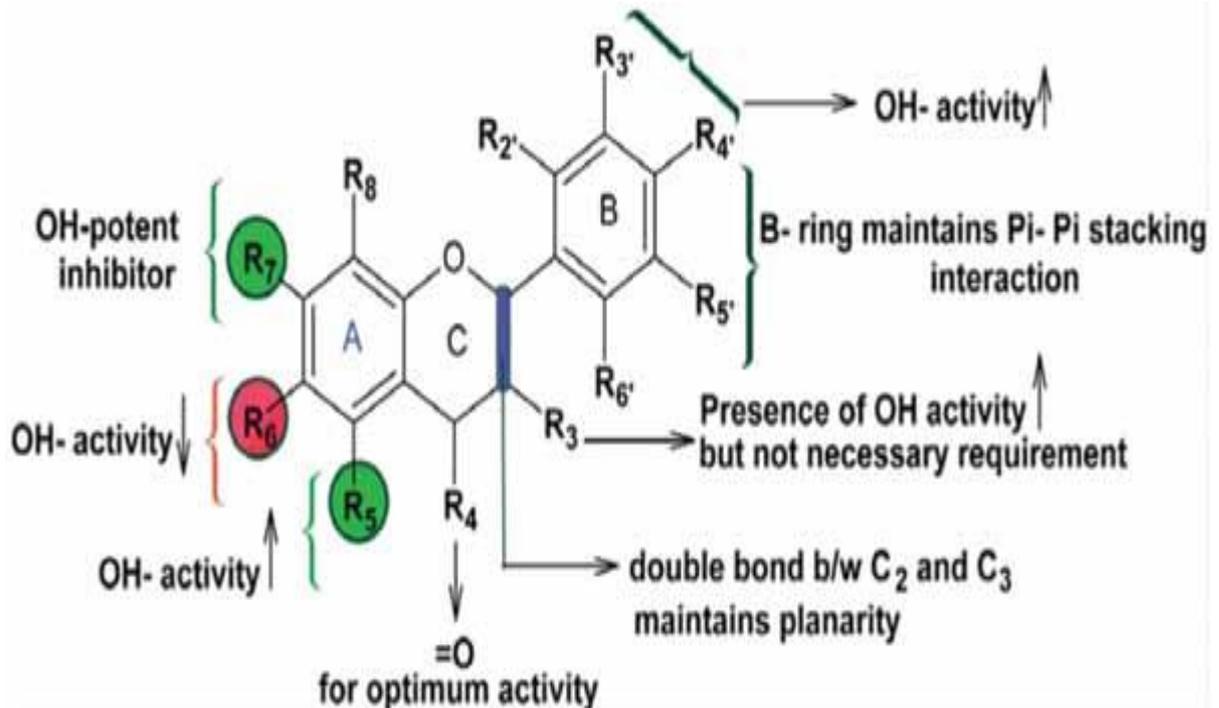


Figure 45 : Relation entre l'activité inhibitrice des flavonoïdes et leur structure (Bijo Mathew et al., 2015).

I.3. La chélation des ions métalliques responsables de la production des ROS :

Les ions métalliques sont nécessaires pour le fonctionnement des processus biochimiques et physiologiques cellulaires, mais dans certains cas et lorsque leur mécanisme d'action n'est pas bien contrôlé ces mêmes ions peuvent être à l'origine d'une LPO, un stress oxydatif, ou une blessure des tissus, à titre d'exemple Cu²⁺ est un stimulateur de la peroxydation des LDL (Tiwari, 2001).

Un certain nombre de flavonoïdes chélate efficacement les métaux, qui jouent un rôle important dans le métabolisme de l'O₂. Le Fe et le Cu libres ont un potentiel amplificateur pour la formation des ROS, à titre d'exemple ; lors d'une réaction de fenton : la réduction de H₂O₂ provoque la formation du HO[•] et des complexes métalliques stables (Pokorny et al., 2001 ; Zhang et Tsao, 2016).

Réaction de Fenton



Les études menées par Van Acker et ses collaborateurs sur la chélation des ions du fer par certains flavonoïdes ont mis en évidence les sites essentiels pour la chélation des ions métalliques qui sont les groupes 3'-hydroxy et 4'-hydroxy du cycle B, les groupes 3-hydroxy et 4-oxo du cycle C et les groupes 4-oxo et 5-hydroxy. Ainsi, la quercétine qui combine tous ces substituants est un complexant métallique particulièrement efficace (Van Acker et al., 1996).

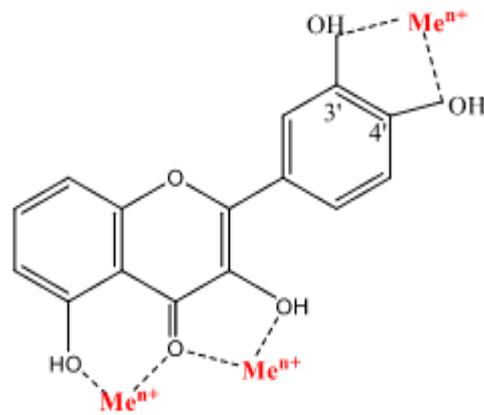


Figure 46 : Les flavonoïdes et leurs sites proposés pour la chélation des ions métalliques (Mn^{n+}) (Fraga et al., 2010).

I.4. L'inhibition de la peroxydation lipidique :

Les flavonoïdes peuvent intervenir dans tous les processus de la LPO par : (Bors et al., 1992)

- Piégeage direct des $LO\cdot$ et $LOO\cdot$ ou interruption du processus de propagation et arrêt de l'oxydation en chaîne. (Pokorny et al., 2001 ; Zhuang et al., 2015)

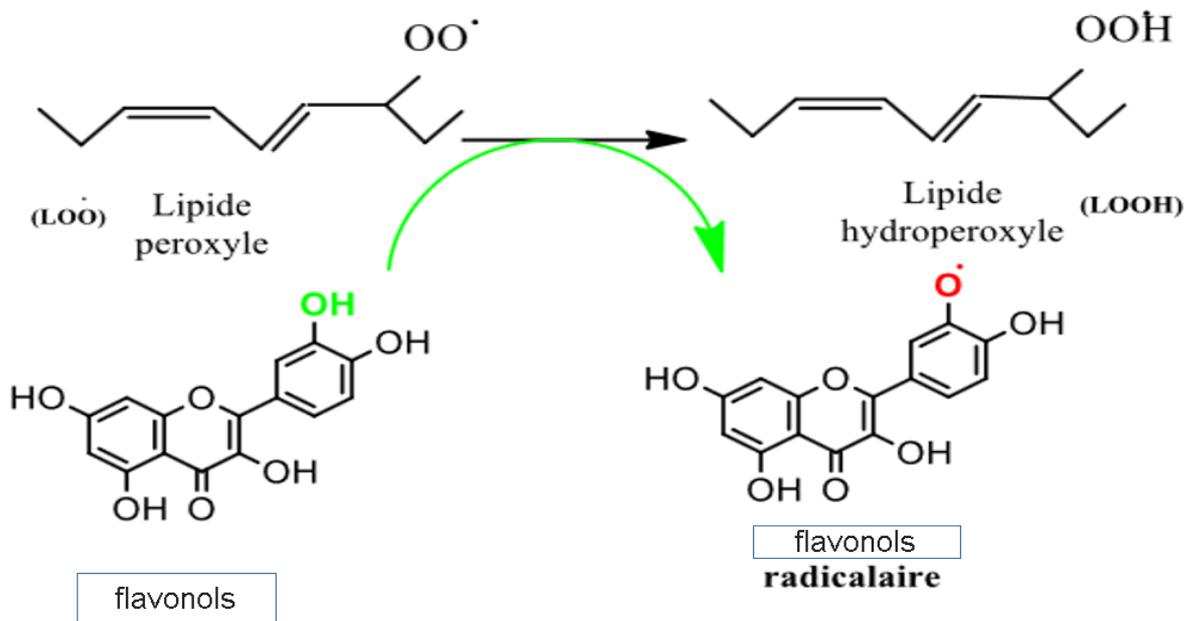


Figure 47 : Neutralisation d'un lipide peroxyde par flavonols (Pokorny et al., 2001).

Chapitre 3 : Les polyphénols et la nécrose hépatique

- Piégeage indirecte par la régénération de α -tocophérols pendant la réduction de radical α -tocophéryl connu pour son rôle dans la protection oxydative des membranes lipidiques. Elle arrête la réaction radicalaire en chaîne en transformant les radicaux en espèces non radicalaires et en devenant elle-même un nouveau radical faiblement réactif appelé α -tocophéryle. Les flavonoïdes interviennent à ce niveau en cédant un atome d'hydrogène et son électron à la vitamine E qui pourra participer de nouveau à la neutralisation des ROS (Pokorny et al., 2001 ; Zhang et Tsao, 2016).

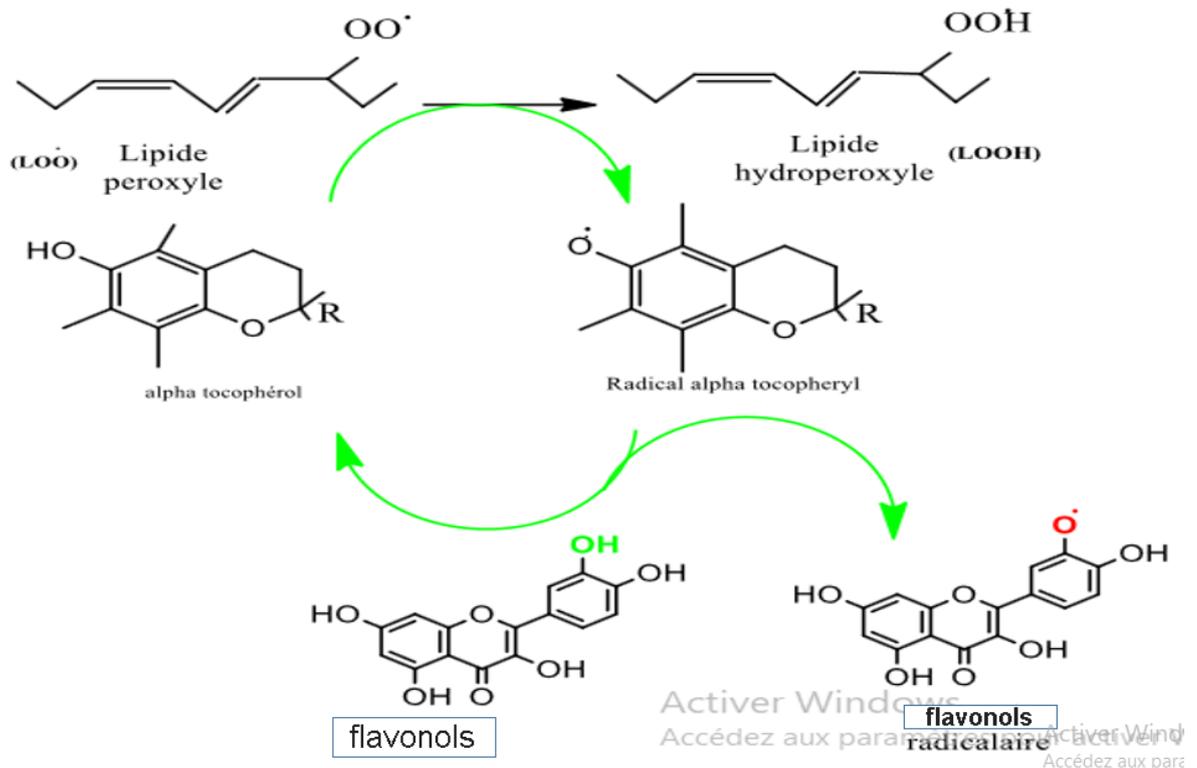


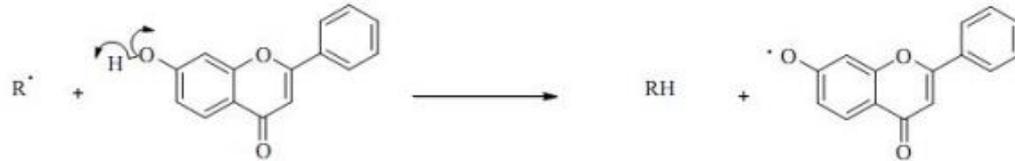
Figure 48 : Neutralisation d'un lipide peroxyde par l' α -tocophérol et la régénération de ce dernier par le flavonols (Pokorny et al., 2001).

- ✓ Les méthodes basées sur le transfert d'un atome d'hydrogène ou Hydrogen Atom Transfert (HAT) Tels que : la méthode ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity), TRAP (Total Reactive Antioxidant Potential) etc... La plupart de ces méthodes sont dépendantes du solvant utilisé et du pH, tandis que la présence de métaux peut interférer avec ces méthodes (Prior et al., 2005 ; Shahidi & Zhong , 2015).
- ✓ Les méthodes basées sur le transfert d'un électron ou Single Electron Transfert (SET) notamment : La méthode de DPPH (2,2-Diphenyl-1-

Chapitre 3 : Les polyphénols et la nécrose hépatique

Picrylhydrazil) (considéré aussi comme méthode HAT, donc mixte), TEAC (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity) et FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) (Shahidi & Zhong, 2015).

Transfert de proton (HAT)



Transfert d'électron (SET)



Chélation des ions métaux de transition

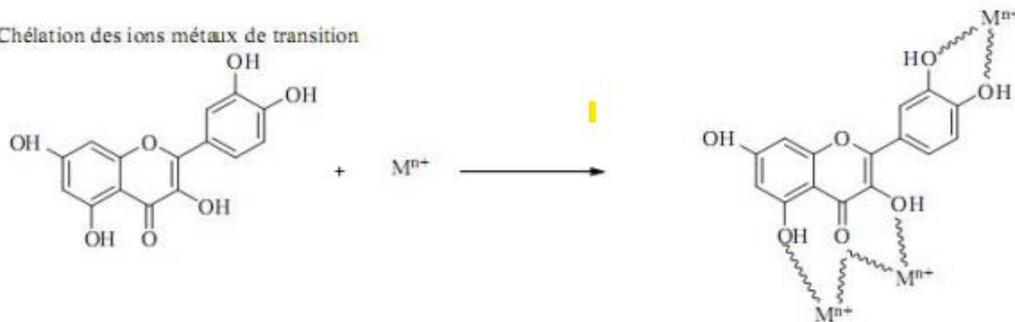


Figure 49 : Mécanismes d'action antioxydante des composés phénoliques (Leopoldini et al., 2011).

II. La nécrose hépatique induite par le paracétamol :

Si le paracétamol est pris en excès, les systèmes de sulfo-conjugaison et glucuronoconjugaison sont saturés et la métabolisation du paracétamol excédentaire se fait par la voie du CYP2E1, ce qui aboutit à la formation de métabolite réactif NAPQI ; ce composé toxique produit dans des quantités trop importantes, va provoquer plusieurs dégâts dans la cellule hépatique (Miller, 1991).

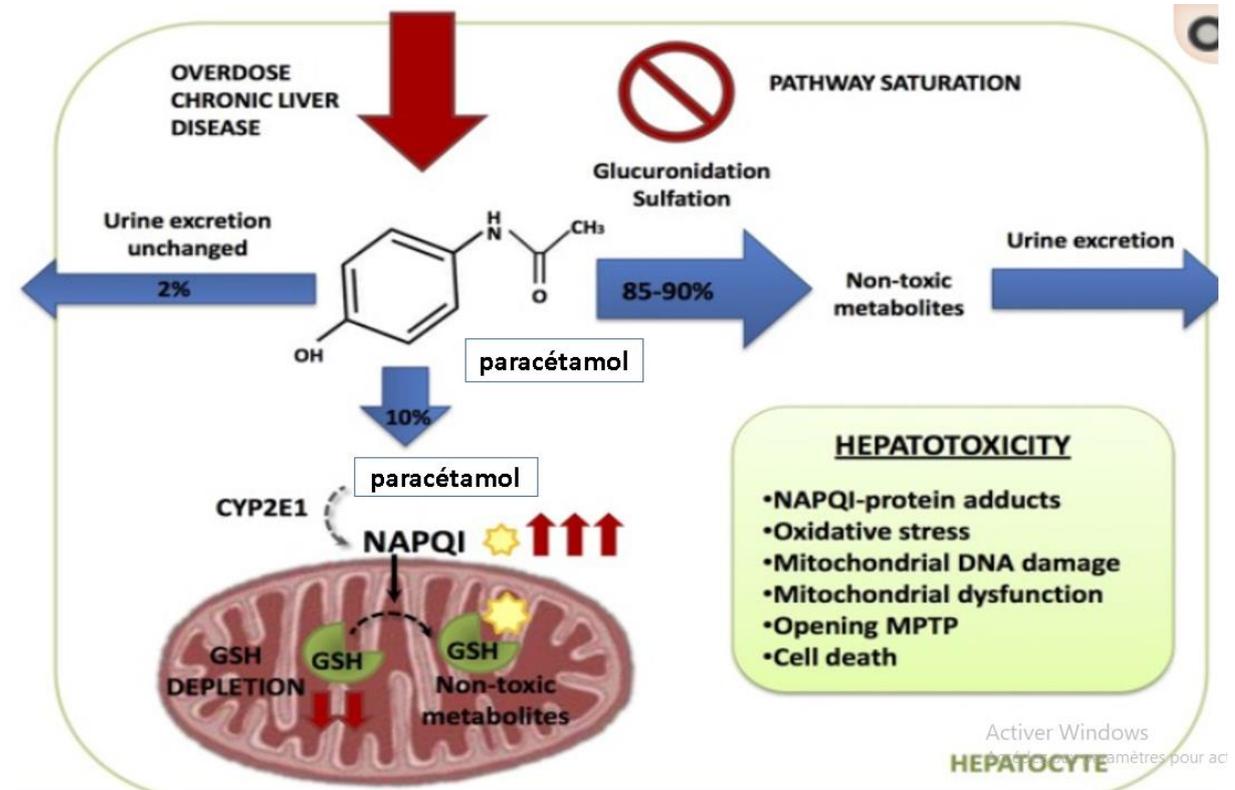


Figure 50 : Les conséquences de surdosage du paracétamol (Anna Moles et al.,2018).

II.1. Production des ROS Dysfonctionnement mitochondrial :

Une augmentation de la production de NAPQI, entraîne l'épuisement des réserves hépatiques de GSH. Le NAPQI libre non conjugué réagit avec les groupes sulfhydryle sur les résidus de cystéine et de lysine, générant des adduits protéiques NAPQI (adduits protéiques paracétamol) dans les hépatocytes, en particulier dans les mitochondries, entraînant un dysfonctionnement mitochondrial et la mort cellulaire (Yuan et al., 2013).

La liaison du NAPQI aux protéines mitochondriales contribue au dysfonctionnement mitochondrial suite à l'épuisement mitochondrial du GSH (mGSH), provoquant la génération des ROS, le stress oxydatif (Lancaster et al., 2015).

La présence excessive du NAPQI augmente l'activité du complexe I qui présente une source critique de fuite de ROS dans l'hépatotoxicité du paracétamol, Les e⁻

libérés d'une respiration mitochondriale altérée réagissent avec l' O_2 pour former d' $O_2^{\cdot-}$, qui peut former, par l'action du SOD, le H_2O_2 qui peut amplifier l'oxydation des protéines ou mener à la LPO.

Ou réagir avec l' NO pour former d' $ONOO^-$ provoquant des blessures oxydatives, la fragmentation de l'ADN et l'arrêt de Synthèse de l'ATP (CENTER ,1993 ; Knight et al.,2002).

La génération améliorée de $O_2^{\cdot-}$ pour produire du $ONOO^-$, qui produit finalement un stress oxydatif / nitrosatif, active ensuite la MAP kinase c-jun-N-terminale kinase (JNK), entraînant sa phosphorylation et sa translocation vers les mitochondries, ce qui amplifie le stress oxydatif initial (Kuo et al., 2016).

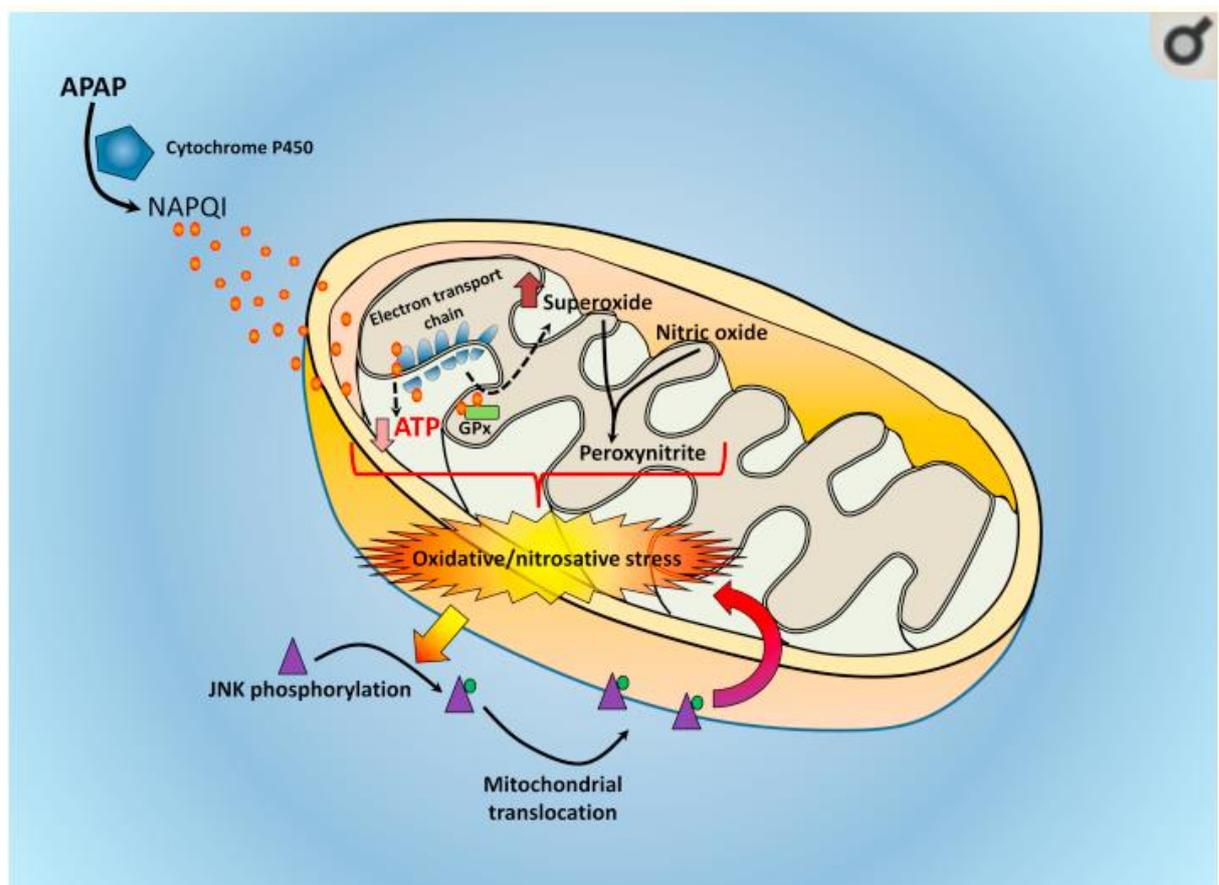


Figure 51 : Stress oxydatif mitochondrial dans l'hépatotoxicité du paracétamol (Kuo et al., 2016).

II.2. Altération d'ADN mitochondrial :

Le stress oxydant étant principalement d'origine mitochondriale, ces organites sont les premières cibles des ROS. En effet l'ADN mitochondrial est la cible privilégiée des oxydations par les ROS (Richter et al.,1988; Stevnsner et al., 2002).

Chapitre 3 : Les polyphénols et la nécrose hépatique

Le génome mitochondrial présente une susceptibilité au stress oxydant qui est 10 fois supérieure à celle du génome nucléaire, les mécanismes explicatifs sont :

- 1°) l'absence d'histones protectrices autour de l'ADN mitochondrial.
- 2°) sa localisation proche de la membrane interne.
- 3°) des mécanismes de réparations frustes.
- 4°) une structure circulaire sans introns augmentant statistiquement le risque de mutations pathogènes (Cann & Wilson 1983 ; Ames et al., 1993) .

Comme le génome mitochondrial code pour quelques sous-unités de protéines impliquées dans la phosphorylation oxydative (sept sous-unités du complexe I, une du complexe III, trois du complexe IV et deux de l'ATP synthase), leur défaut d'expression pourrait exacerber la fuite d'électrons de la chaîne respiratoire au profit de la production de ROS.

Les fonctions de la mitochondrie sont donc particulièrement exposées aux dommages oxydatifs provoquant principalement une diminution de la synthèse d'ATP mais aussi engageant la cellule dans un programme de mort cellulaire par apoptose ou nécrose avec l'induction de pore de transition de perméabilité (MTP) (Beckman & Ames 1998)

II.3. Transitions de perméabilité mitochondriale (MTP) :

Certaines molécules exogènes (médicaments ou toxiques), mais aussi des dérivés endogènes en excès (calcium, acides gras, acides biliaires) peuvent entraîner l'ouverture de ces pores mitochondriaux, ce qui est susceptible d'induire la mort cellulaire par apoptose ou par nécrose en fonction du nombre de mitochondries impliquées (Labbe et al., 2008 ; Pessayre et al., 2010).

L'augmentation de la production des ROS et de ONOO^- conduit à l'ouverture du MTP et à un découplage de la phosphorylation oxydative (Jaeschke et al., 2012).

L'ouverture du MTP provoque également un déséquilibre osmotique entre le cytosol et la matrice mitochondriale, entraînant une entrée d' H_2O massive dans la mitochondrie. Ceci a pour conséquence une augmentation du volume de la matrice mitochondriale, un déploiement de la membrane interne et à la rupture de la membrane externe de la mitochondrie (Dong et al., 1997).

En effet, les protons présents dans l'espace inter-membranaire peuvent entrer librement dans la matrice mitochondriale sans transiter par le complexe de l'ATP synthase. Ce découplage de la phosphorylation oxydative, associé à la chute du potentiel de membrane, provoque l'arrêt de la synthèse d'ATP aboutissant alors à une nécrose cellulaire (Masubuchi et al., 2005 ; Ramachandran et al., 2011).

II.4. Déséquilibre de l'homéostasie calcique :

Le NAPQI se lie de manière covalente aux protéines de la membrane plasmique des mitochondries (Park et al.,2005).

Ces liaisons entraineraient des modifications fonctionnelles de ces protéines, ceci mène à l'inhibition du calcium ATPase (Ca^{2+} _ ATPase) et à la libération mitochondriale de Ca^{2+} , donc à l'augmentation des niveaux de Ca^{2+} dans le cytosol (déséquilibre dans l'homéostasie calcique) (Bae et al., 2001 ; Jaeschke & Bajt 2006).

L'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire a deux conséquences :

- ✚ la première est l'ouverture de TPM mitochondriale, une perturbation du potentiel membranaire, des dysfonctionnements de la machinerie de synthèse de l'ATP, une auto entretien de la production de ROS et en dernier lieu, une nécrose de la cellule.
- ✚ La seconde conséquence de l'accumulation intracellulaire de Ca^{2+} est l'activation des protéines calcium-dépendantes telles que les calpaïnes. Celles-ci participent à la nécrose de la cellule mère mais également, au moment de la rupture membranaire, à la nécrose des cellules avoisinantes (Jaeschke & Bajt 2006).

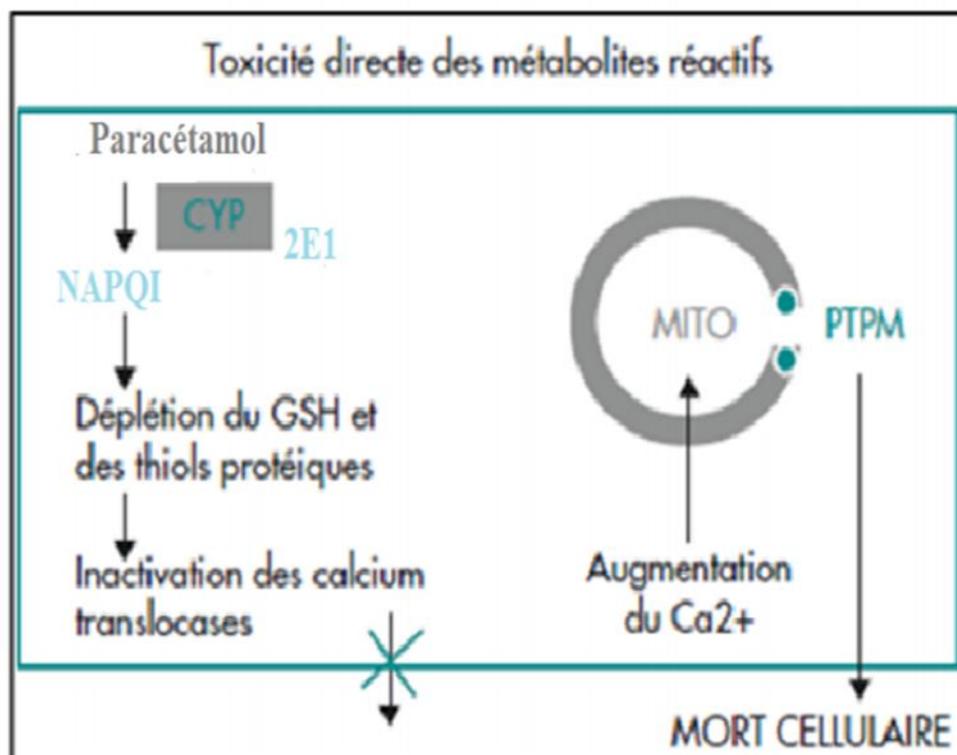


Figure 52 : Induction du pore de transition de perméabilité mitochondriale par toxicité directe des métabolites réactifs (CLAVERIE & HEDDE 2008 ; Berson , 2005).

II.5. Oxydation des protéines :

Les modifications oxydatives des protéines par les ROS provoquent l'introduction d'un groupe carbonyle dans la protéine. Ces réactions d'oxydation sont fréquemment influencées par les cations métalliques comme le Cu^{2+} et le Fe^{2+} . Nous pouvons classer les réactions d'oxydation de protéines en deux catégories : d'une part, celles qui cassent les liaisons peptidiques et modifient la chaîne peptidique, et d'autre part, les modifications des peptides par addition de produits issus de la LPO comme le 4-HNE. De telles modifications conduisent généralement à une perte de fonction catalytique ou structurale des protéines affectées.

Ces changements sont tels qu'ils conduisent à une modification structurale des protéines dont les conséquences sont majeures (perte de fonction catalytique, augmentation de la sensibilité aux protéases) (Levine, 2002).

II.6. Peroxydation lipidique :

La LPO est un mécanisme fréquemment invoqué dans la mort cellulaire et les lésions hépatiques induites par les ROS (Kehrer, 2008 ; Negre-Salvayre et al., 2010).

Les initiateurs courants du processus de peroxydation sont HO^\bullet et HOO^\bullet , qui peuvent être générés par la réaction de Fenton. De plus, la LPO peut être causée par le ONOO^- et la décomposition du peroxyde lipidique (LOO^\bullet) dépendant de l'hème (Radi et al., 1991 ; Kuo et al., 2016).

Les acides gras polyinsaturés sont plus susceptibles aux attaques radicalaires, l'abstraction de H^\bullet de ces molécules génèrent des LOO^\bullet qui sont eux même très réactifs. Cela déclenche une réaction radicalaire en chaîne qui déclenche la peroxydation d'un grand nombre de molécules cibles, ce qui finirait par détruire gravement l'intégrité des membranes cellulaires, endommager la fonction des enzymes liées à la membrane et même altérer l'ADN nucléaire.

(Marnett, 1999 ; Kuo et al., 2016)

La LPO forme un enchainement de réactions radicalaires qui se déroule en trois étapes : initiation, propagation et terminaison. (Genot & Michalski , 2010 ; Awada, 2012).

- L'initiation qui est due à l'attaque d'une espèce radicalaire (HO^\bullet , RO^\bullet , ROO^\bullet , $^1\text{O}_2$ ou le ONOO^-) suffisamment réactive pour arracher un hydrogène du groupement méthylène bis-allylique situé en α d'une double liaison (hydrogène le plus labile) d'un acide gras polyinsaturé (LH) pour former un radical (L^\bullet).

Chapitre 3 : Les polyphénols et la nécrose hépatique

- La propagation : le radical se stabilise par réarrangement intramoléculaire en formant un diène conjugué capable de réagir facilement avec l'O₂ pour donner un LOO· qui peut à son tour réagir avec une autre molécule d'acide gras adjacente (LH), formant sous l'action des métaux (Fe²⁺ ou Cu²⁺), un hydroperoxyde lipidique (LOOH) et un autre radical lipidique (des LO· et HO·) créant ainsi une réaction en chaîne (propagation)
- La terminaison achève le processus en formant une molécule lipidique non radicalaire (LOOL') telle que la dimérisation (combinaison) entre deux ROO· (Michel et al., 2008).

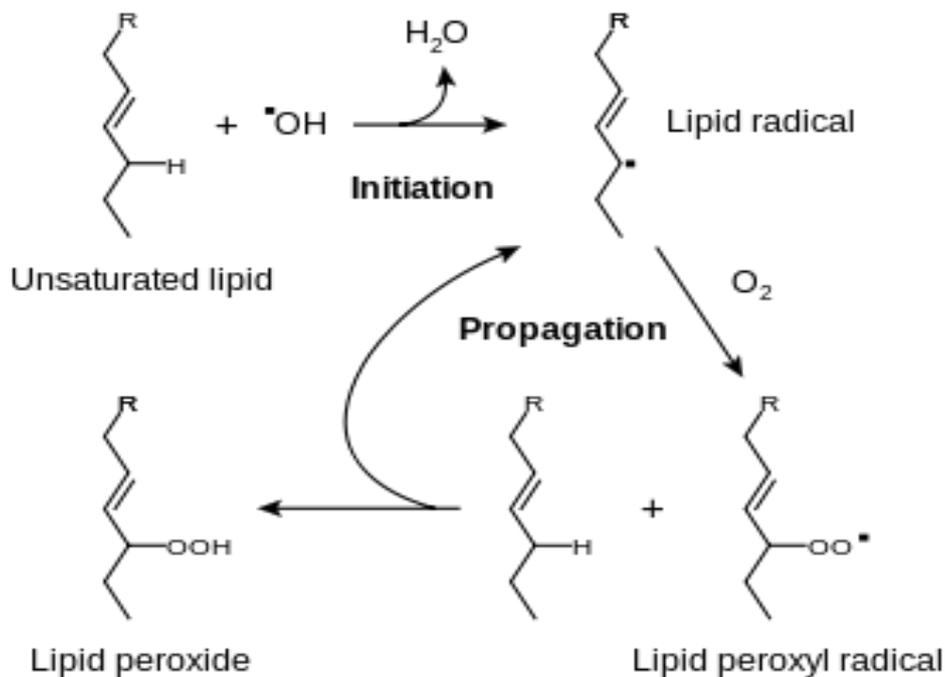


Figure 53 : mécanisme de la peroxydation lipidique (Harold, et al., 2002).

La LPO fournit ainsi une grande variété de produits, dont certains peuvent réagir avec les protéines et l'ADN. Parmi les produits formés lors de la LPO, l'isoprostane, le MDA et le 4-HNE ont été très étudiés comme marqueurs de la LPO (Marnett, 1999 ; Kuo et al., 2016).

Ces deux derniers produits réagissent avec les protéines et l'ADN. Une fois fixé à la molécule d'ADN, le MDA semble être le produit le plus mutagène, alors que le 4-HNE est le plus toxique pour la cellule (Echtay et al., 2002).

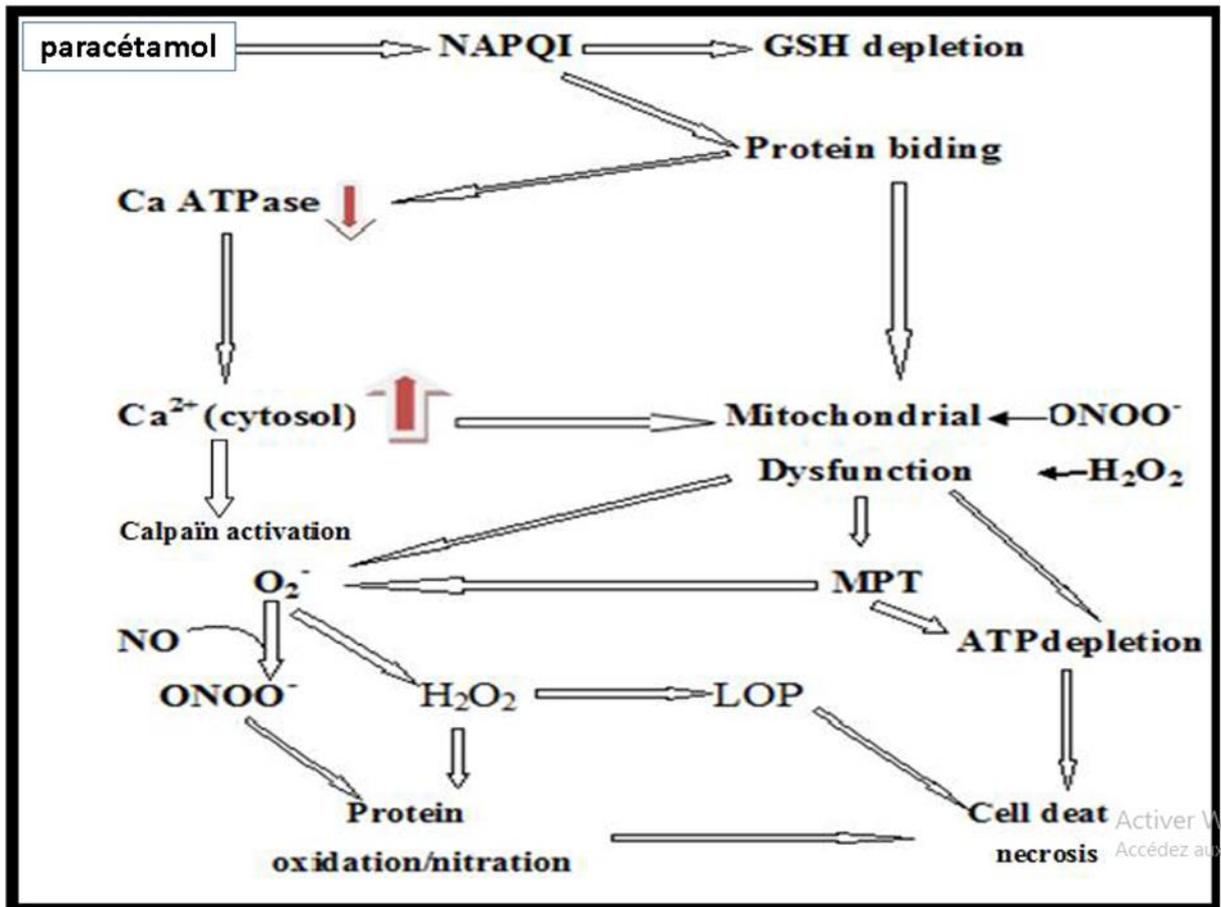


Figure 54 : Mécanisme d'hépatotoxicité du paracétamol (Jaeschke et al., 2003).

III. L'effet protecteur des polyphénols vis-à-vis la nécrose hépatique induite par le paracétamol :

Les composés phénoliques possèdent un effet antioxydant qui lui confère le statut de substances anti-radicalaires par la suppression ou inhibition du stress oxydatif induit par le paracétamol par plusieurs mécanismes :

- 1- Les polyphénols renforcent le système antioxydant par la conjugaison et l'élimination du métabolite actif NAPQI, afin d'empêcher la production du stress oxydatif et les dégâts cellulaires provoqués par les ROS (Anghel et al., 2018).
- 2- Les polyphénols inhibent la liaison entre le NAPQI et les protéines membranaires mitochondriales NAPQI (protéines binding).
Donc le NAPQI n'atteint pas la chaîne respiratoire ce qui va empêcher les fuites des électrons et inhibe la formation des ROS.
L'inhibition de la liaison de NAPQI aux protéines membranaires protège la Ca^{2+} -ATPase cela empêche le dysfonctionnement mitochondrial, l'activation des calpaines, la déplétion de l'ATP, et la nécrose hépatocytaire.
- 3- En d'autres termes, les polyphénols neutralisent les ROS, et empêchent le dysfonctionnement mitochondrial et l'oxydation des protéines, cela favorise la protection des hépatocytes contre tout dommage tissulaire induit par les composés réactifs du paracétamol, notamment la perméabilité membranaire des mitochondries, la LPO, et empêche la déplétion d'ATP et la nécrose hépatocytaire (Seema et al., 2018 ; Rocha et al., 2018).

Les polyphénols améliorent les performances antioxydantes de l'organisme, en empêchant les lésions cellulaires telles que la perméabilisation des membranes plasmiques et mitochondriales, et la déplétion en ATP.

L'arrêt de ces dégâts cellulaires protège les cellules hépatocytaires de la nécrose hépatocytaire induite par le paracétamol (Chularojmontri et al., 2005 ; Gnanapragasam et al., 2007).

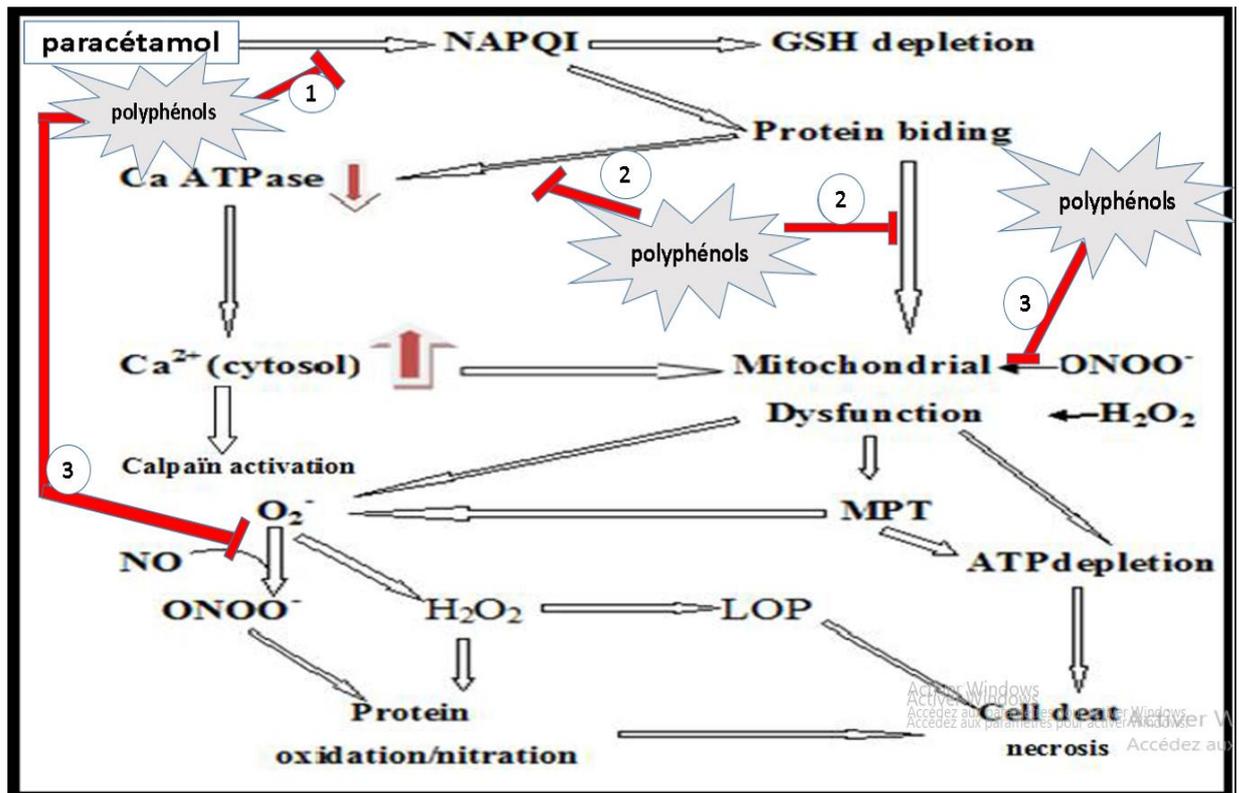


Figure 55 : Mécanisme protecteur des polyphénols contre la nécrose induite par le paracétamol (modifiée) (Jaeschke et al., 2003; Seema et al., 2018; Rocha et al., 2018).

Conclusion :

Le foie est un organe majeur qui régule l'homéostasie du métabolisme et détoxifie les métabolites des xénobiotiques générés lors de l'exposition au médicament dans l'organisme.

Des lésions hépatiques peuvent être causées par plusieurs agents tels que les xénobiotiques, la consommation d'alcool, la malnutrition, et les médicaments

L'hépatotoxicité médicamenteuse est causée après la biotransformation des médicaments en métabolites actifs résultant un stress oxydatif qui conduit à des lésions hépatiques sévères tels que l'hépatite, cirrhose, fibrose et la mort cellulaire par nécrose. Parmi ces médicaments : l'amoxicilline, l'amiodarone, le paracétamol....

Un surdosage du paracétamol provoque une hépatotoxicité par la formation des radicaux libres et d'autres espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui résultent le stress oxydatif. Ce stress oxydatif est contrôlé par un système de défense antioxydant par des enzymes antioxydantes ou des molécules non enzymatiques telles que les polyphénols.

Les polyphénols possèdent plusieurs effets biologiques parmi ses effets, l'effet antioxydant associées à leur capacité à éliminer des niveaux élevés des ROS.

La formation excessive de NAPQI dépasse la capacité du système antioxydant en épuisant le glutathion hépatique (GSH) et provoque un dysfonctionnement et des dommages mitochondriaux, entraînant une surproduction de ROS mitochondrial des hépatocytes conduit à la fin à des lésions cellulaires et en fin à une nécrose hépatocytaire.

Les polyphénols sont les composés les plus significatifs pour les propriétés antioxydantes des matières premières végétales. L'activité antioxydante des polyphénols est principalement due à leurs propriétés redox, qui leur permettent d'agir comme agents réducteurs, donneurs d'hydrogène, désactivateurs d'oxygène singulier, chélateurs métalliques et réducteurs de l'hémoglobine ferrique, inhibiteurs des enzymes producteurs de ROS et inhibiteurs de la peroxydation lipidique.

Cette étude bibliographique montre que les polyphénols possèdent un effet hépato-protecteur contre l'hépatotoxicité induite par le paracétamol, principalement par la forte activité antioxydante des composants phénoliques.

Résumé :

Le foie est l'organe noble du corps, il se comporte comme une véritable usine chimique par ses multiples fonctions métaboliques. Plusieurs agents provoquent des lésions hépatique, tel que les médicaments.

Certains médicaments comme le paracétamol, lorsqu'ils sont pris en surdose, peuvent induire une hépatotoxicité, par production des ROS habituellement transformées par les enzymes antioxydants et/ou neutralisées par des molécules antioxydantes (vitamine E, vitamine C, polyphénols).

Aux doses toxiques, le paracétamol est métabolisé en NAPQI qui épuise les réserves hépatiques en glutathion, ce qui aboutit à une modification en fonction des protéines et un dysfonctionnement mitochondriale ; ces dommages conduit alors à un stress oxydatif et aussi la libération du calcium dans le cytosol. Cette libération conduit à une nécrose hépatocytaire.

Les polyphénols suppriment la génération des ROS en inhibant l'activité catalytique d'enzymes synthétiques des ROS et agir comme chélateurs métalliques et réducteurs de l'hémoglobine ferrique, et inhibiteurs de la peroxydation lipidique.

Mots clés : Paracétamol, hépatotoxicité, stress oxydatif, nécrose hépatocytaire, polyphénols.

Abstract :

The liver is the noble organ of the body, it behaves like a real chemical factory through its multiple metabolic functions. Several agents cause liver damage, such as drugs.

Certain drugs such as paracetamol, when taken in overdose, can induce hepatotoxicity, by production of ROS usually transformed by antioxidant enzymes and / or neutralized by antioxidant molecules (vitamin E, vitamin C, polyphenols).

At toxic doses, paracetamol is metabolized to NAPQI which depletes liver stores of glutathione, resulting in protein modification and mitochondrial dysfunction; this damage then leads to oxidative stress and also the release of calcium into the cytosol. This release leads to hepatocyte necrosis.

Polyphenols suppress ROS generation by inhibiting the catalytic activity of synthetic ROS enzymes and act as metal chelators and reducers of ferric hemoglobin, and inhibitors of lipid peroxidation.

Keywords: paracetamol, hepatotoxicity, oxidative stress, hepatocyte necrosis, Polyphenols.

الملخص:

الكبد هو العضو النبيل في الجسم، وله العديد من الوظائف الايضية التي تجعله كمصنع كيميائي حقيقي. هناك العديد من العوامل التي تتسبب في تلف الكبد مثل الأدوية.

بعض الأدوية مثل الباراسيتامول، عندما تؤخذ بجرعة مفرطة، يمكن أن تحفز السمية الكبدية، عن طريق إنتاج الجذور الحرة التي عادة ما تتحول بواسطة إنزيمات مضادة للأكسدة و/ أو تحييد بواسطة جزيئات مضادات الأكسدة (فيتامين هـ، فيتامين ج، بوليفينول).

يتم استقلاب الباراسيتامول إلى NAPQI مما يؤدي إلى استنفاد مخزون الكبد من الجلوتاثيون، مما ينتج عنه تعديل في وظيفة البروتين واختلال في وظائف الميتوكوندري، يؤدي هذا الضرر إلى الإجهاد التأكسدي وكذلك يتسبب في تحرير الكالسيوم داخل العصارة الخلوية. هذا التحرر يؤدي إلى نكزة الخلايا الكبدية.

تقوم البوليفينول بقمع إنتاج الجذور الحرة عن طريق تثبيط النشاط التحفيزي للإنزيمات المصنعة للجذور الحرة وتعمل كمخدرات للمعادن ومخفضات لهيموجلوبين الحديد، ومثبطات لبيروكسيد الدهون.

الكلمات المفتاحية: الباراسيتامول، السمية الكبدية، الإجهاد التأكسدي، نكزة الخلايا الكبدية، البوليفينول.

Références

A

Abdel-Misih SR, Bloomston M. Liver anatomy, Surg Clin North Am, (2010), 90(4):643-53.

Abdenassar Harrar, Rachid Belhattab, Antioxidant and antimicrobial activities of Rhamnus alaternus L. extracts, Janvier (2011), DOI: 10.13140/RG.2.2.29854.33606).

Abou Seif, H. S. Physiological changes due to hepatotoxicity and the protective role of some medicinal plants. Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences, 5(2), 10, (2016).

Abou-Alfa GK, et al, Clinical Oncology. 5th ed. Philadelphia, PA. Elsevier1373-1395, (2014).

Adams ZP, Ehltng J, Edwards R. The regulatory role of shikimate in plant phenylalanine metabolism. Journal of Theoretical Biology. (2019);462:158-170. DOI: 10.1016/j.jtbi, 2018, 11.005.

Adlercreutz H, Mazur W. Phyto-oestrogens and Western diseases. Ann Me (1997); 29:95-120.

AKOWAUH G.A., ZHARI I., NORGYATI I., SADIKUN A. et KHAMSAH S.M, The effects of different extraction solvents of varying polarities on polyphenols of Orthosiphon stamineus and evaluation of the free radical-scavenging activity. Food chemistry, (2004). , 4 (87) : 559-566.

Alain Lachaux, Florence Lacaille, Hépatologie de l'enfant Elsevier Health Sciences, 16 oct. (2018), p : 3,4.

Alain massart, Supplémentation en oméga 3 et antioxydant et stress oxydant au cours d'un entraînement de judo. these presente pour obtenir le grade de : Docteur de l'universite d'Orlean, (2011).

Alamgir. Phytochemistry and Bioactive Compounds, Therapeutic Use of Medicinal Plants and their Extracts: Volume 2, vol.74, p.13, (2018).

Alejandra Cano Paniagua et Pedro Amariles , Hepatotoxicity by Drugs, DOI: 10.5772/intechopen.72005, 27 octobre (2017).

Alexis V., Chloé R., Jean-Baptiste G., Sophie E., Sylvie S., Claire R.L. et Nicolas M. Radiothérapie et biomarqueurs de la réparation de l'ADN. Bull Cancer.104: 981-987, (2017).

Ali A.A., Coulter J.A., Ogle C.H., Migaud M. M., Hirst D. G., Robson T., McCarthy H.O. The contribution of N2O3 to the cytotoxicity of the nitric oxide donor DETA/NO: an emerging role for S-nitrosylation/BiosciRep, (2015); 33(2).

Liste des références

- Almeida, A.F., Borge, G.I.A., Piskula, M., Tudose, A., Tudoreanu, L., Valentová, K., Williamson, G., Santos, C.N, Bioavailability of Quercetin in Humans with a Focus on Interindividual Variation. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, (2018), 17, 714-731.
- Amathieu, H. Haouache, et all, Service d'Anesthésie-Réanimation, AP-HP, GHU Seine Saint-Denis, Hôpital Jean-Verdier, Bondy, France Laboratoire CSPBAT, UMR 7244, Université Paris 13, Bobigny, France ,(2011),p :10,11.
- Ames BN, Shigenaga MK and Hagen TM, Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, (1993), 7915-7922.
- Amić D, Davidović-Amić D, Beslo D, Rastija V, Lucić B, Trinajstić N. SAR and QSAR of the antioxidant activity of flavonoids. *Curr Med Chem*. (2007);14(7):827-45.
- Andrade R, Robles M, Fernández-Castañer A, López-Ortega S, López-Vega M-C, Lucena M-I. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: A challenge for gastroenterologists. *World Journal of Gastroenterology*. (2007);13(3):329-340.
- Andreia Bento-Silva · Ville M. Koistinen · Pedro Mena · Maria R. Bronze · Kati Hanhineva · Stefan Sahlstrøm · Vaida Kitrytė · Sofia Moco · Anna-Marja Aura, Factors affecting intake, metabolism and health benefits of phenolic acids: do we understand individual variability?, *European Journal of Nutrition*, vol. 59, p. 1282. (2020).
- Angelo A, Many tocopherols, one vitamin E. *Molecular Aspects of Medicine* ; (2017) 27 : 165.
- Anghel N, Herman H, Balta C, Rosu M, Stan MS, Nita D, Ivan A, Galajda Z, Ardelean A, Dinischiotu A, Hermenean A. Acute cardiotoxicity induced by doxorubicin in right ventricle is associated with increase of oxidative stress and apoptosis in rats. *Histol Histopathol*. (2018) 33(4):365-378.
- Anna Moles, Sandra Torres, Anna Baulies, Carmen Garcia-Ruiz, Jose C. Fernandez-Checa, Mitochondrial–Lysosomal Axis in Acetaminophen Hepatotoxicity, 15 mai (2018), doi: 10.3389/fphar.00453.
- Archivio. D, M., Filesi, C., Di Benedetto, R., Gargiulo, R., Giovannini, C., Masella, R, Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Annali-Istituto Superiore di Sanita*, (2007), 43, 348, 361.
- Avery S.V. Les cibles moléculaires du stress oxydatif/*Biochemical Journal*. (2011); 434(2): 201-210. Doi:10,1042 / BJ20101695.
- Avissar N, Whitin JC, Allen PZ, Plasma selenium-dependent glutathione peroxidase. *The Journal of Biological Chemistry*, (1989), 2: 15850-15855.
- Awada, M, L'oxydation modifie les effets métaboliques d'acides gras polyinsaturés de la série n-3 incorporés par différents vecteurs dans les régimes hyperlipidique :

Liste des références

contribution de l'absorption intestinale et de la réactivité cellulaire du 4-hydroxyhexénal. Thèse pour obtenir le grade de Docteur de L'Ecole doctorale interdisciplinaire sciences-santé. Spécialiste : Biochimie, Institut National de Sciences appliquées de Lyon, (2012), p 49-50.

Azab Elsayed Azab, Mohamed Omar Albasha. Hepatoprotective Effect of Some Medicinal Plants and Herbs against Hepatic Disorders Induced by Hepatotoxic Agents. *Journal of Biotechnology and Bioengineering*, Volume 2, Issue 1, (2018), P : 15.

B

Bae MA, Pie JE, Song B1, «Acetaminophen induces apoptosis of C6 glioma cells by activating the c-Jun NH(2)-terminal protein kinase-related cell death pathway». *Mol Pharmacol* vol, (2001), 60, p. 847-56.

Bae YS, Oh H, Rhee SG and Yoo YD: Regulation of reactive oxygen species generation in cell signaling. *Mol Cells*. 32:491–509. (2011).

Baillie JK, Bates MGD, Thompson AAR, Waring WS, Partridge RW, Schnopp MF, Simpson A, Gulliver-Sloan F, Maxwell SRJ and Webb DJ. Lowland subjects exposed to high altitude plasma antioxidant capacity in healthy endogenous urate production augments. *Chest*. (2007); 131: 1473-1478.

Baker R.R, Smoke generation inside a burning cigarette: modifying combustion to develop cigarettes that may be less hazardous to health. *Progress in Energy and Combustion Science*, (2006), 32: 373-385.

Banihan S.A.Role of Uric Acid in Semen. *Journal of biomolecules*. (2018). 8(65): 1-8.

Basdevant JL, Rich J, Spiro M, Énergie nucléaire. Editions de l'école polytechnique, Palaiseau, (2006) 175-176.

Baudin B, Exploration biochimique du foie, *Revue francophone des laboratoires*, (2017) (490):25-33.

Beaulieu P, La douleur, guide pharmacologique et thérapeutique, Maloine. Canada, (2013). p 51, 49, 50 .

Bedossa A. Foie et médicaments. *Thérapie*, (1999), 34-40.

Belge E.K. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/Nutrition *Journal*. (2016); 15: 71. Doi: 10.1186 / s12937-016-0186-5.

Belghiti J. L'anatomie du Foie peut-elle changer ? *Annales de Chirurgie* (2002); 127(6):416-17.

Belon, JP, Lacour B. *Physiologie humaine*, Elsevier Masson, France, (2016), p 134-139.

Liste des références

- Belščak-Cvitanović A, Durgo K, Huđek A, Bačun-Družina V and Komes D, Overview of polyphenols and their properties. *Polyphenols: Properties, Recovery, and Applications*. Elsevier Inc. 1-44, (2018).
- Belviranlı M., Okudan N. Well-Known Antioxidants and Newcomers in Sport Nutrition /Antioxidants in Sport Nutrition. (2015).
- Benham JP. *Hépatologie clinique*. Flammarion, Paris, (2013), P131-142.
- Benhamou J&Erlinger S, *Maladie du foie et des voies biliaires*. 5^{ème} édition.Paris: Flammarion médecine science, (2008), P: 220.
- BENSAKHRIA Ayoub, Mécanisme d'action des hépatotoxiques, *Analytical toxicology*, 23 février, (2015).
- Bijo Mathew, Jerad Suresh, Githa E. Mathew, Sherin A. Rasheed, Jobin K. Vilapurathu, P. Jayaraj, Flavonoïdes: un noyau structurel exceptionnel pour l'inhibition de l'enzyme xanthine oxydase, Volume 11, numéro 2, (2015), DOI : 10.2174.
- Birben E, Sahiner U M, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*. 9-12, (2012).
- Biswas S. K, Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox?. *Oxidative medicine and cellular longevity*, (2016).
- Bloor S.J. (2001). Overview of methods for analysis and identification of flavonoids. *Meth. Enzymol*, 335 :3-14.
- Bennetau-Pelissero,C., Polyphénols et voies de signalisation, données récentes. *Cah. Nutr. Diet*, (2014), 49 : 151-159.
- Bohn, T, Dietary factors affecting polyphenol bioavailability. *Nutrition reviews*, (2014), 72, 429-452.
- Bonnefont-Rousselot D,Thérond P,Delattre J, Radicaux libres et antioxydants. En : Delattre J., Durand G., Jardillier J-C. *Biochimie pathologique*. Flammarion, Paris, (2003), P: 317-101 .
- Bonnefont-Rousselot, D., Thérond, P., Delattre, J, In Delattre J, Durand G, Jardillier JC. Radicaux libres et anti-oxydants. *Biochimie pathologique: aspects moléculaires et cellulaires*. Médecine-sciences Flammarion Paris. (2015); 45(28):59-81 .
- Bors, W., Saran, M., Elstner, E.F, Screening for plant antioxidants. In *Modern methods of plant analysis –new series, Plant toxin analysis*. Plant Toxin Analysis. Linskens, H.F., Jackson, J.F., Eds. Springer, Berlin, Heidelberg, (1992), 13, p. 277-295.

Liste des références

Bouayed J., Rammal H., Younos C., Dicko A. et Soulimani R, Caractérisation et bio évaluation des polyphénols: nouveaux domaines d'application en santé et nutrition. Springer. France, (2008).

Bouhadjrak, Étude de l'effet des antioxydants naturels et de synthèses sur la stabilité oxydative de l'huile d'olive vierge : thèse pour l'obtention du diplôme de magister université de Mouloud Mammeri, Tizi –ouzou, (2011).

Bouland Catherine, 23 : intoxication aux métaux lourds, les données de l'ibge : "interface santé et environnement", (2002), 1-7.

Bourgaud F, Gravot A, Milesi S, Gontier E. Production of plant secondary metabolites: A historical perspective. *Plant Science*, (2001); 161:839-851. DOI: 10.1016/S0168-9452(01)00490-3.

Brand, "The sites and topology of mitochondrial superoxide production," *Experimental Gerontology*, vol. 45, no. 7-8, pp. 466–472, (2010).

Brillouet J.M Romieu.C , et all , *annals of botany* 112(6):1003-1014, (2013).

Brouillard R, *The flavonoids Advances. Research science.* (1986). p: 525-538.

Bubols GB, Vianna Dda R, Medina-Remon A, von Poser G, Lamuela-Raventos RM, Eifler-Lima VL, et al. The antioxidant activity of coumarins and flavonoids. *Mini Rev Med Chem.* (2013);13(3):318-34.

Buldak L, Łabuzek K, Bułdak RJ, Kozłowski M, Machnik G, Liber S, Suchy D, Duława-Bułdak A, Okopien B, Metformin affects macrophages' phenotype and improves the activity of glutathione peroxidase, superoxide dismutase, catalase and decreases malondialdehyde concentration in a partially AMPK independent manner in LPS-stimulated human monocytes/ macrophages. *Pharmacological Reports*, (2014), 66: 418-429.

Bulliard, Dr med. J-Fr Dufour, et all, *le cancer du foie*, Ligue suisse contre le cancer, Berne | 2e édition, septembre (2019), p : 13, 15, 17.

Burke K.E and Wei H, Synergistic damage by UVA radiation and pollutants. *Toxicology and Industrial Health*, (2009), 25: 219-224.

Bursal, E.; Köksal, E.; Gülçin, Bilsel, G.; Gören, A.C. Antioxidant activity and polyphenol content of cherry stem (*Cerasus avium L.*) determined by LC-MS/MS. *Food Res. Int.* (2013), 51, 66–74.

Burton G.J., Jauniaux E. *Oxidative stress/Best Practice & Research Clinical Obstetrics &Gynaecology*, (2011) ;25(3): 287–299 .

C

Liste des références

- Campos, J.A. Couto, A.R. Figueredo, I.V. Toth, Rangel AOSS, T.A. Hogg, Cell membrane damage induced by phenolic acids on wine lactic acids bacteria, *Int. J. Food Microbiol.* 135 (2009) 144–151.
- Cann RL and Wilson AC, Length mutations in human mitochondrial DNA. *Genetics*, (1983), 104, 699 711.
- Cascio S, Mélatonine, l'hormone du sommeil : 3 bonnes raisons d'en prendre, (2017).
- Casing D ; Veilhan L, A -Anatomie du foie et des voies biliaires. EMC ; Hépatologie, (20089, 7-001-A-10.
- Castaing , D; Veilhan , L.A, Anatomie du foie et des voies biliaires. (E. SAS, Éd.) Paris, (2006).
- Catalkaya., G, Venema., K, Lucin., L, Rocchetti., G, Delmas., D... Capanoglu., E. Interaction of dietary polyphenols and gut microbiota: Microbial metabolism of polyphenols, influence on the gut microbiota, and implications on host health. *Food Frontiers*, 1(2),115, (2020).
- Cécile Thibert, Notre Ventre, journal Le Figaro Santé, France, le 12-07-(2018).
- Cejas, P., Casado, E., Belda-Iniesta, C., Castro, J., Espinosa, E., Redondo, A., Sereno, M., García- Cabezas, M., Vara, J., Domínguez-Cáceres, A., Perona, R. and González-Barón, M, Implications of Oxidative Stress and Cell Membrane Lipid Peroxidation in Human Cancer (Spain)', *Cancer Causes & Control*, (2004), 15(7): 707-719.
- CENTER SA, Feline Hepatic Lipidosis . In *Veterinary Annual*, (1993), 33, 244 - 254.
- Chakroun Radhouane. Effets de l'exposition simultanée à l'arsenic et à trois métaux lourds toxiques en faibles concentrations dans l'eau de boisson ; *Bulletin De Veille Scientifique* n° 28 ; (2016).
- CHANDAN K. SEN, Oxidants and antioxidants in exercise. *Journal of applied physiology*, (1995), 79 (3), 86–675.
- Cheng, N, et all, Antioxi dant and hep atoprotec tive, effec ts of Schisandra chinensis pollen extract on CCl4-induced acute liver damage in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 02 Mars (2020), 55, 234 –240.
- Chhaya V Sharma, MB BS FRCA, Vivek Mehta, FRCA MD FFPMRCA, Continuing Education in Anesthesia Critical Care & Pain , Volume 14, Numéro 4, août 2014, Pages 153-158, 10 octobre (2013).
- Chira, K., Suh, j. H., Saucier, C., & Teissédre, P. L, Les polyphénols du raisin. *Phytothérapie*, (2008), 6 ,75 – 82.
- Chularojmontri L, Wattanapitayakul S.K, Herunsalee A, et al., Antioxidative and cardioprotective effects of *Phyllanthus urinaria* L, *Biol. Pharm. Bull.* (2005) ; 28: 1165–1171.

Liste des références

- Cillard, J., Cillard, P, Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydations. *Oleagineux, Corps Gras, Lipides*, (2006), 13, 1, 24-29.
- Claire Mony, Pr. Jean-Charles Duclos-Vallée centre hépato-biliaire paul brousse , en ligne le : 6 octobre (2014) .
- Cochin, Embryologie humaine Embryologie/Organ/ OrganCh11B6100.htm, Paris5.fr, le 02 Mars (2018).
- Collard J. Stress oxydant, Labocollard .be J. Collard : Stress oxydant (2014).
- Comhair SAA, Erzurum SC, Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, (2002), 283: 246 -255.
- Cooke, D., Steward, W.P., Gescher, A.J., Marczyklo, T, Anthocyanins from fruits and vegetables—does bright colour signal cancer chemopreventive activity? *European Journal of Cancer*, (2005), 41, 1931-1940.
- Cos, P., Ying, L., Calomme, M., Hu, J. P., Cimanga, K., Van Poel, B., Pieters, L., Vlietinck, A. J., & Berghe, D. V, Structure– activity relationship and classification of flavonoids as inhibitors of xanthine oxidase and superoxide scavengers. *Journal of natural products*, (1998), 61(1), 71-76 .
- Couinaud. Une passion pour le foie. *Voûte Surg: Histoire chirurgicale* (2002);137:1305-10.
- Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat Prod Rep*, (2009); 26:1001-43.
- Csiszár J., Horváth E., Bela K., Gallé Á. Glutathione-Related Enzyme System: Glutathione Reductase (GR), Glutathione Transferases (GSTs) and Glutathione Peroxidases (GPXs)/Redox State as a Central Regulator of Plant-Cell Stress Responses. (2016) : 137-158.
- Cueva, M.V. Moreno-Arribas, P.J. Martín-Alvarez, G. Bills, M.F. Vicente, A. Basilio, C.L. Rivas, T. Requena, J.M. Rodríguez, B. Bartolomé, Antimicrobial activity of phenolic acids against commensal, probiotic and pathogenic bacteria, *Res. Microbiol.* 161 (2010) 372–382.
- Czarny, A., Zaczyńska, E., Jeleń, M., Zimecki, M., Pluta, K., Morak-Młodawska, B., Artym, J., Kocięba, M, Antimicrobial Properties of Substituted Quino [3, 2-b] benzo [1, 4] thiazines. *Polish journal of microbiology*, (2014), 63, 335-339.
- D**
- D’Alteroche L, Picon L, Dorval ED, Fimbel B, Raabe JJ, Metman EH, Hépatite aiguë par exposition au plomb. *Gastroenterol Clin Biol*, (1995), P ;19:962-3.
- Dai J, Mumper RJ, Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties. *Molecules*, (2010), 15: 7313-7352.

Liste des références

- Dangles O., Dufour C., Manach C., et al, Binding of flavonoids to plasma proteins. *Methods in Enzymology*, (20019, 335: 319-333.
- Dangles, O., & Dufour, C, In *Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications*, Eds O. Andersen and K.Markham, CRC Press, Boca Raton, (2008), pp: 443-469.
- Dangles, O., Dufour, C., Tonnelé, C., Trouillas, P, *The Physical Chemistry of Polyphenols: Insights into the Activity of Polyphenols in Humans at the Molecular Level. Recent Advances in Polyphenol Research*, (2017), 1-35.
- Das K., Roychoudhury A. Reactive oxygen species (ROS) and response of antioxidants as ROS-scavengers during environmental stress in plants/*Front. Environ. Sci.* (2014).
- David Ross, MD, et al, *Viral Hepatitis and Liver Disease*, U.S. Department of Veterans Affairs, 810 Vermont Avenue, NW Washington DC 20420, 13 février (2018).
- De Bari B., Pointreau Y., Rio E., Mirabel X. et Mornex F, Dose de tolérance à l'irradiation des tissus : le foie. *Cancer / Radiothérapie*, (2010), 14 : 344-349.
- DEATON C.M., MARLIN D.J, Exercise-associated oxidative stress, *Clinical Techniques in Equine Practice*, Vol. 2, N°3, (2003), 278 –291.
- Deavall D.G., Martin E.A., Horner J.M., RobertsR. Drug-Induced Oxidative Stress and Toxicity/*Journal of toxicology*, (2012); p 13.
- DELATTRE J., BEAUDEUX J.L., BONNEFONT-ROUSSELOT, Radicaux libres et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier edition TEC & DOC éditions médicales internationales Paris, (2005), 1 - 405.
- Deng GF, Lin X., Xu XR, Gao LL, Xie JF, Li HB Capacités antioxydantes et contenu phénolique total de 56 légumes. *Journal des aliments fonctionnels*. (2013); 5 (1): 260–266. doi: 10.1016
- Deren M, Evaluation rétrospective d'un critère prédictif de mortalité après hépatectomie majeure en réanimation ; (2012), p : 23,24, 25. Université de Lorraine.
- Dhingra S. Oxydants et antioxydants en médecine complémentaire et alternative.(2014).
- Di Meo M.T.S, Reed T.T, Venditti P and Victor V.M. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, (2016), p 1-44 .
- Domitrovic, R. The Molecular Basis for the Pharmacological Activity of Anthocyanins. *Curr. Med. Chem.* (2011), 18, 4454–4469.
- Dong Z, Saikumar P, Weinberg JM, Venkatachalam MA, Internucleosomal DNA cleavage triggered by plasma membrane damage during necrotic cell death. Involvement of serine but not cysteine proteases. *Am J Pathol*; (1997), 151: 13—1205232.

Liste des références

- Donovan JL, Crespy V, Manach C, Morand C, Besson C, Scalbert A, Remesy C. Catechin is metabolized by both the small intestine and liver of rats. *J Nutr*, (2001) ;131: 1753-7.
- Dooley JS, Lok ASF, Burroughs AK, Heathcote EJ. *Sherlock's diseases of the liver and biliary system*, 12th ed, Blackwell science, John Wiley & Sons, Ltd, Milan, Italy, (2011), pp: 254.
- Dr A-C Della Valle, Foie : schéma, anatomie et rôle, *Journal des femmes "santé"*, France, le 18/06/(2019).
- Dr J.Rossant-L, Dr L. Rossant, "Cirrhose", Société Nationale Française de Gastro-Entérologie, France, 17 décembre (2019).
- Dr Jesus Cardenas : Directeur médical, Doctissimo, santé, hôpital Saint-Antoine (Paris), France 27 juin (2014).
- Dr Michel Biour, médecin pharmacologue, responsable du centre régional de pharmacovigilance (CHU Saint-Antoine, Paris) 509 Article publié le 8 juin (2018).
- Dr. A-C Della Valle, Foie : schéma, anatomie et rôle, le journal des femmes « santé », le 18/06 (2019).
- Dr. Oriana Ciacio, Pr. Denis Castaing, Centre Hépatobiliaire - Hôpital Universitaire Paul Brousse - 12-14 avenue Paul Vaillant Couturier - F-94800 Villejuif – France, 24/03 (2015).
- Drake RL, A. Vogl W, Fabrice Duparc MA, Duparc J. *Gray's Anatomie pour les étudiants*. Elsevier Masson, Paris, (2015), P 131-139.
- Droge W, Free radicals in the physiological control of cell function. *PhysiolRev*, (2002), 82: 47-95.
- Duarte TL, Lunec J, When is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C. *Free Radic Res*; (2005), 39 (7): 671-86.
- Dugas AJ Jr, Castañeda-Acosta J, Bonin GC, Price KL, Fischer NH, Winston GW. Evaluation of the total peroxyl radical-scavenging capacity of flavonoids: structure-activity relationships. *J Nat Prod*. (2000) ;63(3):327-31.
- Duncan K.R., Suzuki Y.J. Vitamin E Nicotinate/Antioxidants. (2017); 6(1): 20. Doi: 10.3390/antiox6010020.
- Duthie, GG, PT Gardner et JA Kyle, Polyphénols végétaux: sont-ils la nouvelle solution miracle? *Proc. Nutr*, (2003), Soc. 62: 599-603.
- Dzah, C. S, Influence of fruit maturity on antioxidant potential and chilling injury resistance of peach fruit (*Prunus persica*) during cold storage. *African Journal of Food, Agriculture, Nutrition and Development*, (2014), 14(4), 9578–9591.

Liste des références

Dzah, C. S., Duan, Y., Zhang, H., Wen, C., Zhang, J., Chen, G., & Ma, H. The effects of ultrasound assisted extraction on yield, antioxidant, anticancer and antimicrobial activity of polyphenol extracts: A review. *Food Bioscience*, 35, 5, (2020), 100547.

E

Echtay, K. S.; Murphy, M. P.; Smith, R. A.; Talbot, D. A.; Brand, M. D. Superoxide activates mitochondrial uncoupling protein 2 from the matrix side. Studies using targeted antioxidants. *J. Biol. Chem.* 277: 47129-47135; (2002).

Eggersdorfer M and Wyss A, Carotenoids in human nutrition and health. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, (2018), p 1-38.

Elbini Dhouib I, Jallouli M, Annabi A, Gharbi N, Elfazaa S & Lasram MM, A minireview on N-acetylcysteine: An old drug with new approaches. *Life*, (2016), *Sci* 151:359-363.

Elegir, A. Kindl, P. Sadocco, M. Orlandi, Development of antimicrobial cellulose packing through laccase-mediated grafting of phenolic compounds, *Enzyme Microb. Technol* 43 (2008) 84–92.

Elkhateeb Y.A.M and Alshammary M.R, Effects of Fast Foods in Relation to Free Radicals and Antioxidants. *American Journal of Laboratory Medicine*. 2(6): 156-162, Eurotext, Paris, (2017), P 483-486.

Enjalbert F, Rapior S, Nouguié-Soule J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol* (2002); 40:715—57.

Evans, W. J, Vitamin E, vitamin C, and exercise. *Am J Clin Nutr*, (2000), 72, 647S–652S.

F

Fatih Mehmet Kandemir, Sefa Kucukler, Eyup Eldutar, Cuneyt Caglayan and İlhami Gülçin. Chrysin Protects Rat Kidney from Paracetamol-Induced Oxidative Stress, Inflammation, Apoptosis, and Autophagy: A Multi-Biomarker Approach. *Sci. Pharm.* (2017), 85(1) 8.

Favelier S, et al, Vascularisation artérielle hépatique pratique en radiologie interventionnelle. *Journal de Radiologie diagnostique et interventionnelle*. (2015),96(2) :108-118.

Favier A, Le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*, (2003), 108-115.

Fernanda MF Roleira, Carla L. Varela, Saul C. Costa, Elisiário J. Tavares -da-Silva, Phenolic Derivatives From Medicinal Herbs and Plant Extracts: Anticancer Effects and

Liste des références

- Synthetic Approaches to Modulate Biological Activity, dans *Studies in Natural Products Chemistry*, Volume 57, (2018), Pages 115-156.
- Fiedor, J., & Burda, K, Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease. *Nutrients*, (2014), 6, 2: 466-488.
- Finimundy TC, Dillon AJP, Henriques JAP, Ely MR. A review on general nutritional compounds and pharmacological properties of the *Lentinula edodes* mushroom. *Food and Nutrition Sciences*. (2014) ; 5:1095—1105.
- Finimundy TC, Dillon AJP, Henriques JAP, Ely MR. A review on general nutritional compounds and pharmacological properties of the *Lentinula edodes* mushroom. *Food and Nutrition Sciences*. (2014) ; 5:1095—1105.
- Flora of China; Sci. Press: Beijing, China; Mo. Bot. Gard. Press: St. Louis, MO, USA, Volume 16, (2008), p. 141.
- Fraga CG, Plant polyphenols: How to translate their in vitro antioxidant actions to in vivo conditions. *IUBMB Life*, (2007), 59(4-5), 308-315.
- Fraga, C. G., Galleano, M., Verstraeten, S. V., & Oteiza, P. I, Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. *Molecular aspects of medicine*, (2010), 31(6), 435-445.
- Fraga, C. J., & Oteiza, P. I, Dietary flavonoides : Role of (-) – epicatechin and related procyanidins in cell signaling. *Free Radical Biology & Medicine*, (2011), 51, 813 – 823.
- Fransen M, Nordgren M, Wang B and Apanasets O: Role of peroxisomes in ROS/RNS-metabolism: Implications for human disease. *Biochim Biophys Acta*. (2012). 1822:1363–1373.
- Fresco, P., Borges, F., Diniz, C., Marques, M, New insights on the anticancer properties of dietary polyphenols. *Med. Res. Rev*, (2006), 26, 747–766.
- Friedman, S. L. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol. Rev*. 88, (2008) , p 125–172
- Fu P. P., Xia Q., Hwang H. M., Ray P. C., and Yu H, Mechanisms of nanotoxicity: generation of reactive oxygen species. *Journal of food and drug analysis*, (2014), 1:64-75.

G

- Gandillet A, Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique ; Thèse de doctorat ; (2014), p 20.
- Ganesan K, Xu B .A Critical Review on Polyphenols and Health Benefits of Black Soybeans. *Nutrients*. (2017); 9(5).

Liste des références

- Ganeshpurkar A, Rai G, Jain AP. Medicinal mushrooms: towards a new horizon. *Pharmacognosy Review*. (2010) ; 4(8):127—135.
- Garabeth F, Bouaoun D, Elyafi-Elzahri G. Etude quantitative des coumarines d'une plante sauvage *Prangos asperula* Boissier. (2007) 5 (5) :259–263.
- Garcia-Perez, M.E, Caractérisation de composés phénoliques des extraits de ramilles du bouleau jaune: Etude de leur capacité antioxydante, (2008).
- Gardès-Albert M, Bonne font-Rousselot D, Abedinzadeh Z, Jore D, Espèces réactives de l'oxygène Comment l'oxygène peut-il devenir toxique. *L'actualité chimique*, (2003), 91 -96 .
- Gardès-Albert M, Bonnefont-Rousselot D, Abedinzadeh Z, Jore D. Espèces réactives de l'oxygène. *Act chem* .(2017), 91-96.
- Gardès-Albert M. and Jore D, "Aspects physicochimiques des radicaux libres centrés sur l'oxygène." *Radicaux libres et stress oxydant*. Paris, Lavoisier, (2005), pp 1-23.
- Gaston E, Les polyphénols du vin rouge : des propriétés pour prévenir les cancers. Diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Bordeaux, (2016).
- Genestra M : Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants : Cell signal. (2007); 19: 1807-1819.
- Genot, C. and M. Michalski, "Impact métabolique des structures et de l'oxydation des lipides dans les aliments." *Innovations Agronomiques*, (2010), 10: 43-67.
- George K. Michalopoulos, liver regeneration, *J Cell Physiol*. Author manuscrite, 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA, 24 juin (2009).
- Ghosh S, Chisti Y, Banerjee UC. Production of shikimic acid. *Biotechnology Advances*. (2012); DOI: 10.1016/j.biotechadv.2012.03.001.
- Giardino G, Cicalese M.P, Delmonte O, Migliavacca M, Palterer B, Loffredo L, Cirillo E, GalloV, Violi F and Pignata C, NADPH Oxidase Deficiency: A Multisystem Approach. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, (2017), p 1-23.
- Gilgenkrantz H. Une seule cellule souche dans le foie : l'hépatocyte ! .*Med Sci (Paris)* (2015) ; 31 : 357–359.
- Gnanapragasam A, Yogeeta S, Subhashini R, et al., Adriamycin induced myocardial failure in rats: protective role of *Centella asiatica*, *Mol. Cell. Biochem*. (2007) ;294: 55–63.
- Gonthier MP, Donovan JL, Texier O, Felgines C, Remesy C, Scalbert A, Metabolism of dietary procyanidins in rats. *Free Radic Biol Med*, (2003), 35(8):837–844.
- González, R., Ballester, I., López-Posadas, R., Suárez, M.D., Zarzuelo, A., Martínez-Augustin, O., Sánchez de Medina, F. Effects of Flavonoids and Other Polyphenols on Inflammation. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. (2011), 51, 331–362.

Liste des références

- Gonzalez-Vicente A. , Garvin J.L . Effects of Reactive Oxygen Species on Tubular Transport along the Nephron/Antioxidants (Basel). (2017);23;6(2). Doi: 10.3390/antiox6020023.
- Gorsky LD, Koop DR and Coon MJ: On the stoichiometry of the oxidase and monooxygenase reactions catalyzed by liver microsomal cytochrome P-450. Products of oxygen reduction. J Biol Chem. (1984). 259:6812–6817
- Gosling J A, Harris P F, Whitmon I et al. Anatomie humaine atlas en couleurs: 2ème édition française: de bock. (2003). p:377.
- Grimm M.O, Mett.J. , Hartmann T, The Impact of Vitamin E and Other Fat-Soluble Vitamins on Alzheimer’s Disease/Int J Mol Sci. (2016) ; 17(11).
- Grisham, J.W, Organizational principles of the liver, in The liver : Biology and Pathobiology, 5th edn (ed. I.M. Arias), Wiley-Blackwell, Chichester, (2009), p. 3-15.
- Gueguen Y, et all, Cytochromes P450: xenobiotic metabolism, regulation and clinical importance. Ann Biol Clin. (2006), 64: 535-48.
- Guy B.Kougana, Turibio Tabopdaa, Victor Kueteb, RobertVerpoorte, Simple Phenols, Phenolic Acids, and Related Esters from the Medicinal Plants of Africa, dans Medicinal Plant Research in Africa, Pharmacology and Chemistry, (2013), P 225-249.

H

- Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C., & Chapelle, J. P, Le stress oxydant. Revue Médicale de Liège, (2007), 62,628 –638.
- Halliwell B. Reactive Species and Antioxidants. Redox Biology Is a Fundamental Theme of Aerobic Life/Plant Physiol. (2006), 141(2): 312–322.
- Halliwell B, Phagocyte-derived reactive species: salvation or suicide. TRENDS in biochemical sciences. Vol 31, n°9: 509-15, (2006)
- Halliwell B., J. M. C. Gutteridge, Free Radicals in Biology and Medicine. Fourth Edition. Oxford University Press, (2008).
- Halliwell, B. Gutteridge, J.M, Free radicals in biology and medicine. Oxford University Press, Oxford, (2015), p. 905.
- Halliwell, B., Murcia, M.A., Chirico, S., Aruoma, O.I, Free radicals and antioxidants in food and in vivo: What they do and how they work. Critical Reviews in Food Science And Nutrition, (1995), 35, 1, 2, 7-20.
- Halliwell, B., Clement, M. V., & Long, L. H, Hydrogen peroxide in the human body. FEBS letters, (2000), 486(1), 10-13.
- Ham and D. C. Liebler, “Vitamin E oxidation in rat liver mitochondria,” Biochemistry, vol. 34, no. 17, (1995), p. 5754–5761.

Liste des références

- Handique, J. G., & Baruah, J. B, Polyphenolic compounds: an overview. *Reactive & Functional Polymers*, (2002), 52, 163 – 188.
- Hare O.M. Beig F, Tziomalos K, Nitric Oxide and Cardiology-Methods for Intact Hearts and Isolated Myocytes. *Methods in Enzymology*, (2008), 441: 369-387.
- Harold A, Robert K Murray, Murray, Robert K, *Biochimie de Harper Harper*, Édition: 25, (2002).
- Healthwise Staff, E. Gregory Thompson MD - Médecine interne et Adam Husney MD - Médecine familiale et W. Thomas London MD – Hépatologie, Healthwise, 26 janvier (2020).
- Heidn L. La santé du foie : La clé d'une santé globale. Quebec livres, Canada. (2013), pp112-115).
- Heijnen CG, Haenen GR, van Acker FA, van der Vijgh WJ, Bast A. Flavonoids as peroxynitrite scavengers: the role of the hydroxyl groups. *Toxicol in Vitro*. (2001);15(1):3-6.
- Heim, A. R. Tagliaferro, and D. J. Bobilya, "Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships," *The Journal of Nutritional Biochemistry*, vol. 13, no. 10, (2002), p. 572–584.
- Hein, E.-M., Rose, K., van't Slot, G., Friedrich, A. W., & Humpf, H.-U, Deconjugation and degradation of flavonol glycosides by pig cecal micro-biota characterized by fluorescence in situ hybridization (FISH). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, (2008), 56(6), 2281–2290.
- Hey-Mogensen, R. L. S. Goncalves, A. L. Orr, and M. D. Brand, "Production of superoxide/H₂O₂ by dihydroorotate dehydrogenase in rat skeletal muscle mitochondria," *Free Radical Biology & Medicine*, vol. 72, 4e ed. Paris : Masson, (2014). p. 149–155.
- Hezode, A. Mallat, Service d'hépatologie et de gastroentérologie, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Creteil, France Inserm U955, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Creteil, France décembre (2009).
- Hirooka, K., & Fujita, Y, Excess production of Bacillus subtilis quercetin 2, 3-dioxygenase affects cell viability in the presence of quercetin. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, (2010), 74(5), 1030–1038.
- Hoffmann Céline, "et al", Hepatic stellate cell hypertrophy is associated with metabolic liver fibrosis, 02 Mars (2020).
- Hotchkiss, R. S., A. Strasser, et al, "Cell death." *N Engl J Med*, (2009), 361(16): 1570-83.

Liste des références

Hrycay E.G., Bandiera S.M. Involvement of Cytochrome P450 in Reactive Oxygen Species Formation and Cancer/Adv Pharmacol, (2015); 74: 35-84.

Hwang I, Lee J, Huh JY et al. Catalase deficiency accelerates diabetic renal injury through peroxisomal dysfunction. Diabetes. (2012); 61: 728-738.

I

Ignat, I. Volf, V.I. Popa A critical review of methods for characterisation of polyphenolic compounds in fruits and vegetables Food Chem., 126 (2011), pp. 1821-1835.

Iqbal, J., Abbasi, B.A., Mahmood, T., Kanwal, S., Ali, B., Shah, S.A., Khalil, A.T, Plant-derived anticancer agents: a green anticancer approach. Asian Pac. J. Trop. Biomed, (2017), 7, 1129–1150.

Iwashina T, Flavonoid properties of five families newly incorporated into the order Caryophyllales (Review). Bull Natl Mus Nat, (2013), Sci 39, 25–51.

J

Jacquot J.P., Dietz K.J., Rouhier N., Meux E., Lallement P.A., Selles B. and Hecker A, Redox regulation in plants: glutathione and “redoxin” related families. In: Oxidative stress and redox regulation. Springer Science Business Media Dordrecht, (2013), p 213-291.

Jaeschke H, Bajt ML, «Intracellular signaling mechanisms of acetaminopheninduced liver cell death». Toxicol Sei vol. 89, (2006), p. 31-41.

Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ, Mechanisms of Hepatotoxicity. TOXICOLOGICAL SCIENCES 65, (2001), p: 166-176.

Jaeschke H, Knight TR, Bajt ML, The role of oxidant stress and reactive nitrogen species in acetaminophen hepatotoxicity. Toxicol Lett, (2003), 144(3):279-288.

Jaeschke, H., Williams, C. D., Ramachandran, A., & Bajt, M. L, Acetaminophen hepatotoxicity and repair: the role of sterile inflammation and innate immunity. Liver International : Official Journal of the International Association for the Study of the Liver, (2012), 32(1), 8–20.

Ji Young Kim, “et all”, Induction of E6AP by microRNA-302c dysregulation inhibits TGF- β -dependent fibrogenesis in hepatic stellate cells, 16 Janvier (2020).

Joanna L. Bowtell, Jimmy T. Wangdi, Vincent G. Kelly, SUPPLÉMENTATION DE POLYPHÉNOL DÉRIVÉ DE FRUITS POUR LA PERFORMANCE ET LA RÉCUPÉRATION, SSE numéro : 195, mai (2019).

Jocelyn C , Gènes, environnement et cancérogène. UDS/Faculté de Médecine/EA 4438, (2011).

Liste des références

Joubert J, van Dyk S, Malan F.S : Fluorescent polycyclic ligands for nitric oxide synthase (NOS) inhibition : *Bioorg Med Chem.* (2008); 16: 8952-8958.

Jovanovic S.V., Steenken S., Tosic M., Marjanovic B., Simic M.G, Flavonoids as antioxidants. *Journal of the American Chemistry Society*, (1994), 116: 4846-4851.

K

Kabel A.M. Free Radicals and Antioxidants: Role of Enzymes and Nutrition/*World Journal of Nutrition and Health.*(2014); 2 (3): 35-38. Doi: 10.12691/jnh-2-3-2.

Kabel Ahmed M, Free Radicals and Antioxidants: Role of Enzymes and Nutrition. *World Journal of Nutrition and Health*, Vol. 2, No. 3, (2014) , p 36.

Kaludercic, J. Mialet-Perez, N. Paolocci, A. Parini, and F. Di Lisa, "Monoamine oxidases as sources of oxidants in the heart," *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 73, 2014. p. 34–42.

Kalyanaraman B, Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and disease mechanisms. *Redox Biol*, (2013), 1:244-257.

Kaneko T, Iuchi Y, Kobayashi T, Fujii T, Saito H, Kurachi H & Fujii J, The expression of glutathione reductase in the male reproductive system of rats supports the enzymatic basis of glutathione function in spermatogenesis. *European journal of biochemistry*, 2002, 269(5):1570-1578.

Kang S., Lee Y.H., Lee J.E. Metabolism-Centric Overview of the Pathogenesis of Alzheimer's Disease/*Yonsei Med J.* (2017); 58(3):479-488. Doi: 10.3349/ymj.2017.58.3.479.

Karasawa, K., Uzuhashi, Y., Hirota, M., Otani, H. A Matured Fruit Extract of Date Palm Tree (*Phoenix dactylifera L.*) Stimulates the Cellular Immune System in Mice. *J. Agric. Food Chem.* (2011), 59, 11287–11293.

KateřinaMacáková, VítKolečkář, LucieCahlíková, JakubChlebek, AnnaHošťálková, KamilKuča, DanielJun, LubomírOpletal, Tannins and their Influence on Health, dans *Recent Advances in Medicinal Chemistry*, Volume 1, (2014), P159-208.

Kedderis GL, Biochemical basis of hepatocellular injury. *Toxicol Pathol*, (1996), 24: 77-83.

Kehrer JP Les radicaux libres comme médiateurs des lésions tissulaires et des maladies. *Crit. Rev. Toxicol.* (2008); 23 : 21–48.

Khan, H., Reale, M., Ullah, H., Sureda, A., Tejada, S., Wange, Y., ... Xiao, J. Anti-cancer effects of polyphenols via targeting p53 signaling pathway: updates and future directions. *Biotechnology Advances*. 41, 2, (2019), 0734-9750.

Liste des références

- Khatri Minesh, MD, Liver Hemangioma: Causes and Symptoms, WebMD, Gallstones (Cholelithiasis), le 16 février (2020).
- Khoddami, MA Wilkes, TH Roberts, Techniques d'analyse des composés phénoliques végétaux, *Molécules*, 18 (2013), p. 2 328 - 2 375.
- Kin WengKongab "et all", Phytochemicals in *Barringtonia* species: Linking their traditional uses as food and medicine with current research ; *Journal of Herbal Medicine* ; Volume 19, Kuala Lumpur, Malaysia, février (2020), 100299.
- Kirsty A Roberts, Richard Draijer, Dick HJ Thijssen, David A bas, Polyphenols and Microvascular Function in Humans: A Systematic Review, *Current Pharmaceutical Design*, Avril (2018) ,24(2):203.
- Klein A, Zhadkewich M, Margolick J, Winkelstein J, Bulkley G, Quantitative discrimination of hepatic reticuloendothelial clearance and phagocytic killing. *Journal of leukocyte biology*, (1994), 55: 248–252.
- Knight TR, Ho YS, Farhood A., Jaeschke H. Le peroxy-nitrite est un médiateur critique de l'hépatotoxicité de l'acétaminophène dans les foies murins: protection par le glutathion. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2002); 303 : 468–475.
- Kolb JP: Rôle pro- et anti-apoptotique du monoxyde d'azote, NO : *Life Sciences* : (2001) ; 324 : 413-423 .
- Koyama, Y., Xu, J., Liu, X. & Brenner, D. A. New Developments on the Treatment of Liver Fibrosis. *Digestive Dis.* 34, (2016), p 589–596.
- Kroemer, G., L. Galluzzi, et al, "Mitochondrial membrane permeabilization in cell death." *Physiol Rev*, (2007), 87(1): 99-163.
- Kumar R.S., Narasingappa R.B. , Joshi C.G., Girish T.K. , Prasada Rao U.J. , Danagoudar A. Evaluation of *Cassia tora* Linn. against Oxidative Stress-induced DNA and Cell Membrane Damage/*J Pharm Bioallied Sci.* (2017); 9(1):33-43. Doi: 10.4103/0975-7406.206215.
- Kumar V, Sharma A, Kohli SK, Bali S, Sharma M, Kumar R, Bhardwaj R, Thukral AK. Differential distribution of polyphenols in plants using multivariate techniques. *Biotechnology Research and Innovation.* (2019); 3(1):1—21.
- Kumar, N., & Goel, N, Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnology Reports*, vol.24, (2019), p.5, doi:10.2016/j.btre.2019.e00370.
- Kuo Du, Anup Ramachandran, Hartmut Jaeschke, Oxidative stress during acetaminophen hepatotoxicity: Sources, pathophysiological role and therapeutic potential, 4 octobre (2016), doi: 10.1016/j.redox.2016.10.001.

L

Liste des références

- Labbe G, Pessayre D, Fromenty B. Drug-induced liver injury through mitochondrial dysfunction: mechanisms and detection during preclinical safety studies. *Fundam Clin Pharmacol*, (2008);22: 53-335.
- Labbe G, Pessayre D, Fromenty B, Drug-induced liver injury through mitochondrial dysfunction: mechanisms and detection during preclinical safety studies. *Fundam Clin Pharmacol*, (2008), 22:335-53.
- Lacombe M. Précis d'anatomie et de physiologie humaine (Tome 1). (2016), P 231-239.
- Lafortune M, Lepanto L. Anatomie du foie : échographie et Doppler. *Journal de radiologie*. (2002), 83 (2). p: 235-244.
- Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A, Revoir l' hépatotoxicité de l'acétaminophène, *Arch Toxicol*, février (2015) ; 89 (2): 193-9.
- Landis-Piwowar, K., Chen, D., Foldes, R., Chan, T.-H., Dou, Q.P. Novel Epigallocatechin Gallate Analogs as Potential Anticancer Agents: A Patent Review (2009–Present). *Expert Opin. Ther. Pat.* (2013), 23, 189–202.
- Lapierre P, Alvarez F. Le foie : un organe du système immunitaire. *Med Sci (Paris)*. (2007), 23(11): Pp985–990.
- Larse W. Embryologie humaine. De Boeck, Paris.(2011). p: 244-245.
- Laura, p., James, P.R.M, Histon, j.k.A, Acetaminophen-induced heparotoxicity, *Drug Metabolism And Disposition*, 31, N° 12, (2003), 1499-1506.
- Laurindo F.R.M, Redox Cellular Signaling Pathways in Endothelial Dysfunction and Vascular Disease. *Endothelium and Cardiovascular Diseases*, (2018), p 127-142.
- Lauwerys RR, Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles, (1999), p 149.
- Lee J., Koo N., Min D.B. Reactive Oxygen Species, Aging, and Antioxidative Nutraceuticals/ comprehensive reviews in food science and food safety. (2004) ; 3: 22-23.
- Leisherer, A., Mündlein, A., Drexel, H. Phytochemicals and Their Impact on Adipose Tissue Inflammation and Diabetes. *Vasc. Pharmacol.* (2013), 58, 3–20.
- Leonardo Perez de Souza , Karolina Garbowicz , Yariv Brotman , Takayuki Tohge , Alisdair R Fernie, The Acetate Pathway Supports Flavonoid and Lipid Biosynthesis in Arabidopsis, *Plant Physiol*, 182(2): 857–869, 12 novembre (2019), doi: 10.1104/pp.19.00683.
- Leopoldini, M., Russo, N. et Toscano, M, The molecular basis of working mechanism of natural polyphenolic antioxidants. *Food Chemistry*, (2011), 125(2). p: 288-306.
- Levine, R. L. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. *Free Radic. Biol. Med.* (2002). 32. p: 790-796.

Liste des références

Li C., Miao X., Li F., Wang S., Liu Q., et al. Oxidative Stress-Related Mechanisms and Antioxidant Therapy in Diabetic Retinopathy/Oxid Med Cell Longev. (2017). Doi: 10.1155/2017/9702820.

Liau KH, Blumgart LH and DeMatteo RP, Segment-oriented approach to liver resection. *Surgical Clinics of North America*, (2004), 84, p 543-561.

Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D and Abete P, Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, (2018), 13. p 757-772.

Liu H., Zhang L. and Lu S, Evaluation of antioxidant and immunity activities of quercetin in isoproterenol-treated rats. *Molecules*, (2012), 17. p : 4281–4291.

Liu, K., Luo, M., Wei, S. The Bioprotective Effects of Polyphenols on Metabolic Syndrome against Oxidative Stress : Evidences and Perspectives, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, (2019), p. 6, Article ID 6713194.

Liu, Y., J. Liu, et al. Biliverdin reductase, a major physiologic cytoprotectant, suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. *Free Radical Biology and Medicine*. (2016); 40(6). p: 960- 67.

Lopez MG, Sanchez-Mendoza IR, Ochoa-Alejo N. Comparative study of volatile components and fatty acids of plants and in-vitro cultures of parsley (*Petroselinum crispum* (Mill) nym ex hill). *J Agric Food Chem* (1999); 47:3292–6.

Lorenzo Crumbie MBBS, BSc, *Ultimate Anatomy Study Guide* , Regis University, Denver, Colorado, 30 juin (2020).

Lorenzo Crumbie MBBS, *Ultimate Anatomy Study Guide* , Regis University, Denver, Colorado, réviser en 8 juillet (2020)

Louvet.A, et all, *HEPATO-GASTRO oncologie digestive*, 437, vol.17, num 5, octobre (2010).

Ludwig J, Batts K. *Interprétation pratique de la biopsie hépatique: algorithmes diagnostiques*. 2e éd. Chicago : ASCP Press; 1998 , Murli Krishna MD, *Patterns of Necrosis in Liver Disease*, *Clinical liver disease*, volume 10 num2, 30 août (2017).

Lyons MM, Yu C, Toma RB, Cho SY, Reiboldt W, Lee J, van Breemen RB. Resveratrol in raw and baked blueberries and bilberries. *J Agric Food Chem* (2003);51:5867-70.

M

MACHEIX J.J., FLEURIET A. et MANCHADO P.S. Composés phénoliques dans la plante-structure, biosynthèse, répartition et rôles ; in : « *Les Polyphénols En Agroalimentaire* ». Editions Tec et Doc., Lavoisier., Paris. (2006). P 3-26.

Macon Lee, Winnie Yu et Rachel Nall, *Understanding Gallstones: Types, Pain, and More*, healthline, Mis à jour le 22 mars (2019).

Liste des références

- Mahmoudi R, Nosratpour S, Teucrium polium L. essential oil: phytochemical component and antioxidant properties, *International Food Research Journal*; (2013), 20(4). P: 1697–1701.
- Maity, P., Bepari, M., Pradhan, A., Baral, R., Roy, S., Choudhury, S.M, Synthesis and characterization of biogenic metal nanoparticles and its cytotoxicity and anti-neoplasticity through the induction of oxidative stress, mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, (2018), 161, p 111-120.
- Malik R ; Selden C ; Hodgson H, The role of non parenchymal cells in liver growth. In : Gandillet A 2004 : Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique ; (2002), p (19-21).
- Manach C, Scalbert A, Morand C, et al, Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr*, (2004), 79, p 727–747.
- Manallah A. Activités antioxydante et anticoagulante des polyphénols de la pulpe d'olive *Olea europaea L*, (2012).
- Mandal M.A. Systèmes Antioxydants d'Enzymes /DM.News-Medical.net - An AZoNetwork Site.Owned and operated by AZoNetwork.(2012).
- Marieb Elaine, BIOLOGIE HUMAINE (8E ÉDITION) Renouveau Pédagogique Sciences & Techniques, 22 mai (2008).
- Marin J. J.G, Perez M.J, Serrano M.A and Macias R.I.R, Chemoprotective Role of Vitamin C in Liver Diseases. The Liver-oxidative stress and dietary antioxidants. London, United Kingdom: Academic Press, an imprint of Elsevier, (2018), 13. P: 139-159.
- Marion Pesudo, Claire Willmann, Sarah Cousty Département de sciences biologiques. Faculté de chirurgie dentaire. CHU de Toulouse, France, le 16 janvier (2016).
- Marnett, L. J. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat. Res.* 424. (1999). P: 83-95.
- Marreiro D.N, Cruz.K.J.C, Morais J.B.S, Beserra J.B, Severo J.S and Soares de Oliveira A.R, Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms. *Antioxidants*, (2017), 6(24). P: 1-9.
- Marreiro D.N., Cruz K.C., Morais J.C., Beserra J.B., Severo J.S., et al. Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms /Antioxidants. (2017); 6(24).
Doi:10.3390/antiox6020024.
- Martin C, Vallet B, Riou B. *Physiologie humaine appliquée (2e édition)*.John Libbey.
- Martini, F. H., Timmons, M. J., & Tallitsch, R. B, *Human Anatomy. (6th Édition)*. San Francisco: Pearson Benjamin Cummings, (2009).

Liste des références

- Mary D. Nettleman, MD, MS, MACP, Jay W. Marks, MD, Centers for Disease Control and Prevention. Vaccin contre l'hépatite A, le 15/10 (2018).
- Masubuchi, Y., Suda, C., & Horie, T. Involvement of mitochondrial permeability transition in acetaminophen-induced liver injury in mice. *Journal of Hepatology*, (2005). 42(1), p 6–110.
- Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I, Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem*, (1999) ; 32(8). p: 595-603.
- McGill MR, Jaeschke H. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res* (2013); 30. P: 2174-2187.
- McGill MR, Williams CD, Xie Y, Ramachandran A, Jaeschke H, *Toxicol Appl Pharmacol*, Acetaminophen-induced liver injury in rats and mice: comparison of protein adducts, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in the mechanism of toxicity. Novembre (2012); 264(3). P:387-94.
- Meeks R G ; Harrison S D ; Bull R J 1991: Hepatotoxicology. In : Séide M, Etude de la toxicité des médicaments posicor et mintezol en culture primaire d'hépatocytes ; (2008), p (1-6).
- Mégarbane B.; N. Deye et F. Baud. Foie toxique : mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques toxic hepatitis: mechanisms of toxicity and specific pharmacological agents, ELSEVIER ; *Reanimation*, vol 16, (2007), p 632-642.
- Mehta S.K., Joghi S., Gowde T. Members of Antioxidant Machinery and Their Functions (2015).
- Mekhelfi, T., & Zaiter, L, Séparation et Détermination Structurale de Métabolites Secondaires de deux Plantes Algériennes-Activités Biologiques, (2016).
- Merkl, I. Hrádková, V. Filip, J. Šmidrkal, Antimicrobial and antioxidant properties of phenolic acids alkyl esters, *Czech J. Food Sci.* 28 (4) (2010). P 275– 279.
- Michaut A, Moreau C, Robin MA, Fromenty B, Acetaminophen-induced liver injury in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* (2014). 34. P: 171–179.
- Michel. F., Bonnefont-Rousselot, D., Mas, E., Draï, J., Thérond, P, Biomarkers of lipid peroxidation: Analytical aspects. *Annales de Biologie Clinique*, (2008), 66, 6, p 605-620.
- Middleton Sarah A, et all, 22 November, BET Inhibition Improves NASH and Liver Fibrosis, (2018).
- Migdal C., Serres M. Reactive oxygen species and oxidative stress/*Med Sci.* (2011); 27 (4). P: 405 – 412.

Liste des références

- Migdal, C. and Serres, M, "[Reactive oxygen species and oxidative stress]." *Med Sci(Paris)*, (2011), 27(4). P: 405-412.
- Miller R.T, Nox and R-NOx. Effects on drug metabolism. *Current Drug Metabolism*, (2004), 5(6). P: 535-542.
- Minoru Tanaka, Atsushi Miyajima, *Inflammation et régénération*, volume 36, Num :19 , Tokyo, Japon, 18.10. (2016).
- MN Clifford, Acides chlorogéniques et autres cinnamates - nature, occurrence et charge alimentaire *J. Sci. Food Agric.* , 79 (1999), p. 362 – 372.
- Moalin M, van Strijdonck GPF, Beckers M, Hagemen GJ, Borm PJ, Bast A, et al. A planar conformation and the hydroxyl groups in the B and C rings play a pivotal role in the antioxidant capacity of quercetin and quercetin derivatives. *Molecules*. (2011);16(11). P:9636-50.
- Mohammed M.T, Kadhim S.M, Jassim A. M.N and Abbas S.I. Free radicals and human health. *International Journal of Innovation Sciences and research*. (2015). 4(6). P: 218-223.
- Mojzer, E. B., Hrcic, M. K., Škerget, M., Knez, Ž, & Bren, U, Polyphenols: Extraction methods, antioxidative action, bioavailability and anticarcinogenic effects. *Molecules*, (2016), 21(7), p 901.
- Monshouwer, et al, Infection (*Actinobacillus pleuropneumoniae*)-mediated suppression of oxidative hepatic drug metabolism and cytochrome P450 3A mRNA levels in pigs. *Drug Metab Dispos*, (1995), 23. P : 44-47.
- Monteil C, Mulder P, Thuillez C. Stress oxydant et insuffisance cardiaque : une cible thérapeutique utopique ? *Inserm U644m*, Volume 2, numéro 2, (2006), p. 79.
- Monteiro TP, El-Jaick KB, Jeovanio-Silva AL, Brasil PE, Costa MJ, Rolla VC. The roles of GSTM1 and GSTT1 null genotypes and other predictors in antituberculosis drug-induced liver injury. *J Clin Pharm Ther*. (2012), 37. P: 712–718.
- Mousavinejad E, Ghaffari M.A, Riahi F, Hajmohammadi M, Tiznobeyk Z and Mousavinejad M, Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and decreases antioxidant enzyme activity in children with Autism spectrum disorders. *Psychiatry Research*, (2018), p 1-25.
- Mukherjee S, Alcohol metabolism and generation of free radicals: A deep insight. *OA Alcohol*, (2014), 2(1). P: 2-5.
- Mukundabantu V. Investigation sur l'usage du paracétamol et de l'aspirine au Rwanda : cas de la ville de Butare, (2006).
- Müller L, Caris-Veyrat C, Lowe G and Böhm V, Lycopene and its antioxidant role in the prevention of cardiovascular diseases. *Critical review Food Science Nutrition*, (2016), 56. P: 1868-1879.

Liste des références

Muzza M and Fugazzola L, Disorders of H₂O₂ generation. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, (2017), 31 (2). P: 225–240.

N

Nairobi: United Nations Environment Programme; 2019, organisation mondiale de santé, Leded Petrol Phase-out globally (2019).

Nakeeb A, & Pitt HA. Cancers of the biliary tree: anatomy and staging. Kelsen, D. P., Daly, J. M., Kern, S. E., Levin, B., Tepper, J. E., & Van Cutsem, E. (eds.), Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology. (2nd Édition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, (2008), p. 483-491.

Naresh Kumar, Nidhi Goel, Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications, Biotechnology Reports, Volume 24, December (2019), e00370.

Ndrepepa G, Uric acid and cardiovascular disease. Clinica Chimica Acta, (2018), 484. P: 150-163.

Negrao, R & Faria, A, Natural Polyphenols as Anti-Oxidant, Anti Inflammatory and Anti-Angiogenic Agents in the Metabolic Syndrome. Springer Science Business Media B V, (2009), P147-180.

Negre-Salvayre A., Auge N., Ayala V., Basaga H., Boada J., Brenke R., Chapple S., Cohen G., Feher J., Grune T., Lengyel G. Aspects pathologiques de peroxydation lipidique. Radic gratuit. Res. (2010); 44. P : 1125-1171.

Newman DJ, Cragg GM, Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. J Nat Prod, (2012), 75. P:311–335.

Nicholas J, Biological Effects of Irradiation, (2006).

Nie B., Gan W., Shi F., Hu G., Chen L., et al. Age-Dependent Accumulation of 8-Oxoguanine in the DNA and RNA in Various Rat Tissues/Oxid Med Cell Longev. (2013). Doi: 10.1155/2013/303181.

Niki, E, Role of vitamin E as a lipid-soluble peroxy radical scavenger: in vitro and in vivo evidence. Free Radical Biology and Medicine, (2014), 66, p 3-12.

Nile S.H., Park S.W. Chromatographic analysis, antioxidant, anti-inflammatory, and xanthine oxidase inhibitory activities of ginger extracts and its reference compounds. Ind. Crop. Prod. (2015) ; 70. P : 238–244.

Nimse S.B., Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms / RSC Adv. (2015).

O

Obeagu Emmanuel Ifeanyi. A Review on Free Radicals and Antioxidants. International Journal of Current Research in Medical Sciences. , (2018). 4(2),p 129.

Liste des références

Oh S.M, Kim H.R, Park Y.J, Lee S.Y and Chung K.H, Organic extracts of urban air pollution particulate Matter (pm2.5) induced genotoxicity and oxidative stress in human lung bronchial epithelial cells (BEAS-2B cells) . Mutation research, (2011), 723 (2). P: 142-151.

Okado-Matsumoto A And Fridovich I, Subcellular Distribution Of Superoxide Dismutases (SOD) In Rat Liver: Cu,Zn-SOD In Mitochondria. J Biol Chem, (2001), p 276, 38388-38393.

Okado-Matsumoto and I. Fridovich, "Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver: Cu,Zn-SOD in mitochondria," Journal of Biological Chemistry, vol. 276, no. 42, (2001), p 38388–38393.

Okuno, Y., Fukuhara, A., Hashimoto, E., Kobayashi, H., Kobayashi, S., Otsuki, M., Shimomura, I, (2018).

Omodanisi E.I., Aboua Y.G., Oguntibeju O. Assessment of the Anti-Hyperglycaemic, AntiInflammatory and Antioxidant Activities of the Methanol Extract of Moringa Oleifera in Diabetes-Induced Nephrotoxic Male Wistar Rats/Molecules. (2017); 22(4). Doi: 10.3390/molecules2204043.

Omura, "Mitochondrial P450s," Chemico-Biological Interactions, vol. 163, no. 1-2, (2006). P 86–93,.

Ong, A. Hsu, and B. K. H. Tan, "Chlorogenic acid stimulates glucose transport in skeletal muscle via AMPK activation: a contributor to the beneficial effects of coffee on diabetes," PLoS ONE, vol. 7, no. 3, (2012). Article ID e32718.

Ordoudi SA., Tsimidou MZ., Vafiadis AP., Bakalbassis EG, Structure-DPPH scavenging activity relationships: parallel study of catechol and guaiacol acid derivatives. Journal of Agricultural and Food Chemistry, (2006). 54. P: 5763-5768.

Orfanidis Nicholas T, Maladie hépatique alcoolique, le manuel MSD, MD, Thomas Jefferson University Hospital, Kenilworth, NJ, États-Unis, juillet (2019).

Ozgen, S., Kilinc, O.K., Selamoğlu, Z, Antioxidant activity of quercetin: A mechanistic review. Turkish Journal of Agriculture-Food Science AndTechnology, (2016), 4, 12, p 1134-1138.

P

Packer, L., E. H. Witt, et al. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. Free Radical Biology and Medicine. (2014); 19(2). P: 227-250.

Palipoch, S., and P. Koomhin, Oxidative stress-associated pathology: A review. Sains Malaysiana, (2015), 44. P:1441–1451. doi: 10.17576/jsm-2015-4410-09.

Panche, "et all", Flavonoids: an overview ; journal of nutritional science; India. 29 décembre (2016);doi: 10.1017/ jns.2016.41.

Liste des références

- Parihar A, Parihar M.S, Milner S, Bhat S : Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury: BURNS. (2008); 34. P: 6-17.
- Park BK, Kitteringham NR, Maggs 1L, Pirmohamed M, Williams DP, «The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity». *Annu Rev Pharmacol Toxicol* vol, (2005), 45, p 177-202.
- Pascal, B-S.Armelle, et all, Toxicologie, sous la direction de Xavier Coumoul, 11, rue Paul Bert, 92240 Malakof, (2017).
- Pascual-Reguera M.I., Ortega-Carmona I., Molina-Díaz A, Spectrophotometric determination of iron with ferrozine by flow-injection analysis. *Talanta*, (1997), 44(10). P: 1793-1801.
- Pasumarthy, L. & Srour, J. Stéatohépatite non alcoolique: une revue de la littérature et des mises à jour en gestion. *South Med J.* (2010) 103 (6), p 547–50.
- Pessayre D, Mansouri A, Berson A, Fromenty B, Mitochondrial involvement in drug-induced liver injury. *HandbExpPharmacol*, (2010), 196. P:311-65.
- Pfeifer G and Besarantinia A, UV wavelength dependent DNA damage and human nonmelanoma and melanoma. *Photochemistry photobiology science*, (2012), 11. P: 90-97.
- Pham-Huy L.A, He H, and Pham-Huy Ch, Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *International Journal Biomedical Science*, (2008), 4(2). P: 89–96.
- Phaniendra A., Jestadi D.B., Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases / *Indian J Clin Biochem* (2015); 30 (1). P: 11 à 26.
- Philippe Hiroz, Jérôme Gouttenoire, Viet Loan Dao Thi, Christopher Doerig, Darius Moradpour, Roland Sahli, Amalio Telenti, *Rev Med Suisse*; volume 9. (2013). p 1594-1598.
- Phung, J. A. Ezieme, and J. F. Turrens, “Hydrogen peroxide metabolism in skeletal muscle mitochondria,” *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 315, no. 2, (1994). p. 479–482
- Picón-Pagès, P., Garcia-Buendia, J., Muñoz, F. J, Functions and dysfunctions of nitric oxide in brain. *BBA - Molecular Basis of Disease*, (2018), p 1-19.
- Piechota-Polanczyk A., Fichna J. The role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases / *Pharmacol J. Naunyn-Schmiedeberg*. (2014); 387 (7) ; p 605-620.
- Pincemail J, Haleng J, Defraigne JO, Charlier C, Chapelle JP, Le stress oxydant, (2007), 62 (10). P: 628-38.

Liste des références

- Pisoschi, A.M., and A. Pop, The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur. J. Med. Chem.*, (2015), 97. P:55–74. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040.
- Pokorny, J., Yanishlieva, N., Gordon, M.H, Antioxidants in food: Practical applications. Cambridge: Woodhead Publishing Limited, New York, (2001), p. 108-109.
- Pokorny, J, Yanishlieva. N, Gordon. M.H, Antioxydants in food : Practical application, Cambridge : Woodhead publishing limited, New York, (2001), p : 108, 109.
- Pons, G, Traitement de la fièvre par le paracétamol, *Journal de Pédiatrie et de puériculture*, (1997), 10. P: 144-149.
- Poortmans, J.R., & Boisseau, N, *Biochimie des activités physiques et sportives*. Edition de Boeck université, (2009), p 503.
- Popovici C., Saykova I., Tylkowsk B, Evaluation de l'activité antioxydant des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH. *Revue de génie industriel*, (2009), 4. P: 25-39.
- Poprac P, Jomova K, Simunkova M, Kollar V, Rhodes CJ & Valko M, Targeting Free Radicals in Oxidative Stress-Related Human Diseases. *Trends Pharmacol*, (2017), Sci38(7). P:592-607.
- Portes E, Synthèse et études de tétrahydrocurcuminoïdes : propriétés photochimiques et antioxydantes, applications à la préservation de matériaux d'origine naturelle, (2008).
- Postic, C., Dentin, R., & Girard, J, Role of the liver in the control of carbohydrate and lipid homeostasis. *Diabetes & metabolism*, (2004), 30(5), p 398-408.
- Powers, S. and M. Jackson. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev.* (2008); 88(3). P: 1243-76.
- Pr. Didier Samuel, Hépatologue, Centre Hépatato-Biliaire - Hôpital Universitaire Paul Brousse - 12-14 avenue Paul Vaillant Couturier - F-94800 Villejuif – France, le 02/12 (2016).
- Pr. Gilles Pelletier, Centre Hépatato-Biliaire - Hôpital Universitaire Paul Brousse - 12-14 avenue Paul Vaillant Couturier - F-94800 Villejuif – France, le 05/12 (2016).
- Pr. Gilles Pelletier, Hépatologue, Centre Hépatato-Biliaire - Hôpital Universitaire Paul Brousse - 12-14 avenue Paul Vaillant Couturier - F-94800 Villejuif – France, 15/02 (2017).
- Prabhakar and M. Doble, “Synergistic effect of phytochemicals in combination with hypoglycemic drugs on glucose uptake in myotubes,” *Phytomedicine*, vol. 16, no. 12, 2009, p. 1119–1126.

Liste des références

Prior RL, Wu X, Schaich K. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. (2005) ; 53. P:4290—4302.

Prof. Demartines Nicolas, et all, la vésicule biliaire et les voies biliaires, Service de chirurgie viscérale CHUV Rue du Bugnon 46 CH-1011 Lausanne, Vaud, Suisse, le 01/02 (2018).

Pulok K. Mukherjee, High-Performance Liquid Chromatography for Analysis of Herbal Drugs, Quality Control and Evaluation of Herbal Drugs, Evaluating Natural Products and Traditional Medicine, (2019), P 421-458.

Pyrzynska, K.; Pekal, A. Application of free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) to estimate the antioxidant capacity of food samples. *Anal. Methods* (2013), 5, p 4288–4295.

Q

Qian-Qian Mao, Xiao-Yu Xu, Shi-Yu Cao, Ren-You Gan, Harold Corke, Trust Beta, Hua-Bin Li Foods. (2019); 8(6): 185, p.2, doi: 10.3390/foods8060185.

Quansah R, Armah FA, Essumang DK, Luginaah I, Clarke E, Marfoh K, et al. *Environ Health Perspect.* (2015);123(5):412-21.

R

Rabilloud, M. Heller, M. P. Rigobello, A. Bindoli, R. Aebersold, and J. Lunardi, “The mitochondrial antioxidant defence system and its response to oxidative stress,” *Proteomics*, vol. 1, no. 8, 2001. p. 1105–1110.

Racanelli, V., et Rehermann, B, The liver as an immunological organ. *Hepatology*, (2006), 43(S1), S54-S62.

Radi R., Beckman JS, Bush KM, Freeman BA Peroxydation des lipides membranaires induite par le peroxynitrite: le potentiel cytotoxique du superoxyde et de l'oxyde nitrique. *Cambre. Biochem. Biophys.* (1991); 288. P : 481–487.

Radi, J. F. Turrens, L. Y. Chang, K. M. Bush, J. D. Crapo, and B. A. Freeman, “Detection of catalase in rat heart mitochondria,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 266, no. 32, (1991), p. 22028–22034.

Rady, H.M., Hemmaid, K.Z., Esmail, N.N., Eid, M.M., Elshat, A.A, Sidr Kashmiry honey and its fractions induced apoptosis in hepatocellular carcinoma in vitro. *Mediterr. J. Nutr. Metab*, (2018), 11, p 343–351.

Ramachandran, A., Lebofsky, M., Weinman, S. A., & Jaeschke, H, The impact of partial manganese superoxide dismutase (SOD2)-deficiency on mitochondrial oxidant stress, DNA fragmentation and liver injury during acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, (2011), 251(3), p 33–226.

Liste des références

Rastogi, R.P., Mehrotra, B.N, Compendium of Indian Medicinal Plants. CDRI, Lucknow and Publications and Information Directorate, New Delhi, (1993).

Reboredo-Rodríguez, P, Potential roles of berries in the prevention of breast cancer progression. *J. Berry Res*, (2018), 8, p 307–323.

Reichmann, D., Voth, W., Jakob, U, Maintaining a Healthy Proteome during Oxidative Stress. *Molecular Cell*, (2018), 69. P:1-11.

Rev Liège M, Le stress oxydant .www.chu.ulg.ac.be/upload/docs/application/PDF/2010_01/stress_oxydant_rmlg, (2007).

Ribéreau-Gayon, P, Les composés phénoliques des végétaux. Paris, France : Dunod, (1968).

Richter C, Park JW and Ames BN. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proc Natl Acad Sci U S A*. (1988). 85, P. 6465-6467.

Rines, A. K., Sharabi, K., Tavares, C. D., & Puigserver, P, Targeting hepatic glucose metabolism in the treatment of type 2 diabetes. *Nature Reviews Drug Discovery*, (2016), 15(11), p 786.

Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, Trost A and Richter K: Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules*. (2015). 5. P: 545–589.

Roberfroid, M. B., Coxam, V., & Delzenne, N. M. *Aliments fonctionnels*, 2ème édition. Edition Lavoisier TEC & DOC, (2008). p 209, 215.

Robert B. Raffa PhD Joseph V. Pergolizzi Jr MD Robert Taylor Jr PhD John F. Decker PhD Jeffrey T. Patrick PharmD, *Pain Practice*, Volume 14, numéro 7, 28 octobre (2013).

Rocha PDS, Campos JF, Nunes-Souza V, Vieira MDC, Boleti APA, Rabelo LA, Dos Santos EL, de Picoli Souza K. Antioxidant and Protective Effects of *Schinus terebinthifolius* Raddi Against Toxicity. *Appl Biochem Biotechnol*. (2018);184(3). P:869-884.

Rolo-Naranjo, A., Rebollido-Rios, R., Melchor-Rodriguez, K., & Codorniu-Hernández, E, Pseudo-phase portrait applied to pattern recognition in flavonoid–protein interactions. *Applied Mathematics and Computation*, (2009), 215, p 156–167.

Rui, L, Energy metabolism in the liver. *Comprehensive physiology*. , (2014) Doi:10.1002/cphy.c130024.

S

Saibabu, V., Zeeshan, F., Ahmad Khan, L., Saif Hameed, S. Therapeutic Potential of Dietary Phenolic Acids, *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, volume 1015, (2015), p.4. Article ID 823539, Doi : 10.1155/2015/823539.

Liste des références

- Salminen J.K, Karonen.M, Chemical ecology of tannins and other phenolics: We need a change in approach, *Functional Ecology* 25(2):325 – 338, avril 2011.
- Samouelian, F., Gaudin, V., & Boccara, M, *Génétique moléculaire des plantes*. Edition Quae, (2009), p 21, 22.
- Sanchez-Maldonado, A. Schieber, M.G. Ganzle, Structure–function relationships of the antibacterial activity of phenolic acids and their metabolism by lactic acid bacteria, *J. Appl. Microb.* 111 (2011). P 1176–1184.
- Santo A., Zhu H., Li Y. R. *Reactive Oxygen Species/Cell Med Press* .(2016); 2(4). P:245–263.
- Santos MR, Mira L. Protection by flavonoids against the peroxynitrite-mediated oxidation of dihydrorhodamine. *Free Radic Res.* septembre (2004); 38(9). P:1011-8.
- Savary C, Etude de toxicité chronique et du potentiel cancérigène de contaminants de l'environnement séparément et en mélange sur les cellules HepaRG ; (2014), p 13-14.
- Sayre LM, Morira PI, Smith MA, Perry G, Metal ions and protein modification in neurological diseases, *Ann Ist Super sanita*, (2005), 41(2). P : 143-164.
- Scazzocchio, R. Vari, C. Filesi et al, "Cyanidin-3-O-β-glucoside and protocatechuic acid exert insulin-like effects by upregulating PPARγ activity in human omental adipocytes," *Diabetes*, vol. 60, no. 9, (2011), p. 2234–2244.
- Scheibmeir HD, Christensen K, Whitaker SH, Jegaethesan J, Clancy R, Pierce JD, A review of free radicals and antioxidants for critical care nurses. *Intensive Crit Care Nurs*, (2005), 21(1). P: 24-8.
- Schulte E, Schumacher U, Schünke M. *Atlas d'anatomie Prométhée - Tome 3: Organes internes, Volume 3 De Book*, Paris, (2017). P. 32-39.
- Schünke M ; Schulte E ; Schumacher U ; Rude J: *Atlas d'anatomie, prométhée, cou et organes*, Maloine. France, (2007); p 204, 210.
- Schuppan D. Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver: Collagens and glycoproteins. *Semin Liver Dis* (1990); 10. P: 1-10.
- Scibior D, Czczot H. Catalase: structure, properties, functions. *Postepy Hig Med Dosw.* (2006); 60. P:170-80.
- Seema M, Lawrence L, Sivaram V P, J Padikkala. *Oroxylum indicum* root bark extract prevents damage by restoring redox balance. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*. Available online 3 February (2018).
- Seki, E. & Brenner, D. A. Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* (2015). 22, P 512–518

Liste des références

- Sereme A., Millogo-Rasolodimby J., Guinko S. and Nacro M. Anatomie et concentration des tanins des plantes tannifères du Burkina Faso. *Journal des Sciences*. 10 (2) (2010). P 24-32.
- Sha Li, Hor Yue Tan, Ning Wang, Fan Cheung, Ming Hong, et Yibin Feng, The Potential and Action Mechanism of Polyphenols in the Treatment of Liver Diseases, *Oxid Med Cell Longev*. (2018); 2018: 8394818.
- Shahidi F, Zhong Y. Measurement of antioxidant activity. *Journal of Functional Foods*. (2015);18. P:757—781.
- Shazia Q., Mohammad Z. H., Rahman T., Shekhar H.U. Correlation of Oxidative Stress with Serum Trace Element Levels and Antioxidant Enzyme Status in Beta Thalassemia Major Patients: A Review of the Literature/Anemia. (2012), p:7.
- Sherwin, E. R. Antioxidants for vegetable oils. *Journal of American Oil Chemical Society*, (1976), 53, P 430-436.
- Sibulesky L, Normal liver anatomy. *Clinical Liver Disease*, (2013), 2, P 1-3.
- Singh Anita, et al, Clinical Biochemistry of Hepatotoxicity, *Journal of Clinical Toxicology, Biochemistry Laboratory, Indian Veterinary Research Institute, Regional Station, Palampur (HP) 176 061, India*, (2011).
- Singh, B., Shankar, S., Sriivastava, R. Green Tea Catechin, Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG): Mechanisms, Perspectives and Clinical. *Biochem. Pharmacol.* (2011), 82,P 1807–1821.
- Sobiesiak M. Chemical Structure of Phenols and Its Consequence for Sorption Processes. In book: *Phenolic Compounds - Natural Sources, Importance and Applications*, Marcos SotoHernández, IntechOpen, (2017), DOI: 10.5772/66537.
- Sobolev O, Gutyj B, Petryshak R, Pivtorak J, Kovalskiy Y, Naumyuk A, Petryshak O, Semchuk I, Mateusz V, Shcherbatyy A and Semeniv B, Biological role of selenium in the organism of animals and humans. *Ukrainian Journal of Ecology*, (2018), 8(1). P: 654-665.
- Sofna D.S. Banjarnahor, Nina Artanti, Antioxidant properties of flavonoids, *Pusat Penelitian Kimia-Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI) Kawasan PUSPIPTEK, Tangerang Selatan 15314, Indonesia, Med J Indones*, Vol. 23, No. 4, 239, November (2014). p 241.
- Sökmen, B. B., Aydın, S., & Kınalıoğlu, K, Antioxidant and antibacterial properties of a lichen species *Diploschistes scruposus* (Schreb.) Norman. *IUFS Journal of Biology*, (2012), 71 (1), p 43 –51.
- Soler L, Delingette H, Malandain G, Montagnat J, Ayache N, Koehl C, Dourthe O, Malassagne B, Smith M, Mutter D and Marescaux J, Fully automatic anatomical, pathological, and functional segmentation from CT scans for hepatic surgery. *Computer Aided Surgery*, (2001), 6, P 131-142.

Liste des références

Sonal Kumar, MD, MPH, Collège médical Weill Cornell, Fulminant Hepatitis, MERCK MANUAL, Kenilworth, NJ, États-Unis, octobre (2019).

Spiteller G, The important rol of lipid Peroxidation processes in aging and dependant disease Mol Biotechno, (2007), 137, p 5-12.

Stepien K. M., Heaton R., Rankin S., Murphy A., Bentley J., Sexton D., and Hargreaves I. P, Evidence of oxidative stress and secondary mitochondrial dysfunction in metabolic and non-metabolic disorders. Journal of clinical medicine, (2017), 7. P : 71.

Steven K. Herrine, MD, Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University Dernière révision totale janv. (2018).

Stevens A ; Lowe J Histologie humaine; Elsevier. France; (2006). p 243, 249.

Stevnsner, T.; Thorslund, T.; de Souza-Pinto, N. C.; Bohr, V. A. Mitochondrial repair of 8-oxoguanine and changes with aging. ; (2002) , Exp. Gerontol. 37. P : 1189-1196.

Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, Hutin Y, Geretti AM. La prévalence mondiale de l'infection par le virus de l'hépatite D: revue systématique et méta-analyse. J Hepatol. Publié en ligne le 23 avril (2020).

Stoclet et Schini-Kerth, Stoclet J.C., Schini-Kerth V.B, Flavonoïdes alimentaires et santé humaine. Annales Pharmaceutiques Françaises, Elsevier Masson, (2011), 69. P:78-90.

Susan (Forty-first ed.), Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice. Standring, [Philadelphia] (2016) .

Moore, Keith L, et all, Clinically oriented anatomy, Philadelphia, 13.02 (2013).

Suzuki A, Yuen N, Walsh J, Papay J, Hunt CM, Diehl AM, Co-medications that modulate liver injury and repair influence clinical outcome of acetaminophen-associated liver injury. Clin Gastroenterol Hepatol. (2009). 7. P: 882–888,

Szarka A., Tomasskovics B., Bánhegyi G. The Ascorbate-glutathione- α -tocopherol Triad in Abiotic Stress Response/ Int. J. Mol. Sci. (2012) ; 13 (4). P : 4458-4483. Doi: 10,3390/ ijms13044458.

T

Tanguy M., Begué-Simon A.M. Antioxydants Première partie : Les antioxydants dans l'alimentation /Médecine. (2009) ; 5 (6). P:256-260.

Tapas, A. R., Sakarkar, D. M., & Kakde, R. B, Flavonoids as nutraceuticals: A Review. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, (2008), 7(3), p 1089 – 1099.

Teixeira-Clerc F.Effets hépatiques de l'alcool Hepatic effects of alcohol.Cahiers de Nutritionb et de Diététique. (2014),50(3). P:94-102.

Liste des références

- Tejada F. Hepatotoxicidad por Fármacos. Revista Clínica de Medicina de Familia. (2010) ;3 (3). P:177-191.
- Terao, J, Dietary flavonoids as antioxidants. In Food factors for health promotion. Karger, (2009), 61, p 87-94.
- Tewari, D., Nabavi, S.F., Nabavi, S.M., Sureda, A., Farooqi, A.A., Atanasov, A.G., Vacca, R.A., Sethi, G., Bishayee, A, Targeting activator protein 1 signaling pathway by bioactive natural agents: possible therapeutic strategy for cancer prevention and intervention. Pharmacol. Res, (2018), 128, p 366–375.
- THANATOFRANCE, Ecoles et Préparation au Diplôme National de THANATOPRACTEUR. Enregistrée à la Préfecture des Alpes-Maritimes. Statistiques, 31/10 (2018), 1 020 311.
- Thomson A. B. R., Shaffer E. A. (éds), Principes fondamentaux de gastro-entérologie États pathologiques et démarches thérapeutiques, 5e éd. Association canadienne de gastroentérologie, AstraZeneca Inc, (2005).
- Tirkes T, Sandrasegaran K, Patel AA et-al. Peritoneal and retroperitoneal anatomy and its relevance for cross-sectional imaging. Radiographics. (2012); 32 (2). P: 437-51.
- Tiwari, A. K, Imbalance in antioxidant defence and human diseases: Multiple approach of natural antioxidants therapy. Current science, (2001), 81 (9), p 1179 – 1181.
- Tostes R.C, Carneiro F.S, Lee A.J and Giachini F.R, Cigarette smoking and erectile dysfunction: focus on NO bioavailability and ROS generation. Journal of Sexual Medicine, (2008), 5. P:1284-1295.
- Tristan Richard, Hamza Tamsamani, Jean-Claude Delaunay, Stéphanie Krisa, Jean-Michel Mérillon ISVV, EA 3675 GESVAB, université de Bordeaux, 210, chemin de Leysotte, CS 50008, 33882 Villenave d'Ornon cedex, France, Stilbènes : de la chimie à la neuroprotection, Doi : 10.1016/j.cnd.2014.03.001, 01/08 (2014).
- Tsao, Z. Deng Separation procedures for naturally occurring antioxidant phytochemicals, J.Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci., 812 (2004), p. 85-99.
- Turrens JF, Mitochondrial formation of reactive oxygen species. The Journal of physiology, (2003), 552(Partie 2). P :335-344.
- Tzin V, Galili G. Amino acids biosynthesis pathways in plants. Molecular Plant. (2010); 3. P:956-972. DOI: 10.1093/mp/ssq048.

U

- Unver A, Arslan D, Ozcan M and Akbulut M, Phenolic content and antioxidant activity of some spices. World App Sci J, (2009), 6(3). P: 373-377.

V

Valette PJ, De Baere T. Anatomie biliaire et vasculaire du foie. *Journal de radiologie*, (2002), 83(2). P : 221-232.

Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin T.D, Mazur M et al: Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease: *Int J Biochem*: (2007); 39. P: 44-84.

Valls, J., Millan, S., Marti, M. P., Borrás, E., & Arola, L, Advanced separation methods of food anthocanins, isoflavones and flavanols. *Journale of Chromatography A*, (2009), 1216 (43), p 7143 – 7172.

Van Acker, S. A., Tromp, M. N., Griffioen, D. H., Van Bennekom, W. P., Van Der Vijgh, W. J., & Bast, A, Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. *Free radical biology and medicine*, (1996), 20(3), p 331-342.

Vasconcelos SML, Goulart MOF, Moura JBF, Manfredini V, Benfato MS, Kubota LT. Espécies reactivas de oxigénio et de nitrogénio, antioxydants e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analiticoa para sua determinação. *Quim Nova*. (2007); 30(5). P: 1323-1338.

Vaubourdolle M, Porquet D. *Toxicologie, sciences mathématiques, physiques et chimiques*. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer; (2013). xi+1037.

Vauzour D, Effect of flavonoids on learning, memory and neurocognitive performance: relevance and potential implications for Alzheimer's disease pathophysiology. *J. Sci. Food Agric*, (2014), 94. P: 1042- 56.

Venkata S, Zeeshan F, Luqman A- Kh, Saif H, Therapeutic Potential of Dietary Phenolic Acids, Volume 2015, Article ID 823539, 09 Septembre (2015).

Venugopala KN, Rashmi V, Odhav B .Review on Natural Coumarin Lead Compounds for Their Pharmacological Activity. (2013): 963248, p 14.

Véronique Cheynier, Gilles Comte, Kevin M Davies, Vincenzo Lattanzio, Plant phenolics: recent advances on their biosynthesis, *Physiology and Biochemistry*. , May (2013). 72. P: 1-20, doi: 10.1016/j.plaphy.2013.05.009.

Vicente O and Boscaiu M, Flavonoids: Antioxidant Compounds for Plant Defense and for a Healthy Human Diet. *Notule Botanicae Horti Agrobotanici*, (2018), 46(1). P: 14-21.

Vogt, T ; Phenylpropanoid Biosynthesis. *Mol. Plant* ; (2010), 3, p 2–20.

W

Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Izumiya C, Kaneda C. Melatonin inhibits oxidative modification of low-density lipoprotein particles in normolipidemie post-menopausal women. *J Pineal Res*, (2000); 28. P: 136-142.

Liste des références

- Wardman, P., & Candeias, L. P, Fenton chemistry: an introduction. *Radiat Res*, (19969, 145, p 523 – 531.
- Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT et al, Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grammes of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA*. Jul, (2006), 5;296(1). P:87-93.
- Whatley, D. Curti, F. D. Gupta et al., “Superoxide, neuroleptics and the ubiquinone and cytochrome b5 reductases in brain and lymphocytes from normals and schizophrenic patients,” *Molecular Psychiatry*, vol. 3, no. 3, (1998), pp. 227–237.
- Woimant, J-M.Trocello et all, *EMC- Neurologie*, volume 10, n°2, avril (2013) .
- Wojtala A, Bonora M, Malinska D, Pinton P, Duszynski J & Wieckowski MR, Methods to monitor ROS production by fluorescence microscopy and fluorometry. *Methods in enzymology*, (2014), 542. P:243-262.
- Wong PYY, Kitts DD. Studies on the dual antioxidant and antibacterial properties of parsley (*Petroselinum crispum*) and cilantro (*Coriandrum sativum*) extracts. *Food Chem* (2006); 97. P:505–15.
- Wu X, Prior RL. Systematic identification and characterization of anthocyanins by HPLC-ESI-MS/MS in common foods in the United States: fruits and berries. *J Agric Food Chem* (2005);53:2589-99.
- Y**
- Yahfoufi, N., Alsadi, N., Jambi, M., Matar, C. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients* (2018), 10(11), 2, 1618.
- Yasui, S. Hayashi, and H. Sakurai, “Possible involvement of singlet oxygen species as multiple oxidants in p450 catalytic reactions,” *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, vol. 20, no. , (2005). 1, p. 1–13.
- Yingxian Cui, Liping Nie, Wei Sun, Zhichao Xu, Yu Wang,.et al, Comparative and Phylogenetic Analyses of Ginger (*Zingiber officinale*) in the Family Zingiberaceae Based on the Complete Chloroplast Genome, *Plants* (2019), 8(8), p 283.
- Yoon, S.-I. Kang, H.-S. Shin et all, “p-Coumaric acid modulates glucose and lipid metabolism via AMP-activated protein kinase in L6 skeletal muscle cells,” *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 432, no. 4, (2013). p. 553–557
- Young, B., O’Dowd, G, Woodford, P, Atlas d’histologie fonctionnelle de Wheater. 2eme édition. De Boeck Supérieur, (2015), 437p.
- Yuan L, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis* (2013); 17. P: 507-518.

Z

Liste des références

- Zatta P., Zambenedetti P. et al., A fatal case of aluminium encephalopathy in a patient with severe chronic renal failure not on dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, (2004), 19(11). P: 2929-2931.
- Zegarac J.P., PhD. *Oxidative Stress: Effects on Lipids, Proteins, and DNA/BioAnalytical Testing and Research Laboratories*. Brunswick Labs. (2017).
- Zeitoun, J. Lefevre, A. Chryssostalis, *Hépatologie gastro-entérologie chirurgie digestive*, 3^{ème} édition, Paris France, (2012), p : 247, 248, 249, 260, 261, 264, 266, 267.
- Zentiva Pharma UK Limited, *Comprimés de paracétamol 500 mg*, 12 New Fetter Lane, LONDRES, EC4A 1JP, Royaume-Uni, 05 Février (2020), PL 17780/0069.
- Zhang, H., Tsao, R, Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. *Current Opinion In Food Science*, (2016), 8, p 33-42.
- Zhang, L. Yu, and C. A. Yu, "Generation of superoxide anion by succinate-cytochrome c reductase from bovine heart mitochondria," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 273, no. 51, (1998), p. 33972–33976.
- Zhao Z, Moghadasian MH, *Chemistry, natural sources, dietary intake and pharmacokinetic properties of ferulic acid: a review*. *Food Chem*, (2008), 109(4). P:691–702.
- Zhuang, T., Li, F., Huang, L.R., Liang, J.Y., Qu, W, Secondary metabolites from the plants of the family Saururaceae and their biological properties. *Chemistry And Biodiversity*, (2015), 12, 2, p 194-220.
- Ziaullah, HP Vasantha Rupasinghe, *Application de la spectroscopie RMN aux polyphénols végétaux associés à la santé humaine*, dans *Applications of NMR Spectroscopy*, 2^{ème} volume, (2015), P 3-92.
- Zillich, O. Zillich, U. Schweiggert-Weisz, P. Eisner, M. Kerscher Polyphenols as active ingredients for cosmetic products *Int. J. Cosmetic Sci.*, 37 (5) (2015), pp. 455-464, 10.1111/ics.12218.
- Zouaoui, *Effet des polyphénols sur la résistance à l'infestation fongique dans le grain de blé dur*. Thèse de Magister. Spécialité Biotechnologie Alimentaire, INATAA. Université de Mentouri. Constantine, (2012), p 83.

Année universitaire : 2019- 2020

Réalisé par :

- Derbal Batoul
- Bessila Maroua
- Ourzifi Ouiem

Thèse : Effet protecteur des polyphénols vis à vis la nécrose hépatique induite par le paracétamol

Nature du diplôme : Master.

Domaine : Science de la nature et de la vie.

Mention : Toxicologie et santé.

Résumé :

Le foie est l'organe noble du corps, il se comporte comme une véritable usine chimique par ses multiples fonctions métaboliques. Plusieurs agents provoquent des lésions hépatique, tel que les médicaments.

Certains médicaments comme le paracétamol, lorsqu'ils sont pris en surdose, peuvent induire une hépatotoxicité, par production des ROS habituellement transformées par les enzymes antioxydants et/ou neutralisées par des molécules antioxydantes (vitamine E, vitamine C, polyphénols).

Aux doses toxiques, le paracétamol est métabolisé en NAPQI qui épuise les réserves hépatiques en glutathion, ce qui aboutit à une modification en fonction des protéines et un dysfonctionnement mitochondriale ; ces dommages conduit alors à un stress oxydatif et aussi la libération du calcium dans le cytosol. Cette libération conduit à une nécrose hépatocytaire.

Les polyphénols suppriment la génération des ROS en inhibant l'activité catalytique d'enzymes synthétiques des ROS et agir comme chélateurs métalliques et réducteurs de l'hémoglobine ferrique, et inhibiteurs de la peroxydation lipidique.

Mots clés : Paracétamol, hépatotoxicité, stress oxydatif, nécrose hépatocytaire, polyphénols.

Jury d'évaluation:

Président : Mr Menad A (Pro - UFM Constantine 1)

Rapporteur : Mr Boulkandoul R (MAA - UFM Constantine 1)

Examineur: Mr Bouldjadj R (MAA - UFM Constantine 1)

