

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département de 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*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**L'hépatotoxicité et les voies apoptotiques
induits par l'isoniazide**

Présenté par : **OGAB MERIEM**
BORNI MANEL
HALIMI DOUNIA

Le 28/06/2022

Jury d'évaluation :

Président : Mme AMEDDAH S. (Pr- Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Encadreur : Mr BOULKANDOUL R. (Dr - Université Frères Mentouri, Constantine 1)
Examineur : Mme KHELIFI TOUHAMI F. (Pr- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire

2021 – 2022

Remerciements

Nous tenue d'abord à remercier **DIEU** le tout puissant de nous avoir accordé la santé, le courage et la force d'avancer et de persévérer le long de ce parcours.

Nos profonds remerciements s'adressent en premier lieu à notre encadreur **Monsieur BOULKANDOUL RAMZI**, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour ses précieux conseils, son aide, sa confiance, sa patient et sa disponibilité tout le long de la réalisation de ce mémoire.

Nos vifs remerciements vont également aux membres de jury, **Madame AMEDDAH SOUAD** professeur à l'université de Constantine à qui revient l'honneur de présider ce jury et **Madame KHELIFI TOUHAMI FATIMA** professeur à l'université de Constantine d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Enfin, nous remercions toutes personnes ayant contribué et aidé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Dédicaces

En tout premier, je remercie **Allah**, tout puissant ,de m'avoir donné la force pour terminer ce travail.

Je dédie ce travaille :

A l'homme, mon précieux offre du dieu ,qui doit ma vie ,ma réussite ettout mon respect : **mon cher père Ali**.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a épargné aucune effort pour me rendre heureuse : **mon adorable mère Houria**.

A mes chers frères **Mounir , Nourdine et Tarek** et sa femme **Houda** et ses enfants **Malek et Abderrahim** et mes belles sœurs **Linda et Meriem** pour ses soutiens moral et leur conseils précieux tout au long demes étude.

A mes chères amies **Meriem , Rajaa , Maysa , Oumnia , Manar,Dounia , Assala** pour leurs aides et supports dans les moments difficiles.

A **Mr R.BOULKANDOUL** pour le temps qu'il à consacré à m'apportertoute les méthodes pour réussir cette travail.

Sans oublier mes binômes **Meriem et Dounia** pour leurs soutien moral, leurs patience et leurs compréhension Lang de ce travail.

-MANEL-

Dédicaces

En premier lieu, je remercie **Allah** qui m'a donnée la force, l'inspiration et surtout la patience pour terminer ce travail.

Je dédie ce travail à :

A ma chère mère à qui je n'arrive pas à recomposer les sacrifices qu'elle a fait pour moi, pour son amour, sa patience, son affection et ses valeureux conseils durant mes années d'études.

A mon père pour son soutien, sa gentillesse, son aide et son confiance, qui m'a guidé, avec amour, sur le chemin du savoir qui ma permis d'affronter les péripéties de la vie avec sagesse.

Je prie dieu, de les combler de bonheur et de les protéger comme ils m'ont protégé dans mon enfance.

A mes grands-pères et mesgrands-mères et mes adorables **sœurs NADA et RANDA** et aussi mes amis qui me conseiller et encourager.

A mes chère binômes **Ogab Meriem** et **Borni Manel**, pour leur soutien moral, leur compréhension et leur patience tout au long de ce travail

Et Je dédie ce travail particulièrement, à mon professeur **Boukandoul Ramzi**, qui n'hésite pas à m'orienter, et m'aider pour terminer cette étude.

-HALIMI DOUNIA-

Dédicaces

Avant tous, je remercie Dieu toute puissant pour m'avoir donnée la force , le courage ,surtout la patiente pour dépasser toutes les difficultés pour compléter ce travail et mes études .

Je dédie ce travail à :

A ma grand-mère maternelle «**GARMIA** » Allah yarhamha» qui restera toujours gravé dans mon cœur , qu'elle était la source de on courage.

A ma chère mère «**Mme HASINA** » . la lumière de ma vie, la source de mes efforts , qui ma donnée tout son amour et tous les sacrifices et précieux conciles qui sont toujours guides mes pas vers le succès durant mes années d'études et se qui me courage pour faire aujourd'hui un grand pas en avant, tous les lettres ne peuvent trouver les bon mots pour te remerciée.

A mon cher père « **Mr MOHAMMED** » celui qui est toujours ma courage , son toi mon père je n'en sera jamais arrivé là et rien ni personne ne peut compenser les sacrifices que tu à fait pour moi. Allah le tout puissant vous préserve et vous accorde de la santé et le bonheur et une longue vie.

A ma jolie sœur « **MALAK** » et mes frères « **RACHID** » et « **HAMADA** » , merci pour ton soutien , vous êtes toujours prêt à m'aider et à merendre heureuse par n'import quel moyen .

A mon chère encadreur Mr « **RAMZI BOULKANDOUL** » pour avoir accepté de dirige ce travail, pour ses conseils et encouragement tout le long de la réalisation de ce travail.

J'adresse aussi mes chaleureux dédicaces à tous mes amis son exception :
Bouthayna, Manel, Rajaa, Dounia, Oumnia, Manar .

-OGAB MERIEM-

Liste des Figures :

Figure01 : Vie antérieure du foie.

Figure02 : Face viscérale du foie.

Figure 03 : Dessin représentant la segmentation fonctionnelle du foie.

Figure 04 : Les attachements ligamenteux du foie.

Figure 05 : Vascularisation hépatiques.

Figure 06 : Les veines hépatiques

Figure 07 : Représentation schématique de l'organisation de l'apport sanguin hépatique.

Figure08 : Les voies de drainage de la bile.

Figure 09 : Structure histologique schématique du tissu hépatique.

Figure10 : Schéma d'une section transversale idéalisée d'un lobule hépatique montrant un demi-acinus.

Figure11 : Les cellules hépatocytes.

Figure12 : Représentation schématique du métabolisme hépatocytaire des médicaments.

Figure13 : Mécanisme de l'hépatotoxicité intrinsèque.

Figure14 : Mécanisme de l'hépatotoxicité idiosyncrasique métabolique.

Figure15 : Mécanismes généraux des hépatotoxicités idiosyncrasique à médiation immune

Figure16 : Mécanisme d'hépatotoxicité médicamenteuse.

Figure17 : Type et exemples de toxicité médicamenteuse.

Figure18: Les voies de signalisation conduisant à l'apoptose.

Figure19: Structure de l'INH.

Figure20 : Le métabolisme d'INH.

Figure 21 : Représentation schématique de la formation d'adduits INH-NADH catalysée par KatG via un radical isonicotinoyloxy.

Figure 22: Le mécanisme d'action d'INH.

Figure23: Mécanisme de résistance de l'INH.

Figure 24: L'origine des différents radicaux libres et espèces réactives de l'oxygène.

Figure25 : Principales étapes de production des espèces réactives de l'oxygène.

Figure26 : Mécanismes en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux fermés.

Figure 27 : Formation de 8-hydroxydéoguanosine à partir de la réaction de la guanosine et d'un radical hydroxyle.

Figure 28 : Génération des radicaux libres par myéloperoxydase (MPO) durant le métabolisme oxydatif de l'INH.

Figure 29 : Représentation schématique de l'isoniazide (INH) et des enzymes impliquées dans les voies métaboliques de l'INH.

Figure 30: L'hépatotoxicité induite par l'hydrazine.

Figure 31 : Mécanisme impliqué dans le dysfonctionnement mitochondrial hépatique médié par l'EFV/INH.

Figure 32: Représentation schématiques des gènes NAT sur le chromosome humain 8p22 et la réparation des sept SNP les plus courants dans NAT 2.

Figure 33: Mécanisme de polymorphisme GSTM1

Figure 34 : Mécanisme de polymorphisme GSTT1.

Figure 35 : Schéma présente les mécanismes possibles par lesquels l'INH induit l'apoptose au niveau de l'hépatocyte.

Liste des Tableaux :

Tableau 01 : Exemples de xénobiotiques hépatotoxique classées selon leurs mécanisme de toxicité.

Tableau02 : Liste de divers espaces réactives.

Tableau 03 : Les sources exogènes du ROS.

Liste des Abréviation

ALAT : Alanineamino transférase.

ASAT : Aspartateaminotransférase.

ALP: Phosphatasealcaline.

ACyLCoA : Acyl co enzyme.

ACHZ: Acetylhydrazine.

ACINH : Acetylisoniazide.

AGPI : acide gras polyinsaturé.

Bcl2: B-cell lymphoma2.

Bcl-xL: B-cell lymphoma –extra large.

CMI: Concentration minimal inhibitrice.

CAT: Catalase.

CCL4: Tétrachlorure de Carbone.

CMH2: Complexe majeur d’histocompatibilité de classe 2.

CYP: Cytochrome p 450.

DiACHZ: Diacetylhydrazine.

ERS: Endoplasmic reticulum stress.

EFV: Éfavirenz.

ERS : Endoplasmic reticulum stress.

HClO:L’acidehypochloreux.

HZ: Hydrazine.

HepG2: hepatocarcinome (Heptoma G2).

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène.

HOCL : Acide hypochloreux..

HCOR:Aldéhyde.

HNO₂ : Acide nitreux.

GPX: Glutathion peroxydase.

GSH: Glytathion.

GSSG: Disulfure de glutathion (oxydé).

GST: Glutathion –s- transférase.

INH: Isoniazide.

INH : Radical isonicotinyl.

INA: Isonicotinique Acide.

JNK: C- junction –N- terminal kinase.

Keap1: Kelch-like ECH –associated protein 1.

KPN β1: Caryophérine β1.

katG: Enzyme catalase peroxidase de M. tuberculosis.

LPO: Lipid peroxydation.

LCR: Liquide céphalo rachidien.

MDA : Malondialdehyde.

miR122 : Micro-ARN122.

MTP : Perméabilité mitochondrial.

MPO : Myélopérxydase.

MAO : Monoamine oxydse.

NAD: Nicotinamide adénine dinucléotide.

NADP : Icotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.

NOS : oxyde nitrique synthèse.

eNOS : oxyde nitrique synthase endothéliale.

iNOS ; oxyde nitrique synthase inductible.

NOX : NADPH oxydase.

NAT2 : N-acétyltransférase2.

Nrf2 : Nuclear factor erythroid 2-like 2.

NAPQI : N-acétyl-p-benzoquinone imine.

NO₂' : dioxyde d'azote.

NO: Monoxyde d'azote.

O₂'' : Oxygène (biradical).

O₂' Anion superoxide.

¹O₂ : Oxygène singulet.

ONOO- : Peroxynitrite.

ONOOH : Acideperoxynitrique.

OH':Hydroxyle radical.

pKC \ddot{y} : Protriène kinase c \ddot{y} .

ppra: Peroxisome Peroliferator Activated Receptor.

Q10:l'ubiquinone.

ROS : espècesreactives de l'oxygène.

RNS: espèces réactives de l'azote .

ROO' : Pyroxyde.

RO':Alkoxyde.

ROOH :Peroxyde organique.

SNPS: Single nucleotidepolymorphisms.

TNFalpha: Facteur de nécrose tumoral .

VLDL:Very low density lipoprptéines.

VIH: virus de l'immunodéficience humaine.

γ GT: gamma glutaryl transférase.

Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Listes des figures

Listes des tableaux

Listes des Abréviations

INTRODUCTION	1
Chapitre 1	5
1 PARTIE 1 : FOIE	6
1.1 Le Foie :	6
1.2 Embryologie :	7
1.3 Segmentation :	7
1.3.1 Système d'attache :	8
1.4 Vascularisation hépatique :	9
1.4.1 La veine porte hépatique :	9
1.4.2 L'artère hépatique :	10
1.5 Vésicule biliaire et des voies biliaires :	11
1.5.1 Vésicule biliaire :	11
1.5.2 La bile :	11
1.6 Le lobule hépatique :	12
1.7 Les cellules du foie :	13
1.7.1 Les cellules parenchymateuses : (Les hépatocytes)	13
1.7.2 Les cellules non parenchymateuses :	14
1.7.2.1 Les cellules Endothéliales :	14
1.7.2.2 Les cellules d'Ito :	14
1.7.2.3 Les cellules de Kupffer :	15
1.7.2.4 Les épithéliales biliaires : (cholangiocytes)	15
1.8 Les fonctions du foie :	15
1.8.1 Fonctions métaboliques :	15
1.8.1.1 Métabolisme glucidique :	15
1.8.1.2 Métabolisme lipidique :	15
1.8.1.3 Métabolisme protéique :	16
1.8.2 Fonction de stockage :	16
1.8.3 Fonction de détoxification :	16
1.8.4 La sécrétion biliaire et de la bilirubine :	17
1.8.4.1 La bile :	17
1.8.4.2 La bilirubine :	17
1.8.5 Fonction immunitaire :	17
2 PARTIE 2 :HEPATOTOXICITE	18

2.1	les types d'hépatotoxicité :	18
2.1.1	L'hépatotoxicité intrinsèque :	18
2.1.2	L'hépatotoxicité idiosyncrasique :	20
2.1.2.1	Hépatotoxicité idiosyncrasique métabolique :	20
2.1.2.2	Hépatotoxicité idiosyncrasique à médiation immunitaire :	20
2.2	Evaluation biologique de l'hépatotoxicité :	22
2.2.1	les transaminases ou aminotransférases :	22
2.2.2	Phosphatase alcaline ALP:	23
2.2.3	La bilirubine :	23
2.2.4	Les Gamma Glutamyl transférases (GGT) :	23
2.3	Les agents provoquant l'hépatotoxicité :	23
2.3.1	les métaux lourds :	23
2.3.2	les produits chimiques / industriels :	24
2.4	les médicaments :	24
2.4.1	L'hépatotoxicité médicamenteuse :	24
2.4.2	Mécanisme d'hépatotoxicité médicamenteuse :	24
2.4.3	Médicaments hépatotoxiques :	26
2.4.3.1	Le paracétamol :	26
2.4.3.2	La Ranitidine :	26
2.4.3.3	L'isoniazide :	26
2.4.4	Les atteintes hépatiques médicamenteuses (lésions hépatiques):	26
2.4.4.1	La cholestase hépatique :	26
2.4.4.2	Stéatose :	27
2.4.4.3	Cirrhose :	27
2.4.4.4	Fibrose :	27
2.4.4.5	Hépatite :	27
2.4.4.6	Apoptose :	29
3	Partie 3 : ISONIAZIDE	30
3.1	L'isoniazide :	30
3.1.1	Présentation :	30
3.1.2	Structure et propriétés chimiques :	30
3.1.3	Posologie :	31
3.1.4	les effets indésirables :	31
3.1.4.1	Les effets indésirables neuropsychique :	31
3.1.4.2	Les effets indésirables hépatiques :	31
3.1.4.3	Les effets indésirables cutanée :	32
3.1.4.4	Les effets indésirables hématologiques :	32
3.1.4.5	Les effets indésirables digestif :	32
3.1.4.6	Autres effets indésirables :	32
3.2	Pharmacocinétique :	32
3.2.1	Absorption :	32
3.2.2	Distribution :	32

3.2.3	Métabolisme :	33
3.2.4	Élimination :	33
3.3	Le mécanisme d'action :	34
	CHAPITRE 2.....	37
1	STRESS OXYDATIF :	38
1.1	LES RADICAUX LIBRES :	38
1.1.1	Formation de l'espèce réactive d'oxygène :	39
1.1.1.1	Les ROS Radicalaires :	39
1.1.1.2	Les Ros non Radicalaires:.....	40
2	L'ORIGINE DES RADICAUX LIBRES :	42
2.1	Les sources endogènes :	42
2.2	Les sources exogènes :	42
3	SYSTEME DE DEFENSE ANTIOXYDANT :	43
3.1	LES TYPES DES ANTIOXYDANTS :	43
3.1.1	Les Antioxydants Enzymatiques :	43
3.1.1.1	Le superoxyde dismutase (SOD) :	43
3.1.1.2	Les glutathion peroxydases (GPX) :	43
3.1.1.3	Catalase (CAT) :	44
3.1.1.4	Glutathion - s - transférase : (GST).....	44
3.1.2	SYSTEME ANTIOXYDANT NON ENZYMATIQUE :	45
3.1.2.1	Glutathion :	45
3.1.2.2	Vitamine E :	45
3.1.2.3	Vitamine C :	45
3.1.2.4	La Bêta-Carotène :	46
3.1.2.5	L'acide urique :	46
3.1.2.6	Bilirubine :	46
3.1.2.7	L'albumine :	46
3.1.2.8	Coenzyme Q10 :	46
3.1.2.9	Les Flavonoïdes :	46
3.1.2.10	Polyphénol :	47
4	LES CONSEQUENCES :	47
4.1	Peroxydation lipidique :	47
4.2	L'oxydation de l'ADN :	48
4.3	Oxydation des protéines :	49
4.4	L'oxydation des glucides :	49
	CHAPITRE 3.....	50
1	L'INH ET STRESS OXYDATIF :	51
1.1	Le système peroxydase :	51
2	STRESS OXYDATIF ET L'HEPATOTOXICITE :	52
3	L'INH ET L'HEPATOTOXICITE :	53
3.1	Hépatotoxicité de l'hydrazine :	54
3.2	Hépatotoxicité d'acetylhydrazine :	56
4	Polymorphisme Génétique dumétabolisme hépatique de l'INH :	56

4.1	N-Acétyletransférase :.....	56
4.2	Cytochrome P450 :.....	58
4.3	Amidase :.....	58
4.4	Glutathion S-transférase :	58
5	Isoniazide Induit L'apoptose :	59
5.1	Voie par inhibition de Nfr2 :.....	59
5.2	Voie par inhibition de PPRA :	61
	CONCLUSION	63
	RESUME.....	65

INTRODUCTION

INTRODUCTON

Le foie représente l'organe le plus volumineux du corps humain(1), et défini comme un organe unique en raison de son double apport sanguin de la veine porte et de l'artère hépatique , il fait partie des organes les plus richement vascularisées (2) (3), il se divise en 4 lobes et chaque lobe subdivise lui-même en deux unités fonctionnels appelée lobules(4). , le foie est constitué à des cellules parenchymateuse (les hépatocytes)qui représentent environ 60% du cellules du foie, et des cellules non parenchymateuses comme les cellules endothéliales ,les cellules d'Ito ,les cellules de Kupffer ... (5)(6)(7)(8), il assure de nombreuses fonctions indispensables du corps humain, essentiellement la fonction métabolique et la fonction de détoxification(2).

Les xénobiotiques peuvent perturber plus ou moins gravement le fonctionnement du foie et amener à une hépatotoxicité ,qui peut être provoqué par différents agents comme les métaux lourds tels que le mercure, les produits chimiques et industriels comme le CCl₄, et ainsi les médicaments comme le Paracétamol, la Ranitidine et l'isoniazide, qui vont être biotransformé via différents enzymes comme le CYP450 aux métabolites réactives, ces derniers peuvent être l'origine de plusieurs pathologies hépatiques (cholestases, stéatose, fibrose, hépatite, apoptose) Et plus précisément l'apoptose ou la mort cellulaire programmés, qui est un processus physiologique essentiel, qui permet le maintien de l'homeostasie cellulaire en éliminant les cellules inutiles ou dangereux pour l'organisme .il se déroule en deux phases distinctes : la formation des corps apoptotiques suivie de la phagocytose et la dégradation de ces corps apoptotiques par les cellules voisines. Deux voies principales menant à l'induction de l'apoptose à l'intérieure de la cellule : la voie des récepteurs de mort et la voie de mitochondrie. (9).

Selon le mécanisme de l'hépatotoxicité , on distingue deux types , l'hépatotoxicité intrinsèque(prévisible ,dose dépendante) et l'hépatotoxicité idiosyncrasique (imprévisible) ,qui divise en deux types métabolique et immunitaire(10), pour découvrir un dysfonctionnement hépatique ;en utilise un bilan hépatique consiste à doser certains enzymes ou certaines substances transformés ou fabriqués par le foie comme l'ALAT ,ASAT, γGT, bilirubine .La toxicité hépatique d'une substance donnée et susceptible d'être modélée par des multiples variables dans certains déficits enzymatiques d'origine génétique ou d'autre tels que l'âge, le sexe, l'état nutritionnel, la grossesse, la consommation régulière d'alcool, divers interactions médicamenteuses(11).

L'isoniazide qui est l'un des médicaments qui provoquant une hépatotoxicité, c'est un antituberculeux de premier ligne, métabolisé essentiellement par le foie et généré trois métabolites considérés comme toxiques ; Hydrazine (Hz), Acetylhydrazine (AcHz) et le métabolite (radical acétyle isonicotinique) **(12)**.

Le stress oxydant qui est induit par ces médicaments, est définie comme un déséquilibre entre la production des espèces réactifs d'oxygène (ROS) **(13)**, et la capacité du système de défense à détoxifier et neutraliser l'excès de ROS, qui sont des atomes ou des molécules hautement réactifs**(14)**, classés en deux groupes ; radicalaires comme l'anion superoxyde O_2^- et non radicalaires comme le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 **(15)**, notre organisme a été développé un système de défense antioxydant très efficace contre la production des ROS et maintenir l'équilibre, ces antioxydants ont deux sources enzymatiques tels que le superoxydes dismutase (SOD), et non enzymatiques comme le glutathion et les vitamines E et C**(16)**.

Dans cette étude, nous sommes intéressées de savoir comment l'Isoniazide et ses métabolites induite une hépatotoxicité et l'apoptose hépatique via le stress oxydatif.

Chapitre 1

1 PARTIE 1 : FOIE

1.1 Le Foie :

Le foie est un organe vital le plus volumineux, lisse et souple de couleur rouge brun(1),il est situé dans la partie supérieure droit de la vente à droit de l'estomac, protégé en parties par les cotes, il est situé sous la coupole droite du diaphragme par lequel il est séparé des poumons et du cœur(3).mesure en moyenne de 28 centimètres dans le sens transversal (taille),16 centimètres pour le sens ventre-dorsal (profondeur) et 8centimètres d'épaisseur dans la partie droite (longueur, hauteur), et il pèse environ 1,5 kg lorsqu'il est vide de sang(7)(17).

Sur le plan fonctionnel, le foie possède un double rôle, avec une fonction exocrine correspondant à la production de labile, et une fonction métabolique de détoxification des produits d'élimination des viscères intra-abdominaux(18).

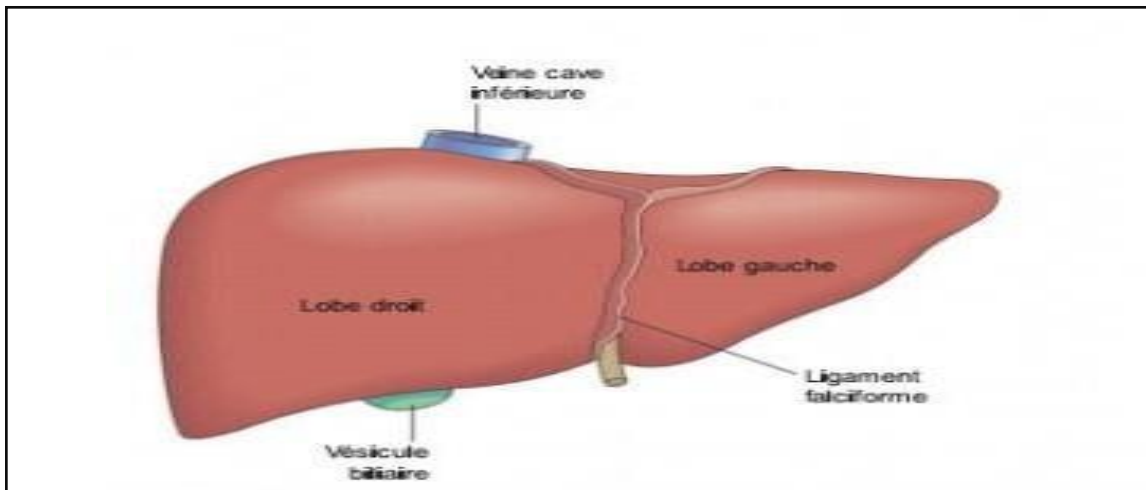


Figure 1 : Vue Antérieure du foie (19).

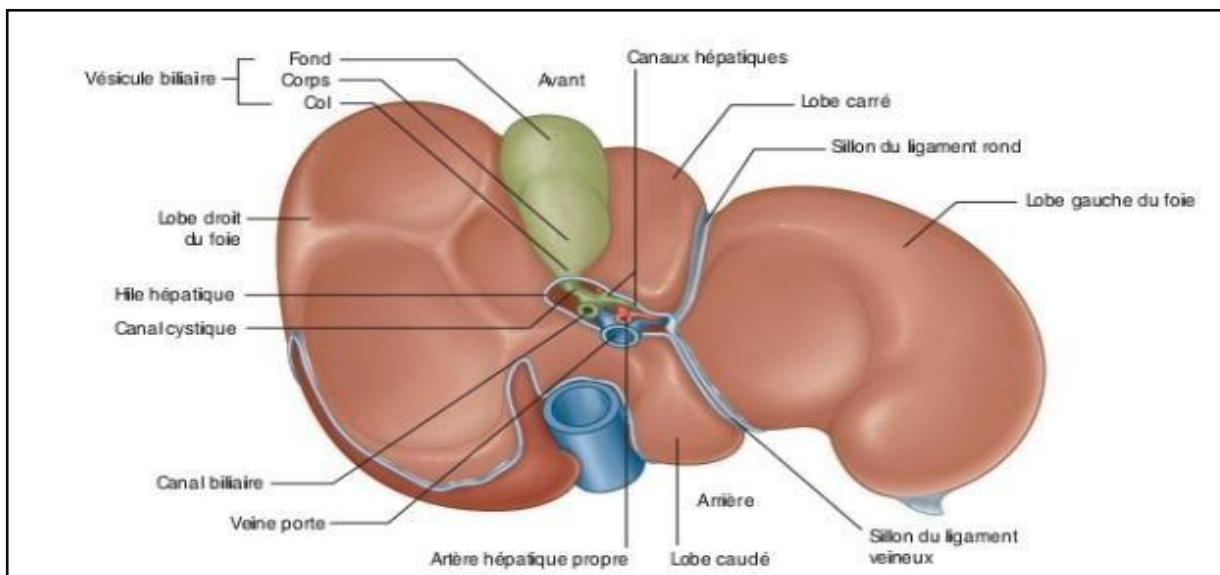


Figure 2 : face Viscérale du foie (19)

1.2 Embryologie :

Le foie est un organe hématopoïétique majeur et précoce.

L'ébauche hépatique apportée vers le milieu de la 3ème semaine sous forme d'un bourgeonnement de l'ectoblaste, que l'on appelle diverticule hépatique(20).

Son développement à lieu dans le cadre du septum transversum à l'extrémité crânienne de la cavité abdominale en formation les hépatocytes et les cellules biliaires dérivent de l'endoderme constituant l'intestin primitif(21).

Les cellules hématopoïétiques, les cellules de Kupffer et le tissu conjonctif du foie sont issus du mésoblaste du septum transversum(20).

Le foie s'augmente et le reste du septum transversum s'amincit, devient membraneux, forment le petit épiploon et le ligament falciforme (20).

Le 20° jour, un épaissement endodermique bien distinct se former sur la face ventrale du duodénum, juste caudalement par rapport à la base du diverticule hépatique et se met à bourgeonner au sein du méso ventral, ce diverticule cystique formera la vésicule biliaire et le conduit cystique(22).

1.3 Segmentation :

C'est la division du foie en différents territoires fonctionnels.

Le foie se divise en 4 lobes qui sont enveloppé d'une membrane fibreuse constitué de tissu conjonctif dense, La capsule de Glisson (Tunica Fibrosa), et chaque lobe subdivise lui-même en deux unités fonctionnels, appelée lobules, ce qui donne une forme plus simple de cloison fibreuse et qui on appelle espace port(4).

Selon la classification de Couinaud, Le foie est divisé en 8 segments fonctionnels indépendants, la numérotation des segments se fait dans le sens des aiguilles d'une montre de 1 à 8 :

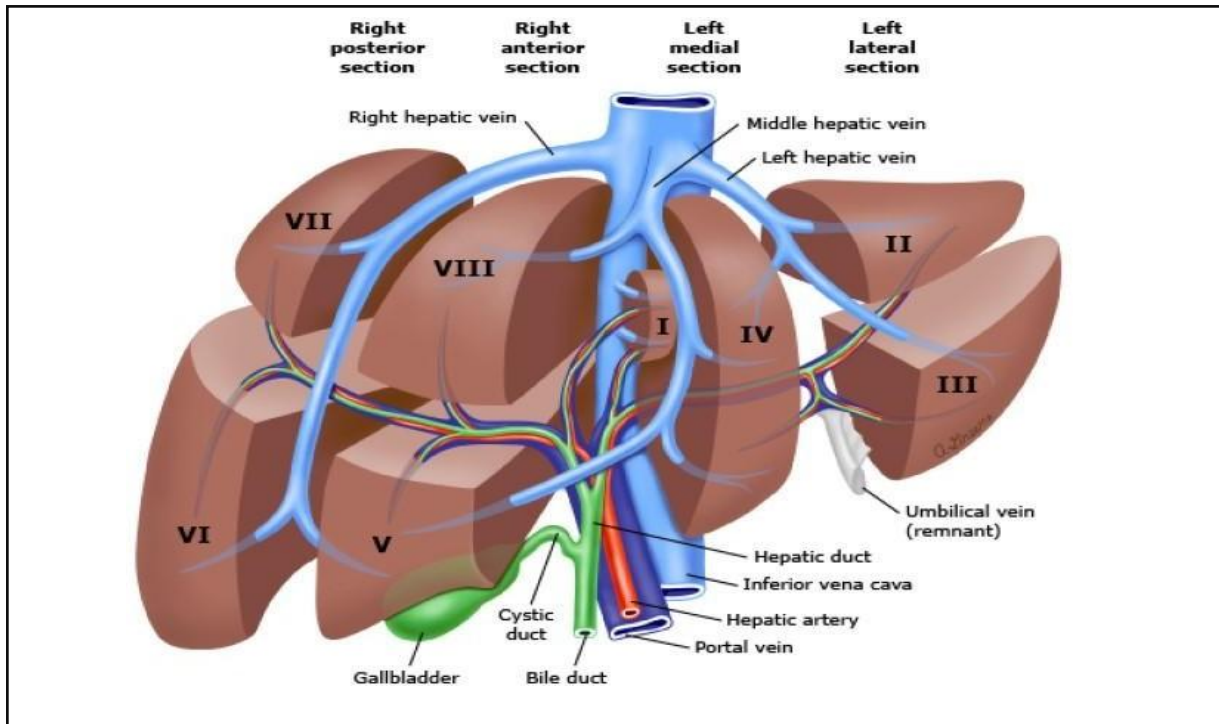


Figure 3 : Dessin représentant la segmentation fonctionnelle du foie (Couinaud segmentation) (23)

1.3.1 Système d'attache :

Ligament coronaire :

Relie, en arrière, la face postérieure du foie au diaphragme, ce ligament présente 3 prolongements : 2 latéraux, les ligaments triangulaires droit et gauche et le troisième inférieur ; le ligament hépato-veineux(24).

Ligament falciforme :

Est un double pli du péritoine situé sagittalement, et il s'étend du foie au diaphragme et à la paroi abdominale antérieure au-dessus de l'ombilic, il subdivise la face antérieure du foie en lobe droit et lobe gauche. L'apport sanguin de ligament provient unilatéralement de l'artère du segment moyen du foie et de l'artère phrénique gauche sur le bord hépatique du ligament falciforme (24)(25).

Ligament rond :

Vestige de la veine ombilicale, il relie le foie à la paroi abdominal antérieure, il est en continuité avec le ligament falciforme(24), il a une longueur moyenne de $17,6 \pm 5,5$ centimètres et un diamètre moyen de $1,8 \pm 0,4$ centimètres(26).

Le petit omentum (petit épiploon) :

Il est formé par le ligament hépato-gastrique, Il relie le foie à la petite courbure de l'estomac et au premier duodénum, il présente un bord où ses deux feuilletts péritonéaux antérieur et postérieur se réunissent, en enveloppant les éléments de pédicule hépatique(27).

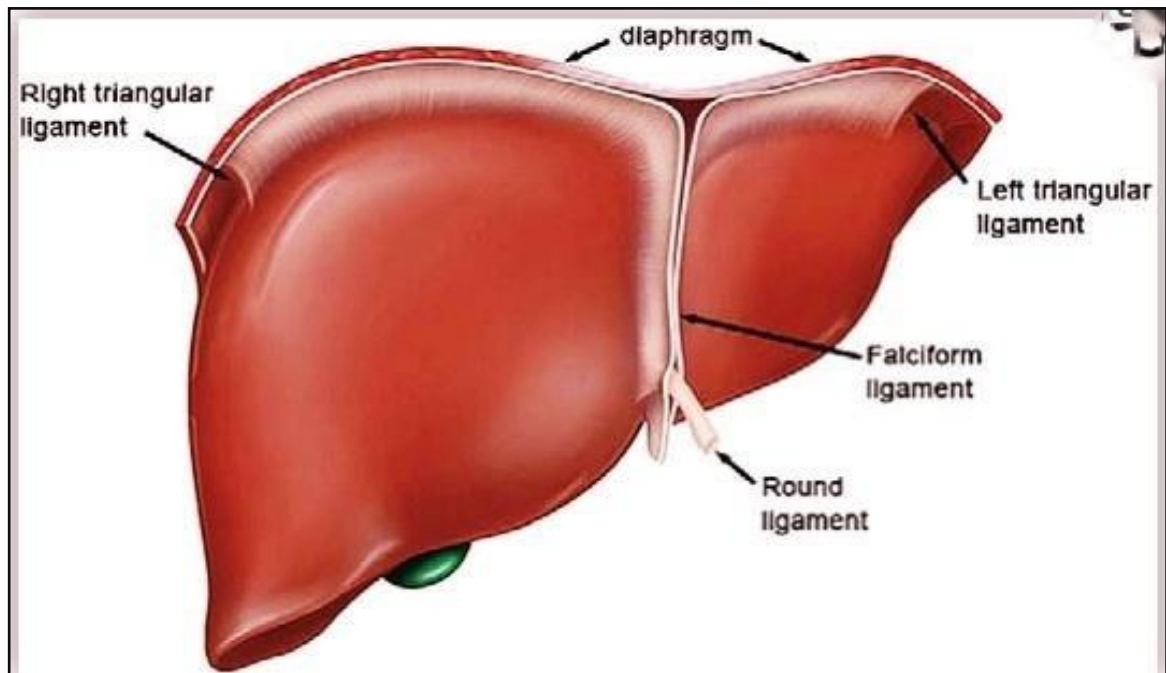


Figure 4 : Les Attachements ligamenteux du foie (28).

1.4 Vascularisation hépatique :

Il est défini comme un organe unique en raison de son double apport sanguin de la veine porte (environ 75%) et de l'artère hépatique (environ 25%), il reçoit 25 à 30 % de débit cardiaque fait partie des organes les plus richement vascularisées(2)(3).

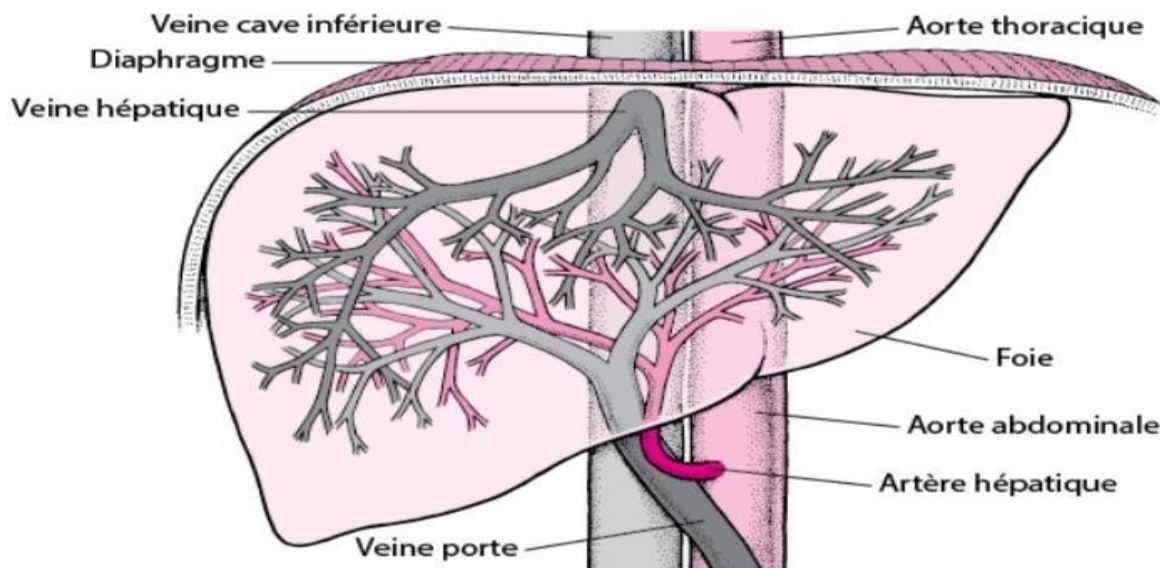


Figure 5 : vascularisation hépatiques (29)

1.4.1 La veine porte hépatique :

Veine Transportant le sang du tube digestif et de la rate vers le foie, le sang issu de tube digestif est riche en nutriment absorbée par l'intestin (lipides, acides aminés et glucides) résultant de la

digestion gastrique, et celui de la rate est riche en produits de dégradation de l'hémoglobine (30)(31)(32).

La veine porte est résultant de la confluence des veines splénique est mésentériques supérieure, et se drain directement dans le foie(33).

La veine porte se ramifié et atteint les sinusoides, le sang en aval étant dirigé vers la veine centrale au niveau du lobule hépatique puis vers la veine hépatique(33).

1.4.2 L'artère hépatique :

Le sang de l'artère hépatique apporte essentiellement l'oxygène nécessaire aux cellules du foie (34)

L'anatomie du foie possède trois artères :

- l'artère hépatique moyenne, qui naît du tronc cœliaque,
- l'artère hépatique droite, qui naît de l'artère mésentérique supérieure,
- l'artère hépatique gauche, qui naît de l'artère gastrique gauche (35)(36).

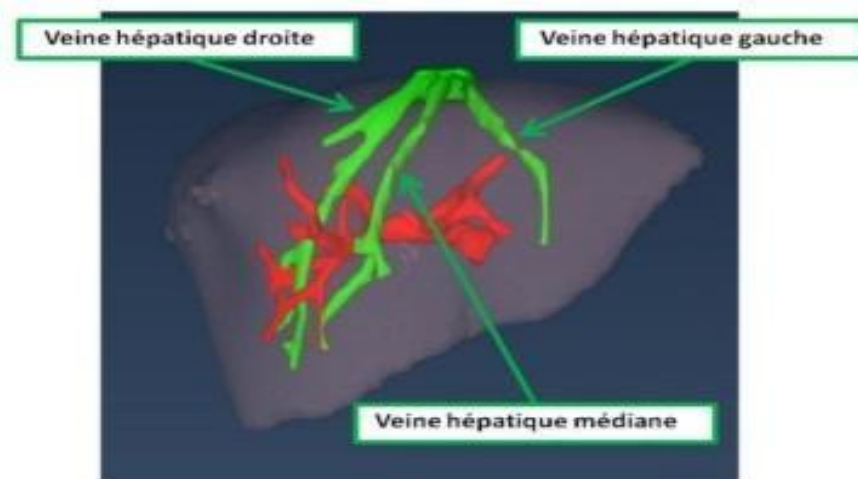


Figure 06 : les veines hépatiques (36).

. Les trois veines sus-hépatiques se drainent dans la VCI à proximité de l'abouchement de la VCI au niveau de l'oreillette droite(3).

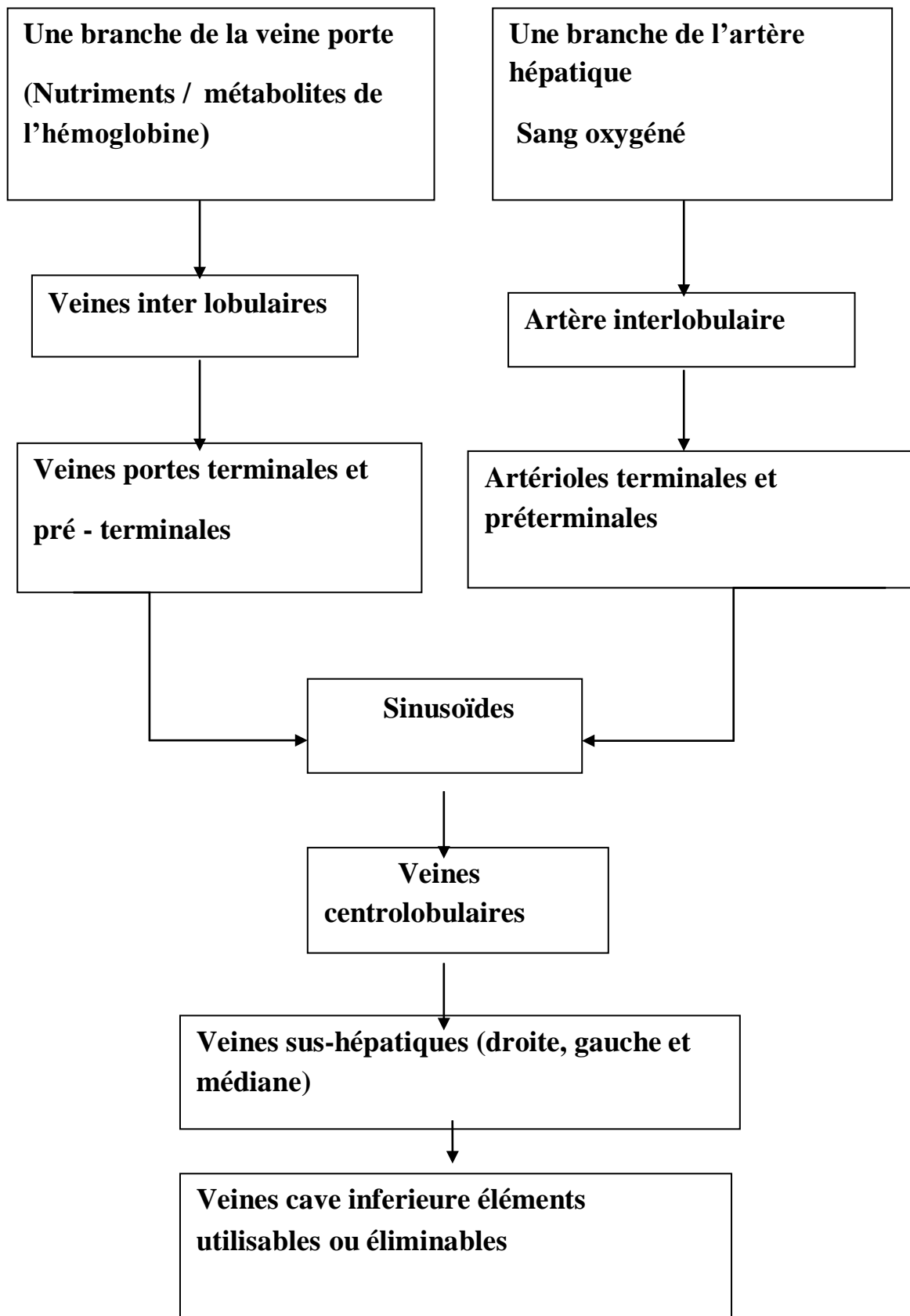


Figure07 :_représentation Schématique de L'organisation de L'apport Sanguin Hépatique (3).

1.5 Vésicule biliaire et des voies biliaires :

1.5.1 Vésicule biliaire :

Elle est une poche de stockage musculaire de petite taille en forme de poire allongée avec un fond antérieure renflée, un corps et un col, elle mesure de 7 à 8 centimètres de long et 3 centimètres de large, sa capacité est de 50 millilitres et elle contient la bile et reliée du foie par des canaux appelée les voies biliaires. Elle est située en avant sur la surface inférieure des segments hépatiques 4 et 5 (37).

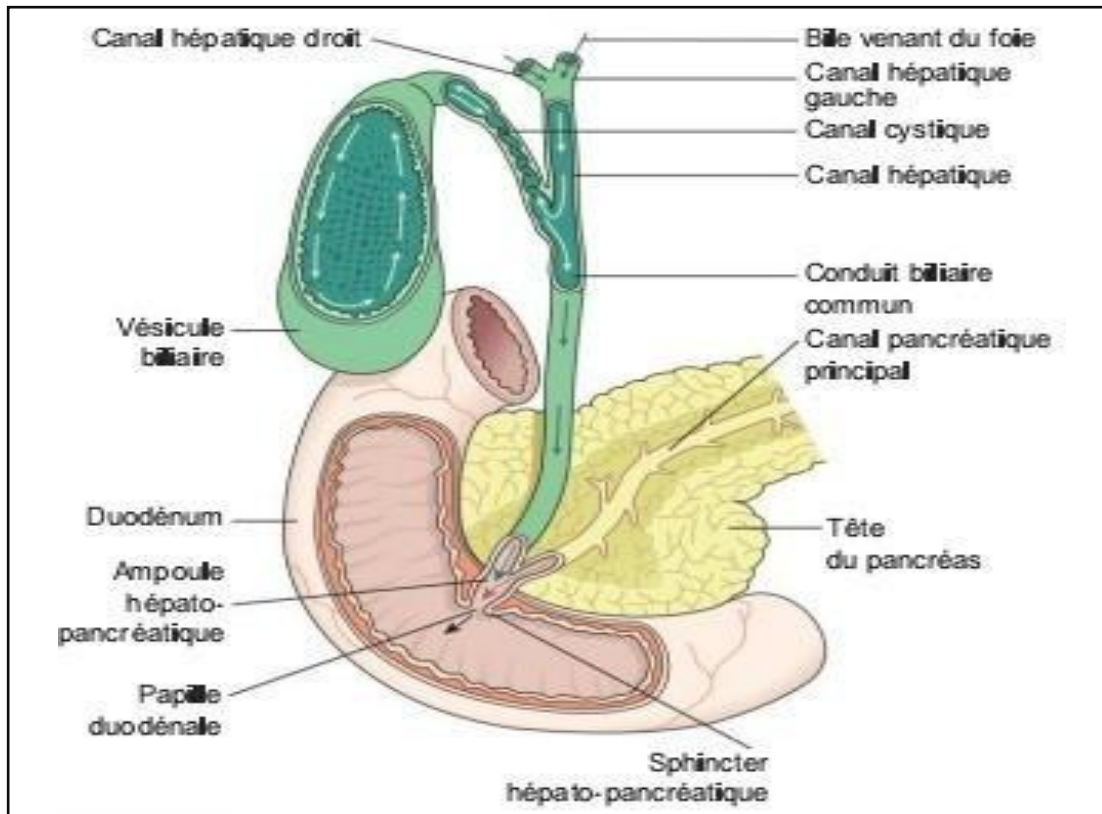


Figure 08: Les voies de drainage de la bile (19).

1.5.2 La bile :

La bile hépatique est de couleur jaune claire avec un PH alcalin de 8 tandis que la bile vésiculaire, de couleur brun foncé, est moins alcalin et plus dense, elle contient principalement de l'eau, des électrolytes de la biturbine phosphatidyl choline, du cholestérol, des hormones stéroïdes et des composés organiques tels que les sels biliaires(3).

La bile aide à l'émulsification, à la digestion et à l'adsorption des graisses alimentaires dans la lumière intestinale, ainsi qu'à l'élimination des substances étrangères (xénobiotiques) et des déchets endogènes(38). La bile synthétisée par les hépatocytes, est collectée au niveau des canalicules biliaires, puis des canaux biliaires et enfin, des voies biliaires, droite et gauches, qui se regroupent au niveau du hile, ensuite elle est stockée dans la vésicule biliaire, la jonction de ces deux canaux forme le conduit cholédoque qui permet de déverser la bile (du foie et de la vésicule biliaire) dans le duodénum(3).

1.6 Le lobule hépatique :

Le lobule hépatique est l'unité fonctionnelle du foie et formées par des lames d'hépatocytes anastomosées, orientées de façon radiaire(39).

Une veine centrale (Centro-lobulaire) collecte le sang des sinusoides contenant un mélange de sang apporté par les branches de la veine porte et de l'artère hépatique, les deux branches accompagnées d'un canal biliaire forment la triade portale. Les canalicules biliaires situés entre les faces opposées des hépatocyte sa djacents (39) ,et la bile circule de manière centrifuge les espaces portes(40).

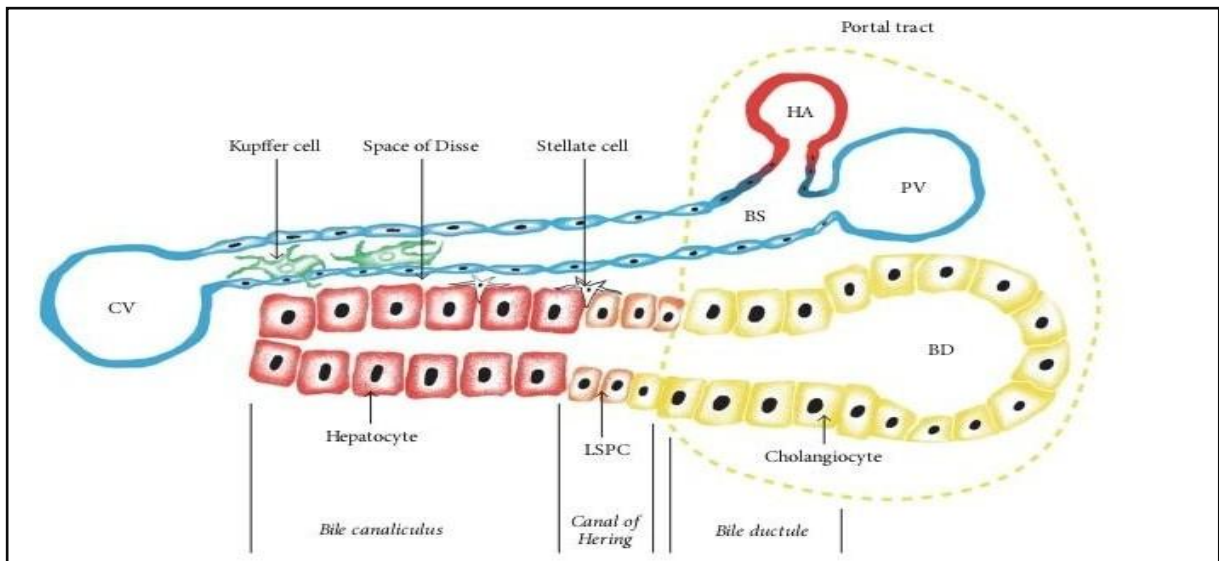


Figure 9 :Structure histologique schématique du tissu hépatique (41).

L'acinus est la portion de foie qui est irriguée par le sang, sa périphérie est la veine centrale et le centre est un espace porte(42). Il se divise en 3 zones contiguës :

Zone 1 : zone péri portale, correspond aux hépatocytes les plus proches des artérioles, c'est la zone la mieux oxygénée, à un rôle important dans les métabolismes oxydatifs tels que beta-oxydation, formation du cholestérol et gluconéogenèse.

Zone 2 : zone de transition, situé entre la zone 1 et la zone 3.

Zone 3 : zone péricentrale, correspond aux hépatocytes situés à la périphérie de l'acinus près la veine centrale, joue un rôle dans la détoxification, la biotransformation des médicaments, la synthèse de glycogène et la formation de glutamines (2)(43).

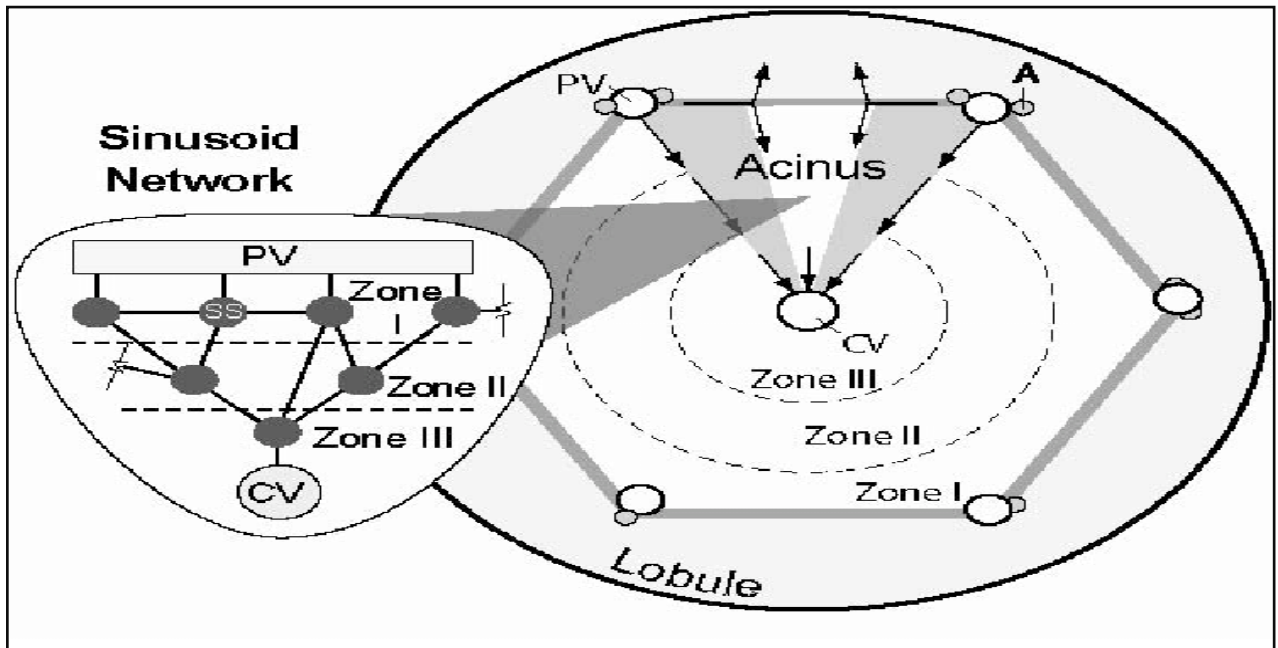


Figure 10: Schéma d'une section transversale idéalisée d'un lobule hépatique et un demi-acinus (44)

1.7 Les cellules du foie :

Le foie est composé des cellules parenchymateuses et des cellules non parenchymateuses.

1.7.1 Les cellules parenchymateuses : (Les hépatocytes)

Les hépatocytes sont d'environ 60% des cellules totales du foie.

La structure des hépatocytes est de nature polyédrique, des diamètres d'environ 20 à 30 μm , ils ont un noyau central, rond et volumineux, la plupart de ces noyaux contiennent deux fois le nombre de chromosomes qu'une cellule normale; ainsi sont considérés comme tétraploïdes, leur cytoplasme varie et est influencé par les dépôts de graisse ou de glycogène, il est riche en mitochondrie et organites intracellulaires (des réticulum endoplasmique glandulaire et lisses, appareil de Golgi, des lysosomes, des ribosomes libres ...)(5).

Les cellules épithéliales de canaux biliaires intra hépatiques nomment cholangiocytes(40).

Les hépatocytes sont à l'origine de principaux métabolisme intra-hépatique comme la synthèse des protéines plasmatiques, la sécrétion de la bile, le métabolisme de nombreux composés endogènes ou exogènes (médicaments notamment) (45).

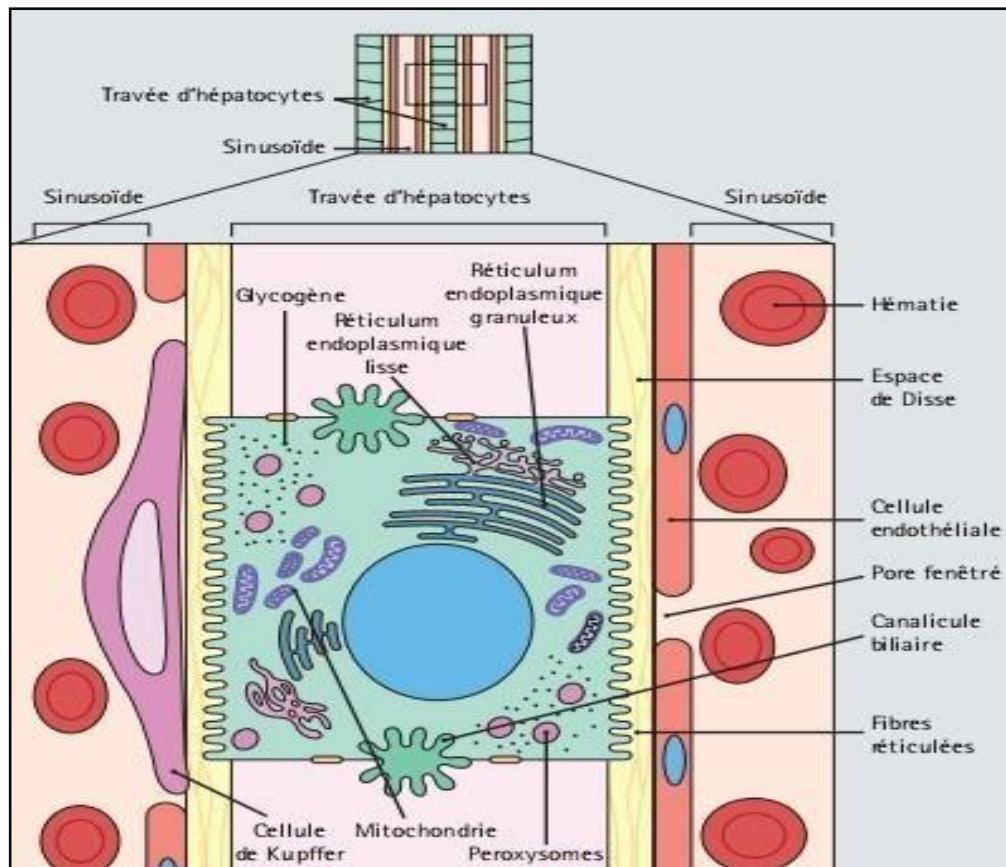


Figure 11 :Les cellules hépatocytes(10).

1.7.2 Les cellules non parenchymateuses :

Ils comprennent cinq types des cellules :

1.7.2.1 Les cellules Endothéliales :

Ils représentent environ 20 % de la totalité des cellules (34).

La plus part des cellules endothéliales hépatiques bordent les capillaires sinusoiédes, en présentant un noyau aplati intensément coloré (46), Ils sont particulières par leur cytoplasme fenêtré avec des pores d'environ 0,1 à 1 μm et l'absence de membrane basale (8), ces 2 caractéristiques permettent des échanges faciles entre le sang et les hépatocytes sous-jacents à la barrière endothéliale, Les cellules endothéliales dérivent du mésenchyme embryonnaire, elles sont des cellules spécialisées qui séparent les hépatocytes et les cellules étoilées hépatiques du sang (45).

1.7.2.2 Les cellules d'Ito :

Elles représentent environ 5% à 8% de toutes les cellules du foie, nommé aussi les cellules étoilées localisent dans l'espace péri sinusoiédal (une petite zone située entre les sinusoiédes et les hépatocytes ; l'espace de Disse) (47), elles jouent un rôle de stockages des graisses et de dérivée rétinolés tels que Vitamine A, un rôle dans le métabolisme et la synthèse des molécules de la matrice extracellulaire (collagènes), et des fonctions contractiles régulant le diamètre des

sinusoïdes(6)(7). Quand elles sont activées par un processus inflammatoire elles se transforment en myofibroblastes et jouent ainsi un rôle important dans la fibrose hépatique (8)

1.7.2.3 Les cellules de Kupffer :

Ils représentent environ 10% des cellules, ils sont en forme d'amiboïde, située dans la lumière des sinusoïdes et adhèrent aux cellules endothéliales (48), leur développement commence dans le sac vitellin où ils se différencient en macrophages fœtaux, qui principalement, phagocytent les particules étrangères et d'agents biologiques, éliminent les endotoxines, et divers substances nocives provenant du sang portal(8).

1.7.2.4 Les épithéliales biliaires : (cholangiocytes)

Les voies biliaires intra hépatiques et extra hépatique sont tapissées de cholangiocytes, ils comprennent une population cellulaire minoritaire dans le foie (environ 5%) et forment un réseau complexe s'étendant des canaux de Hering dans le foie au duodénum, où la bile est déversée (49).

Ils modifient la bile canaliculaire par des processus de sécrétion et de réabsorption lors du passage de la bile dans les voies biliaires et sont responsable d'environ 30% de volume de la bile (43).

1.8 Les fonctions du foie :

Le foie exerce plusieurs fonctions physiologiques métaboliques, immunitaires, digestives, stockage des vitamines et de biotransformation essentielle au bon fonctionnement de l'organisme (2).

1.8.1 Fonctions métaboliques :

Toutes les fonctions métaboliques de l'organisme assurent par le foie dans le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines.

1.8.1.1 Métabolisme glucidique :

Le foie est capable de réguler le taux de glucose dans le sang (glycémie) soit en captant et en stockant le glucose sous forme de glycogène (glycogénogenèse) soit en dégradant le glycogène en glucose sur l'hépatocytes (glycogénolyse), en fonction de besoins(50)(51).

Il est également capable de former du glucose à partir des substances non glucidiques telles que les acides aminés (néoglucogenèse), et indirectement à partir des acides gras ayant subi une oxydation (Beta-oxydation)(52). La néoglucogenèse est sous contrôle hormonal, notamment l'insuline, le glycogène et les hormones de croissance(50).

1.8.1.2 Métabolisme lipidique :

Les hépatocytes captent les acides gras qu'il sont activés sous forme d'acyl-coenzyme A (AcylCoA) et orientés vers deux voies métaboliques différents : l'estérification ou l'oxydation, le voie majeure est l'estérification, elle consiste à la production des triglycérides à partir des acides gras à long chaîne et de glycérol, ces triglycérides sont ensuite soit stockés dans les hépatocytes sous forme de gouttelettes lipidiques soit secrétés dans la circulation générale sous forme de lipoprotéine (riches en triglycérides VLDL), qui vont permettre le transport des graisses à un autre organe(50)(53).

1.8.1.3 Métabolisme protéique :

La majorité des protéines sanguines plasmatiques sont synthétisées par les hépatocytes : l'albumine (protéine essentielle au transport de nombreux molécules et médicament, mais aussi la protéine qui transport le fer, celles qui transportent le cuivre et de nombreuses hormones), les protéines de la coagulation, protéines de l'inflammation, ferritine (stockage de fer), les facteurs de croissances, globines et gammaglobulines(7).

1.8.2 Fonction de stockage :

La capacité du stockage du foie est de grande importance, elle permet de fournir à l'organisme l'énergie nécessaire au dehors du période de repas, à partir du glucose (se forme du glycogène).

Il assure le stockage de multitude substances, tels que les vitamines (principalement A et B12) etles minéraux (20 à 30% de fer, 57% de cuivre total) (3)(54)

1.8.3 Fonction de détoxification :

Le système enzymatique du foie assure le métabolisme de nombreux substances xénobiotiques,détoxique les substances nocives provenait de la circulation splanchnique et les empêche de passer dans la circulation générale (6).

Il constitue certains composée lipophiles en agents plus hydrophiles pour faciliter leurs excrétiiondans l'urines ou la bile, et il transforme d'autres en agents moins actifs (6).

Les médicaments soient éliminés sous forme active ou bioactive, l'élimination initiées par le transport de la molécule dans l'hépatocyte (phase 0) au travers de la membrane basolatérale suivi par deux phases métabolisation(détoxification), qui à lieu dans le réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes(2).

-phase1 : crée un soluté plus hydrophile via l'oxydation, réduction et hydrolyse, en utilisant la famille d'enzymes des cytochromes p450, les enzymes de phase I, dites de fonctionnalisation(2).

-phase 2 : conjuguant les métabolites créés en phase 1 pour les rendre plus hydrophiles pour favorise leur élimination dans les urines (2).

La phase 3 : correspond à l'élimination de ces métabolites plus hydrosolubles hors de la cellule, directement dans la bile ou dans la circulation sanguine(55).

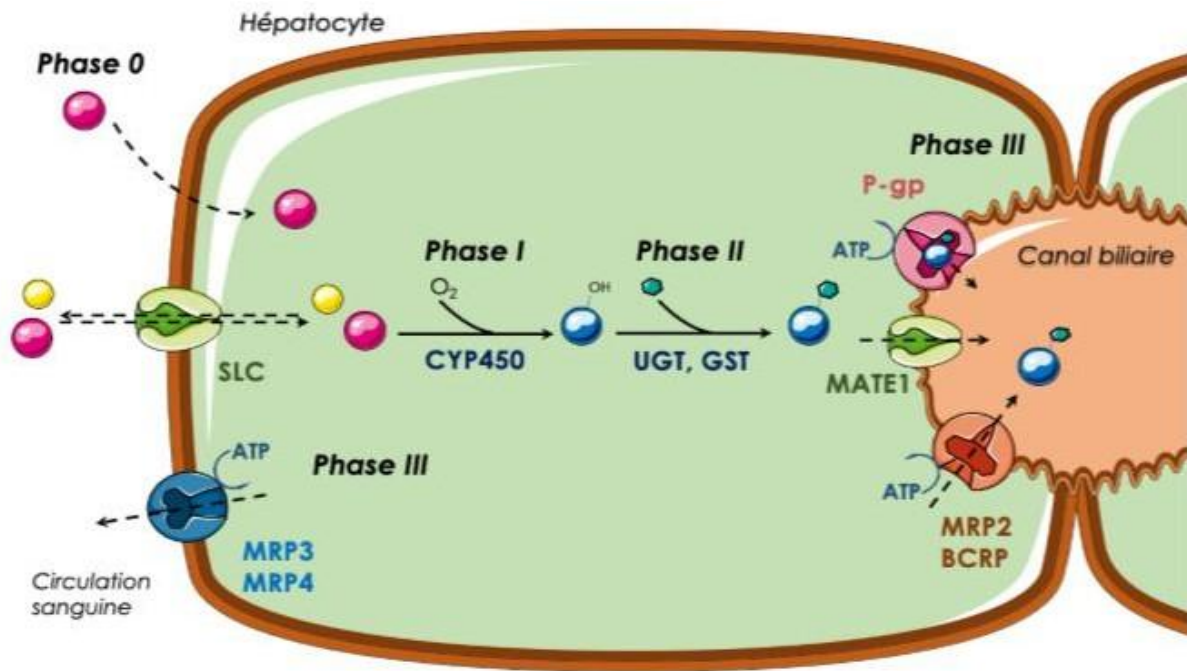


Figure 12: Représentation schématique du métabolisme hépatocytaire des médicaments (55).

1.8.4 La sécrétion biliaire et de la bilirubine :

1.8.4.1 La bile :

Le foie permet la formation de la bile, qui possède un rôle dans la digestion des graisses, l'adsorption des lipides et l'élimination de cholestérol et des toxines (56).

1.8.4.2 La bilirubine :

Est un pigment présent sous diverses formes chimique, il est formé par deux réactions séquentielles, catalysées par l'hème oxygénase et la biliverdineréductase(57).La bilirubine est conjugué à l'acide glucuronique (bilirubine direct), non conjugué lié à l'albumine sérique (bilirubine indirecte) , et non conjugué non lié (bilirubine libre) (58).

1.8.5 Fonction immunitaire :

Le foie joue un rôle primordial, il est l'un des trois filtres antimicrobiens à l'intérieur du Corp.humaine avec la rate, les ganglions lymphatiques, c'est aussi un régulateur de l'inflammation,notamment les cellules de Kupffer sont des macrophages tissulaires qui sont principalement , phagocytent les particules étrangers et les hématies normales , et l'élimination d'endotoxines et d'autres substances nocives , la modulation de la réponse immunitaire par la libération des médiateurs et d'agents cytotoxiques et la présentation d'antigène(59).

2 PARTIE 2 :HEPATOTOXICITE

Le pouvoir d'une substance (médicament, composés actifs de plants médicinales) de provoquer des dommages touchant tout ou une partie de foie induit par l'ingestion de composés chimiques ou organiques hépatotoxiques(60).

La toxicité de foie manifeste sous forme d'inflammation (on parlera d'hépatite) ou encore nécrose (mort des cellules de foie) dans les cas les plus sévères(61).

2.1 les types d'hépatotoxicité :

Une classification reposant sur les mécanismes de toxicité induite permet de différencier :

l'hépatotoxicité intrinsèque : (prévisible, dose-indépendante) (10).

l'hépatotoxicité idiosyncrasique : (imprévisible, dans les médicaments sont immunitaires ou métaboliques)(10).

2.1.1 L'hépatotoxicité intrinsèque :

Ils font référence aux xénobiotiques capables de causer une apoptose ou une nécrose hépatocellulaire prévisible et reproductible chez l'homme, le temps de la toxicité se produit d'une manière liée à la dose de substance lui-même ou encore de ces métabolites, la période de latence entre l'exposition et le début de l'hépatotoxicité est bref de quelques heures à jours (62).

Les mécanismes d'hépatotoxicité se font en 3 étapes :

- 1- le mécanisme initial de toxicité : (stress cellulaire direct, Altération mitochondrial).
- 2- 2-Activation des cascades de signalisation.
- 3-la mort cellulaire stimulée par apoptose ou nécrose.

La molécule mère ou bien ces métabolites déclenchant des mécanismes toxiques, le métabolisme oxydatif via les cytochromes P450 joue un rôle important dans ces mécanismes (63).

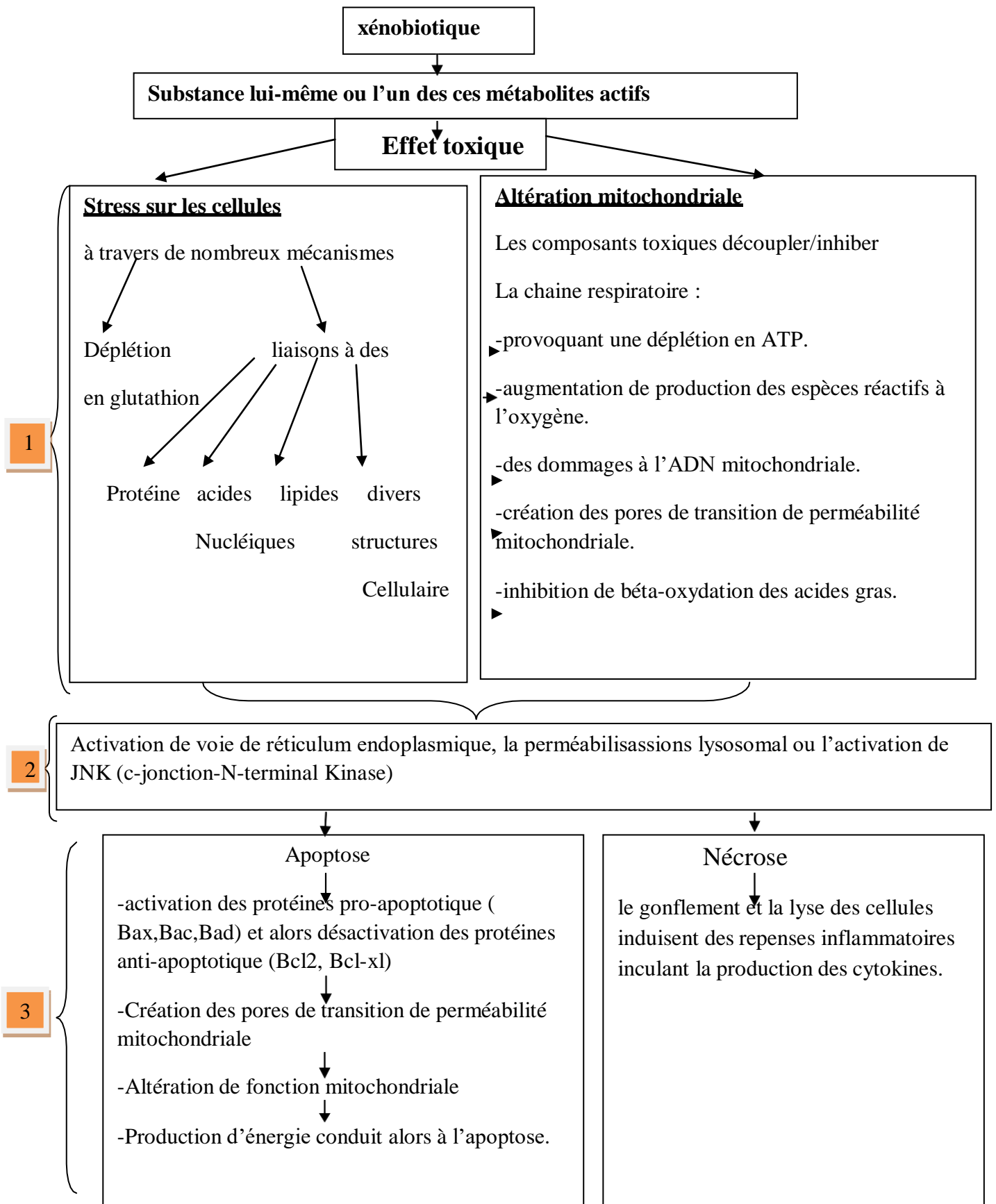


Figure 13 : Mécanisme de l'hépatotoxicité intrinsèque (10).

2.1.2 L'hépatotoxicité idiosyncrasique :

L'atteinte hépatique médicamenteuse idiosyncrasique est un problème majeur de l'hépatologie moderne, qui est souvent sous-diagnostiquée, pourtant elle est la cause la plus répandue d'insuffisance hépatique aigüe aux États-Unis et la raison la plus fréquente de retrait des médicaments du marché (64).

Elles surviennent à doses thérapeutiques, ne sont pas prévisibles, sont plus variées et la relation dose-effet est moins évidente (65).

Les hépatites idiosyncrasiques peuvent s'accompagner d'un tableau immunoallergique associant fièvre, éruption cutanée et hyperéosinophilie (52).

Deux types d'hépatotoxicité idiosyncrasique sont cependant distingués : (métabolique ou à médiation immunitaire) (65).

2.1.2.1 Hépatotoxicité idiosyncrasique métabolique :

Elle ne s'accompagne pas de signes d'hypersensibilité et est habituellement de type cytolytique (9).

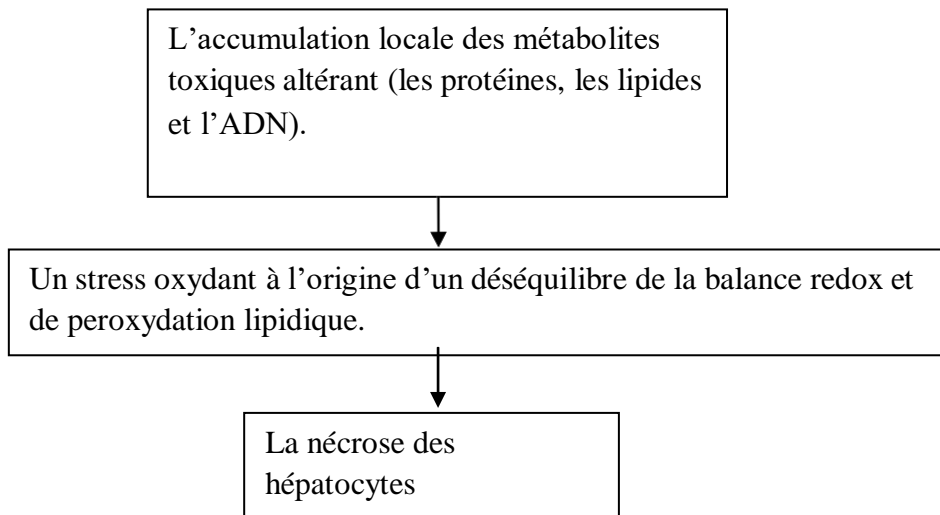


Figure 14 : Mécanisme d'hépatotoxicité idiosyncrasique métabolique (10).

2.1.2.2 Hépatotoxicité idiosyncrasique à médiation immunitaire :

- Il est caractérisé par une hypersensibilité sévère.

- Survenue : 1 à 5 semaines.

- Rechallenge positif avec délai d'apparition plus précoce.

- Rash, fièvre, douleurs articulaires (10).

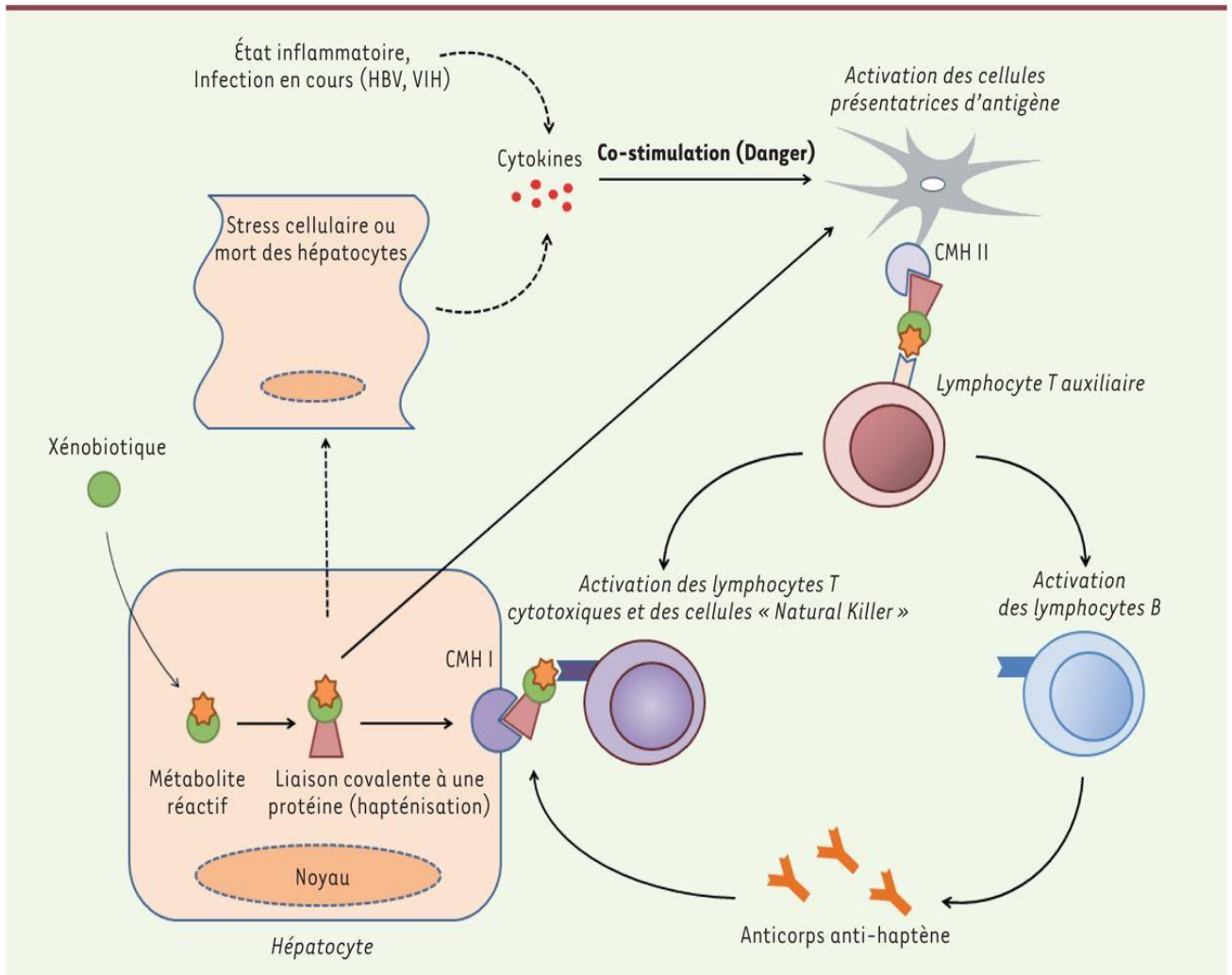


Figure 15: mécanismes généraux des hépatotoxicités idiosyncrasiques à médiation immunitaire(10).

Tableau 1 :Exemples des xénobiotiques hépatotoxiques classés selon leur mécanisme de toxicité(10).

Hépatotoxicités intrinsèques	Hépatotoxicité idiosyncrasiques	
	Immunologique	Métabolique
Paracétamol	Sulfamides	Isoniazide
Amanitines	Phénytoïne	Kétoconazole
Tolcapone	Amoxicilline/ acide Clavulanique	Amiodarone
Alcaloïdes pyrrolizidiniques	Allopurinol	Phénytoïne
Pyrazinamide	Halothane	Diclofénac
Rifampicine	Minocycline, Flucloxacilline	Pyrazinamide
Névirapine	Ximélagatran	Acide valproïque
Troglitazone	Phénothiazine	Dantrolène
Felbamate	Antidépresseurs tricycliques	Isotrétinoïne

2.2 Evaluation biologique de l'hépatotoxicité :

Les examens biologiques sont également utiles pour :

-détecter un dysfonctionnement hépatique.

-surveiller l'évolution des maladies du foie et de la repense au traitement

affines le diagnostic (66).

Le bilan hépatique, consiste à doser certaines enzymes ou certaines substances transformées ou fabriquées par le foie afin d'apprécier le bon fonctionnement et le métabolisme de l'organe (67).

2.2.1 les transaminases ou aminotransférases :

L'alanine aminotransférase (ALAT) et l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont des enzymes libérées dans la circulation en cas de lésion cellulaires. Donnant une bonne indication du fonctionnement du foie(66).

Les valeurs normales ($\leq 40 \mu\text{I/L}$) ; les valeurs nettement élevées ($>500\mu\text{I/L}$) indiquant unenécrose hépatocellulaire aigue à une atteinte hépatique(67).

-L'ALAT se trouve majoritairement dans le foie et il est beaucoup plus spécifique d'une lésion hépatique que L'ASAT, il se trouve non seulement dans le foie mais également dans le muscle cardiaque, les muscles squelettiques, les reins, le cerveau, le pancréas, les poumons, les leucocytes et les érythrocytes(66).

2.2.2 Phosphatase alcaline ALP:

Elle est présente dans le foie, l'intestin, l'os, le placenta et les reins (67).

Les valeurs normales : (30-100 µI/L)(66).

Jusqu'à 75% des patients atteints de cholestase intra hépatique et extra hépatique présentent jusqu'à quatre fois la limite supérieure de l'élévation normale ou supérieur(68).

2.2.3 La bilirubine :

La bilirubine est le pigment jaunâtre qui est le sous-produit du catabolisme de l'hème, lorsque la cellule est morte l'hémoglobine est libérée de la cellule, qui se décompose en hème et en globine. L'hème se transforme enfin en bilirubine, un pigment jaune orangé(69).

Lorsque les tests de la fonction hépatique sont anormaux et que les taux de bilirubine sériques sont supérieures à 17 µmol/L suggèrent une maladie hépatique sous-jacente (69).

Le dosage de la bilirubine permet d'indiquer des maladies hépatiques et aussi parfois de suivre l'évolution de la maladie (69).

Un sub-ictère apparaît pour une bilirubinémie supérieure à 30 µmol/L et un ictère franc pour une valeur supérieure à 50µmol/L(69).

2.2.4 Les Gamma Glutamyl transférases (GGT) :

Elles sont des marqueurs de la cholestase hépatique, mais elles sont peu spécifiques que le phosphate alcalin.

Les valeurs normales : (8-35 µI/L), elles sont augmentées dans les cas de diabète, la consommation d'alcool et de cholestase et aussi la prise de certains médicaments (67)

2.3 Les agents provoquant l'hépatotoxicité :

Les hépatotoxicités liées aux xénobiotiques, comme les médicaments, les substances d'origine naturelle et les agents chimiques, constituent une cause importante d'atteinte hépatique, elle constituant un véritable défi pour les cliniciens, l'industrie pharmaceutique et les agents de santé (9).

2.3.1 les métaux lourds :

L'homme est exposé essentiellement via l'alimentation et la consommation d'eau à des métaux lourds qui peuvent avoir des effets graves pour sa santé, à effet certains éléments, comme le plomb (Pb*), le mercure (Hg*), l'arsenic (As*) ou le cadmium (Cd*) peuvent être à l'origine d'atteinte neurologique et sensorielle, d'effets hépatiques et rénaux, voir des cancers (70).

Le mercure est un métal de transition qui favorise la formation de ROS comme H₂O₂ et induit une peroxydation lipidique, des dommages mitochondriaux et une détérioration ou hépatocellulaire, il diminue également les activités des antioxydants naturels comme le GSH, la SOD et la catalase(71).

Lorsqu'il est administré à une dose de 5 mg/kg pendant 20 jours et 3 mg/kg pendant 30 jours, induit une hépatotoxicité (71).

2.3.2 les produits chimiques / industriels :

Une exposition à un produit chimique, dans un contexte professionnel ou domestique peut aussi être à l'origine d'une toxicité hépatique comme pour certains solvants à base tétra chlorure de carbone (CCl₄), de phénol ou de nitrobenzène, certains herbicides contenant des dioxines ou certains matériaux plastiques utilisant des phtalates ou l'éthylène dichlore(72).

Le CCl₄ est métabolisé par le CYP2E1 , le CYP2B et le CYP3A en forment le radicale trichlorométhyle (CCL₃) , qui se lie aux molécules cellulaires endommageant les progressions cellulaires cruciales et aussi réagit avec l'oxygène pour former le radicale trichlorométhyleperoxy ccl₃oo (un espèce très réactive) les métabolites de CCL₄ provoquant des lésions hépatiques aiguë (73).

2.4 les médicaments :

2.4.1 L'hépatotoxicité médicamenteuse :

La biotransformation hépatique constitue la principale voie de dégradation des médicaments (74).

Les hépatocytes contenant de nombreux enzymes impliqués dans la transformation des médicaments, de ce fait, le foie est le site principal de métabolisme et de l'élimination des médicaments (75).

La toxicité est le plus souvent due à la transformation du médicament en métabolites réactifs toxiques (76).

Plus de 900 médicaments, sont incriminés et peuvent cause des problèmes hépatique (77).

Les lésions hépatiques induits par la drague peuvent comporter environ 10% de toutes les admettions de l'hôpital et 50% de toutes les défaillances du foie aiguë(11).

2.4.2 Mécanisme d'hépatotoxicité médicamenteuse :

La physiologie des hépatotoxicités médicamenteuses reste imparfaitement connue pour de nombreuses substances, les travaux de recherche récents ont permis ce d'emmémbrer certains mécanismes (79).

La toxicité hépatique d'une substance donnée et susceptible d'être modelée par de multiples variables dans certains déficits enzymatiques d'origine génétique ou d'autre tels que l'âge, le sexe, l'état nutritionnel, la grossesse, la consommation régulière d'alcool, diverses interactions médicamenteuses (11).

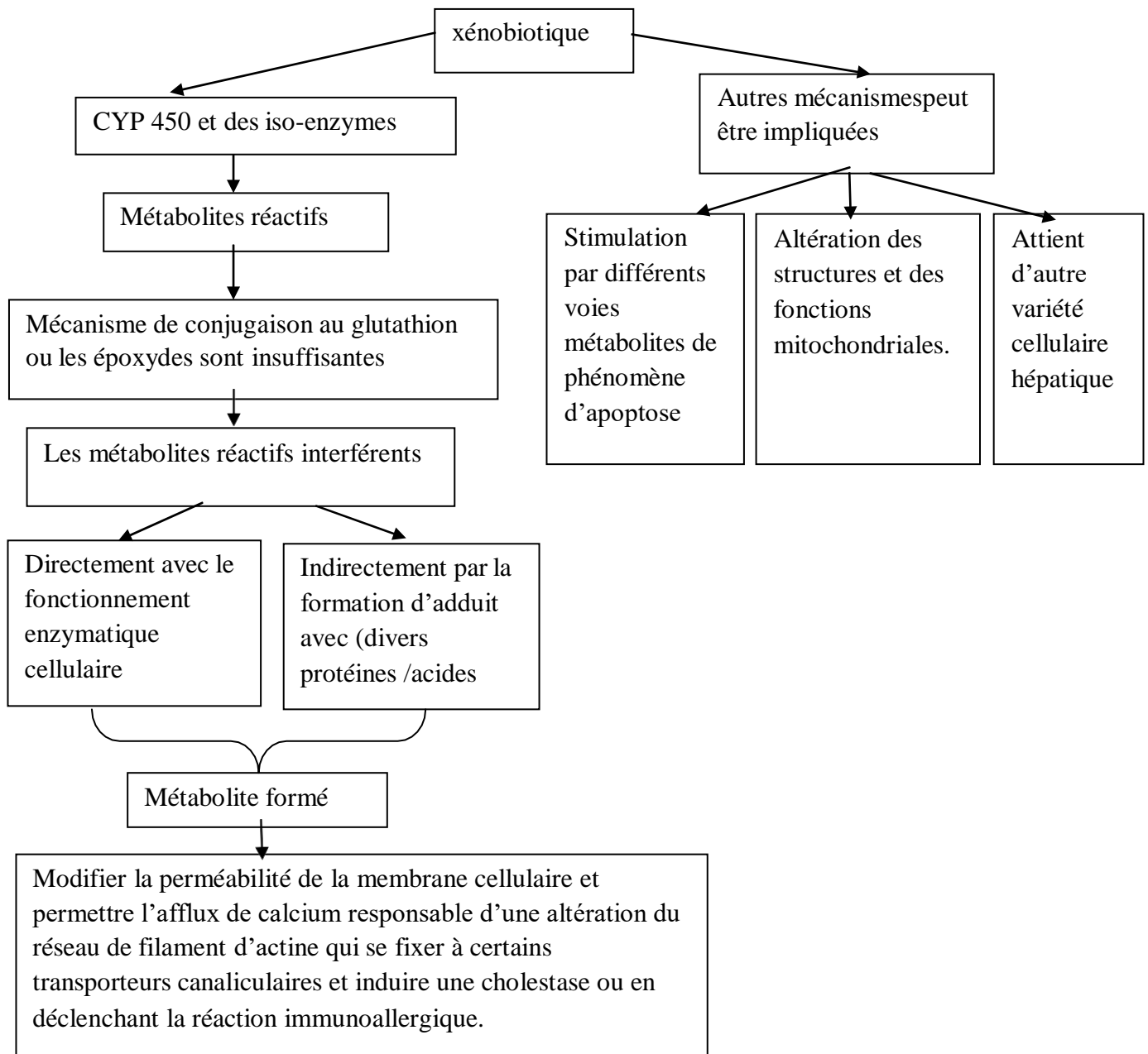


Figure 16 :mécanisme d'hépatotoxicité médicamenteuse(76)(78).

2.4.3 Médicaments hépatotoxiques :

2.4.3.1 Le paracétamol :

Le paracétamol est un agent analgésique et antipyrétique largement utilisé et disponible sous plusieurs formulations (79).

Le paracétamol en surdose est responsable d'une cytolyse et d'une nécrose hépatocytaire dose-dépendante, initiée par la formation de son métabolite réactif, la N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), produit par CYP 2E1. Les capacités de neutralisation du NAPQI par le glutathion étant dépassées, un stress oxydant provoque des dommages cellulaires (produit à l'origine d'une dysfonction mitochondriale, et alors à la fragmentation de l'ADN) (80).

2.4.3.2 La Ranitidine :

La ranitidine est un antagoniste des récepteurs H₂ à l'histamine utilisé dans l'ulcère peptidique et le reflux gastro-intestinal pour neutraliser la teneur en acide dans l'estomac (duodénum).

L'hépatotoxicité par la ranitidine est due à la présence de ses métabolites qui causent des dommages oxydatifs au foie à déclencher une réaction immunitaire allergique, il provoque une stéatose, une cholestase et induit une fibrose du trajet portal, il induit une prolifération des voies biliaires et une infiltration des lymphocytes, des plasmocytes, de polymorphes et d'éosinophiles (71)(73).

2.4.3.3 L'isoniazide :

L'isoniazide est un antituberculeux majeur de première ligne indiqué dans le traitement curatif et préventif de la tuberculose généralement, il est administré en association avec d'autres antituberculeux comme la rifampicine et le pyrazinamide (12).

Dans le foie, l'isoniazide est métabolisé principalement par la N-acétyl transférase 2 (NAT-2) en acétyl isoniazide, qui est ensuite converti en mono-acétyl-hydrazine plus diacétyl-hydrazine non toxiques plus autres métabolites mineurs (11).

Les métabolites réactifs du mono-acétyl hydrazine sont toxiques pour les tissus en raison de la génération des ROS (11).

Chez les sujets acétylateurs rapides, la NAT2 transforme 90% de l'INH en acétyl isoniazide.

Par contre, chez les acétylateurs lents 60% seulement de l'INH est transformé en acétyl isoniazide exposant les patients à un risque élevé d'hépatotoxicité.

L'atteinte hépatique induite par l'isoniazide est généralement de type cytotoxique, il s'agit le plus fréquemment d'une augmentation modérée de taux des transaminases sériques (12).

2.4.4 Les atteintes hépatiques médicamenteuses (lésions hépatiques):

2.4.4.1 La cholestase hépatique :

La cholestase hépatique aiguë ou chronique, comprend à l'arrêt ou la diminution de la sécrétion biliaire par l'hépatocyte (cholestase hépatocytaire), entraînent la rétention dans le sang de substances normalement contenues dans la bile (81).

La cholestase hépatique est caractérisée par une altération de la sécrétion et du transport de la bile, conduisant à l'accumulation ultérieure de composants biliaires toxiques dans l'organisme, les sels biliaires (82).

La cholestase hépatique est une situation clinique fréquente en pratique quotidienne, elle peut être évoqué devant des signes cliniques (ictère, prurit), ou biologiques (augmentation de PAL, des γ GT), elle peut être isolée ou associée d'autres anomalies clinico-biologiques qui peuvent accompagner ou révéler une maladie hépatocyttaire(83).

On distingue habituellement les cholestases intra hépatiques (tumeurs primitive et secondaire du foie, cholestase médicamenteuse, lésion vasculaire du foie), et les cholestases extra hépatique (lithiase de la voie biliaire principale, pancréatite chronique, tuberculose) (81)(83).

2.4.4.2 Stéatose :

La stéatose hépatique se manifeste histologiquement par l'accumulation de gouttelettes de triglycérides à l'intérieur du cytoplasme des hépatocytes. La taille de ces gouttelettes varie d'une seule grosse (stéatose macro vésiculaire) occupant presque entièrement le cytoplasme et repoussant le noyau vers les périphéries, à une ou plusieurs de taille moyenne (stéatose médio vésiculaire) (84).

2.4.4.3 Cirrhose :

La cirrhose hépatique est le stade majeur du développement de la fibrose du foie, induit par la plupart des maladies chroniques du foie, (les principales causes sont : l'intoxication alcoolique, les hépatites virales chroniques B et C, stéatopathie non alcoolique et les hépatopathies auto- immunes, métaboliques et médicamenteuses)(85).

La cirrhose hépatique est une affection grave lorsque le tissu hépatique normal est remplacé par de multiples nodules régénératifs qui sont entourés de tissu conjonctif fibreux (septum fibreux) dans tout le foie(86).

Les hépatocytes sont lysés de manière persistante, suivis d'un dépôt excessif de matrice extracellulaire, et la régénération incomplète des hépatocytes, entraînant la formation des nodules régénératifs (86).

2.4.4.4 Fibrose :

La fibrose hépatique est un mécanisme de cicatrisation pathologique en réponse à l'agression chronique du foie par divers agents, elle résulte d'un déséquilibre entre fibrogènes (qui est caractérisée par la synthèse de matrice extracellulaire) et fibrolyse(87).

La fibrose hépatique est consécutive à un fibrinogène prolongé, au cours de laquelle on observe une fabrication excessive et un dépôt anarchique des composants de la matrice extracellulaire (MEC) (87).

2.4.4.5 Hépatite :

Une hépatite hépatique est une inflammation du foie qui peut être provoquée par un virus(A ,B ,C ,D ,E)ou par la consommation de toxiques (alcool, médicaments...) (88).

La gravité de la maladie et le traitement à suivre dépendent du type d'hépatite et de l'individu, elle conduit parfois à une cirrhose ou à un cancer (88).

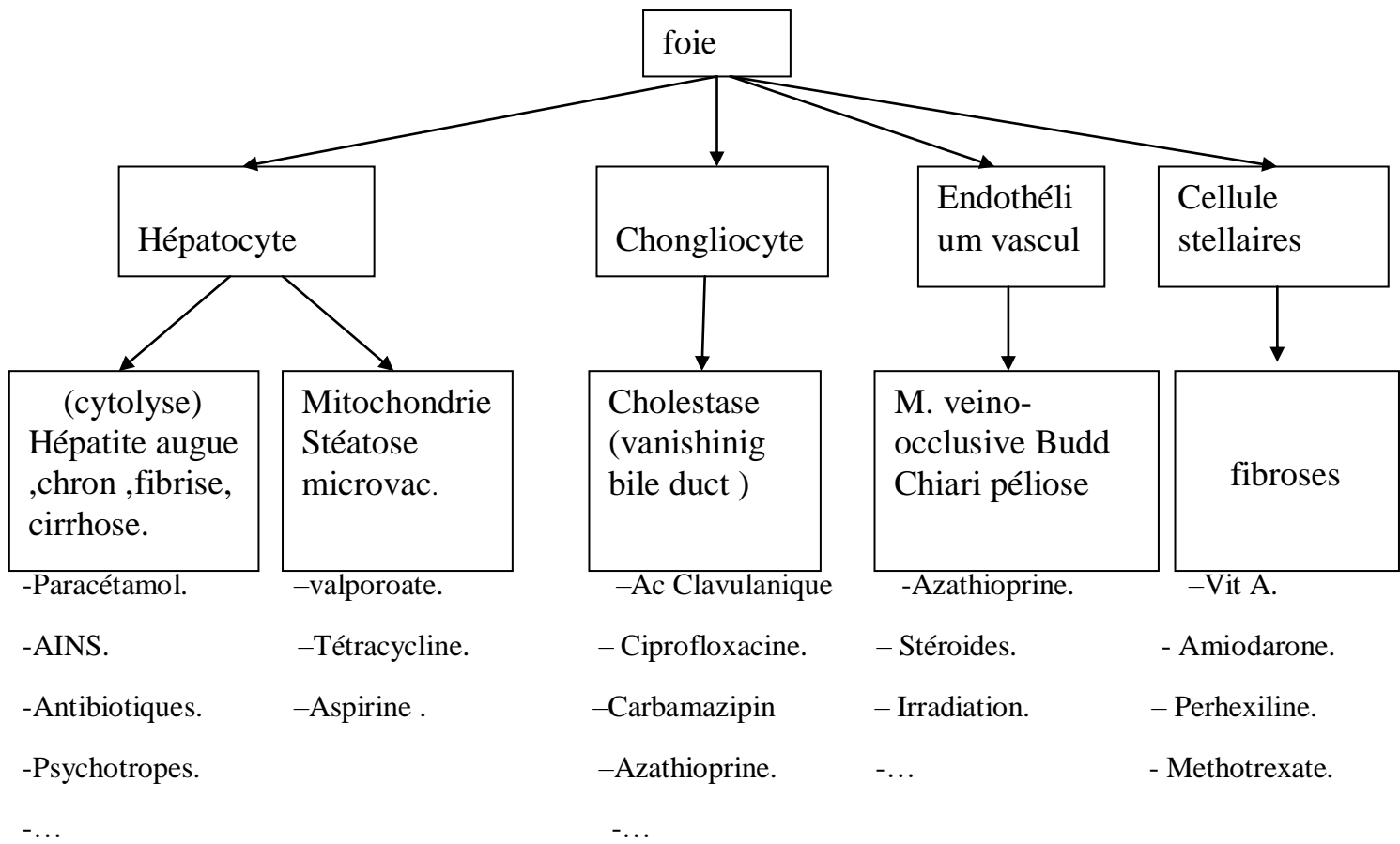


Figure 17 : type et exemples de toxicité médicamenteuse (78).

2.4.4.6 Apoptose :

Est un type de mort cellulaire hautement organisé et génétiquement contrôlé, essentielle au cours du développement embryonnaire pour assurer une bonne organogénèse, ainsi que pour la santé des organismes adultes. Elle se caractérise par un certain nombre d'altérations embryologiques distinctes telles que la condensation et la marginalisation de la chromatine, la rétrécissement cellulaire et le saignement de la membrane plasmique, qui s'accompagnent de caractéristiques biochimiques telles que la fragmentation de l'ADN, les altérations de la membrane (c'est-à-dire l'exposition de la phosphatidylsérine à l'extérieur de la membrane plasmique), et la dégradation de protéines cellulaires spécifiques, suite à l'activation massive d'un grand nombre de protéases et d'endonucléases intracellulaire (89).

L'apoptose peut être déclenchée par deux voies différentes : par la surface des cellules via les récepteurs de mort (voie extrinsèque) ou par la mitochondrie au travers de signaux internes (voie intrinsèque). Dans les deux situations, l'induction de l'apoptose passe par des caspases initiatrices, la caspase 8 ou 10 pour la voie extrinsèque, la caspase 9 forment l'apoptosome avec APAF-1 et le cytochrome c pour la voie intrinsèque. Ces caspases initiatrices activent les caspases exécutrices 3,6 et 7 qui vont cliver de milliers de substrats différents, cela conduit aux caractères présidents de l'apoptose (90).

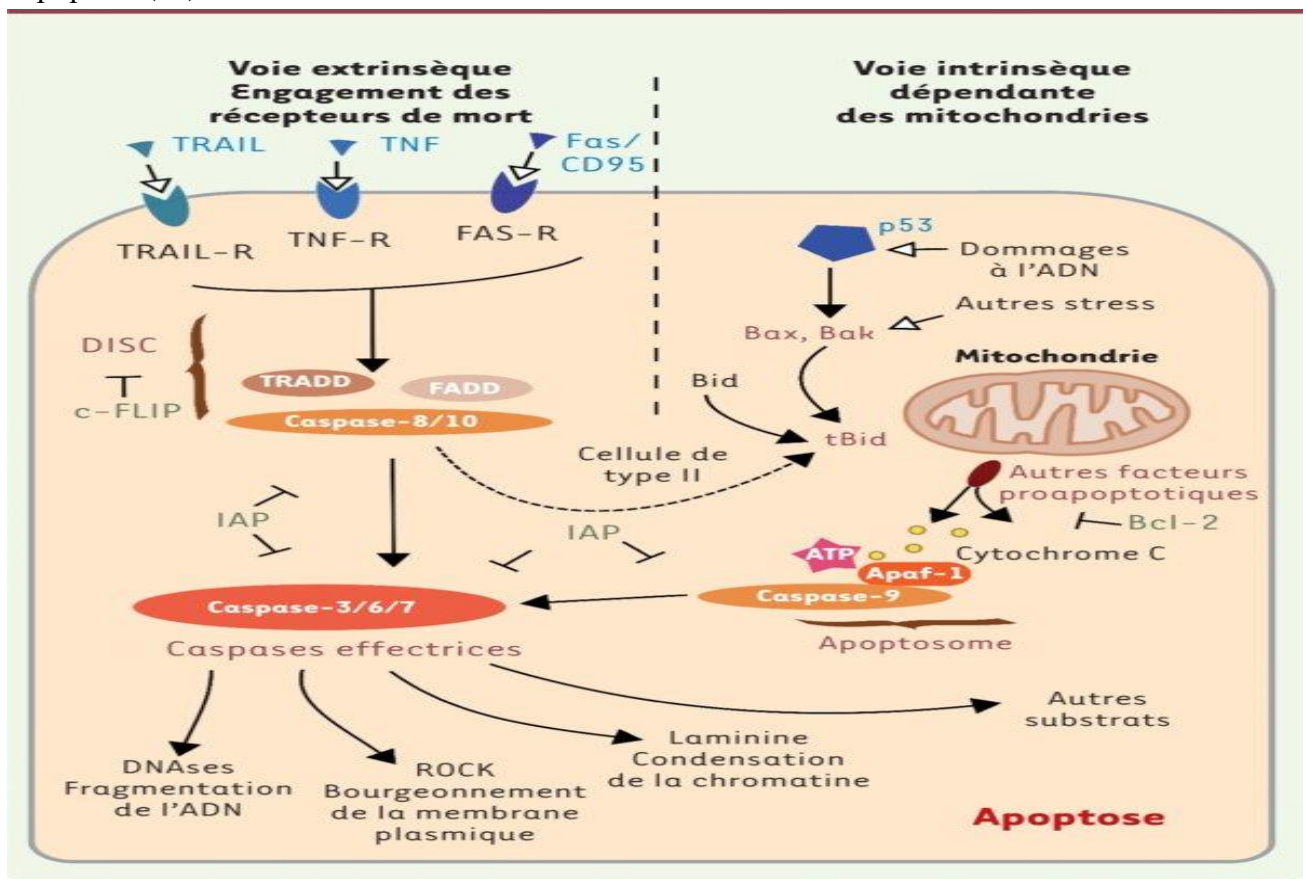


Figure 18 : Les voies de signalisations conduites à l'apoptose (90).

3 Partie 3 : ISONIAZIDE

3.1 L'isoniazide :

L'INH est un antituberculeuse dite de 1^{er} ligne, dérivé de l'acide isonicotinique utilisé dans le traitement de 1^{er} intention de l'infection à Mycobactérium tuberculosis , cette activité décrit les indications, l'action et les contre-indications de l'INH en tant qu'agent précieux dans le traitement de l'infection tuberculeuse active et latente **(91)(92)**.

Le cible principale de l'INH est une bactérie extracellulaire de surface, la Mycobactérie sensibleest M.Tuberculosis .M.africanum, leur type d'effet est bactéricide **(93)**.

L'INH découvert en 1952, il est inscrit à la 7^e édition de la pharmacopée européenne **(94)(95)(96)**.

3.1.1 Présentation :

L'INH existe seul ou in association.

a- forme orale :

-spécialité pharmaceutique : Rimiphon*

-RimifonLaphale : Comprimés à 50mg et 150mg **(97)**.

-Rifatercomprimés : Rifampicine 120 mg isoniazide 50mg _ pyrazinamide 300 mg .

-Rifinah comprimés : Rifampicine 300 mg _ isoniazide 150 mg.

-PMS _ isoniazide : solution buvable (10mg/ml – ATV nominative lorsque le patient ne peut pas prendre les formes solides **(97)**).

b- forme injectable :

Rimifon laphale injectable, empule 500mg /5ml **(95)**.

3.1.2 Structure et propriétés chimiques :

-Nom systématique : hydrazide.

-Nom UICPA : pyridine-4-carbohydrazide.

-Formule brute : C₆H₇N₃O.

-Masse moléculaire : 137,193± 0.0062g/mol.

Cette structure est à l'origine de la lipophilie du médicament **(12) (98)(99)**.

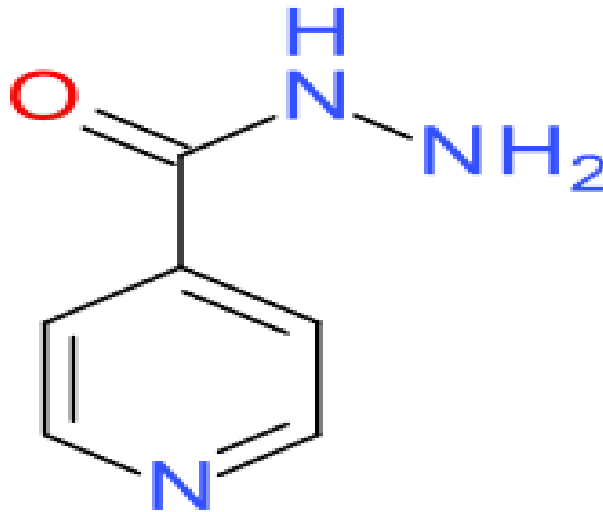


Figure 19: structure de l'INH (99)(100)

Est l'hydrazine de l'acide isonicotinique (95).

Aiguilles incolores ou poudre cristalline blanche, soluble dans l'eau et assez solubles dans alcool, légèrement soluble dans le chloroforme.

Le groupement hydrazide confère des propriétés réductrices qui sont utilisées pour les réactions d'identification et de dosage.

Le noyau pyridine est mis en évidence par la réaction de Konig en présence de bromure decyanogène à chaud, coloration jaune citron qui se décolore après addition de chlorure de sulfanilamide (95).

3.1.3 Posologie :

Traitement curatif de la tuberculose toujours associé à d'autres antituberculeux (95)

La posologie usuelle chez adulte de 5 mg/kg/j en une seule prise le matin à jeun et chez les enfants de 5 à 10 mg/kg/j sans dépasser 300 mg qui est la dose maximale (97)(101).

3.1.4 les effets indésirables :

L'INH correspondant principalement à des atteintes du foie et du système nerveux (102)(103).

3.1.4.1 Les effets indésirables neuropsychique :

Responsable de neuropathie périphérique dose- indépendant

Il s'agit de l'effet indésirable neurologique le plus fréquent (2% des patients).

Responsable d'une convulsion, excitation, insomnie, euphorie, psychose réversible (95)(104).

3.1.4.2 Les effets indésirables hépatiques :

Hépatotoxicité renforcée par association à la rifampicine ou pyrazinamide) (104).

*Il s'agit d'une augmentation modérée de taux de transaminase sérique (10 à 20% des malades prenant l'INH seul).

Cette fréquence plus élevée en cas d'association à la rifampicine **(95)**.

*Il s'agit d'une hépatite cytolytique qui est nettement inférieure

-elle varie de (0.5 à 2%) des malades sous isoniazide seul.

-de (20.5 à 6 %) en cas d'association à la rifampicine.

*il s'agit de l'hépatite mixte qui beaucoup plus rare, qui peut être associée à des signes d'hyper-sensibilité **(76) (103)**.

3.1.4.3 Les effets indésirables cutanés :

à l'origine de lésions cutanées à type d'acné, de rash érythémateux et de réaction de photosensibilité, ces lésions surviennent donc chez 2% des patients sous INH **(97)**.

3.1.4.4 Les effets indésirables hématologiques :

La découverte d'une leucopénie au cours d'un traitement antituberculeux n'est pas exceptionnelle, en générale cet effet indésirable ne nécessite pas l'arrêt du traitement, les effets hématologiques (anémie, agranulocytose) **(97)**.

3.1.4.5 Les effets indésirables digestifs :

Nausée, vomissement, les douleurs épigastriques **(93)**.

3.1.4.6 Autres effets indésirables :

Fièvre, lupus, algoneurodystrophie **(102)**.

3.2 Pharmacocinétique :

3.2.1 Absorption :

Une absorption digestive rapide et complète se produit après administration orale, mais diminuée par la prise d'aliment, il doit donc être pris à jeun ou par administration intramusculaire **(96)**.

Des concentrations sanguines maximales sont atteintes en 1 à 2 h **(91)**.

3.2.2 Distribution :

Excellente et rapide dans tous les tissus et les séreuses, pénètre dans les macrophages et les lésions cassées, excellente diffusion dans LCR **(95)**.

La diffusion est large et rapide due à la petite taille de molécule dans le liquide pleural, pulmonaire, le liquide céphalo-rachidien, hépatique et rénal, il franchit aussi la barrière placentaire et diffuse dans le lait maternel **(12)**.

Liaison aux protéines plasmatiques de 10 à 15% **(91)**.

3.2.3 Métabolisme :

L'INH métabolisée par le foie essentiellement et plus faiblement intestinale (12).

L'INH métabolisée par acétylation ou déshydrogénation dans le foie (91).

La voie principale est l'acétylation grâce à un enzyme polymorphe la N-acétyl transférase sous la dépendance du gène (NAT2) (95).

Le métabolisme de l'INH est hépatique aboutit à des composés pour la plupart inactifs (12).

La biodégradation d'INH pour former a N-acétyl hydrazide qui va se métaboliser en acide nicotinique et acétyl hydrazine qui va à sont tour subir une série d'acétylation qui former des métabolites réactifs serait responsable à des effets hépatotoxiques observez chez les patients traitées par l'INZ (96).

Les patients peuvent êtres des acétylateurs lent et des acétylateurs rapides, les 1^{er} sont étant plus risqués d'hépatotoxicité (105) .conduisant à une réduction de posologie, à l'inverse, il est nécessaire d'augmenter les posologies chez les acétylateurs rapides en raisons de risque d'inefficacité de la thérapeutique (97).l'INH est transformé au niveau du foie par acétylation en acétyl isoniazide dérivé inactif qui est ensuite hydrolysée en acétyl hydrazine qui suite alors 2 voies métaboliques :

-acétylation en diacetyl hydrazine non toxique.

-oxydation par CYP 450 en acétyl nitrosamine générant des RL hautement toxiques(97).

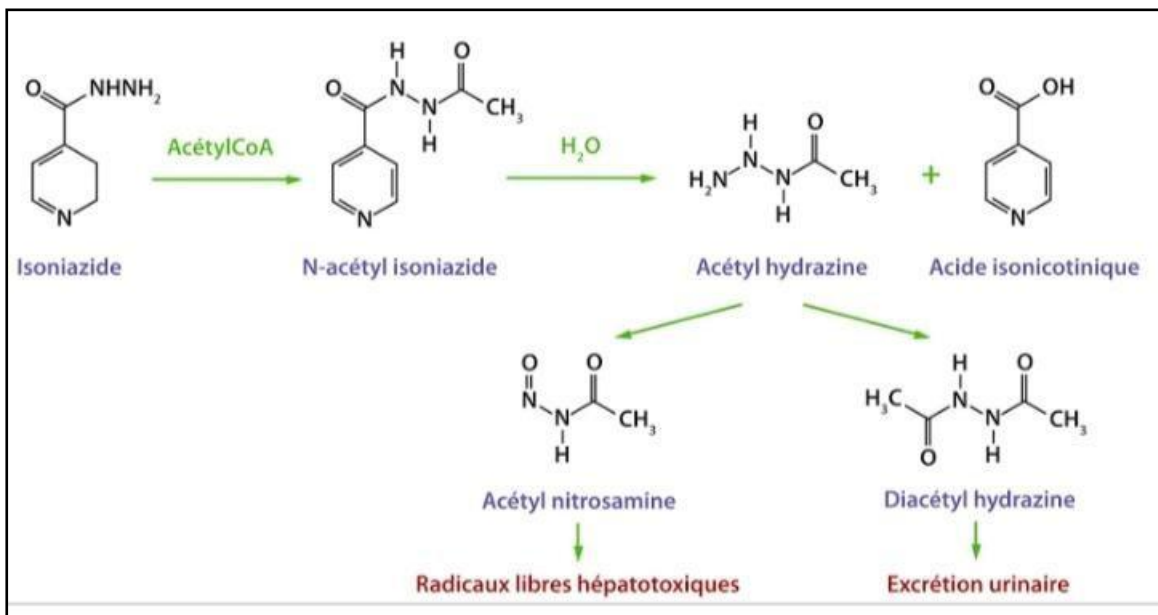


Figure 20: le métabolisme d'INH (97).

3.2.4 Élimination :

La majorité (75% à 95 %) du médicament inchangée et de ses métabolites sont excrétés dans l'urine (¾ de la dose est excrété en 24h) (12), tandis que des petites quantités sont excrétées dans

les fèces et la salive (91)(95), pour 30% sous forme active chez les métaboliseurs lent et pour 10% sous formes active chez métaboliseur rapide (95).

Le $\frac{1}{2}$ d'élimination variable selon les individus de 1 à 2 heures acétylateurs rapide et de 2 à 5 chez les acétylateurs lent (96).

3.3 Le mécanisme d'action :

L'INH est un substance bactériostatique à faible dose et bactéricide aux doses usuelles d'utilisation, il est efficace contre les bacilles tuberculeux (95).

Cette molécule est un prodrouge nécessitant une activation in vivo pour former le véritable principe actif. La molécule rentre dans la cellule par diffusion passive grâce à des porines présentes au niveau de l'enveloppe bactérienne Une fois dans la cellule l'INH va être pris en charge en milieu aérobie par KatG, une enzyme bactérienne multifonctionnelle catalase-peroxydase, qui va activer INH par peroxydation ce qui va conduire à la formation d'espèces radicalaires très réactives, ce qui formée va pouvoir réagir avec le NADH pour former l'adduit INH-NADH (106).

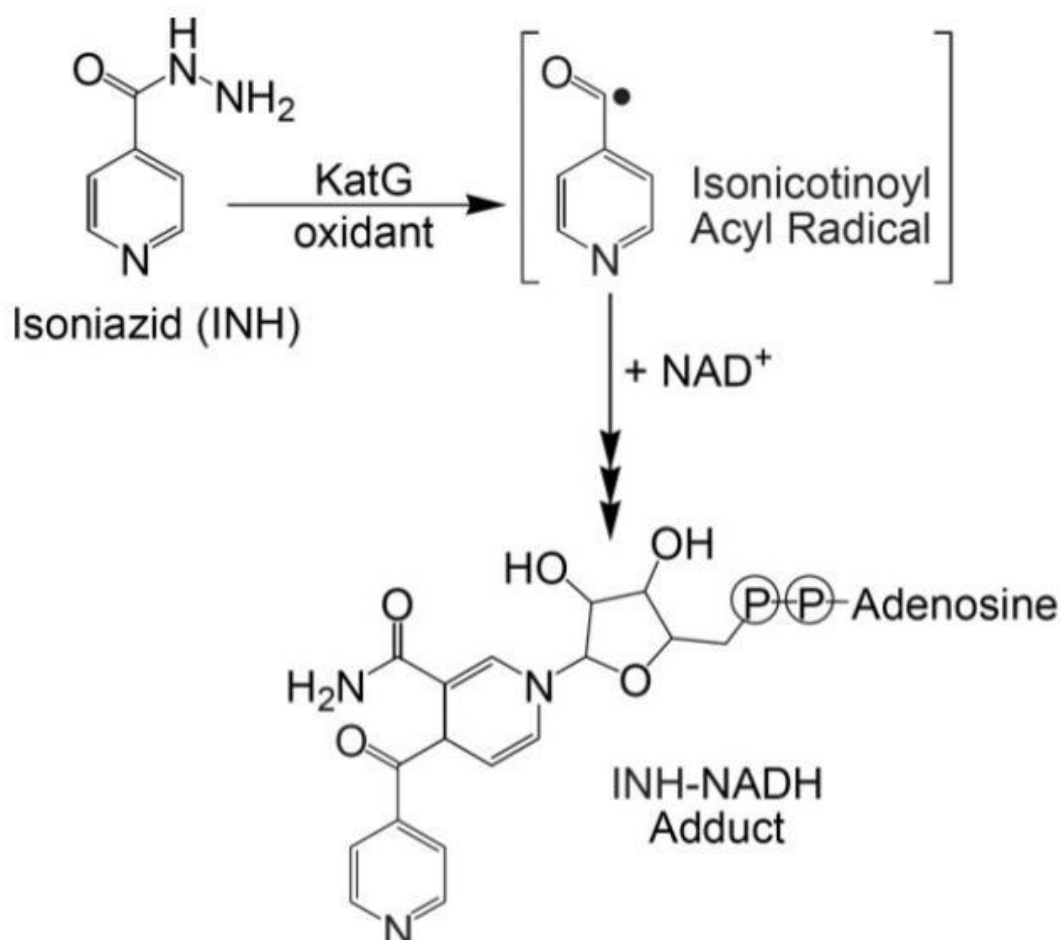


Figure 21: Représentation schématique de la formation d'adduits INH-NADH catalysée par KatG via un radical isonicotinoyle. (107).

L'INH inhibe la synthèse de la paroi bactérienne par 2 mécanismes :

1- action sur la catalase peroxydase codée par le gène KatG.

Sous l'action de cette enzyme l'INH se lie au nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) donnant naissance à un produit d'addition inhibiteur de l'énolpyruvyl-carrier protéine réductase (95)(108). L'inhibition de cette enzyme bloque la synthèse des acides mycoliques constituant le majeur de la paroi de la mycobactérie et entraînant à la mort cellulaire, semble être le principal mécanisme d'action (109).

2- l'inhibition de la synthèse de la protéine inhA codée par le gène inhA, un enoyl-ACP réductase appartenant au système d'élongation des acides gras impliqué dans la biosynthèse des acides mycoliques, ainsi l'INH agit par l'inhibition de la biosynthèse de la paroi bactérienne, ce qui entraîne la mort de la bactérie (12)(108).

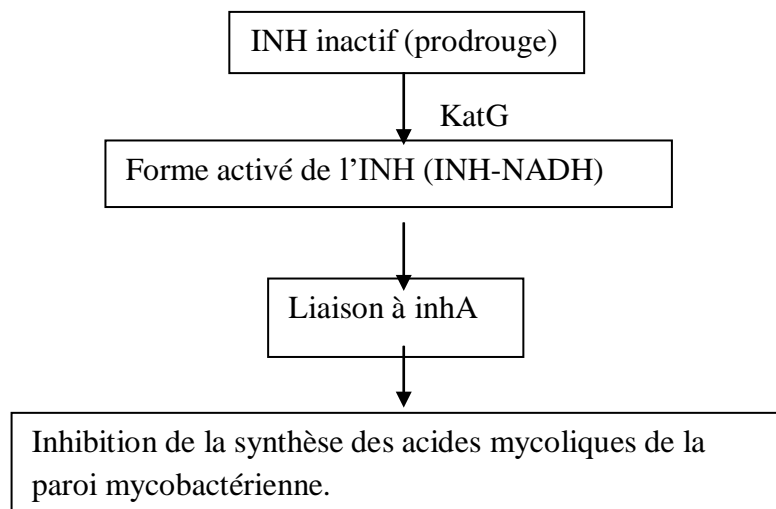


Figure 22 : le mécanisme d'action d'INH (12).

Les résistances à l'INH :

Cependant des mutations des gènes KatG, inhA, KasA et ahpC peuvent entraîner une résistance au traitement par INH (109).

Les résistances apparaissant d'emblée atteignent environ 6% alors que les résistances acquises imputables à une mauvaise observance atteignent 16 à 20%, sa synthèse s'effectue à partir de l'acide nicotinique, qui est estérifié, puis traité par l'hydrazine pour donner l'hydrazide correspondant (98).

Les résistances surviennent principalement selon 2 mutations :

la mutation ou la délétion partielle du gène KatG (impliqué dans la transformation de l'INH en produit actif) qui donnant un niveau de résistance élevé (CMI>10µg /ml) (12).

la mutation du gène inhA (impliqué dans la synthèse des acides gras) qui est se traduit par unerésistance de bas niveau.

(CMI>0.2 mais ≤1µg/ml).

-CMI= 0.02-0.2 mg/l.

-site d'action = acide mycolique .

-gène impliqué dans la résistance = KatG, inhA.

-Fonction du gène = Catalase peroxydase / inhibition de protéine inhA (108).

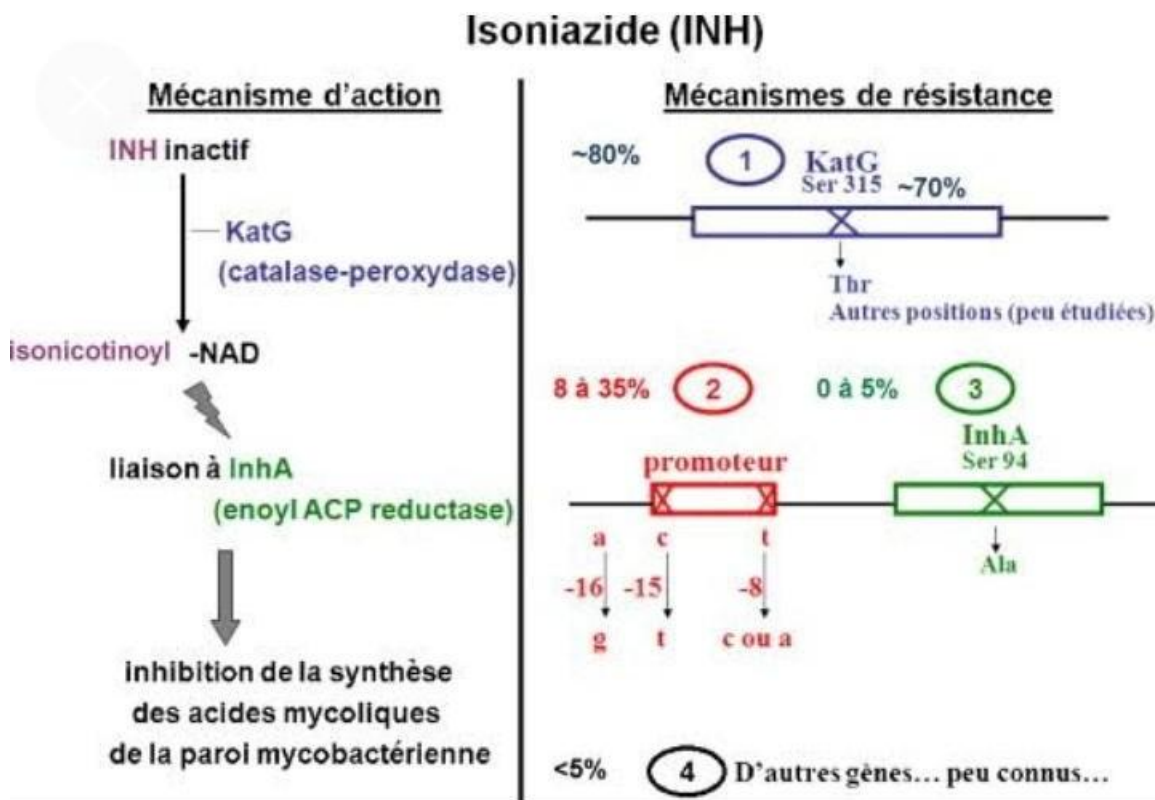


Figure 23: mécanisme de résistance de l'INH (110)

CHAPITRE 2

1 STRESS OXYDATIF :

Le stress oxydatif se définit comme un déséquilibre entre la production des ROS et la capacité du système de défense à détoxifier et neutraliser activement l'excès de ROS, en raison de la perturbation d'équilibre endogène entre ces derniers et les agents oxydants, et aussi il est défini comme une perturbation de l'équilibre redox cellulaire (13) (111)(112) .

Ce déséquilibre peut être due à un déficit nutritionnel en antioxydants, à une surproduction endogène d'origine inflammatoire ou à une exposition environnementale à des facteurs pro-oxydants (113).

La condition de déséquilibre pendant une longue période en domme les cellules, les macromolécules, les tissus, les organes et le corps dans son ensemble, qui provoque l'altération de leurs fonctions vitales dans le métabolisme cellulaire, entraînant la manifestation de nombreuses maladies (114).

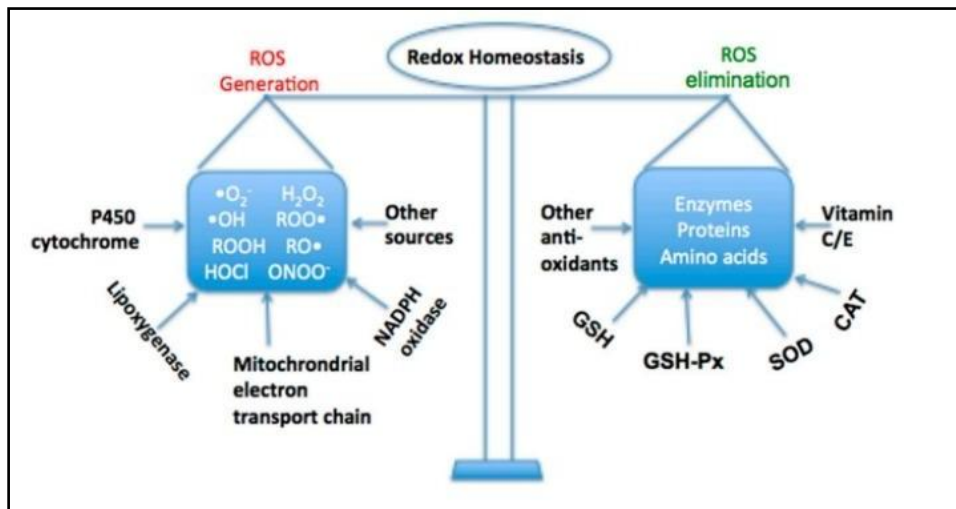


Figure24 : L'homéostasie redox dans le foie (115).

1.1 LES RADICAUX LIBRES :

Les radicaux libres sont des atomes ou des molécules hautement réactifs avec un ou plusieurs électrons non appariés dans leur enveloppe externe et peuvent être formés lorsque l'oxygène interagit avec certaines molécules, ces radicaux libres peuvent être produits dans les cellules en perdant ou en acceptant un seul électron, et ils sont capables d'exister indépendamment (13)(14).

Les radicaux libres sont générés au cours de processus biologiques essentiels tels que les réactions métaboliques, la signalisation cellulaire et la transcription des gènes (116).

Les termes espèces réactives de l'oxygène (ROS) et espèces réactives de l'azote (RNS) désignent des dérivés réactifs radicaux et non radicaux de l'oxygène et de l'azote (14).

Les ROS, maintenus à un niveau bas, jouent un rôle physiologique dans les voies de signalisation, et aussi contribuent à des fonctions complexes, y compris la régulation de la pression artérielle, la fonction cognitive et la fonction immunitaire ; cependant, lorsqu'ils sont produits en quantité excessive, ils deviennent l'une des principales causes de dommages

cellulaires et tissulaires. Ce dernier résulte d'une action nocive directe sur les structures telles que les protéines, les lipides et les acides nucléiques(117)(118).

Les principales espèces réactives de l'oxygène :

Les ROS peuvent être classés en deux groupes de composé, à savoir ; radical et non radical, ces derniers ne sont pas des radicaux libres mais peuvent facilement conduire à des réactions radicalaires dans les organismes vivants (15).

Tableau2 : Liste de divers espèces réactives (119)(120).

Radicaux Libres	Non Radicalaires
Espèces réactives de l'oxygène (ROS)	
Oxygène (biradical) $O_2^{\cdot\cdot}$ Anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$ Radical Hydroxyle OH^{\cdot} Peroxyle ROO^{\cdot} Alkoxyde RO^{\cdot}	Ozone O_3 Peroxyde d'hydrogène H_2O_2 Oxygène singulet 1O_2 Peroxyde organique $ROOH$ Acide hypochloreux $HOCl$
Espèces azotées réactives (RNS)	
Monoxyde d'azote NO^{\cdot} Dioxyde d'azote NO_2^{\cdot}	Peroxynitrite $ONOO^-$ Aldéhyde $HCOR$ Acide nitreux HNO_2 Acide peroxyntrique $ONOOH$

1.1.1 Formation de l'espèce réactive d'oxygène :

Il ne faut pas penser que tous les radicaux de l'oxygène sont extrêmement réactifs, cette réactivité était très variable selon la nature du radical.

Les espèces réactives d'oxygène sont un terme collectif qui comprend des radicaux libres tels que, l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le radical hydroxyle (OH^{\cdot}), le monoxyde d'azote (NO^{\cdot}), et des espèces non radicalaires, le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'oxygène singulet (1O_2), le peroxyntrite ($ONOO^-$) (111)(121).

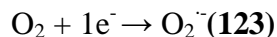
1.1.1.1 Les ROS Radicalaires :

Anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$:

C'est un réducteur plus fort qu'un oxydant (122).

L'oxygène subit une réduction nanoélectronique conduisant à la formation du l'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$, au niveau de la chaîne respiratoire mitochondrial.

Le NADH-déshydrogénase mitochondrial et le NADPH oxydase présente au niveau des cellules vasculaires endothéliales, peuvent conduire à la formation de radical.



Radical Hydroxyle : OH[·]

Il est le plus réactive des espèces activées de l'O₂, expliquant sa nature hautement toxique et ceradical ne peut pas être détruit enzymatiquement

Il est principalement produit par la réaction de fenton ou celle de Haber-Weiss :

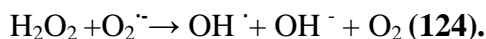
1) La réaction de Fenton :

Le peroxyde d'hydrogène peut générer le très réactif radical hydroxyle en présence d'ions ferreux :



2) La réaction de Haber-Weiss :

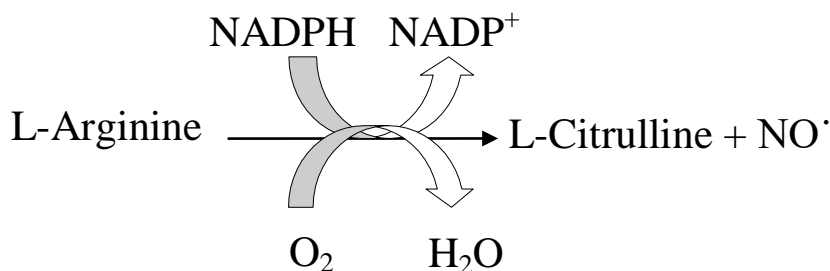
C'est La résultante de cette dernière réaction et de la réduction de Fenton :



Monoxyde d'azote (NO[·]) :

Est un radical libre ubiquitaire, de nature gazeuse et hautement diffusible. Il est synthétisé à partir du L'arginine par les NO synthèse (NOS).

Une faible concentration de NO[·] provoque une inhibition rapide et réversible de la cytochrome C oxydase (16) (122).

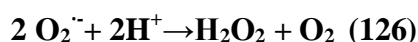


1-1-1-2 : les ROS non radicalaires :

Peroxyde d'hydrogène H₂O₂ :

Il n'est pas un radical par définition, mais il peut cependant endommager la cellule à une concentration relativement faible, il est librement dissous dans une solution aqueuse et peut facilement pénétrer la membrane biologique.

L'H₂O₂ peut être produit soit indirectement par dismutation du superoxyde, soit directement par réduction à deux électrons de l'oxygène moléculaire via une réaction de réduction de l'oxygène par différentes enzymes telles que la Xanthine oxydoréductase (XOR) et Monoamine oxydase (MAO) (119) (125)



L'oxygène singulet : ($^1\text{O}_2$)

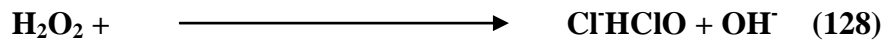
Il est très instable et extrêmement réactif face à des molécules riches en électrons, il est généré par transfert d'énergie entre un photosensibilisateur dans un état excité triplet et l'oxygène (112).

Il peut attaquer les agents pathogènes et induire une réponse inflammatoire physiologique (127)

L'acide hypochloreux (HClO):

Un oxydant puissant, il est généré au cours de la phagocytose, sous l'action de myéloperoxydase,

Myéloperoxydation



Le peroxynitrite (ONOO^-):

La réaction entre $\text{O}_2^{\cdot-}$ et NO^\cdot produit le ONOO^- , qui peut agir comme un oxydant lui-même, s'isomériser en nitrate ou se décomposer en radical de dioxyde d'azote NO_2^\cdot et OH^\cdot , et tous sont des radicaux puissants qui peuvent induire une peroxydation lipidique (122)

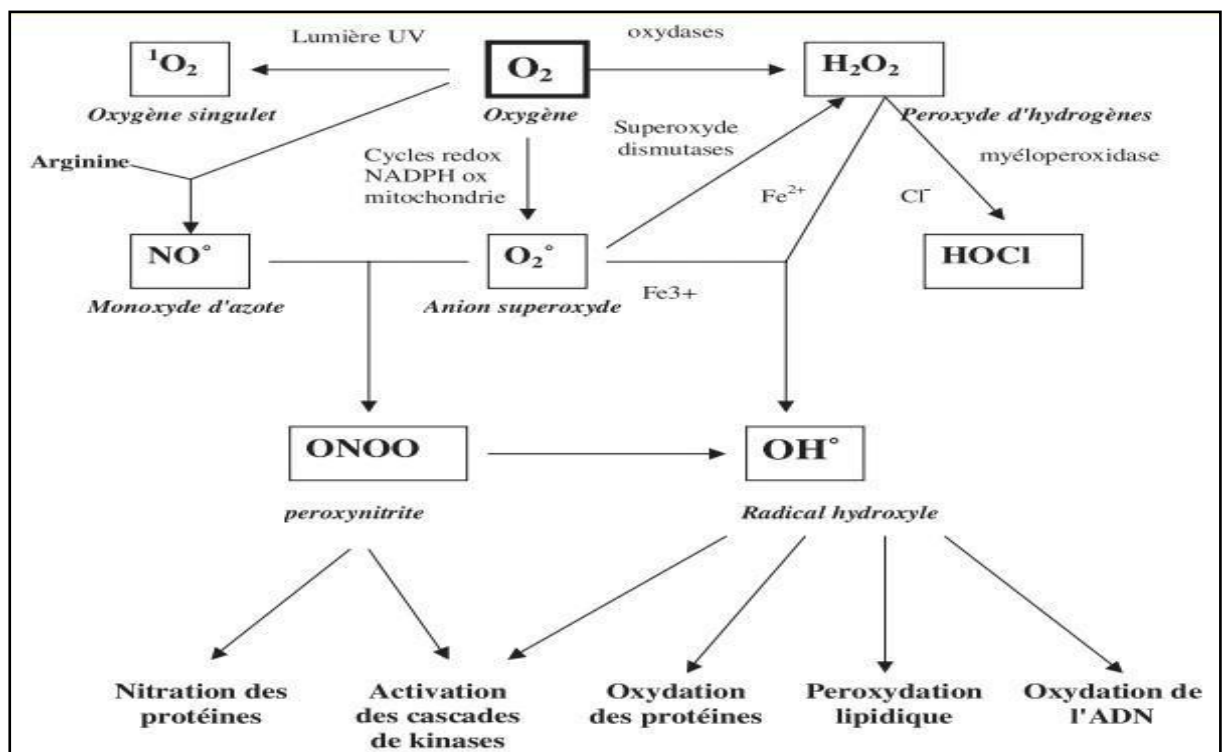
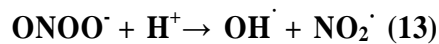
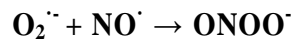


Figure 24: L'origine des différents radicaux libres et espèces réactives de l'oxygène (121)

2 L'ORIGINE DES RADICAUX LIBRES :

Les ROS peuvent être générés de manière exogène ou endogène à partir de nombreuses sources(129).

2.1 Les sources endogènes :

Les ROS sont produites par des réactions enzymatiques et non enzymatiques. Les réactions catalysées par les enzymes, comprenant celles impliquant les NADPH oxydases (NOX), la xanthine oxydase, l'oxyde nitrique synthèse endothéliale non couplée (eNOS), l'acide arachidonique et les enzymes de CYP 450, la lipoxigénase et la cyclooxygénase. La chaîne respiratoire mitochondriale est une véritable source non enzymatique de ROS (130).

- 2% à 3% de l'oxygène consommé par la mitochondrie sont convertis en anion superoxyde $O_2^{\cdot -}$ au niveau de plusieurs sites potentiels, la NADH déshydrogénase de complexe I et le site ubiquinone du complexe III (131).

Beta oxydation des acides gras est le principal processus métabolique produisant du H_2O_2 dans le peroxysoxe, et aussi différents enzymes paroxysmales telles que les acyl CoA oxydases et la xanthine oxydase produisent différents ROS (15).

Le NADPH oxydase, est la principale enzyme impliquée dans la production des radicaux libres, cette enzyme convertit l'oxygène en $O_2^{\cdot -}$ par la réaction du NADPH avec l'oxygène en une forme réduite de $NADP^+$ et $O_2^{\cdot -}$, tandis que d'autres processus biochimiques réduisent le superoxyde en H_2O_2 (132)

2.2 Les sources exogènes :

Lorsque ces composants exogènes pénètrent dans l'organisme, ils sont dégradés ou métabolisés, et des radicaux libres sont générés comme sous-produits (133).

Tableau 03 : Les Sources exogènes des ROS (134).

Pollution de l'air et de l'eau	Lumière ultraviolette
Alcool	Cuisine (viande fumée, huile usagée, graisse)
Fumée de tabac	Drogues telles que l'Halothane, Paracétamol, Bléomycine,
Métaux de transition- Cd, Hg, Pb, As	Doxorubicine, Métronidazole,
Métaux lourds- Fe, Cu, Co, Cr	Ethanol.
Solvants industriels	Isoniazide
Pesticides	CCL4
Haute température	

3 SYSTEME DE DEFENSE ANTIOXYDANT :

L'organisme développe des systèmes de défense très efficaces contre la production des radicaux libres dérivés de l'oxygène, les molécules contrôlent cette production sont dites « Antioxydants »(135).

On distingue deux sources d'antioxydants : l'une est exogène, et elle est apportée par l'alimentation sous forme de fruits et légumes riches en vitamines C, E, caroténoïdes,...

L'autre est endogène et se compose d'enzymes (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase,) de protéine (ferritine, albumine). A cela s'ajoutent quelques oligoéléments comme le sélénium, le cuivre, le zinc qui sont des cofacteurs des enzymes antioxydantes (136)(137).

Chaque individu ne possède pas la même potentiel antioxydant, selon ses habitudes alimentaires, son mode de vie, ses caractéristiques génétiques ou l'environnement dans lequel il vit (138).

3.1 LES TYPES DES ANTIOXYDANTS :

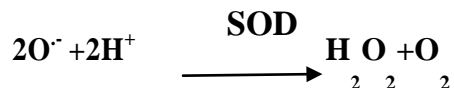
On distingue deux types des antioxydants enzymatiques et non enzymatique

3.1.1 Les Antioxydants Enzymatiques :

Les systèmes antioxydants enzymatiques comportent un ensemble d'enzymes tels que les superoxydes dismutases (SOD), les glutathion peroxydases (GPX) et la catalase (16).

3.1.1.1 Le superoxyde dismutase (SOD) :

Ces métalloprotéines, qui représentent une des premières lignes de défense contre le stress oxydant, assurent l'élimination de l'anion superoxyde O_2^- par une réaction de desmutase, en le transformant en peroxyde d'hydrogène et en oxygène selon la réaction suivante :

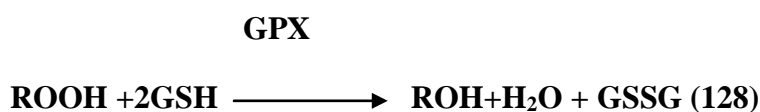


La SOD est décelée par les cellules musculaires lisses et constitue le système antioxydant majeur de la paroi artérielle (136).

La SOD existe sous trois formes différentes chez les mammifères et peut contenir du cuivre et du zinc ou du manganèse, (Mn SOD, dans la mitochondrie, Cu Zn SOD dans le cytosol et les érythrocytes) (128)(139).

3.1.1.2 Les glutathion peroxydases (GPX) :

La glutathion peroxydase (GPX) catalyse la réduction d'hydroperoxydes en alcools avec oxydation du glutathion réduit (GSH) en glutathion oxydé (GSSG) selon la réaction (128) :



La GPX est une sélénoprotéine, il est effondré en cas de déficit en sélénium, elle est donc un bobreflet de cette carence. Cependant, sa synthèse étant rénale et hépatique, d'autres facteurs

tels que l'insuffisance rénale ou la cytosol hépatique peuvent modifier sa concentration (136).

3.1.1.3 Catalase (CAT) :

Chez les mammifères, la catalase est au niveau cellulaire, localisé uniquement dans les peroxysomes (140).

La catalase est une enzyme catalysant la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire , selon la réaction :



L'action de la catalase est complémentaire de celle des SOD qui produisent du H₂O₂ (128).

3.1.1.4 Glutathion - s - transférase : (GST)

Les protéines GST sont des enzymes antioxydants qui régulent les voies de signalisation induite par le stress ,ils jouent un rôle cytoprotecteur principalement en catalysant la réaction de conjuguée du glutathion réduit (GSH) et des électrophiles réactifs générés par le métabolisme du CYP 450 pour former des conjugués de GSH (141)(142).

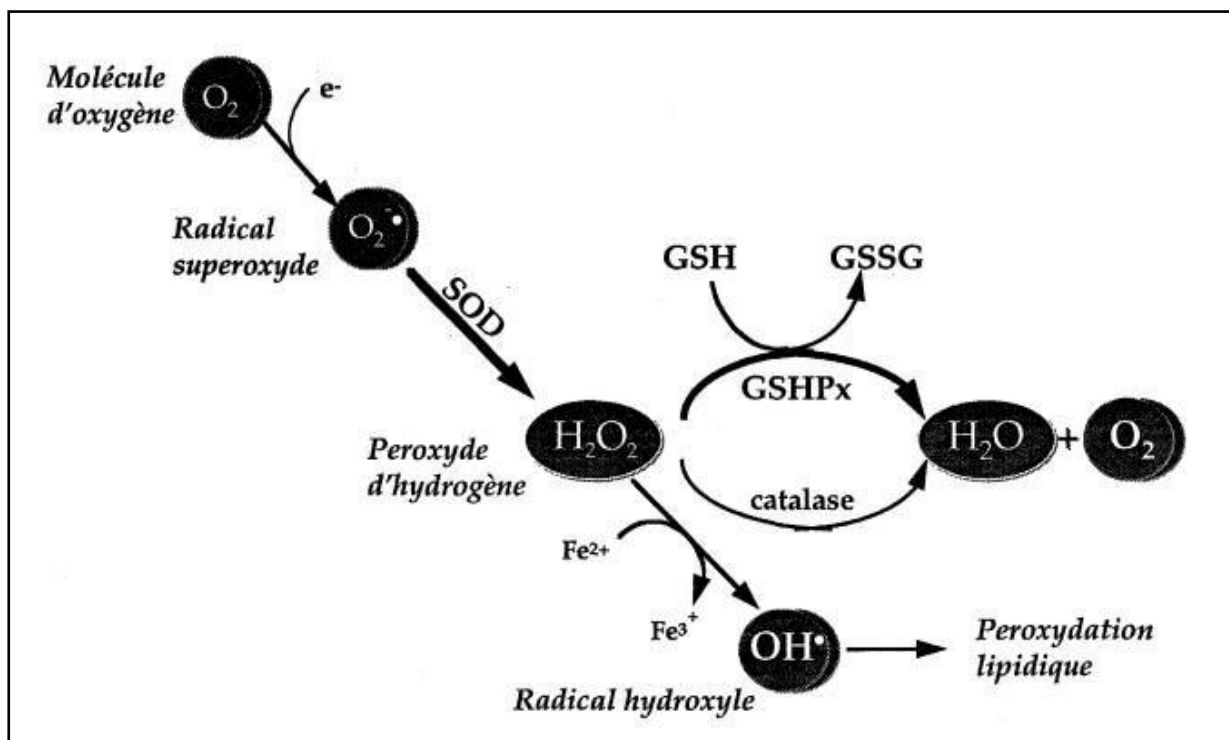


Figure25 : Principales étapes de production des espèces réactives de l'oxygène (139).

3.1.2 SYSTEME ANTIOXYDANT NON ENZYMATIQUE :

Parmi les systèmes antioxydants non enzymatiques, certains sont solubles dans l'eau ce qui leur permet d'agir dans la fraction soluble de la cellule ou dans le plasma, c'est le cas du glutathion, la vitamine C et l'acide urique. Les autres systèmes antioxydants, tels que les vitamines E, A et le β - carotène, étant liposolubles agissent au sein des membranes. Les molécules amphipathiques peuvent agir dans les deux environnements (16).

3.1.2.1 Glutathion :

Le glutathion est un tripeptide synthétisé naturellement par notre organisme à partir de trois acides aminés : l'acide glutamique, glycérine et la cystéine (143).

Le glutathion est un antioxydant très puissant, car on trouve de fortes concentrations dans chaque cellule du corps (144).

Il existe sous deux formes, une forme réduite (GSH) et une forme oxydée (GSSH) (143).

Le glutathion réduit (GSH) est le substrat indispensable aux réactions qui éliminent les peroxydes à partir de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase, de la glutathion transférase et de la glutathion réductase (140).

Il agit sur les nutriments, dont les vitamines en recyclant les formes oxydées de l'acide ascorbique (pour la vitamine C) et en restaurant leurs pouvoirs antioxydants (pour la vitamine E), en agissant ainsi en tant que cofacteur de enzymes antioxydantes, il contribue à optimiser les processus de défense de l'organisme (145).

Les GSH pourraient agir comme pro-oxydant à cause de son pouvoir réducteur vis-à-vis du fer (140).

3.1.2.2 Vitamine E :

Est une vitamine liposoluble, antioxydante majeure, essentielle au fonctionnement des cellules, elle est présente dans l'intégrité en protégeant les AGPI contre les attaques des radicaux libres (140).

Leur caractère hydrophobe leur permet de s'insérer au sein des membranes riches en acides gras polyinsaturés, où ils jouent un rôle protecteur en réagissant avec les radicaux peroxydes (ROO^{\cdot}) pour former un radical tocophéryle, empêchent ainsi la propagation de la peroxydation lipidique (136).

La réduction de la vitamine E oxydée est assurée par la vitamine C (139).

3.1.2.3 Vitamine C :

La plupart des mammifères sont capables de synthétiser la vitamine C, dans leur foie ou dans leurs reins (136).

Cette vitamine est hydrosoluble et il est le cofacteur de plusieurs enzymes et joue le rôle d'agent réducteur, cette vitamine est capable de réagir directement avec les radicaux superoxydes, hydroxyles et l'oxygène singulet, paradoxalement elle peut jouer le rôle d'antioxydant comme celui de pro-oxydants (140).

3.1.2.4 La Bêta-Carotène :

Est un antioxydant efficace à de faible pression partielle d'oxygène, qui perd son activitéantioxydante, à PO₂ élevée (140).

La Bêta-carotène a des propriétés antioxydantes qui peuvent aider à neutraliser les radicaux libres, et susceptible de prévenir des maladies telles que le cancer et les maladies coronariennes (146).

Il inhibe la formation des produits oxydés du cholestérol LDL, et participe à la protection du peau contre les effets délétères du soleil, car les rayons UV initient les radicaux libres dans l'épiderme induisent l'oxydation des lipides (137).

3.1.2.5 L'acide urique :

L'acide urique fournit un excellent exemple de l'adaptation de l'organisme au stress oxydatif. C'est un déchet cellulaire provenant de l'oxydation de l'hypoxanthine et de la xanthine par l'xanthine oxydase et la déshydrogénase (119).

L'urate, l'état physiologique de l'acide urique, réagit avec les radicaux (radicaux peroxydes, ¹O₂, O₃, NO[·]), produisant un radical urate stable qui être régénéré par l'ascorbate à son état antérieur. L'urate protège également les protéines de la nitration ; il peut chélater les ions métalliques (Cu, Fe ...) et les empêcher de participer au cycle redox (119).

3.1.2.6 Bilirubine :

Est un pigment tétrapyrrole présent sous diverses formes chimiques dans le sang, à savoir conjuguée à l'acide glucuronique (bilirubine directe), non conjugué lié à l'albumine sérique (bilirubine indirecte) et non conjugué non lié (bilirubine libre) (57).

C'est un produit final de la dégradation de l'hème, la bilirubine est un cytoprotecteur antioxydant physiologique majeur, peut protéger la cellule des dommages normalement associées à un stress oxydatif correspondant à un excès d'H₂O₂ supérieur de 10000 fois au maximum tolérable (148).

3.1.2.7 L'albumine :

L'albumine est la protéine la plus abondante du plasma, synthétisée par le foie, cette protéine plasmatique d'une paroi moléculaire de 66 KDA représente environ 50% des protéines plasmatiques (149).

Il fonctionne comme un antioxydant de par sa capacité à fixer et transporter des substances, comme la bilirubine, qui possèdent des capacités anti-oxydants propres.

De par sa composition en acides aminés, l'albumine possède un pouvoir antioxydant constitutionnel, dû en partie au groupement thiol libre porté par la cystéine 34 (cys-34) qui peut capter les radicaux libres de l'oxygène (150).

L'albumine possède via la séquence N. terminale DAHK, une forte affinité pour les métaux Cu, Fe, Ni, Ca, Zn et la fixation de ces derniers sur l'albumine permet de limiter leurs effets délétères (150).

3.1.2.8 Coenzyme Q10 :

La molécule naturelle coenzyme Q10, il possède de puissantes propriétés antioxydantes, il fournit des atomes d'hydrogène aux radicaux libres qui attaquent les membranes cellulaires par peroxydation lipidique (151).

3.1.2.9 Les Flavonoïdes :

La propriété des flavonoïdes la mieux décrite est leur activité antioxydant et leur capacité à piéger les radicaux libres : radicaux hydroxyles (OH[·]), anion superoxyde (O₂^{-·}) et radicaux

peroxylipidiques, selon la réaction suivante :



Les flavonoïdes ont protégé de manière significative les érythrocytes contre la peroxydation lipidique causée par H_2O_2 . Cette inhibition de la peroxydation lipidique pourrait s'expliquer par la présence d'au moins deux groupements hydroxyle dans le cycle Beta de la structure flavonoïde, quelle que soient leur position (153).

3.1.2.10 Polyphénol :

Les polyphénols sont les produits du métabolisme secondaire des plantes, ces métabolites secondaires ne sont pas nécessaires en développement et à la croissance des plantes, mais ils sont essentiels à la communication et à la défense des plantes (154).

En raison de leur structure chimique, les polyphénols végétaux sont capable de piéger les radicaux libres et d'inactiver d'autres pro-oxydants (155).

4 LES CONSEQUENCES :

Les espèces réactives de l'oxygène ont plusieurs effets sur les systèmes biologiques et l'effet final de l'interaction dépend du type de ROS et de la molécule avec laquelle il interagit, les ROS peuvent interagir avec tous les composants cellulaires, à savoir les lipides, les glucides, les protéines, les acides nucléiques, etc, (156).

4.1 Peroxydation lipidique :

C'est un ensemble des phénomènes d'oxydation non enzymatique (dégradation) non spécifique des lipides, ce mécanisme cible les constituant membranaires, principalement les acides gras polyinsaturés, les lipides circulants (lipoprotéines) et le cholestérol non estérifié (libre). La peroxydation lipidique entraîne, une atteinte de l'intégrité des structures membranaires, dysfonctionnement cellulaire, modification de la structure des lipoprotéines et l'amplification des dommages cellulaires (112).

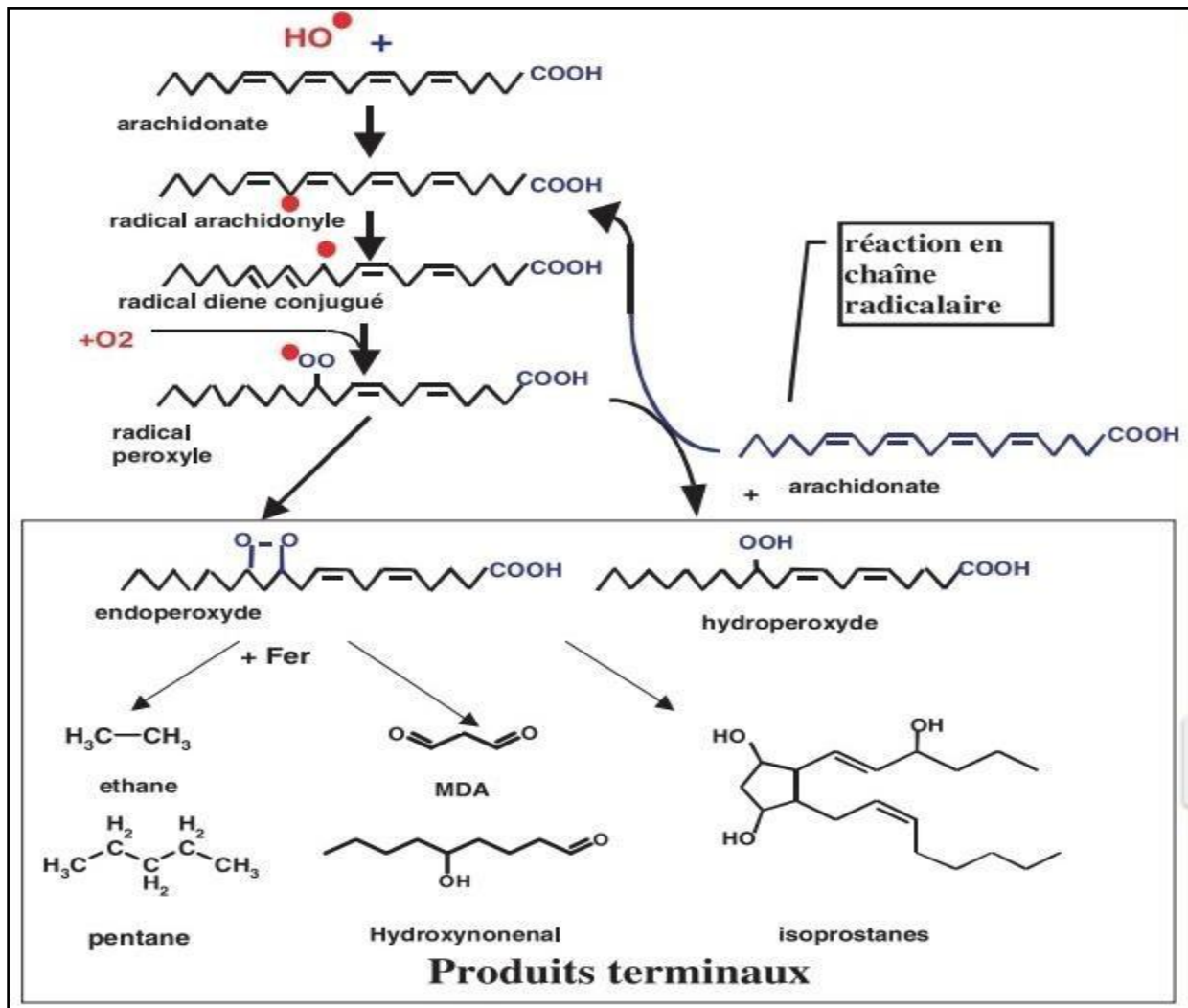


Figure26 : Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés (121) .

4.2 L'oxydation de l'ADN :

L'oxydation de l'ADN est préjudiciable, compte tenu de son impact négatif sur la transcription et la réplication de gènes importantes, le marqueur le plus couramment est la 8-hydroxydeoxyguanosine qui émerge de l'oxydation de nucléoside guanosine par OH^\bullet (13)

8'OHdG, peut être responsable à la fois de la mutagenèse et entraîner une perte d'information épigénétique (133).

Il y a cinq classes principales de dommages oxydatifs médiés par OH^\bullet peuvent être générées, parmi elles, les bases oxydées, les sites abasiques, adduits intra-caténaires, des cassures de brins et des pontages ADN-protéines (121).

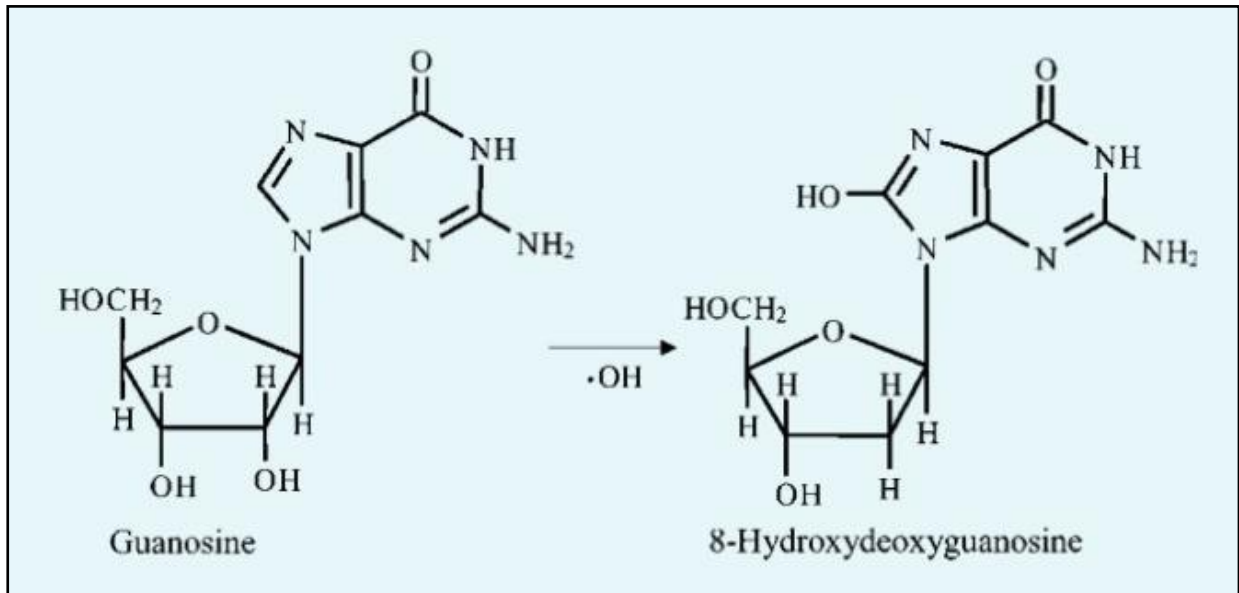


Figure27 : Formation de 8-hydroxydéoguanosine à partir de la réaction de la guanosine et du radical hydroxyle (147)

4.3 Oxydation des protéines :

La protéine subit différents types de modifications qui peuvent être directe ou indirecte. Lors de modifications directes, l'activité de la protéine varie en raison de différentes modifications chimiques telles que la nitrosation, la carboxylation, la formation de liaison disulfure et la glutathionylation. Une modification indirecte des protéines peut se produire à la suite d'une interaction avec les produits de la LPO (126).

4.4 L'oxydation des glucides :

Le glucose peut s'oxyder dans des conditions physiologiques, en présence de traces métalliques, en libérant des acétaldéhyde, H_2O_2 et OH^\cdot , qui entraîneront la coupure de protéines ou leur glycation par attachement de l'acétaldéhyde, formant un dérivé AGE (« Advanced Glycation EndProduct » qui sont un groupe des complexes des composés formés principalement par la réaction de Maillard) (157).

CHAPITRE 3

1 L'INH ET STRESS OXYDATIF :

Le stress oxydatif reflète la disproportion entre l'expression systématique des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et la capacité d'un système biologique à réparer avec enthousiasme les dommages qui en résultent ou à se détoxifier les intermédiaires réactifs **(158)**.

Pour l'INH, il existe plusieurs modes possibles de génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), premièrement, les dérivés d'hydrazine et d'hydrazide ont le potentiel de réduire directement l'oxygène moléculaire en superoxyde (en laissant derrière eux un radical hydrazine). Ces composés peuvent potentiellement endommager le groupe prosthétique de nombreuses enzymes et provoquer la dégradation des chaînes polypeptidiques **(159)**.

Deuxièmement, une explosion de ROS peut être générée par des cellules de système immunitaire inné, par exemple. Lors d'une réponse inflammatoire pour modéliser cette situation, les hépatocytes ont été cotraités avec des niveaux non toxiques de H_2O_2 et d'INH. Ces cellules cotraités sont en effet devenues plus sensibles (2 fois) à l'INH **(159)**.

Troisièmement, les ROS pourraient être générées par la mitochondrie. Une étude a démontré que l'exposition des mitochondries hépatiques isolées dans l'INH, produit l'élévation des formations des ROS mitochondriales, des peroxydations lipidiques et des effondrements potentiels de la membrane mitochondriale **(160)**.

1.1 Le système peroxydase :

Le système immunitaire joue un rôle capital dans la défense naturelle, mais sans activation excessive ou inappropriée peut avoir des conséquences néfastes pour l'hôte. La modulation du système immunitaire (immuno-modulation), s'applique à diminuer les réponses excessives ou, à l'inverse, à renforcer les réponses insuffisantes de ce système **(161)**.

Parmi les agents thérapeutiques qui peuvent interférer avec le système immunitaire, les agents antibactériens sont très étudiés, le système peroxydase (myéloperoxydase des neutrophiles), en présence d'éléments chimiques au caractère électro-négatif et oxydant (iode, brome, chlore), ces enzymes agissent sur le pyroxyde **(162)**.

La formation (INH-NAD⁺) par l'enzyme mycobactérienne catalase-peroxydase, KatG, était connue pour être le composant majeur du mode d'action d'INH (isoniazide).

Autre que le KatG bactérien, il existe de nombreuses peroxydases humaines qui peuvent catalyser la formation de l'adduit INH-NAD⁺. Les quatre principaux membres homologues de la famille des peroxydases humaines sont la (MPO, EPO, LPO, TPO).

La fonction physiologique primaire de toutes ces enzymes (à l'exception de la TPO) est de contribuer à l'immunité innée par la génération d'oxydants et d'espèces réactives de l'oxygène. **(163)**.

L'MPO : est une enzyme peroxydase qui est le plus abondamment exprimée dans le neutrophile et a une certaine ressemblance avec le KatG bactérien en termes d'activité

MPO possède une activité peroxydase environ 10^4 fois plus forte que KatG **(164)**.

IL est évident que L'MPO des neutrophiles a joué un rôle majeur dans l'oxydation de L'INH et la génération des radicaux libres (164).

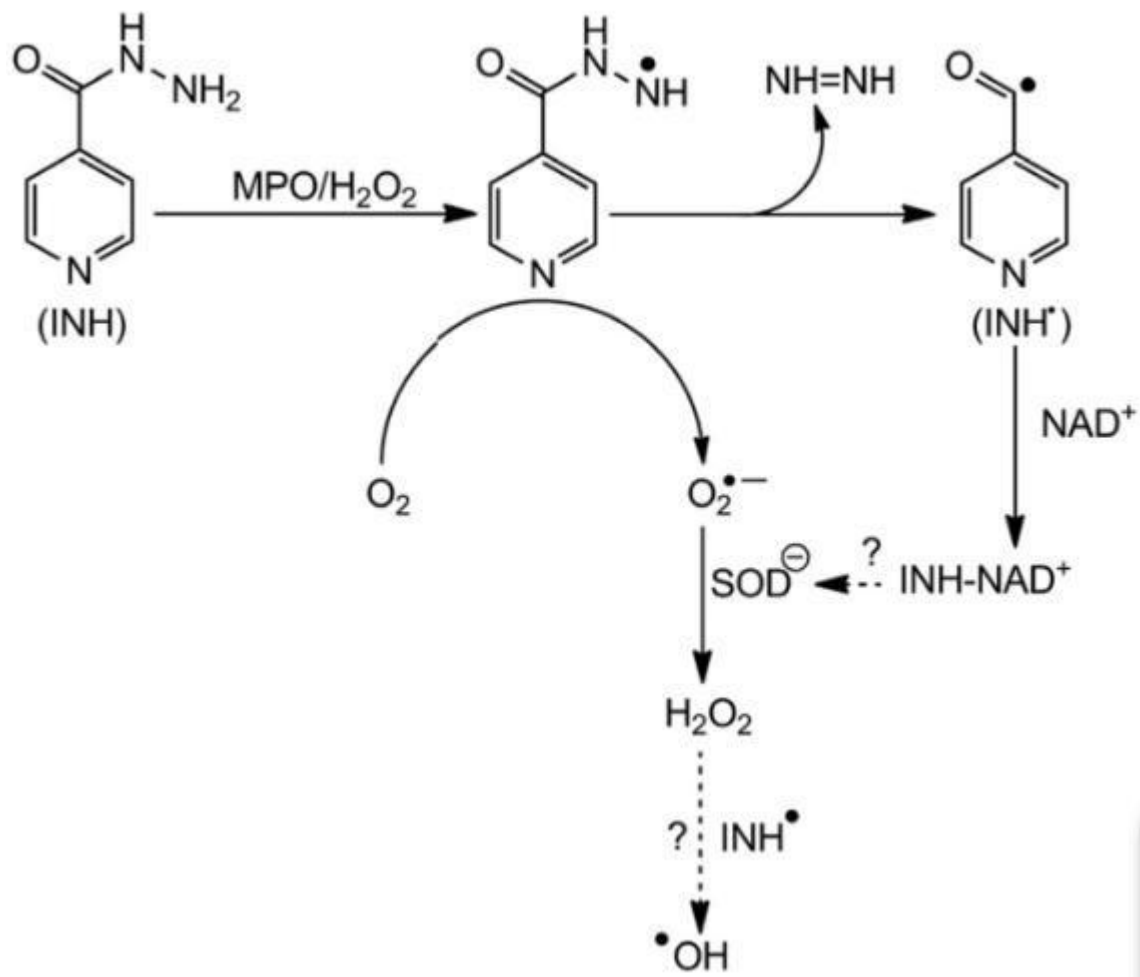


Figure28 : Génération des radicaux libres par la myélopéroxydase (MPO) durant le métabolisme oxydatif de l'isoniazide (164).

L'INH a été oxydé un radical isonicotiny (INH•) par l'MPO activée. Il a amélioré la formation des superoxyde via la réaction de l'oxygène. En présence de SOD, O₂^{•-} est convertit un H₂O₂ qui est encore réduit en OH• en raison de la présence d'INH• (qui est une espèce intermédiaire fortement réducteur). En présence de NAD⁺ L'INH. Forme L'INH-NAD⁺ qui peut avoir un effet inhibiteur sur le SOD (164).

2 STRESS OXYDATIF ET L'HEPATOTOXICITE :

Le foie est un sujet aux lésions causées par les aliments, les médicaments et d'autres substances, car il a une relation étroite avec le tractus gastro-intestinal et possède un métabolisme unique (158).

Un système antioxydant complexe a été développé chez les mammifères pour soulager le stress oxydatif. Cependant, un excès des ROS peut encore entraîner des dommages oxydatifs aux tissus

et aux organes. Le stress oxydatif été considéré comme un mécanisme pathologique conjoint, et il contribue à l'initiation et à la progression des lésions hépatiques **(115)(165)**.

Les mitochondries, les microsomes et les peroxysomes des hépatocytes sont associés à la production des ROS, qui ont un impact sur la régulation des voies de signalisation, y compris le récepteur alpha activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR) régissant l'oxydation des acides gras. Dans les cellules de Kupffer, le stress oxydatif pourrait induire l'élaboration de cytokines, telles que le facteur de nécrose tumoral alpha (TNF alpha), qui contribuent à la progression de l'inflammation tissulaire et à l'apoptose cellulaire, et dans les cellules étoilées hépatiques, la peroxydation lipidique médiée par le stress oxydatif, peut entraîner une augmentation de la synthèse de collagène **(148)**.

Lorsque l'apport en Omega 6 est élevée, il peut augmenter la production des radicaux libres, la peroxydation des lipides, l'expression d'iNOS et les dommages oxydatifs à l'ADN dans des nombreux types des cellules comme les muscles, les macrophages et les cellules hépatiques **(158)**.

3 L'INH ET L'HEPATOTOXICITE :

Dans le foie et les intestins, l'INH est principalement métabolisé (50 à 90%) via la N-acétylation de sa fonctionnalité hydrazine par l'arylamine N-acétyltransférase (NAT2) en N-acétylisoniazide (AcINH). L'INH peut également être hydrolysé en hydrazine (Hz) par une amidase avec formation concomitante d'acide isonicotinique (INA). À son tour, AcINH peut être hydrolysé enzymatiquement par l'amidase pour former de l'acetylhydrazine (AcHz) et de l'INA. De plus, AcHz peut être désacétylé en Hz par hydrolyse par l'amidase ou être encore acétylé par NAT2 en diacetylhydrazine (DiAHz) et le Hz peut être acétylé en AcHz par NAT2 **(167)**.

Trois métabolites de l'INH ont été considérés comme responsables des lésions hépatiques sont hydrazine (Hz), acétyl hydrazine (AcHz) et un métabolite radical résultant de la bioactivation de l'INH lui-même (radical acyle isonicotinique) :

-Hz : Le CYP2E1 est critique dans la bioactivation d'Hz pour produire des métabolites réactifs avec une plus grande toxicité **(168)**.

AcHz : La bioactivation de AcHz se fait par le CYP qui produit des métabolites réactifs et se lie de manière covalente aux macromolécules hépatiques, entraînant des lésions hépatiques **(168)**.

Le radical acyle isonicotinique : peut former des adduits covalentes aux macromolécules hépatiques et potentiellement déclencher des réponses immunitaires **(168)**.

L'INH peut également se conjuguer avec plusieurs métabolites endogènes, notamment les acides cétonique, la vitamine B6 (pyridoxal et pyridoxal 5-phosphate) et le NAD⁺. De plus, il a été constaté que l'INH perturbe l'homéostasie des métabolites endogènes, tels que la vitamine B6, les acides biliaires, le cholestérol et les triglycérides **(162)**.

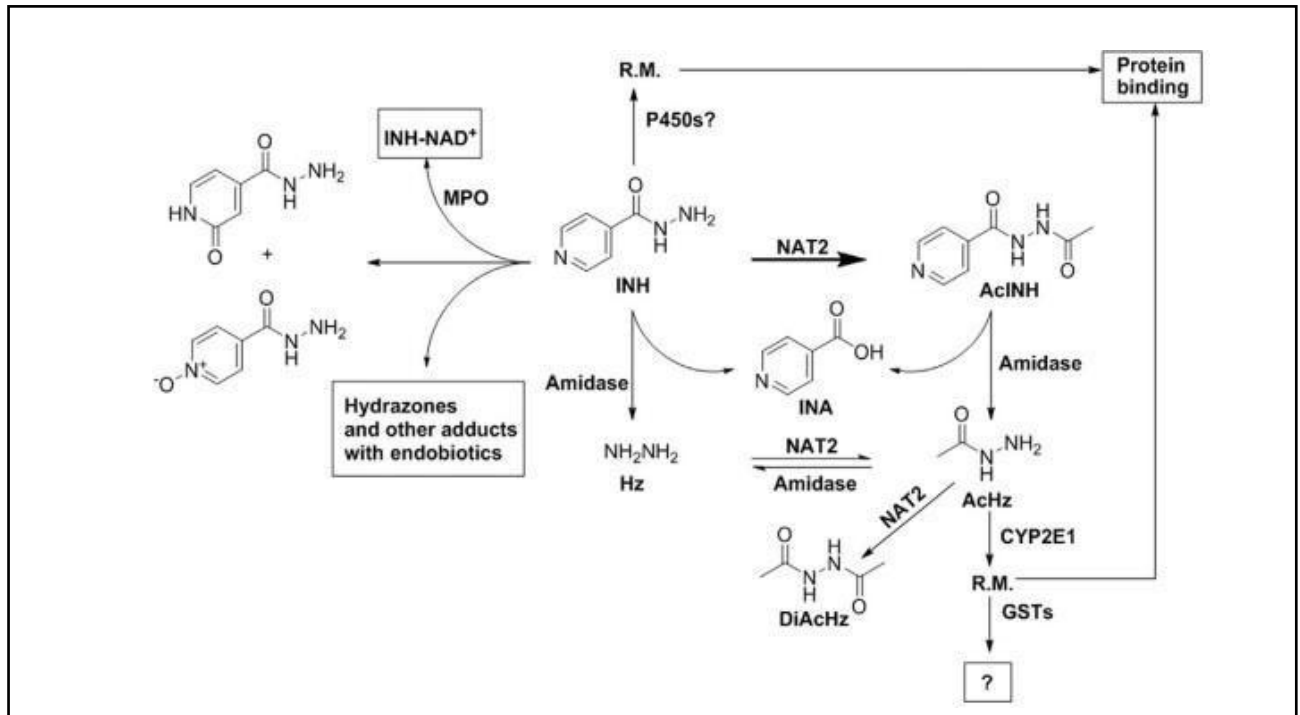


Figure29 : Représentation schématique de l'isoniazide (INH) et des enzymes impliquées dans les voies métaboliques de l'INH (162).

3.1 Hépatotoxicité de l'hydrazine :

Métabolisme de l'isoniazide en hydrazine qui est ensuite activé par le CYP2E1 en un métabolite chimiquement réactif qui épuise le GSH intracellulaire, augmentant ainsi le stress oxydatif et entraînant une transition de perméabilité mitochondriale et une apoptose hépatocellulaire, d'autrepart, la consommation chronique d'alcool induit le CYP2E1, augmentant ainsi l'ampleur de la formation de métabolite toxique à partir de l'hydrazine et le risque d'hépatite (169).

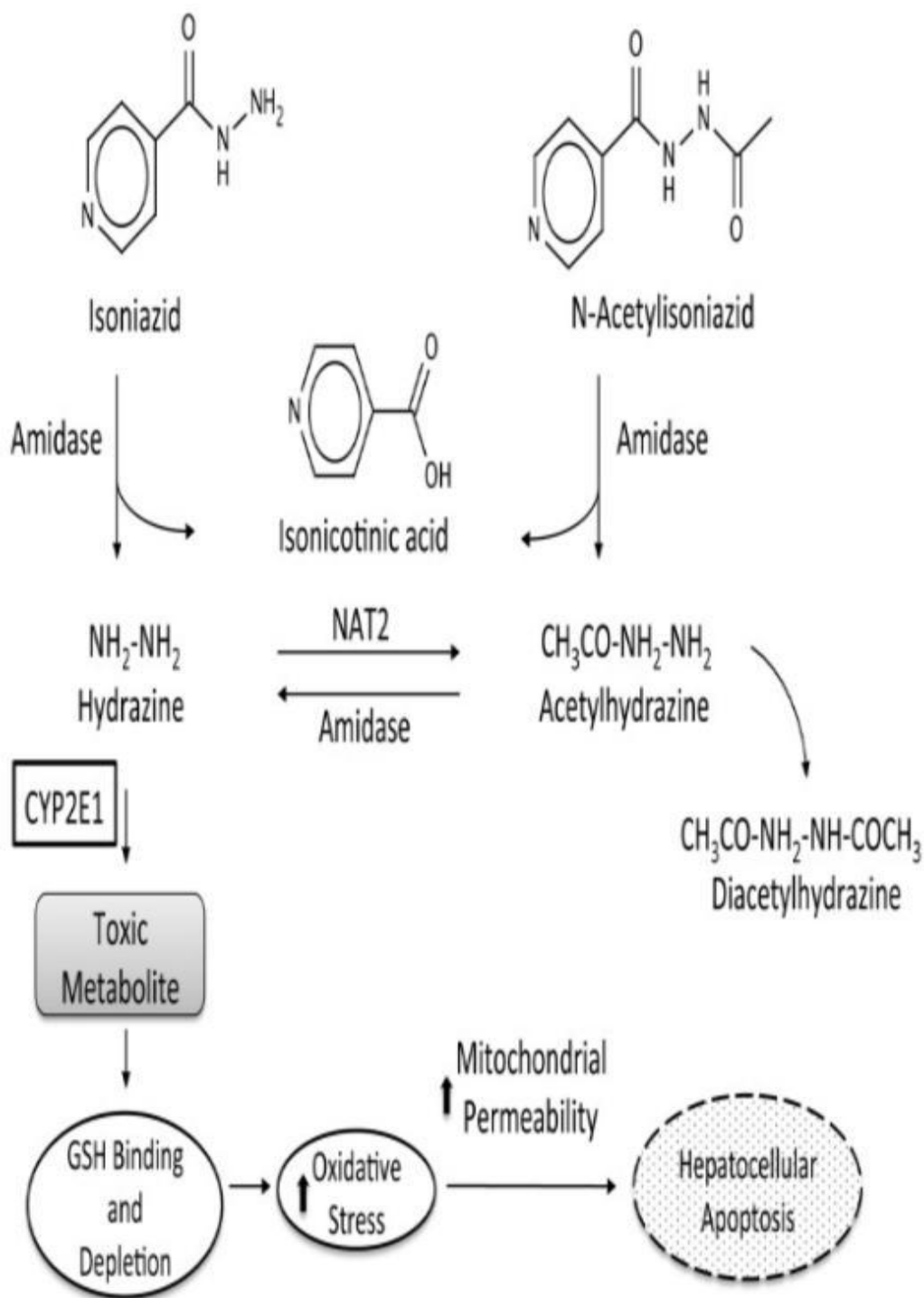


Figure30 : l'hépatotoxicité induit par hydrazine (169).

*le risque d'hépatotoxicité liée à l'isoniazide est encore accru en cas de co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) qui traité par l'éfavirenz EFV (médicament antirétroviral) (170)(171).

L'EFV inhibait l'activité du complexe I dans les mitochondries du foie, tandis que l'hydrazine inhibait l'activité du complexeII (170).

cependant ,l'exposition combinée à l'EFV/INH a entrainé une augmentation de la formation des superoxydes , le superoxyde générée par l'inhibition du complexe I / II peut être converti par voie enzymatique en peroxyde d'hydrogène ,mais cette réaction est surpassée par la réaction non

enzymatique ultrarapide du superoxyde avec de l'oxyde nitrique pour former du peroxynitrite et donc un stress au peroxynitrite, entraînant l'ouverture de la transition de perméabilité mitochondriale (MTP) et la mort cellulaire nécrotique (170).

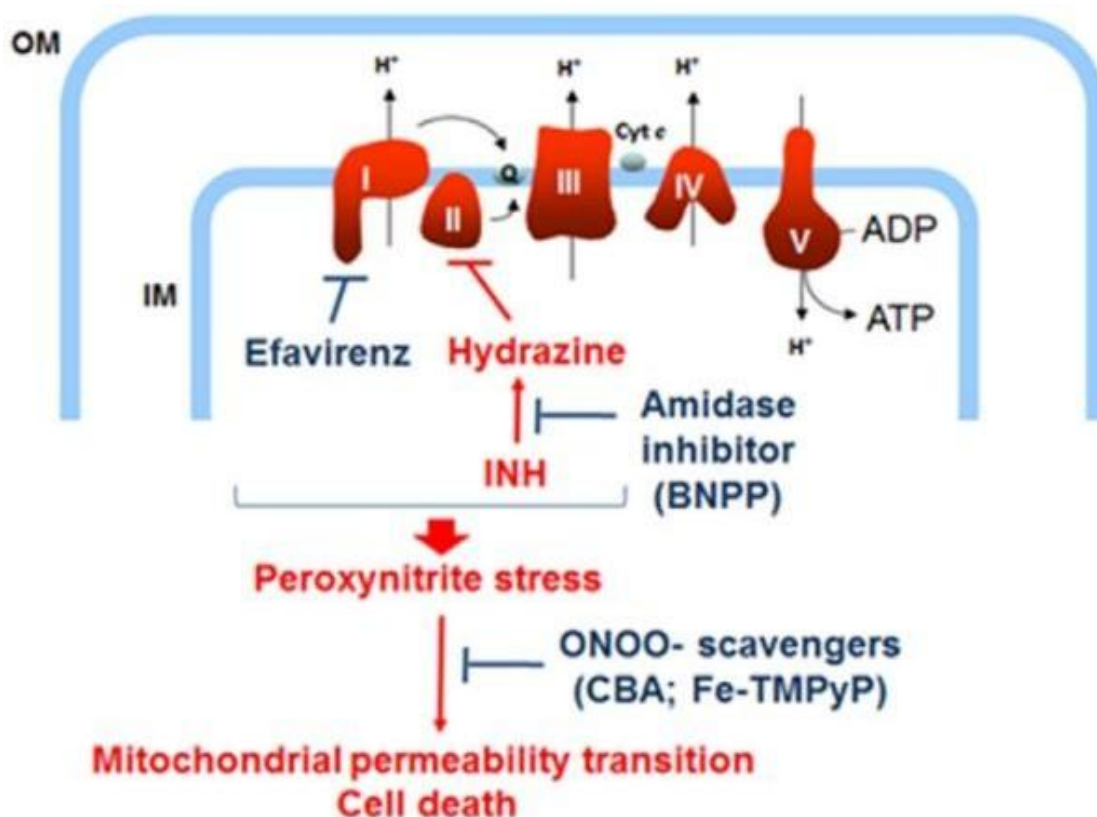


Figure 31: Mécanisme impliqué dans dysfonctionnement mitochondrial hépatique médiée par L'EFV/INH (170).

3.2 Hépatotoxicité d'acetylhydrazine :

La majeure partie de l'acetylisoniazide est excrétée et le reste peut être hydrolysé en acetylhydrazine, puis l'AcHz est catalysé soit par NAT2 pour produire du diacetylhydrazine non toxique (DIACHz), ou par le CYP 2E1 pour produire plusieurs hépatotoxines telles que l'acétaldéhyde et la cétène. Ces métabolites peuvent détruire les hépatocytes soit en interférant avec l'homéostasie cellulaire, soit en déclenchant des réactions immunologiques dans lesquelles les métabolites réactifs liés aux protéines plasmatiques des hépatocytes peuvent agir comme des haptènes. Finalement, ces intermédiaires formés par le CYP2E1 sont détoxifiés par les GSTn (172)(173).

Il a été démontré que la sévérité de l'hépatotoxicité est parallèle à la liaison covalente (174).

4 Polymorphisme Génétique dumétabolisme hépatique de l'INH :

4.1 N-Acétyltransférase :

Le NAT d'arylamine humaine catalyse le transfert d'un groupe acétyle de l'acétyle coenzyme A aux médicaments et à plusieurs autres produits chimiques avec des amines aromatiques, des amines hétérocycliques ou de l'hydrazine dans leur structure (175).

Le gène NAT2 est situé sur le chromosome 8, en p22, ce gène est un exon codant pour une protéine sans intron d'une séquence d'ADN à lecture ouverte de 870 pb codant pour 290 acides aminés (176).

L'expression du NAT2 est limitée au foie et le tractus gastro intestinal, car il est impliqué dans trois étapes de biotransformation de l'INH, y compris la désactivation (formation de l'AcINH), bioactivation (formation d'AcHz) et détoxification (formation de DiAcHz) (162).

Les différents allèles du gène NAT 2 peuvent être classés comme acétyleurs rapides, qui pourrait améliorer le métabolisme du médicament, entraînant une concentration plasmatique inférieure d'INH en dessous de l'exigence de tuer les bactéries, entraînant ainsi l'échec du traitement et l'émergence d'une résistance. Acétyleurs lents ou acétyleurs ultra-lents, qui sont associé à des réactions indésirables aux médicaments, une neuropathie périphérique et une anémie sidéroblastique pouvant entrainer l'arrêt du traitement (177)(178).

Les sept polymorphismes mono nucléotidiques (SNPs) sont NAT 2*5, NAT 2*6, NAT 2*7, NAT2*14, NAT2*11, NAT2*12 et NAT2*13, l'allèle NAT 2*4 de type sauvage, associé à un phénotype d'acétylateur rapide, tandis que NAT2*5, NAT2*6 et NAT2*7 ont des substitutions de nucléotides et entraînent une diminution de la fonction (179)(180).

Les sept variantes génétiques bien connues de gène NAT2 sont 191G>A, 282 C>T, 341 T>C, 481 C>T, 590 G>A, 803 A>G, 857G>A, ont été détectées avec des fréquence allélique de 1%, 35,4%, 42,7%, 41,1%, 29,2%, 51% et 5,7 %, respectivement (180).

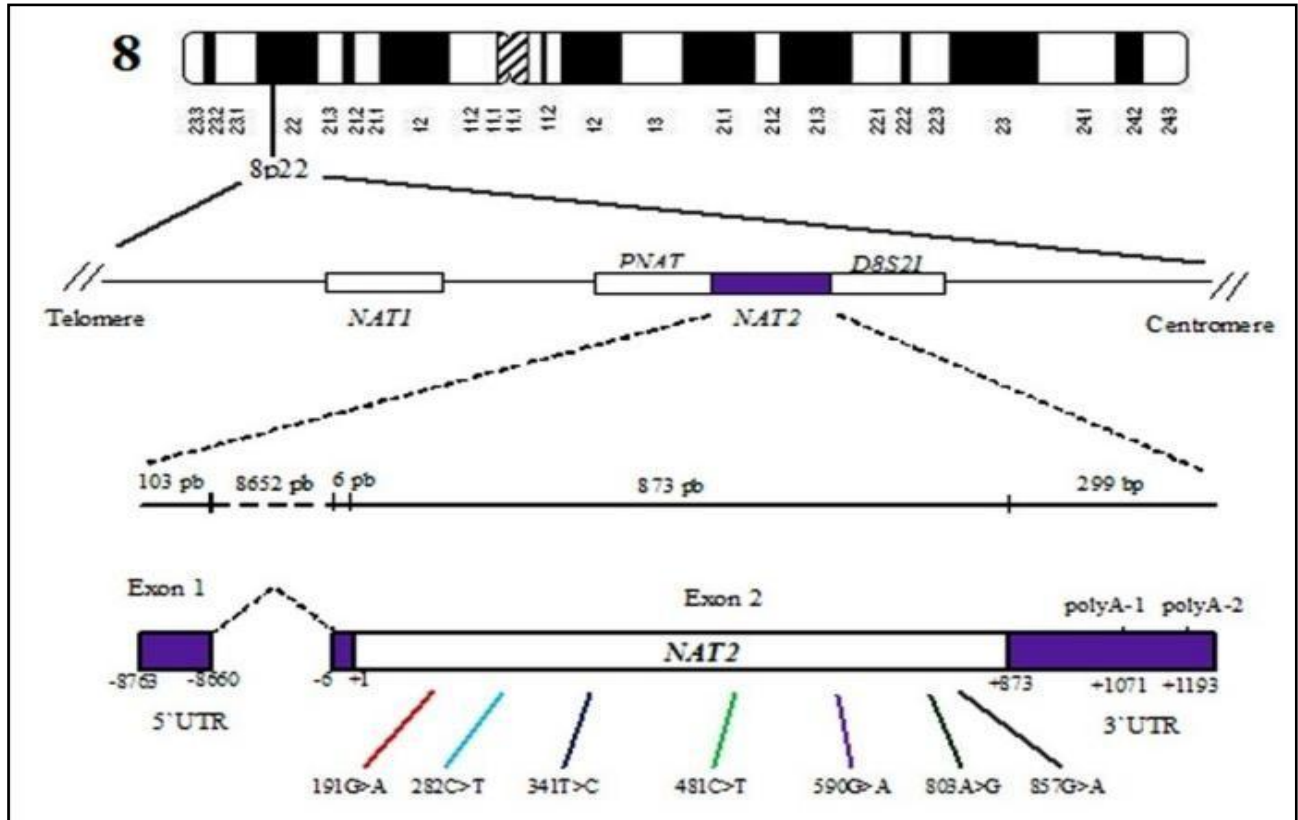


Figure 32: Représentation schématique des gènes NAT sur le chromosome humain 8 p22 et la répartition des sept SNP les plus courants dans NAT2 (172).

Chez les patients qui avaient plus d'allèles mutants du gène NAT2, il y avait une tendance à ce que l'acétylation de l'INH en AcINH soit supprimée plus fortement et ainsi la voie d'hydrolyse de l'INH en Hz devienne prédominante **(181)**.

4.2 Cytochrome P450 :

Système enzymatique le plus important du métabolisme de phase 1, est une superfamille microsomale d'isozymes qui catalysent l'oxydation de nombreux médicaments. Les électrons sont fournis par la NADPH/CYP réductase ; une flavoprotéine qui transfère les électrons du NADPH (la forme réduite du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) au CYP **(182)**.

Les CYP 3A4, 1A2, 2C9,2C19,2D6,2E 1 sont les principaux P450 impliqués dans le métabolisme des médicaments, et catalysent l'oxydation de près de 90% des médicaments **(162)**.

Le CYP2E1 est responsable du métabolisme de l'isoniazide, de l'hydrazine et de l'acetylhydrazine, qui sont des médicaments parents et ses deux principaux métabolites hépatotoxiques d'isoniazide. Cependant, le produit de l'enzyme CYP2E1 est également un métabolite réactif **(162)(185)**.

4.3 Amidase :

Amidase (acylamides, acylases, ou acylamideaminohydrolases) sont une classe d'enzymes qui catalysent l'hydrolyse des amides et elles ont généralement des activités de carboxylestérase qui peuvent hydrolyser les esters carboxyliques **(162)**.

Les amidase peuvent hydrolyser directement l'INH en INA et en Hz, et elles peuvent également hydrolyser l'AcINH en l'AcHz **(162)**.

Les deux Hz et AcHz sont considérés comme des métabolites hépatotoxiques d'INH, donc un niveau plus élevé d'activité amidase peut conduire à la formation croissante de Hz et AcHz et entraîner une incidence élevée d'hépatotoxicité INH **(162)**.

4.4 Glutathion S-transférase :

Le Glutathion S-transférase, comprennent une famille multi génique d'isoenzyme métabolisant la phase 2 qui sont impliqués dans la détoxification des produits chimiques, La plupart des GST sont des enzymes solubles et sont situés dans le cytosol ; une petite famille a été identifiée dans les microsomes et les mitochondries.

Les enzymes GST réduisent la toxicité induite par les métabolites hépatotoxiques d'isoniazide, car elle peut catalyser la réaction de conjugaison de la terminaison sulfhydryle de ces composés **(183)**.

Polymorphisme GST, en particulier les variantes génétiques de GSTM1 et GSTT1, ont été associés à l'hépatotoxicité de l'INH, les génotypes nuls réduisent l'activité catalytique des enzymes GST et conduisent donc à l'accumulation des métabolites toxiques qui peuvent attaquer les macromolécules hépatiques **(162)**.

L'enzyme GST a certaines isoformes, notamment GSTA (5alpha), GSTM (mu), GSTP (pi), GSTT (thêta). Parmi les cinq isoformes de GST, il a été éprouvé que GSTM1 (situé sur le

chromosome 1) et GSTT1(situé dans le chromosome22) sont impliqués dans le métabolisme de l'isoniazide (184).

Une absence de leur activité causée par des mutations nulles homozygotes a été impliquée dans des lésions hépatiques en raison d'un manque de protection des espèces oxydants. Comme la mutation nulle homozygote de GSTT1 peut entraîner la perte de l'activité de détoxification des métabolites réactifs hépatotoxiques dans les hépatocytes (185).

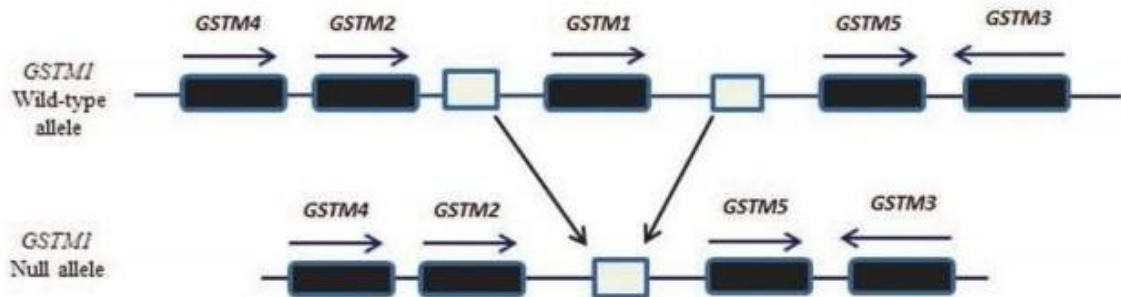


Figure 33: Mécanisme du polymorphisme GSTM1(186). ;

GSTM1 est situé sur le chromosome 1 aux côtés des cinq autres sous-unité GSTM et intégré par deux régions homologues (boite blanche) dans l'allèle de type normal/ sauvage. Cependant, l'allèle nul sera produit lorsqu'une recombinaison homologue entre les deux régions flanquantes de produit et que le gène GSTM1 est complètement excisé (186).

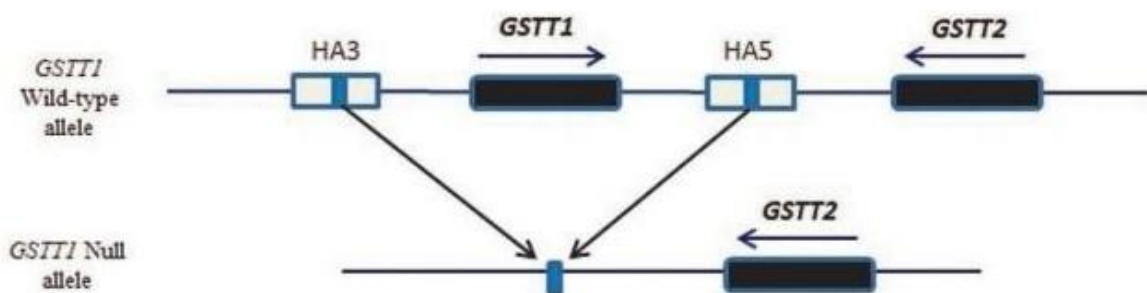


Figure 34: Mécanisme du polymorphisme GSTT1(186). ;

GSTT1 et GSTT2 sont disposés sur le chromosome 22 et séparés par deux régions homogènes (HA3 et HA5) dans l'allèle de type sauvage. Une recombinaison homologue est susceptible de se produire entre la séquence hautement identique des parties centrales de HA3 et HA5, ce qui provoque la suppression du locus du gène GSTT1 dans l'allèle nul (186).

5 Isoniazide Induit L'apoptose :

5.1 Voie par inhibition de Nfr2 :

l'hépatotoxicité par l'INH est considérée comme une réponse idiosyncratique, il est induit une hépatotoxicité qui se produit par le stress oxydatif (187).

-Le facteur de transcription Nrf2 a été postulé pour jouer un rôle majeur dans le stress oxydatif. Nrf2 autrement connu sous le nom de facteur 2 lié à NF-E2 **(187)**.

Nrf2 se lie à une séquence répétée NF-E2/AP-1 dans le promoteur du gène de la γ globine 'La séquence centrale d'éléments de réponse antioxydant similaire' présente dans les promoteurs de nombreux antioxydants et le gène de désintoxication **(187)**.

-La voie Keap1-Nrf2 est le principal régulateur de réponses cytoprotectrices aux stress endogènes et exogènes provoqués par les espèces réactives de l'oxygène (ROS) **(187)**.

Nrf2 est régulé négativement par la (Keap1) ; est une protéine riche en cystéine, l'exposition aux ERO et le monoxyde d'azote provoque la modification des résidus cystéines de Keap1, conduisant à son inactivation. Comme un résultat, Nrf2 se stabilise et transloque vers le noyau par la protéine caryophérine β 1 pour induire la transcription de nombreux gènes cytoprotecteurs **(187)**.

-la protéine kinase c γ est la majeure isoforme PKC qui phosphoryle Nrf2s40 conduisant à la stabilisation et localisation nucléaire de Nrf2 et induction des gènes cytoprotecteurs **(187)**.

-L'INH interférant avec la translocation de Nrf2 dans le noyau en diminuant la régulation de la caryophérine β 1 et diminuant la phosphorylation de Nrf2, a réponse à laquelle Nrf2 ne peut pas être capable de phosphoryler et de se transloquer dans le noyau pour activer la transcription des gènes responsables de la production contre le stress oxydatif qui entraîne à l'augmentation de l'expression de l'ARNm de cyt c et caspase 9 qui entraîne l'apoptose **(187)**.

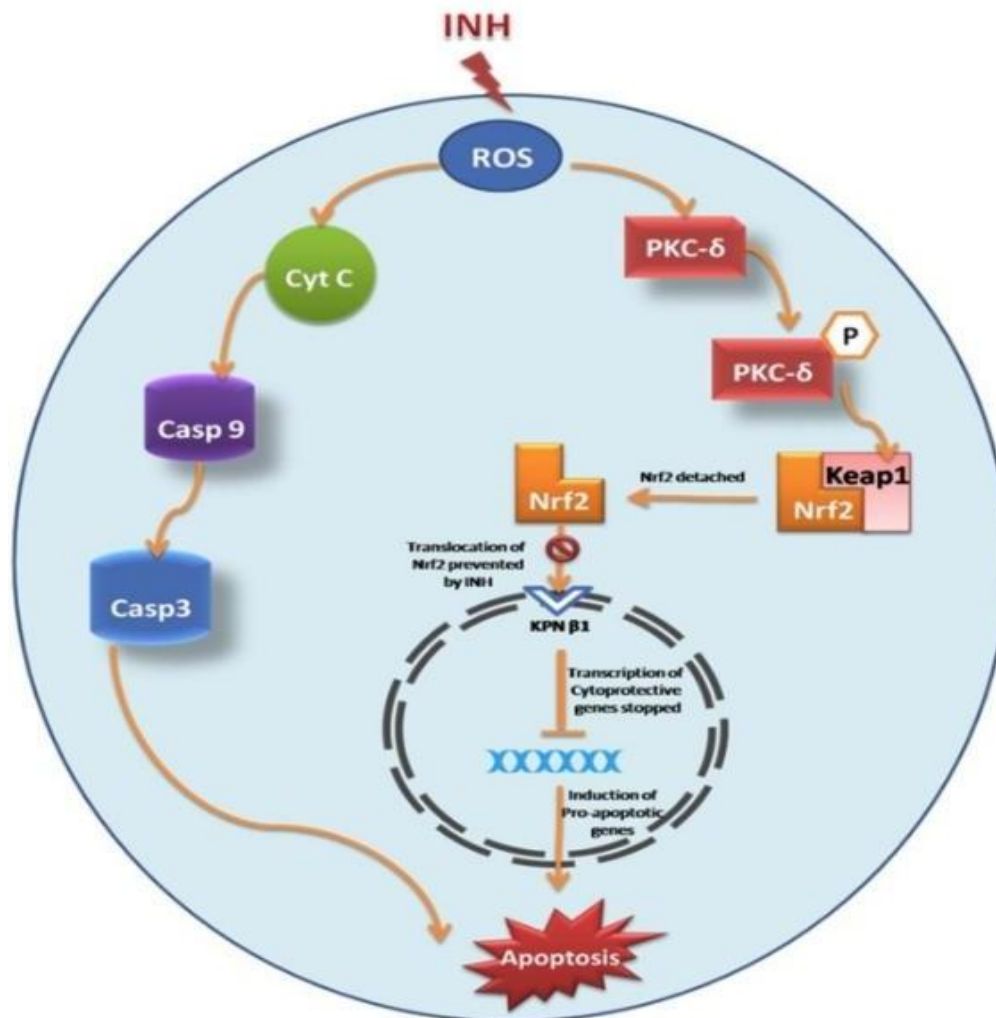


Figure35 : schéma présente les mécanismes possibles par laquelle l’INH induit l’apoptose au niveau de l’hépatocytes (187).

5.2 Voie par inhibition de PPRA :

-L’INH peut induire des ROS dans HepG2(une cellule dérivée de l’hépatocarcinome humain) (188).

-INH provoquer une diminution significative dans le niveau de miR122 (est un ARNmi spécifiquement exprimé dans les hépatocytes et joue un rôle régulateur des processus biologiques multiples) (189).

-Les études en 2019 ont confirmées qu’il existe un site de liaisons pour le facteur ppra (récepteurs nucléaires est étroitement associée à des nombreuses maladies de foie)dans la région promotrice du précurseur miR122 peut être régulé par PPRA) (189).

INH provoquait une diminution significative de l’expression de PPRA.

L’inhibition de l’expression de PPRA peut directement ou réduire indirectement l’activité de superoxyde dismutase (SOD) , affaiblir la capacité de piégeage des ROS , et affaiblir

l'antiperoxydation capacité qui provoquer l'augmentation de MDA dans le corp de ce fait augmente le stress oxydatif et provoquant la lésion hépatique**(189)**.

-Carence en PPRA augmenter la ERS(mécanisme de défense et de protection dans le corp). (si le stress est trop fait de trop longtemps), il peut provoquer une inflammation et l'apoptose **(187)**.

CONCLUSION

conclusion

Le foie est un organe vital, il est constitué de plusieurs cellules, principalement les hépatocytes qui assurent de nombreuses fonctions indispensables du foie, y compris le métabolisme et plus précisément la détoxification des métabolites actifs, à cause de ça le foie peut devenir une cible pour plusieurs pathologies induites par des substances provoquant des dommages au foie et qu'on l'appelle l'hépatotoxicité qui peut être induite par plusieurs agents tels que les médicaments qui ont pour son effet principale thérapeutique, mais aussi à cause de leurs effets toxiques à forte dose et l'isoniazide l'un de ces médicaments, il est un médicament antituberculeux, qui produit le stress oxydatif et provoque la production des ROS au niveau de la mitochondrie complexe 2 induisant le dysfonctionnement mitochondrial et lors d'une réponse immunitaire via l'enzyme MPO.

L'INH est métabolisé aux métabolites réactifs, l'hydrazine, l'acetylhydrazine et le radical acyle isonicotinique, sous l'action de NAT2 et CYP2E1 et l'amidase et aussi les génotypes nuls GSTM1 et GSTT1 qui conduisent à l'accumulation de ces métabolites. L'isoniazide induit l'apoptose par 2 voies, la première par l'inhibition de NRF2, qui induit l'arrêt de la transcription des gènes cytoprotecteurs, qui entraîne l'induction des gènes pro-apoptotiques, et la 2ème voie est l'inhibition de l'expression de PPAR, entraînant la réduction de l'activité antioxydante de SOD et provoquant l'augmentation de MDA, augmentant le stress oxydatif et provoquant des lésions hépatiques.

RESUME

L'hépatotoxicité et les voies apoptotiques induites par l'isoniazide

Résumé :

Le foie est un organe vitale qui assure la fonction de biotransformation des xénobiotiques qui peut provoquant l'hépatotoxicité, parmi ces xénobiotiques on à les médicaments, tels que l'isoniazide, qui est à forte dose résultant le stress oxydatif par la production des ROS qui induisant le dysfonctionnement mitochondriale , les métabolites actives de l'INH sous l'action des plusieurs enzymes (NAT2 , CYP2E1 , L'amide) induisent l'apoptose hépatique par deux voies , l'un est l'inhibition de facteur Nrf2 qui entraine l'induction des gènes pro-apoptotiques ,et l'autre est l'inhibition de l'expression du PPAR induit la lésion hépatique , l'apoptose ainsi provoquer le dysfonctionnement des hépatocytes et alors du dommages de foie.

Mots clés :

Le foie , Hépatotoxicité, Isoniazide(INH), Stress Oxydatif , Apoptose hépatique

Isoniazide induced hépatotoxicity and apoptotic pathways

Abstract:

The Liver is a vital organ which performs the function of biotransformation of xenobiotics which can cause hepatotoxicity, among these xenobiotics we have drugs, such as Isoniazid, which is at high doses resulting in oxidative stress by the production of ROS which inducing mitochondrial dysfunction, the active metabolites of INH under the action of several enzymes (NAT2, CYP2E1, Amidase) induce hepatic apoptosis by two ways, one is the inhibition of factor Nrf2 which leads to the induction of pro-apoptotic genes, and the other one is inhibition of PPAR expression induces liver injury, apoptosis thus causing hepatocyte dysfunction and liver damage.

Keywords:

Liver, Hepatotoxicity, Isoniazid (INH) , Oxidative stress, hepatic apoptosis

السمية الكبدية و مسارات الموت المبرمج التي يسببها الايزونيازيد

المخلص

يعتبر الكبد عضوا مهما في جسم الإنسان, اذ يقوم بوظائف تعمل على حماية الجسم من الأمراض و على سبيل ذلك نذكر وظيفة الاستقلاب للعديد من المواد الخارجية مثل الأدوية و نذكر منها مضاد السل الايزونيازيد , فعند أخذ جرعة عالية منه يسبب الاجهاد التاكسدي عبر إنتاج الجذور الحرة و التي بدورها تؤدي إلى خلل في وظيفة الميتوكوندريا, تسبب المستقبلات النشطة لدواء الايزونيازيد الموت الخلوي المبرمج للخلايا الكبدية عبر العديد من الأنزيمات (NAT 2, CYP2E1, Amidas) و يتم ذلك عبر مسارين , احدهما عبر تنشيط عامل النسخ Nrf2 مما يؤدي ذلك الى تحريض الجينات المؤدية للموت الخلوي المبرمج, أما المسار الآخر فعبر تثبيط تعبير مستقبل نووي PPAR مؤديا إلى إصابة الكبد و الموت الخلوي المبرمج اذا يؤدي إلى اختلال وظيفي لخلايا الكبدية ومنه تلف الكبد.

الكلمات المفتاحية: الكبد , السمية الكبدية, الايزونيازيد, الاجهاد التاكسدي, الموت الخلوي المبرمج الكبدية

Références

- (1) **Mellal, A ., 2010.** Application de l'anatomie humaine Tome-1-publi.book ,page 174-181.cours 270 page 170×240.
- (2) **Kalra Arjun, Yetiskule E ,Wehrle CJ , FarizTuma ,2022 ,** physiology , liver .In : statepearls .Treasure Islam (FL) : stat pearls publishing (LLC).
- (3) **Flavin Bessagetet Alexisdesmolière.2021 .**le Foie, actualité pharmaceutique N :605 .Elsevier Masson SAS ,02-013.
- (4) **ErikeEchaddelAril,2013.** Tumeurs hépatique primitive et secondair : technique de résection hépatique, Article in Forum medical suisse.curriculum 13(18) , dio : 10,4414/fms 2013.01505.page (363-368).
- (5) **Shweta Dutta, SarswatiPascadMishra, AnilKumarSahu,KoushleshMishra,PankajKashyap and Bhavna Sahu,2021.** Chapter:Hepatocytes and their role in metabolism, In(Ed), drugmetabolism. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.99083>
- (6) **A .B. R .Thomson , E.A . Shaffer , P . Paré.2005 ,** le foie , dans m 5 principes fondamentaux de Gastro-entérologie , états pathologiques et démarches thérapeutique 5^{ème} édition Jamessen Ortho Inc 554-561.
- (7) **Mario Manto , Dr /Pr Hubert Louis ,2014 .**physiologie et physiopathologie humaine, des principes de physiologie à la clinique , SAU RAMPS Medical , 135-140.
- (8) **Camilla Savary,2014.**Etude de la toxicité chronique et du potentielcancérogène decontaminants de l'environnement séparément et en mélange sur les cellules HepRG.
- (9) **D.Larrey,2011.** Hépatopathies toxiques médicamenteuses et non médicamenteuses : généralités. EMC (Elsevier Masson SAS,Paris), Hépatologie, 7-015-M-25.
- (10) **Brenden le daré, Pierre Jean ferron , Thomas Giequel, 2021.** Il était une fois l'hépatotoxicité Medecine/Science –EDP sciences , 37 (3) , pp.235-241.101051.
- (11) **Singh D, Ghanshyam Upadhyay ,2016** Drug –induced liver Toxicity and prevention by herbalDutioxidants :Auoverview . front , physiol.6 :363.
- (12) **Oumaima El bouazzi ,2020.** Suivi thérapeutique pharmacologique de l'isoniazideEuropean Scientific Journal .vol 16 .No.3 . ISSN : 18857-7881.
- (13) **Avrelia Megdalina pioschi ,Aneta Pop .2015.**the Role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress : Areview ,European journal of medicinal chemistry, Elsevier Masson SAS. 97.55-74.
- (14) **Ilaria Liguori , Gennaro Russo , Francesco curcio , Giulia bulli, Lwisa Aran , David Dellamorte , Gaetano Gargiulo, Gianulea Testa , francescococciatore ,damenicoBona duce, pasquale Abete,2018.** Oxidative stress ,aging and Diseases , clinical Interventions in Aging .13,757-772.
- (15) **Alugojuphaniender , Dinesh Babu Jestadi , Lathaperiyasamy,2015.**Free radicals : proprieties ,sources targets , and their implication in various Diseases .association of clinicalBiochemists of india .30(1):11-26.
- (16) **HAMMA S.A , NOURI N , Fergaui I , Lekhal A, Cheriet S, Abadi N , Lezzar A Benlatreche C ,2015.** Biologie des espècesreactives et stress oxydant,Journalalgerien de médecine ,volume 23.

- (17) **Coumoul X .2017** .Toxicologie , Mallak off : Dunod ; .X + 259.
- (18) **S. Aubry, N .Bodet, Z . Boulahdour, S .Aubry, E .Dietsch ,N. Badet, 2013**, TDM destumeurs abdominales, chapitre 06 : Foie, page 77-121. Elsevier Masson SAS.
- (19) **Bernard La cour, Jean Poul Belon ,2016** .Physiologie humain, chapitre 08 :physiologie du système digestif, Elsevier Masson SAS.
- (20) **Thomas w. Salder , PHD , 2018** .embryologie medicale ,John Libbey Eurotext, 9^{eme} edition francais .279-280.
- (21) **Ugo L, Quai E, 2021** , Embryologie and development of the liver- In : Quai E, (eds) imaging of the liver and intra therapeutic biliary tract. Medical Radiology. 3-13. Springer. charm. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-38983-3-1>.
- (22) **Larsen, Schaenublf ,Bleyl, Brauer , Français-West ,2011** 3^{eme} edition :446-449. Embryologie humain.
- (23) **Wolters Kluwr ,2022**. Segmental anatomy of liver. UptoDate, INC.
- (24) **Chebil, O;2014**. Interactions et métabolite des organes abdominaux sous sollicitation dynamiques, approche expérimentale et numérique. Biomécanique [physics.med-ph]. Laboratoire de biomécanique Appliquée (UMRT24IFSTTAR-PIX-Marseille Université). Français. Tel-01407377.
- (25) **Ozmen ,M . M ,Caskum , F and Ziraman , 2006** .falciforme ligament in the management of the residual cavity for liver hydatidosis :new surgical technique , world J .Surg .30,1722- 1728.
- (26) **Zimmerman Arthure,2017**. Tumors and tumors-like lesions of the hepatic ligaments. In:tumors and tumors-like lesions of the hepatobiliary tract. 2045-2054. Springer, charm. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-26956-16-116>.
- (27) **D Castaing, L.A. Velihan 2006**. Anatomie du foie et des voies biliaires, Elsevier TAS. Doi :10-1016/S1155-1976(08)46207-1.
- (28) **Sherif R.Z. Abdel Misih, M Dand Mark Bloomstom, MD, 2010**. Liver anatomy. Surg clinic North AM. 90(4):643-653, Elsevier Inc. Doi:10.1016/j.suc.2010.04.017.
- (29) **Whintey Jackson, 2022** .troubles vasculaires hépatiques .Revue générale des troubles vasculaires hépatiques. Le manuelle MSD..
- (30) **Botta Alain , Viola Alain** , toxicologie , 2^{eme} édition , Lavoisier SAS.
- (31) **Sehweglar John et Runhild, 2013** , le corp humain : anatomie et physiologie ; maloine :338-345.
- (32) **Vinita Charma , R .S , Chouhan ,R .G. Sood ,Sushma Makhaik , Kovita Negi , Kunal Chawla , Yogesh Diwan , Anju Partap, Susheela Rana , Ankeu Gubta, 2016**. Study of the normal anatomy and variations of portal vein in North Indian Population : à MDCT study , Eur . j. anat ;21(1) :13-18.
- (33) **Carolina Carneiro, Jrge Brito, Carlos Bilreiro, Marto Barros, Carla Bahia , Ines Santrrigo and Filipe Caseiro-Alves, 2019**, All about portal vein : a pictorial display to anatomy , variants and physiopathology In Sights into imaging .Springer open.10.38.
- (34) **Benhamou J ET Erlanger S, 2008** .maladies du foie et des voies biliaires 5^e édition médecine-science Flammarion page 220.
- (35) **S Faveliere , T .Germain , P. Y. Genson, J. P. Cercueil, A-Denys , D .Krausé, B Guiu ,2014**. Vascularisation artérielle hépatique pratique en radiologie interventionnelle. Journal de Radiologie Diagnostique et interventionnelle. publié par Elsevier Masson SAS.
- (36) **T Germain , S Favelier , J. P. Cercueil, A Denys, D .Krausé, B. Guiu, 2013**. La segmentation

hépatique : trucs et astuces pratiques .journal de radiologie diagnostique et interventielle . NO of page 14.

- (37) **Jones MW ,Hannood S, Young M ,2021 . Anatomy , Abdomen and Pelvis ,Gallbladder . In : stat pearls, Treasure Island (FL) : stat pearls publishing .**
- (38) **Ryan J Schulze, Micah B. Schott ,Carol A .Casey , Pamela L , Tuma and Marc A ,MC Niven ,2019 the cell biology of the hepatocyte : Amerban Trafficking machine ,J .Cell Biol ,Vol218, N 07.**
- (39) **Abraham L, Kierzenbaum ,2002. Histologie et biologie cellulaire , une introduction à l'anatomie pathologique , 1^{ère} édition , by Mosby INC.**
- (40) **Briks Thibault ,2014 , Development of the new micro Fluidic Platform in order to Study intestinal hepatic first pass effects .l'agence nationale de la recherche.**
- (41) **Irina V.Kholodenko,2017. Cellular mechanisms of liver regeneration and cell-based therapies of liver disease ,Bio Med Research international. <https://doi.org/10.1155/2017/8910821>.**
- (42) **Alen Stevens, James lowe, 2006 .foie dans histologie humaine , 3^{ème} édition , 243-255,Elsevier SAS.**
- (43) **Robert J. Washabau ,Micharl J Day ,2013. Liver In canine and Feline gastroenterology ,W ,B .Saurndres 849-957, Elsevier Inc.**
- (44) **CAnthony Hunt, Clen E P rapella, Li Yan, Daniel YHung, 2007,PhuysiologicallyBased synthetic Models of Hepatic Disposiyion, journal of Pharmacocinetic and Pharmacodynamics. 33(6), n° 737-72.**
- (45) **Jean Rosenbaum ,philipeMavier , Daniel Dhmaeux ,1991. Interaction cellulaire dansle foie. Medicine/scienceN :2 ;vol :7-110-7.**
- (46) **Weather,2008 .Atlas d'histologie fonctionnelle de Weather , chapitre 14 : tube digestif.groupe de boeck , 288-296.**
- (47) **Geerts A, 2001. Histoire , l'hétérogenété , la biologie du developpement , et les fonctionsdes cellules étoiléeshepatiquesquiscentessuminliver Dis 21(3) :311-35.**
- (48) **A b c d busait, Hajira ; Tom Micheal .L ;Webster , Daniel R ,2020. (Histology. Kupffercell) , stat pearls, Treasure Island (FL) , stat pearls publishing.**
- (49) **Maria Azparren- Angulo, Felix Royo ,Esperanga Gonzalez , Marc tiebana , Bruno Brotons , JesuSBerganza , Felipe Goni –de- Cerio ,Nicolo Manicardi , Laia Abado, Joda,Jordi Gracia , Samcho , Juam M Falcon –Parez ,2021.extracellular vesicles in hepatology :physiological , inveme 1 In pathogenesis , and therapeutic opportunities, pharmacology therapeutics , volume 218.**
- (50) **C-RémécY. Y ,Chilléard (*), Y, Rayssiguier, A. Mazun , C Demigné , 1986. Le métabolisme hépatiques des glucides et des lipides chez les ruminants , principale interactiondurant la gestation et la lactation , Repond Notre devlop. 26(1B), 205-226.**
- (51) **Claire Mony, pr Jean–Charles,Duclos-Vallée, 2014.les fonctions de foie. Centre hépato-biliaire . hopital universitaire paul brousse 12-14 avenue poul vaillont couturier.**
- (52) **Marc Bourlière , JeanCharles Doclos-Vallée ,Stanislospal ,2007 .Foie antérétrouviraux: hépatotoxicité ,stéatose monitoring en cas d'hépatopathie. Gastroétriologie Clinique et biologique.dio : GCB-10-2007-31-10-0399-8320-101019-**

- (53) **Micheal H , Davidson, Vishnu priya pulipati , 2021** .Revue générale du métabolismes des lipides.MSD.
- (54) **Nathalie Bellesteros ,2020**.Le role essentielle des organes d'élimination catégorie foie et détoxification, laboratoire lescuyer.
- (55) **Maud Maillard ,2021**. étude des mécanismes impliquées dans l'hépatotoxicité des médicaments anti-cancereux : exemple de la trabe tedine et des inhibiteurs de tyrosine kinase,pharmacologie université paulsabatier , Toulous 3 , française .
- (56) **Yaochang Wei ,YanfeiDengs , 2022**.Targetedmetabolismics analysis of bile acids and cellbiology studier reveal the critical role of glucodexychoic acid in buffalo of ollicular atresia . volume 221,106 115.
- (57) **Lavro Ziberna, Mitija Mautelanc ,MladenZrenko f Sabina passamarti ,2016**. La bilirubine est un antioxydant endogène dans les cellules endothéliales vasculaires humaines. Rapport Scientifique 6.29240.
- (58) **Martelanc .M., Ziberna ,L ., Passamarti ,S et Fronco , M 2014, 2014**. Determination direct de la bilirubine libre dans le sérum à des niveau sous nourodaire .Analytica Chemica octa809,174-182.
- (59) **Pascal la pierre*etFernandoAlvary*,2007**. le foie un organe de système immunitaire ?Med (paris); 23:985-990.
- (60) **Rachel T , 2009**. Hépatotoxicité pharmaniste, B pharm ,MscVarité hospitalière de rechercheet d'enseignement VIH /sida centre Hospitaière de l'université Montrale.
- (61) **Marguerite pastier,2022** .Dictionnaire Oncyclopidique des soins infirmiers.
- (62) **Kovita Gulati, Mohd Rafi Reshi,Valla bhhai Potel Chestinstitute india, 2018**. Hépatotoxicity :itsmechanisms, Experimental Evalution and protectives trategies, American Journal of Pharmacology. 1(1): 1004.
- (63) **Nemat Sandhu, Victor Vavarro, 2020**. Drug–indced liver in jeryin in GL practice Hepatology communication /Volume 4.Issue 5/ p631-645.
- (64) **Gaëlle Rhyner Khyner, Kourosch Zahedi, Philippe Stadler, Danial Hayoz, 2010**. Hépatotoxicité médicamenteuse due auxantibiotiques articlr thématiques :Revue médicale suisse.2010 ;6 :21807 page 2180-2187.
- (65) **L. Mounier ,Ursic Bedoyav , D Larrey , 2007**.hépatopathie toxiques médicamenteuses et non médicamenteuses .hypatologie. doi : 10.10/6/s1155-1976(11)31665-8 page 10.
- (66) **Christina C. Linden meyer. 2021**. Examens Complémentaires du foie et de la vésicule biliaire, MD, Clevel and Clinic.
- (67) **Stéphan Barthelemy, 2014**.Le bilan hepatique, actualités pharmaceutique n :544., Elsevier Masson SAS.
- (68) **Dhuruv Lowe , Terrence Sanvictores , Savio John ,2021** , alkaline phosphatase In statpearls .treasure Island(FL): statpearls publiching.
- (69) **L.C. ku ,N.S. M,Lazim,2017**. Direct photometry non invasive bilirubine device, international Iresearch Journal of engine eringand techerdlogy(IRJET). Volume 4, Issue 5,

- (70) **Chakroum Radhauane , 2016.** Effets de l'exposition simultanée à l'arsenic et à trois métaux lourds toxiques en faibles concentration dans l'eau de boisson, Bulla tibdeveilles cientifiquen°28.
- (71) **Ashif Iquabal, Mohammed Kashif Iqual and Syed. EhtaishamiulHaque ,2016.** Experimental hepatotoxicity inducing agents : a review international Journal of Pharmacological research, volume6 ,issue 11.
- (72) **B. Megarbane ,Ndeye ,Fbaurd 2007,** foie toxique :mécanismes lésionals et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques Reanimation 16,632-642,Elsevier MassonSAS.
- (73) **Moh Rafi Reshi etal ,Kovitta Gulati, Nishamt Raiand Awnabha Ray,2008** .Hepatotoxicity its mechanisms, experimental evaluation and protective strategies, AmJ PHarmacol.1(1):1004.
- (74) **P. Bonnabry, J.Desmeuler ,P.Dayer ,1998.** Le métabolisme comme source de variabilité de l'efficacité et de la toxicité des analgésiques ,Doulet Analg .2.77-82,1998
- (75) **R. Ennaifer ,M Cheikh , HRamdhane ,H Ben Nejma , H Ben Nejma ,W bougassas, N BelHadj,2015.** Prise en charge de la douleur chez le cirrotique :un dilemme ? painmenagement in cirrosis:aclinical dielmma?J.Afr Hépatol.Gastroéntérol.9:68-72.
- (76) **R. Bouchentouf, S Eljastimi , A, Benjelloun, M A. Aitbannasser ,2011.** Hépatotoxicité des antituberculeux :épidimologie,mécanisme et conduite à tenir JAfr. Hepatol, Gastroentérol. 5(3):168-173.
- (77) **D.Larrey,1995.**Hépatite médicamenteuse :aspcts épidimologiques,cliniques,diagnostiques et physiopathologique .la revue de médecine interne , volume 16, issue 10 pages752-758.
- (78) **A .P.Geubel , J Rahier,2006.** Toxicité hépatique des médicaments : le point de vue declinicien...etdupathologiste.ActaEndoscopica .volume36n°3.
- (79) **A .Larosque , 2013 .**implication thérapeutiques des déférents modes d'intoxication auparacétamol chez l'adulte .Springerverlag:978-2-8178-0300-5.
- (80) **B. Mégarbane ,2016.** Intoxication par le paracétamol :quoi de neuf ?Acetaminophen poisoning: whatisnew Méd. Intensive Réa:26:383-395.
- (81) **A.Pariente,2017** Cholestase chez l'adulte,40240 Mouverson-d'arnagnac ,France.
- (82) **Eva Sticava,Milan Jirsa , Joanna Pawlowska ,2018,** new insights in genetic cholestasis :from molecular Mechanisms to clinical ipmlications, canadian journal of Gastroenterology andhepatology. Volume 2018, Article ID 2313675, 12 pages.
- (83) **J.A. Bronsteinetal, 2004** CMC. hypatologie page113.121volume1 issue3.
- (84) **Chan A. W.H , Quaglia A, Haug K , B , Brut , A , 2014.** Fatty liver disease In. Atlas of liver pathology. Atlas of Anatomic pathology. springer, New York, Ny.

- (85) **A .Sawadago, N.Dib et P. Calés,2007** , physiopathologie de la cirrhose et de ses complications reanimation, volume16, issue7-8.557-562.
- (86) **Ohbu , Makoto , 2019** . pathology of liver cirrhosis in Japan In :obara , R . (eds) clinical investigation of portalhy pertension. springer,singapora.
https://doi.org/10.1007/987-981-10-7425-7_1.
- (87) **M. Riambault , H .Veillon , Veillon , F. oberti P Calé, 2007** , medicament ayont un effet sur la fibrose hépatique,J afrhepato Gastroenterol3-4:110-114.
- (88) **Peggy Carrdin, Changizi, 2022**.Héoaite :symptomes, c'est quola maladie du foie ?le journal des femmes santé 2022.
- (89) **M.E.Guicciardi, G.J.Gores, 2005**. Apoptosis : a mechanisme of acute and chronic liver injury. 54 :1024-1033.
- (90) **Lauriane Cabon,Ana-Carolina Martinez-Torres et Sandos A.Susin, 2013**. La Mort cellulaire programée ne manque pas de vocabulaire. Med Sci (Paris) ; 29, n°12, 1117-1124.
- (91) **Henry M.Blumberg, WilliamJBurman, RichardEchaisson, ChrlesLeDaley,2003** .American Thoracic society center for disease control and prevention (infectious disease society of american : treatment of tuberculosis. American journal of respiratory and critical care mesdcine, FEB 15:167(4)603-62.
- (92) **Compagne P ,Bouquat S, Havin G ,2004** . suivi thérapeutique de l'isoniazide , paris ;Elise;pp.97-104.
- (93) **Antoine Depuisse ,Gwenael Le Moel , NicolasVenisse .2018** . chapitre 52 : traitementde la tuberculose , dans Samuel Limat ,Antoine Dupuisse , Philippe Fagnoui , Béatrice Demoré ,Christina Fernandez, Gilles Aulagnes et Jean– Luis Cazine, Pharmacie clinique et thérapeutique. Association Nationale des Enseignants de pharmacie Clinique,Elsevier MassonSAS.
- (94) **B Hayem,1996**. Les médicaments moléculaires de la résistance de Mycobactium tuberculosis aux antibiotiques, Med Mal Infect;26:926-9.
- (95) **P.HIndlet ,Flemaitre, 2013**.Antituberculosis 4314 page943:967.
- (96) **PristinePI, 2014**. Agents antituberculeux anti mycobactirien pendopharm . division de pharmascience inc 6111, avenue Ray alment suit 100 , montéal , qubéc page 1-7 ,pr–pdf-isoniazide.
- (97) **Pascal Caudert, Catherine Rubat caudert, 2017** .Les medicaments antituberculeux principale presentations pharmaceutiques des antituberculeux page943-967.
- (98) **Youssef Moutaouakkit, 2017**. La chemie thérapeutique des antituberculeux, journal marocain des sciences médicales .Tome21 n°4.
- (99) **Songuigama Coulibali .2018**.Synthèse et activité antituberculeux de quelque dérivés de la 1,10 phénonthrolinone ,Medecine humains et pathologie . NNTNORMC407.
- (100) **Sulochana Samasundorm, 2014**. Isoniazide et la rifampicine comme régime

thérapeutique à l'ère actuelle:unexamen, journal de recherche sur la tuberculose 02(01):40-51.

- (101) **Benoite Chartier , Jesica Mazza – Stalder , Laurent P – Nicod, Jean – paul Janssens, 2011.** Article thématique: pneumologie , revue Médical suisse.
- (102) **K.Aouam, 2007.** Les effets indésirables des antituberculeux : épidémiologie , mécanisme, et conduite à tenir. Revue générale médecine et maladies infectieuses.
- (103) **Julie Girard, Anne Galinie, Sylvier Caspar-Bouguil , 2022.** Interaction médicamenteuse avec le métabolisme de micronutriments, Cahier de Nutrition et de diététique ; science direct.
- (104) **J .Perriote , E Chambonnet , A Eschalié , 2011.** Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge . Revue des maladies respiratoires
Doi:10.1016/j.rmr.10.034.
- (105) **Elisse Pape, Thomas Schiestel , Française Lapique , Jean – yves Jouzeau , Nicolas Gambier, Julien Scala-Bertola , 2018.** Chapitre 4 : Antituberculeux dans (Ed) Antibiotiques, Pharmacologie des anti-infectieux. Elsevier Masson SAS.
- (106) **Léo Faïon, 2019 ,** médicaments et molécules innovantes en développement pour la prise en charge de la tuberculose, science pharmaceutique , dumas-0245238 HAL open science.
- (107) **Christine E. Cade, Adrienne C. Dlouhy, Katalin F. Medzihradzky, Saido Patricia Salas-Castillo , Reza A. Ghiladi, 2010.** Isoniazid-resistance conferring mutations in Mycobacterium tuberculosis KatG: Catalase, peroxidase and INH-NADH adduct formation activities . Protein Science, volume 19, Issue 3, 458-474.)
- (108) **Jeanne Maugein , Audrey Chemoil , 2010 .** la résistance aux antituberculeux. Revue Francophone des laboratoires , N: 4222.
- (109) **Chakarabarty , S. Rhee , Ky, 2015.** Tuberculosis pro-drug development History and evaluation of the mechanism – Based par adigm, color spring Horb perspect Med; 5a021147.
- (110) **F. Brossier , 2011.** Mécanismes d'action et de résistance de l'isoniazide , un antituberculeux de première ligne , Journal des Anti-infectieux , volume 13 , issue 4, pages 217-227.
- (111) **Rasheed O. sule , Liam Condon et aldrin V. Gomes , 2022** A Common Feature of Pesticides: oxidative stress . the Role Of Oxidative stress in pesticide-induced Toxicity. Oxidative medicine and cellular longevity, Hindawi, 31
- (112) **B. Ben sakhria Ayoub. 2018.** Chapitre 9 : Le stress Oxydatif dans Toxicologie Générale. 70-86.
- (113) **Alain favier 1997;** le stress oxydant : intérêt des amides en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur annales de biologie chimique. 55(1):9-16
- (114) **R. sunil Kumar , Ramesh balenahalli Narasingappa, Chandra shekar Gjoshi , Talakatra K Girish , Ummiti JS prasada Rao and Ananda Danagoudar 2017,** Evaluation of cassia Taralinn, against oxidative stress – induced DNA and cell membrane Damage . J pharm Bioallidsci, 9(1):33-43.
- (115) **Sha Li, Hor-Yue, Ning Wang, Zhang-Jin Zheng, Lixing Lao, Chi-Woon Wong and Yibin Feng, 2015.** The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. International Journal of Molecular Sciences . 16, 26087-26124.

- (116) Anushruti Ashok, syedsuhail Andrabi ,saffar Mansoor , Youzhikuang , Briankkwan, **vinodlabhassetwar,2022** .Antioxidant therapy in Oxidative stress-induced Neurodegenerative diseases :Role of Nanoparticle –Based drug Delivery system in clinical translation .antioxidants,11,408.
- (117) **Sergio Di Meo , TaneaT.Reed ,Paola Nenditti and Victor Manuel victor,2016**.Role ofROS and ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions ,oxidative Meedicine and cellular longevity ,Hindawi .44page .
- (118) **Pawel Kowalezyk , Dorota suljozak, patrygakleczkowska,IwanabakowskaOska,Marzena kucia , Marta Papiel, EwaWietrak ,karolkramkowski, karolwrzosek and katarzynska ,2021**.Mitochondrial Oxidative stress –A causative factor and therapeutic target inMany diseases international journal of molecular sciences,22,13384.
- (119) **Ron Kohen , Abraham Nyska 2002**, Oxidant of biological systems: oxidative stress phenol mena ,Antioxidants ,Redox Reactions , and Methods for their Quantification .Toxicologicpathologie .volume 30,n°6.620-650.
- (120) **krishna Priya Arjunan ,virender K .sharma , sylwiaptasinska, 2015**. Effects of atmospheric pressure plasmas on isdlated and cellular DNA-A review ; internation journal ofmolecular sciences .16,2971-3016.
- (121) **Alain Favier2003**, le stress oxydant, interetconceptual et experimental dans lacompréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique ,mécanisme biochimiques .Actualité chimique 108-115
- (122) **Anita Ayer , Daniel .J. Fazakerly, David E.james , Roland stocker ,2022**.the role ofmitochondrial reactive oxygen species in insulin resistance .Free Radical biology and edicie 197.339-362 ,Elsevier Inc .
- (123) **Gardes Albert ,Monique Gardés –albert, Dominique bennefout – Rosselat, zohraAbedinzadeh et Daniel Jore ,2003**.Espèces Rreactives de l’oxygène , comment l’oxygènepeut-il devenir Toxique ? Mecanisme biochimiques , l’actualité chimique 91-96
- (124) **J.Vamecq ,L .Vallée ,L.storme ,P.Gelé ,R.Bordt 2004** , les acteurs immédiats du stressoxydarif ,pharmacologie .le lettre du pharmacologue ,18-n°1.
- (125) **Rohini kumari , DaphikaS.Okhar, supratim Mahapatra, Divya ,Rahyl Kumar, Pranjal Chandra, 2022**.Nani-bioengineered sensing technologie for real-time mountoringog reactiveoxygen species in vitro and in vivo models , Microchemical Journal 180,107615.ElsevierB.V.
- (126) **Kaushik Das and AryadeepRoychoudhurry, 2014**.Reactive oxygen species (ROS) andresponse of antioxydants as Ros- scavengers during environmental stress in plants, Frontiers in environmental science, volume 2, article 53.
- (127) **OK-Hwan Lee, Boo –Yong Lee , JunsooLee,Hee-bong Lee ,Jong –Youn Son , Chean– Seok park, Kalidas shetty , Young –Cheul Kim,2009**.Assossment of phenolic-enrichedextract and fractions of olive leaves and their antioxidant activities ,Bioresource technology100,b107-b6113.
- (128) **Bruno Boudin,2020**. Stress oxydant et production antioxydants .Revue Francophone des laboratoire, N 522.
- (129) **Katerina khumava ,andGonzalocasa ,2019**. chapitre1(overview of Reactive Oxygenspecies , in singilit oxygen :Application I Bioscience and Nanoscience ,European society for photobiology 1, 1-21.
- (130) **Fabio Hech ,CarolinaF.Pessoa ,Luciana B .Gentile ,Doris Rosenthal,DeniseP.carvalho ,RadriagoS.Fortunato ,2016**. The role of oxidative stressonbreastcancer development and therapy ,Tumor Biol .37:4281-4291.
- (131) **Dominique Bennefout – Rousselat , Jacqueline Peynet ,Jean –LuisBeaudeux , Patrice Thérand ,Alain Legrand ,Jacques Delattre,2002**.stress oxydant, fonctions vasculaireset athérosclérose ,Nutrition clinique et métabolisme 16,260-267, Edition Scientifique et medicinales Elsevier SAS.
- (132) **Nanthini sadsivam ,Yu –Ji kim , Kamala Kannan Radha krishnan ,DON- kyu Kim,2022**.OOxidative stress , Genomic Integrity and Liver Discases , Molecules ,27,3159.

- (133) **Gabriele Pizzino, NtashaIrrera , Maria paolacucinotta , Giovanni Pallio , Federica Manino , Vincenzo Arcoraci , Francesco squadrito , Domenica Altavilla and Alexandra Bitto ,2017**, Oxidative stress : Harms and Benefits for Human Health , Oxidative Medicine and Cellular Longevity,13 pages ,Hindawi.
- (134) **Win Wai Yew , Kwok Chiu Chang ,Denise R Cham,2018**. Oxidative stress and first –Line Antituberculosis Drug – Induced Hepatotoxicity .Antimicrobial Agents and chemotherapy, volume 62, Issue 3.
- (135) **Elodie Gauche, Christophe Hauswirth,2006** .stress oxydant et complémentation nutritionnelle en antioxydants et exercice,n°58,page 43à66.
- (136) **J Halen G , J .Pincemail ,J.O Defaigne, C.Charlier ,J .P.Chapelle ,2007**.le stress oxydant, Rev Med Liege, 62:10:628-638
- (137) **J .O. Defraigne ,J.Pincemail ,2008**.stress oxydant et antioxydants mythes et réalités ,Rev Med Liège :63 :10-19.
- (138) **Joél Pince mail, Karinebonjean, karinecayeux, Jeanolivier Defrigne,2002**.Mécanisme physiologiques de la défense antioxydante, Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Volume 16, N°4, page 233-239.
- (139) **Joelle Goudable, Alain Favier, 1997**.Radicaux libres oxygénés et antioxydants **Nutrclinmétabol; 11:115-20**
- (140) **F .Tessier,P Marconnet,1995**. Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice.science et sports ,Elsevier,10,1-13.
- (141) **Dhurvlawe , Terrence Sanvictores , Savio John ,2022**.Alkaline phosphatase In : stat pearl treasure Island (FL):statpearls publishing.
- (142) **Rahul Raj singh et Katie M.Reindl,2021** .Glutathion-S-transférases dans le cancer. Antioxidants, 10(50).701.
- (143) **Joseph Pizzorno, 2014**. Glutathion, Médecine intégrale, Journal d'un clinicien. Intégr Med (Encintes) ; 13(1) :8-12.
- (144) **Axelle Rousse ,2021**. Glutathion en gélules propriétés et bien faits.
- (145) **Saibal K Biswas, Irtan Rahman, 2009**. Environmental toxicity, redox signaling and lung inflammation: the role of glutathione. Mol Aspects Med. Feb. Apr; 30 (1-2): 60-76.
- (146) **Anuv Yadav ,Rewa Kumari ,Ashwani Yadav,J.P.Mishra ,sewetasrivatva andshashiprabha ,2016** .Antioxydants et leurs fonctions in human body – A Review , Research in environment and life sciences,9(11),1328-1331.
- (147) **J.Lee ,N.Koo ,and .B.Min, 2003** .Reactive oxygen species, Aging and Antioxidation Nutraceuticals .Comprehensive Review in Food Science and Food Safety. Volume 3.
- (148) **Davide E.Barannano,Mahil Rao, Christophe D.Ferris,and Solomon H. Snyder,2002**. Biliverdin reductase :A major physiologic cytoprotectant .PNAS , vol 99,n°25/ 16093-16098.
- (149) **J.P .Mira 2008**. l'albumine endogène :un pouvoir anti oxydant majeur .Réanimation hors série 3,7-9.
- (150) **J.-L.Plantier ,V.Devos ,V.Duretz,S.Chamayou,R.Urbain , E.-Jaudinot ,S.Jorieux 2013**.comparaison des propriétés antioxydantes de l'albumine provenant de diverses préparations commerciales , choc et sepsis/Annales Françaises d'anesthésie et de Réanimation 32S/A331-A336.

- (151) **Heath d .sheibrneir, Katie christensen ,SallyH.whitaker ,Jay Jegaethesan , RichardChancy ,Janet D.pierce ,2005.**A review of free radicals and antioxidants for critical care nurses ,Intensive ancriticalcare Nursing21,24-28,Elsevier.
- (152) **K.Ghedria2005 .**les flavonoides : structure, proprieties biologiques ,role prophylactique et emploisen thérapeutique springer, phytothérapie n°4 :162-169.
- (153) **Yousif Y .Bilto, sanna subah , Talal Aburjai , shtywy Abdalla 2012.**structure –activityrelations regarding the antioxidant effects of the flavonoides ou humaine rythrocytes ,Naturels cience ,vol4.N°9
- (154) **Irité M ,Faora F 2004.** Défense des plantes et nutrition humaine:phényl propanoïdes au menu. Sujet actuels nutrRes;2:47-65.
- (155) **Gesar GFraga2007,** plantpolyphenols :how to translate their in vitro antioxidant actions toin vivo condtions IUB MBlife;59(4-5):308-15.
- (156) **Volodymyr, Lushchakand HalynaM.semchyshyn, 2012** Intraduction chapterInV. Lushchak, and H.M.Semchyshyn (Eds), Oxydative stress-Molecular mechanisms and Biological effets, Intechopen. <https://doi.org/10.5772/39292>.
- (157) **clandia Lue vano –cotreras and Karen chapman –novakofski, 2010,** Dietary Advanced Glycation end Products and Aging, Nutrie.national library of medicine nationale center for biotechnology information .2(12) :1247-65 doi 103390/no 2121247 epub 2010.
- (158) **Nazir Ahmed, Uzma Yousaf, Abdul Wahab, Muhammad Kamran Khan ,Muhammad Imran and Muhammad Faisal Manzoor, 2018,** Correlation Between Oxidative Stressand Liver Toxicity, In Liver Diseases. Page: 2-38, Doi: 10.13140/RG.2.2.17995.64807.
- (159) **Urs A Boelsterli and Kwang Lee , 2014,** Mechanismes of isoniazide-induced idiosyncratic liver injury :Emerging role of mitochondrial stress. Journal of Gastro enterology and Heparology 29,678-687.
- (160) **Mory eza Ahadpour, Mohammad Reza Eskandari, Vida Mashayekhi, Kamaledin Haj Mohammad EbrahimTahrani, Iman Jafarian, ParvanehNaserzadeh and Mir-JamalHosseini,2015,**Drugand Chemical Toxicology,1-9,
- (161) **Labro ,2006 .**immuno modulatory effects of antibacterial agents. Reanim ,15 :259-264.
- (162) **Pengcheng W,Kama IP, xiao-bo, Z,Xiaochao M.2016.** Isoniazid .metabolism and hepatotoxicity Acta Pharm Sin ,6(5) :384-392.
- (163) **Dinesh bahu, Andrew G Morgan , Béla Reiz , Randy M . Whittal ,Sarah Almas ,Paige Lacy,Arno G,Siraki,2019.** Eosinophil peroxidase oxidez isoniazid to form the active metabolite against M. Tuberculosis .isoniazid – NAD⁺ chemico –biological intactions 305 ;48-53.

- (164) **Saifure R , Khan , Andrew G M , Morgen , Karim Michail, Nutan Srivastava , Randy M Whittal , Naif Alyuhani , Arno G .Siraki ,2016.** Metabolism of isoniazid-NAD⁺ adduct formation :acomparison of the reactivity of isoniazid with its know human metabolites,biochemical pharmacology 106,46-55.
- (165) **Sujin Hyung, JaeminJeong, Kyusoon Shin, JuYoung Kim, Ji-Hye Yim, Chan Jong Yu, Hyun Suk Jung, Kyung-Gyun Hwang, Dongcho Choi, Jong Wook Hong, 2020.** Exosomes derived from Chemicelly induced hemain hepatic progenitors inhibit oxidative stressinduced cell death. Biotechnology and Bioengineering, Volume 117, Issue 9, 2658 – 2667.
- (166) **Wing Wai Yew, Kwok Chiu Chang, Denise P. Chan.2018.** Oxidative Stress and First-Line Antituberculosis drug –Induced Hepatotoxicity. Antimicrobial Agents and Chemotherapy ,Volume 62, Issue 8 ,1-8.
- (167) **Daniel, J Klein ,SotiriaBoukouvala, Ellen M. McDonagh, Scott R-Shuldiner, Nicola Laurieri, Caroline F. Thorn, Russ B. Altman, and Teri E. Klein. 2016. Pharm GKB Summary :Isoniazide Pathway, Pharmacokinetics (PK). Pharmacogenet Genomics. 26 (9) :436-444.**
- (168) **Saifei Lei, Ruizhi Gu, Xiaochao Ma, 2021,** Clinical Prespectives of isoniazide-induced liver injury. Liver Reaserch 5, 45-52, Elsevier B.V.
- (169) **Arther J .Atkinson , Sanford P . Markey , 2012..** biochemical mechanisms of drug toxicity . principals of clinical pharmacology (Third edition).
- (170) **Kang Kwang Lee , Urs A . Boelsterli ,2014 .** bypassing the compronissed mitochondrialzlzcton transport with methylene blue aliviates efavirenz / isoniazide – induced oxidant stress and mitochondrial – mediated cell death in mouse hypatocytes Redox. Biology 2-599-609.
- (171) **IssacZnenter , Hyun – moon Back , Leonid Kagan , Selva Kuman Sbbain , Jyothi.Nagajyothi , Shashikant Swivasrava , JotamPasipanOdy ,Tawanda Gumbo , Greyory P ,Bisson and ChristophenVinnard , 2022 ,** Redox imbalance and oxidative DNA damage isoniazid treatment of HSU –associated tuberculosis ; A clinical and transl pharmacokinetic study Front , pharmacol .11 :1103
- (172) **Raquel Lima de Figueiredo Teixeira, MárciaQuinhones Pires Lopes, philipnoelSuffeys and AdalbertoRezende Santos. 2013.** Chapter 6 :TuberculosisPharmacogenetics :State of The Art In Tuberculosis- Current Issue in Diagnosisand Management .105-126.
- (173) **Xin mei Li, Heng Zhang, Lin xu, Yuan Jin, Jiao Luo, Chuanhai Li, Kunming Zhao,Yuxin Zheng, Dianke Yu and Yanjie Zhao, 2021. MiR-15a-3p Protects Against Isoniazide- Induced Liver Injury via Suppressing N-acetyltransferase 2 Expression, Front Mol Biosci. 8 : 752072**
- (174) **BirandraK.Sinha and Ronald P.Mason, 2014.** Biotransformation of Hydrazine Der2vatives in The mechanism of Toxicity. J Drug MetabToxicol, 5(3).
- (175) **Zeruesenay Desta and David A. Flockhart, 2017.** Chapter 18 : Pharmacogenetics of Drug Metabolism ,In Human Genetics. 327-345.

- (176) **Yuzun Bashir Jarrar, Ayat Ahmed Balesmeh, WassanJarrar. 2017.** Sequence analysis of N-acetyltransferase 3 gene (NAT2) among Jordanian volunteers. *Libyan Journal of Medicine*, volume 13
- (177) **Marina Villanueva-Paz, Laura Morán, Nuria Lopez-Alcántara, Cristiana Freixo, Raúl J.andrade, M Isabel Lucena and Francisco Javier Cubero, 2021.** Oxidative stress in Drug-Induced Liver Injury (DILI) : From Mechanisms to Biomarkers for Use in Clinical practice. *Antioxidants* 2021, 10,390
- (178) **Edhayanasahiratmadja, IkaAgusRini, Simeon Penggoam, Afandi Charles, Ani MelaniMaskoen, Ida Parwati. 2021.** Acetylator Status Among Newly Diagnosed and Recurrent Tuberculosis Patients from Kupang, Eastern Part of Indonesia. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 14, 737-744.
- (179) **Koya Fukunaga, Ken Kato, TakujiOkusaka, Takeo Saito, Masashi Ikeda, Teruhiko Yoshida, Hitoshi Zembutsu, Nakao Iwata and Taisei Mushiroda, 2021.** Functional Characterization of the Effects of N-acetyltransferase 2 Alleles on N-acetylation of Eight Drugs and Worldwide Distribution of Substrate-Specific Diversity. *Front. Genet.* Volume 12.
- (180) **Mohammad Abu Zahra, Mahmoud Kandeel, Sara A.Aldossary Al-Taher, 2020.** Study on Genotyping Polymorphism and Sequencing of N-Acetyltransferase 2 (NAT2) among Al-Ahsa Population. *BioMed Research International.* Hindawi, 9 pages.
- (181) **Katsumi Fukino, Yuka Sasaki, Shigekazu Hirai, Takayuki Nakamura, Masayo Hashimoto, Fumio Yamagishi and Koichi Ueno, 2008.** Effects of N-acetyltransferase 3 (NAT2), CYP2E1 and Glutathione-S-Transferase (GST) genotypes on the serum concentrations of isoniazide and metabolites in tuberculosis patients. *The Journal of Toxicological Sciences*, Volume 33, N^o2, 187-195 .
- (182) **Giovanni Tarantino, Matteo Nicola Dario Di Minno, Domenico Capone, 2009.** Drug-induced Liver injury : Is it somehow foreseeable ? *World J Gastroenterology* 15 (23) : 2817-2833.
- (183) **Elina Abreu Santos, José Carlos Saraiva Gonçalves, Marcos K. Fleury, Afrânio L. Kritski, Martha M. Oliveira, Luciane S. Velasque, José Roberto Lapa e Silva, Rita de Cássia E. Estrela. 2019.** Relationship of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and genetic polymorphisms in CYP2E1 and GST. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 23 (6) : 381-387.
- (184) **Gusti Ngurah Bagus Artana, I. Gusti Ayu Artini, Ida Bagus Ngurah Rai, Ida Wiryanthini, 2020.** Hepatic Injury and Glutathione S-Transferase Deletion Related to antituberculosis Use : An Observational study in Balinese Population, Indonesia. *Open Access Maced J Med Sci.* 8 (B) : 334-338.
- (185) **Nappadol Chanhom, Wanvisa Udomsinprasert, Usa Chaikledkaew, Surakameth Mahasirimongkol, Sukunya Wattanapokayakit and Jiraphun Jittikoon, 2020.** GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and their association with antituberculosis drug- induced liver injury. *Biomedical Reports* 12 : 153-162.
- (186) **Wan Nooremira Wan Rashidi, Suhaili Abu Bakar, 2019.** Glutathione S-Transferase :

An Overview on Distribution of GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms in Malaysian and Other Populations. Malaysian journal of Medicine and Health Sciences 15(SP2) : 85-95.

- (187) **Ajeet Kumar Verma , Arti Yadou , Sarvendraa Vikram Singh ,Pratibha Mishra , Srikanta Kumar Rath 2018.**Isoniazide induces apoptosis : Role of oxidative stress and inhibition of nuclear translocation of nuclear factor (erythroid- derived (2) – like 2 (Nrf2) lifesciences 199.23.33.
- (188) **Swen Seeland , Michael Torok , Helen Kettiger , Alexander Treinber, Mathias Hafen , JorgHuwyler** a cell –based , multi parametric sensor approachCharacterises drug –induced cytotoxicity in human liver hep G 2Cell . Toxicology in vitro 27.1109-1120.
- (189) **Zhi –Li Jia , 2019** .mechanism of isoniazid –induced hepatotoxicity in Zebrafish larvae : activation of ROS – mediated ERS , apoptosis and the Nrf2 Pathway.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par :OGAB MERIEM
BORNI MANEL
HALIMI DOUNIA

L'hépatotoxicité et les voies apoptotiques induits par l'isoniazide

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en *Toxicologie*

RESUME :

Le foie est un organe vitale qui assure la fonction de biotransformation des xénobiotiques qui peut provoquant l'hépatotoxicité, parmi ces xénobiotiques on à les médicaments, tels que l'isoniazide, qui est à forte dose résultant le stress oxydatif par la production des ROS qui induisant le dysfonctionnement mitochondriale , les métabolites actives de l'INH sous l'action des plusieurs enzymes (NAT2 , CYP2E1 , L'amide) induisent l'apoptose hépatique par deux voies , l'un est l'inhibition de facteur Nrf2 qui entraine l'induction des gènes pro-apoptotiques ,et l'autre est l'inhibition de l'expression du PPAR induit la lésion hépatique , l'apoptose ainsi provoquer le dysfonctionnement des hépatocytes et alors du dommages de foie.

Mots-cles :Le Foie, Hépatotoxicité, Isoniazide (INH) , Stress Oxydatif , Apoptose hépatique.

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de (Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Président :Mme AMADDAH S (Pr- Université Frères Mentouri, Constantine 1) .

Encadreur :BOULKANDOUL RAMZI (Dr - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 :Mme KHELIFI TOUHAMI F (Pr - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

