

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث 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
Département de Biologie Appliquée

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا التطبيقية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie.

Filière : Sciences Biologiques.

Spécialité : Microbiologie et Hygiène Hospitalière.

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

**L'hépto-toxicité induite par le paracétamol
chez le rat *Albinos wistar***

Présenté par : CHEIKH -ZOUAOUI Khaoula

Le 21/06/2023

Jury d'évaluation :

Encadrante : M^{me} BAALI Nacera (Maître de conférences A - UFM Constantine 1).

Présidente : M^{me} HARZALLAH Bisma (Maître de conférences A - UFM Constantine 1).

Examinatrice : M^{me} HALMI Sihem (Maître de conférences A- UFM Constantine 1).

Année universitaire
2022 - 2023

Remerciement

Louange à Dieu, le tout Miséricordieux, le très Miséricordieux de m'avoir aidée à finir ce projet de fin d'études

*J'adresse à **Mme BAALI Nacera** (Maître de conférences A - UFM Constantine 1), ma profonde gratitude ainsi que ma reconnaissance, pour ces conseils et ces encouragements avec beaucoup de patience et de gentillesse, et pour ces orientations tout au long de ce travail.*

Je remercie les membres du jury :
M^{me} HARZALLAH Besma (Maître de conférences A - UFM Constantine 1) et
M^{me} HALMI Sihem (Maître de conférences A- UFM Constantine 1)
qui m'ont fait l'honneur d'accepter évaluer ce modeste travail.

Je tiens également à remercier tout particulièrement ma chère famille pour tout le soutien et l'encouragement. Ainsi qu'à tous ceux qui ont contribué de près ou de Loin à l'élaboration de ce modeste travail.

Un Grand Merci





Dédicace

*C'est avec profonde gratitude et sincères mots, Je dédie humblement ce
mémoire :*

*À tous ceux qui m'ont orientée durant toute ma vie Et qui ont su me montrer le
droit chemin,*

*À ceux qui m'ont apportée amour, encouragement et, Compréhension pour
mener à bien mes études.*

***Mon défunt père** Celui avec j'aurais souhaité partager cet événement celui à
qui doit tout*

***Ma chère mère** source de mon courage et mon inspiration*

***Mes chères frères et sœurs** pour leur aide et soutien*

***Mon cher époux** qui était toujours à mes cotés*

*À mes deux anges **Med Nazim et Med Wassim***

Leurs moments de rire et de joie qui m'ont fait oublier les fatigues.

Je vous aime.



Table des matières

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des Figures

Liste des Tableaux

Liste des Abréviations

Introduction.....01

PARTIE I : RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE.

CHAPITRE I : RAPPEL ANATOMO PHYSIOLOGIQUE SUR LE FOIE.

1-Historique et symbolique du foie	03
2. Embryogenèse.....	03
3. Anatomie.....	03
3. 1. Vascularisation hépatique et innervation.....	04
3.2. Vésicule biliaire et voies biliaires.....	04
4. Histologie.....	06
4.1. Lobule hépatique.....	06
4.2. Composants cellulaires.....	06
4.2.1. Hépatocytes.....	06
4.2.2. Cellules endothéliales.....	07
4.2. 3. Cellules de Kupffer.....	08
4.2.4. Cellules d'Ito.....	08
4.2.5. Cholangiocytes.....	08
5. Physiologie.....	08
5.1. Sécrétion biliaire.....	08
5.2. Métabolisme des nutriments.....	08
5.3. Détoxification.....	10
5.3.1. Réactions de la Phase I.....	10
5.3.1.1. Cytochromes P450.....	12

5.3.2. Réactions de la Phase II.....	14
--------------------------------------	----

CHAPITRE II : AGENTS HEPATOTOXIQUES « LE PARACETAMOL ET L'ALCOOL ».

1. Agents hépto-toxiques.....	16
1.1. Paracétamol.....	16
1.1.1. Historique.....	16
1.1.2. Caractéristiques physico- chimiques et synthèse chimiqu.....	17
1.1.3. Spécialités.....	18
1.1.4. Classe thérapeutique.....	19
1.1.5. Pharmacocinétique.....	20
1.1.6. Facteurs affectant le métabolisme d'APAP.....	24
1.2. Alcool.....	25
1.2.1. Historique.....	25
1.2.2. Caractéristiques physico-chimiques et production de l'éthanol.....	25
1.2.3. Types d'alcools et utilisations.....	26
1.2.4. Pharmacocinétique de l'éthanol.....	27
1.2.5. Facteurs susceptibles de modifier le métabolisme de l'alcool.....	29

CHAPITRE III : MECANISMES DE LA TOXICITE HEPATIQUE.

1. Mécanismes de la toxicité hépatique.....	31
2. Toxicité du paracétamol (APAP).....	31
3. Toxicité de l'alcool.....	34
3.1. Pathologies de la maladie alcoolique du foie.....	37
4. Interaction Alcool-APAP.....	38
5. Traitements.....	39

PARTIE II : MATERIEL ET METHODES.

1. Animaux et traitements.....	41
2. Surveillance du poids.....	41
3. Prélèvement sanguin.....	41
4. Dosages biochimiques.....	42

4.1. Transaminases.....	42
4.2. Cholestérol.....	42
5. Paramètres du stress oxydatif hépatique.....	43
5.1. Taux de la peroxydation lipidique.....	43
5.2. Glutathion réduit	43
5.3. Activité de la catalase.....	44
5.4. Protéines.....	44
6. Analyse statistique.....	44

PARTIE III : RESULTATS ET DISCUSSION

1. Effets de traitements sur la variation du poids corporel et du foie des animaux	45
2. Effets de traitements sur la variation des paramètres biochimiques.....	47
3. Effets de traitements sur la variation du taux de la MDA, GSH et catalase.....	49
<i>Conclusion et Perspectives</i>	55
<i>Références Bibliographiques</i>	56
<i>Annexes</i>	63

Titre : L'hépatotoxicité induite par le paracétamol chez le rat *Albinos Wistar*

Résumé

Le paracétamol (APAP) est un antalgique et antipyrétique le plus consommé au monde. Il est connu pour provoquer un stress oxydatif et une hépatite cytolitique dose-dépendante. Ces effets peuvent être potentialisés par la prise concomitante d'alcool (ALC). La présente étude rapportée sur l'hépatotoxicité induite par l'APAP seul ou en association avec l'ALC chez les rats d'expérimentation « *Albinos wistar* ». Cette étude a été effectuée sur trois groupes de rats. Un groupe témoin a été traité par l'eau et un deuxième groupe (APAP) a été traité seulement par une dose unique toxique d'APAP (1g/kg) au 15^{ème} jour. Le groupe restant (APAP+ALC) a été traité par une combinaison d'ALC (40% ; 2,5ml/kg/j pendant 15) et d'APA (dose unique 1g/kg) au 15^{ème} j. Les paramètres biochimiques (les transaminases AST/ALT et le cholestérol total) et marqueurs du stress oxydatif hépatique (la peroxydation lipidique MDA, le glutathion réduit GSH, et la catalase) sont dosés. L'administration d'APAP chez le rat induit une atteinte hépatique se révélant par une augmentation significative des taux sériques de transaminases. L'APAP provoque un stress oxydatif hépatique en diminuant significativement le taux de GSH et augmentant le taux du MDA, résultat d'une peroxydation lipidique excessive qui provoque la libération des transaminases hépatiques et leur augmentation significative dans le sang. Aucun effet n'est constaté sur la variation du reste des paramètres analysés. L'association (APAP+ ALC) a révélé un effet toxique considérable objectivé par la réduction du poids corporel des rats et l'augmentation de la masse relative au foie. Ce résultat probablement associé à un déséquilibre métabolique favorisé par l'ingestion d'ALC. De plus, des perturbations affectant considérablement les marqueurs du stress oxydatif hépatique ont été constatées chez le groupe (APAP+ ALC) rapport au groupe traité par l'APAP seul. Au regard de ces résultats, il apparaît que l'ALC potentialise la toxicité induite par l'APAP, en exerçant une action inductrice sur le métabolisme de l'APAP chez le rat.

Mots clés : Hépto-toxicité, Paracétamol, Alcool, Stress oxydatif, Rat.

Title: Hepatotoxicity induced by paracetamol in *Albino Wistar* rats

Summary

Paracetamol (APAP) is the most consumed analgesic and antipyretic in the world. It is known to cause oxidative stress and dose-dependent cytolytic hepatitis. These effects may be potentiated by the concomitant intake of alcohol (ALC). The present study reported on the hepatotoxicity induced by APAP alone or in combination with ALC in experimental *Albino wistar* rats. This study was carried out on three groups of rats. A control group was treated with water and a second group (APAP) was treated only with a single toxic dose of APAP (1g/kg) on 15th days. The remaining group (APAP+ALC) was treated with a combination of ALC (40%; 2.5ml/kg/day for 15 days) and APA (single dose 1g/kg) on 15th days. The biochemical parameters (AST/ALT transaminases and total cholesterol) and markers of hepatic oxidative stress (lipid peroxidation MDA, reduced glutathione GSH, and catalase) are assayed. Administration of APAP in rats induces hepatic damage revealed by a significant increase in serum levels of transaminases. APAP causes hepatic oxidative stress by significantly decreasing the level of GSH and increasing the level of MDA, the result of excessive lipid peroxidation which causes the release of hepatic transaminases and their significant increase in the blood. No effect is observed on the variation of the rest of the parameters analyzed. The association (APAP+ALC) revealed a considerable toxic effect objectified by the reduction in the body weight of the rats and the increase in the mass relative to the liver. This result is probably associated with a metabolic imbalance favored by the ingestion of CLA. In addition, disturbances significantly affecting markers of hepatic oxidative stress were observed in the (APAP+ALC) group compared to the group treated with APAP alone. In view of these results, it appears that ALC potentiates the toxicity induced by APAP, by exerting an inductive action on APAP metabolism in rat.

Keywords: Hepatotoxicity, Paracetamol, Alcohol, Oxidative stress, Rat.

العنوان: السمية الكبدية التي يسببها الباراسيتامول في جرذان ألبينو ويستار

ملخص

يعتبر الباراسيتامول (APAP) أكثر مسكنات الآلام وخافض للحرارة استهلاكًا في العالم. من المعروف أنه يسبب الإجهاد التأكسدي والتهاب الكبد الخلوي المعتمد على الجرعة. يمكن زيادة هذه التأثيرات من خلال تناوله مع الكحول (ALC). أنجزت الدراسة الحالية عن السمية الكبدية التي يسببها APAP وحده أو بالاشتراك مع ALC في جرذان ألبينو ويستار التجريبية. أجريت هذه الدراسة على ثلاث مجموعات من الجرذان. عولجت المجموعة الشاهدة بالماء وعولجت المجموعة الثانية (APAP) فقط بجرعة سامة واحدة من APAP (1 / كجم) في اليوم 15. عولجت المجموعة المتبقية (APAP + ALC) بمزيج من ALC (40% ؛ 2.5 مل / كجم / لمدة 15 يوما) و APAP (جرعة واحدة / 1 كجم) في اليوم 15. تمت التحاليل البيوكيميائية (AST / ALT transaminases) والكوليسترول الكلي) ومؤشرات الإجهاد التأكسدي الكبدية (بيروكسيد الدهون MDA ، الجلوتاثيون لمنخفض GSH ، والكتلاز).

أدى إعطاء APAP للجرذان إلى حدوث تلف كبدية تم الكشف عنه من خلال زيادة كبيرة في مستويات الترانساميناسات في المصل. يسبب APAP إجهادا تأكسديا كبديا عن طريق انخفاض مستوى GSH بشكل كبير و زيادة مستوى MDA ، نتيجة زيادة بيروكسيد الدهون الذي يتسبب في إطلاق الترانساميناسات الكبدية وزيادتها في الدم بشكل ملحوظ. لم يلاحظ أي تأثير على تباين بقية المعلمات التي تم تحليلها. كشف الارتباط (APAP + ALC) عن تأثير سام كبير يرجع انخفاض وزن الجسم الجرذان وزيادة الكتلة بالنسبة للكبد. من المحتمل أن تكون هذه النتيجة مرتبطة باختلال في التوازن الأيضي الذي يحدثه تناول ALC. بالإضافة إلى ذلك لوحظت اضطرابات أثرت بشكل كبير على مؤشرات الإجهاد التأكسدي الكبدية في مجموعة (APAP + ALC) مقارنة بالمجموعة التي عولجت باستخدام APAP وحده. في ضوء هذه النتائج، يبدو أن ALC زاد من السمية التي يسببها APAP ، و ذلك من خلال تحفيز استقلاب APAP.

الكلمات المفتاحية: السمية الكبدية ، الباراسيتامول ، الكحول ، الإجهاد التأكسدي ، الجرذ.

Liste des Figures

Figure 1 : Description anatomique du foie.	05
Figure 2 : Schéma du tissu hépatique.....	07
Figure 3 : Métabolisme xénobiotique dans l'hépatocyte et rôle central des	11
Figure 4 : Oxydation d'une substance RH par les CYP450 microsomaux hépatique.....	13
Figure 5 : Schéma descriptif le rôle de enzymes des phases I et II.....	15
Figure 6 : Structure et données physico-chimiques d'APAP.....	18
Figure 7 : Synthèse chimique d'APAP à partir du <i>para</i> -aminophénol.....	18
Figure 8 : Représentation schématique de la cascade d'événements	20
Figure 9 : Représentation globale du métabolisme hépatique.....	22
Figure 10 : Voies réactionnelles du métabolisme hépatique d'APAP.....	23
Figure 11 : Caractéristiques physico-chimiques de l'éthanol.....	26
Figure 12 : Absorption et distribution de l'alcool dans le corps.....	28
Figure 13 : Voies du métabolisme oxydatif de l'éthanol en acétaldéhyde	28
Figure 14 . Principaux mécanismes de l'hépatotoxicité.....	31
Figure 15 : Mécanismes impliqués dans l'hépatotoxicité de l'APAP.....	33
Figure 16 : Mécanismes impliqués dans l'hépatite alcoolique.....	36
Figure 17 : Progression de la maladie hépatique liée à l'alcool.	37
Figure 18 : Effet de la consommation d'alcool aiguë et chronique.....	38
Figure 19 : Variation du poids corporels des animaux au début et à la fin de traitement.....	46
Figure 20 : Variation de la masse relative du foie des animaux témoins et traités.....	46
Figure 21 : Effets de traitements sur le taux des transaminases.....	47
Figure 22 : Effets de traitements sur le taux du cholestérol total.....	49
Figure 23 : Effets de traitements sur le taux de la peroxydation lipidique hépatique.....	50
Figure 24 : Effets de traitements sur les paramètres du stress oxydatif hépatique	52

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Inducteurs et inhibiteurs d'iso formes de CYP450.....	13
Tableau 2 : Stades de toxicité aigüe par l'APAP.....	24
Tableau 3 : Mécanisme des interactions alcool-médicaments selon.....	30
Tableau 4 : Protocole d'administration de la NAC.....	39

Liste des Abréviations

4-HNE: 4-hydroxynonanal.

ADH: antidiuretic hormone.

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

ALT: Alanine Aminotransférase.

APAP : Paracetamol

AST: Aspartate aminotransférase.

CRP: C- reactive protein.

CYP2E1: Cytochrome P450 2E1.

DAMPs: Damage-Associated Molecular Patterns.

GSH: Gtutathion réduit.

GST: glutathion-S-Tranferase.

HMGB1: High-Mobility Group Box 1.

IL-1 : Interleukine -1.

MDA : Malondialdéhyde.

MEOS: Microsomial Ethanol Oxidizing System.

miR-122 : micro-ARN.

MRP: multidrug resistance protein family.

NAC: N-acétylcystéine.

NADH, H⁺: Nicotinamide Adénine Dinucléotide.

NADP: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate.

NAPQI : N-acétyl-p-benzoquinone imine.

NF-κB: Nuclear Factor-kappa B.

OATP: Organic Anion Transporting Polypeptides.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

TNF-α : Facteur de Nécrose Tumorale.

VLDL: Very low Density Lipoprotein.

XB: Xénobiotique.

Introduction

Introduction

Les hépatites médicamenteuses constituent un problème majeur de santé publique. Elles représentent 9% des hospitalisations en hépato-gastroentérologie. L'hépatite médicamenteuse peut être associée à une surdose ou à une dose thérapeutique. Les hépatites médicamenteuses est la cause la plus répandue de hépatite aiguë dans la plupart des pays occidentaux (plus de 50 % des cas) et la raison la plus fréquente de retrait de vente des médicaments du marché. Les médicaments hépatotoxiques les plus fréquemment retrouvés dans la littérature sont, après le paracétamol, les antibiotiques, les anti- inflammatoire non stéroïdien (AINS) et les antiépileptiques (**Kumachev et Wu ,2021**).


Le paracétamol (APAP) est le médicament antalgique et antipyrétique le plus prescrit et vendu dans le monde. Il est également présent sous de multiples formulations, parfois vendues librement sans ordonnance, y compris sur Internet. De ce fait, il reste responsable de l'exposition médicamenteuse toxique la plus fréquent (**Mégarbane, 2021**). Ainsi, malgré l'existence d'un antidote pour reverser la toxicité hépatique, l'APAP demeure encore aujourd'hui la première cause d'hépatite aiguë dans les pays occidentaux (40% des cas admis à l'hôpital) (**Mowry et al., 2016**). L'APAP en surdose (>3g/j) est responsable d'une nécrose hépatique dose-dépendante, initiée par la formation de son métabolite toxique, la N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), produit par le CYP2E1. Les capacités de neutralisation du NAPQI par le glutathion étant dépassées, un stress oxydant est produit à l'origine d'une dysfonction mitochondriale et une nécrose hépatocytaire (**Ghosh et al., 2020**). De nombreux facteurs individuels, acquis ou environnementaux, viennent moduler la toxicité d'APAP. La consommation régulière d'alcool est considérée comme un facteur de risque d'hépatotoxité accrue à l'APAP en raison de la diminution des stocks de GSH et de l'induction du CYP2E1 par l'éthanol, qui augmente la production du métabolite toxique d'APAP (**Popiolek et al., 2021**).

L'alcool est la substance dangereuse la plus consommée au monde et la plus coûteuse du point de vue des effets néfastes sur la santé (**Teixeira-Clerc, 2015**). La consommation excessive d'alcool a augmenté de 21 % pendant la pandémie COVID-19. Cette prise d'alcool sera à l'origine de dizaines de milliers de maladies du foie et de décès (**Thompson et al., 2021**). L'hépatotoxité de l'alcool est complexe et fait appel à plusieurs mécanismes physiopathologiques. L'éthanol est oxydé au niveau du foie en

acétaldéhyde, un métabolite hautement toxique. L'acétaldéhyde se fixe ensuite aux protéines, aux lipides et à l'ADN, et forme ainsi des produits qui vont altérer le fonctionnement des cellules hépatiques. Le métabolisme de l'alcool favorise le développement de la stéatose hépatique et facilite la translocation bactérienne dans le sang portal. L'acétaldéhyde génère des réactions inflammatoires et favorise le développement de la fibrose hépatique (**Perney et Rigole, 2016**).

L'APAP est, comme l'alcool, métabolisé principalement dans le foie. Cette voie commune de détoxification induit une réduction d'efficacité du médicament. Cela peut également provoquer des lésions hépatiques et aller jusqu'à l'hépatite médicamenteuse. Le dépassement des doses de l'APAP et la consommation d'alcool sont donc à éviter. Cette combinaison augmente fortement le risque de développer une hépatite médicamenteuse. Généralement, l'arrêt du médicament suffit à faire disparaître les symptômes. Si cela n'est pas fait rapidement et que les lésions sont importantes, une greffe du foie pourra alors être nécessaire.


L'objectif de cette étude a été orienté vers l'évaluation de la toxicité hépatique du paracétamol seul et en association avec l'alcool dans un modèle expérimental à travers le dosage des paramètres de stress oxydatif hépatique (la peroxydation lipidique, la GSH et la catalase) ainsi que d'autres paramètres biochimiques. La rédaction de ce mémoire se compose de trois grandes parties :


 **La première partie** de ce manuscrit est consacrée à une exposition des données bibliographiques relatives au thème et comporte trois chapitres :

Chapitre I : Rappel anatomo-physiologique sur le foie

Chapitre II : Agents Hépatotoxiques : le Paracétamol et l'Alcool

Chapitre III: Mécanismes de la toxicité hépatiques induit par le paracétamol et l'alcool

 **La deuxième partie** décrit le matériel et les méthodes mises en place durant la réalisation de ce travail expérimental.

 **La troisième partie** de ce manuscrit consiste en la présentation et la discussion des résultats obtenus. Enfin, ce mémoire se clôt par une conclusion soulignant les principaux résultats obtenus ainsi que les perspectives qui en découlent.

Partie I :
Recherche Bibliographique

Chapitre I :
Rappel Anatomomo-
Physiologique sur le Foie

1-Historique et symbolique du foie

Le mot "foie" viendrait du latin *focus*, "foyer", "feu". C'est l'étymologie habituellement proposée dans les ouvrages du XVIème au XIXème siècles où il est orthographié "foye". L'autre famille de mots qui caractérise le foie est dérivée du grec *hepatos*, avec l'adjectif "hépatique", le nom "hépatite" etc. En anglais, *liver* provient du vieil anglais *lifer*. Dans les langues saxonnes il aurait donc la même étymologie que *live*, la "vie" (Mousa et Kamath, 2021). Bien que l'anatomie de l'appareil digestif soit connue depuis l'Antiquité, son fonctionnement sera expliqué jusqu'à XVIIème siècle par la théorie des humeurs, avancée par Galien. Selon cette théorie, le foie était supposé produire le sang, alors considéré comme une humeur corporelle, et réchauffer l'estomac en l'étreignant de ses lobes. Ce n'est qu'au XIXème siècle que le physiologiste français Claude Bernard, au cours de l'expérience du foie lavé, met en évidence la capacité du foie à libérer du sucre, sans pour autant réussir à déterminer qu'il s'agit de glucose (Cadet, 2008).

2. Embryogenèse

Le foie se développe embryologiquement comme une excroissance de la paroi de l'intestin, située sur le trajet de la veine vitelline. Le foie est déjà visible au stade 10 (environ 28 jours) sous la forme d'un épaississement épithélial endodermique à la transition entre les parties intra et extra-embryonnaire de la vésicule vitelline, sous l'ébauche cardiaque. La structure embryonnaire précoce du foie est encore loin de la structure du foie adulte (Widmaier, 2013). Dans les premiers jours de la vie intra-utérine, le foie est le cœur ne font qu'un. Cet ensemble, qui se situe d'abord au niveau des yeux, descend dans la cage thoracique et se scinde en deux parties séparées par le diaphragme. Dès la 4ème semaine le foie assure une fonction hématopoïétique, les cellules souches sanguines se développant dans le mésenchyme environnant (Ugo et Quaia, 2021).

3. Anatomie

Le foie est l'un des organes les plus densément vascularisés de l'organisme. Il contient plus de 10 % du volume sanguin total ; avec, pour un adulte, 1,4 litres de sang en moyenne qui le traversent à chaque minute. Il se situe dans la cavité abdominale ; il est ainsi séparé des poumons et du cœur par le diaphragme. Il se loge sous le diaphragme, à droite de l'estomac, au-dessus du duodénum et de l'angle colique droit. Le foie présente une couleur

rouge brun et mesure en moyenne 28 cm de large, 16 cm de haut et 8 cm d'épaisseur. Son poids propre est varié entre 1,6 et 2 kg (**Bessaguet et Desmoulière, 2021**).

La capsule de Glisson l'entoure et le protège. Il est constitué de deux lobes distincts, séparés par le ligament falciforme, qui permet également de le relier à la paroi abdominale antérieure. Chaque lobe est divisé en segments, et le foie compte huit segments au total. Cette division est importante en chirurgie, car dans le cas où une partie du foie doit être réséquée, le chirurgien respecte les contours anatomiques (**Castaing, 2016**). Le hile, qui se situe sur la face inférieure du foie, correspond à la zone de passage des éléments vasculaires portaux et artériels et des conduits biliaires. Le foie a deux faces ; une face diaphragmatique qui est convexe et une face viscérale (inférieure) contenant notamment le hile (**Abdel-Misih et Bloomston, 2010**).

3. 1. Vascularisation hépatique et innervation

La vascularisation hépatique est particulière du fait de la présence d'un double réseau veineux : veine porte et veine cave. Le foie, qui reçoit 25 à 30 % du débit cardiaque, fait partie des organes les plus richement vascularisés. Le flux sanguin provient en majorité de la veine porte, mais également de l'artère hépatique. Le sang de ces deux entités arrive au niveau des sinusoides hépatiques qui sont des capillaires en contact étroit avec les hépatocytes, constituant une importante zone d'échanges (**Ellis, 2011**). Les sinusoides se jettent ensuite dans des veines centro-lobulaires pour former les veines hépatiques qui rejoignent la veine cave inférieure. L'innervation hépatique présente des fibres sympathiques et parasympathiques qui forment des plexus avant leur entrée dans le foie (**Abdel-Misih et Bloomston, 2010**). La **Figure 1** représente une description anatomique globale du foie.

3.2. Vésicule biliaire et voies biliaires

La bile, synthétisée par les hépatocytes, est collectée au niveau des canalicules biliaires, puis des canaux biliaires et, enfin, des voies biliaires, droite et gauche, qui se regroupent au niveau du hile pour former le canal hépatique commun. Elle est ensuite stockée dans la vésicule biliaire, petit réservoir de 50 ml en forme de poire positionné sous le foie et drainé par le conduit cystique. La jonction de ces deux canaux forme le conduit cholédoque qui permet de déverser la bile dans le duodénum (**Bessaguet et Desmoulière, 2011**).

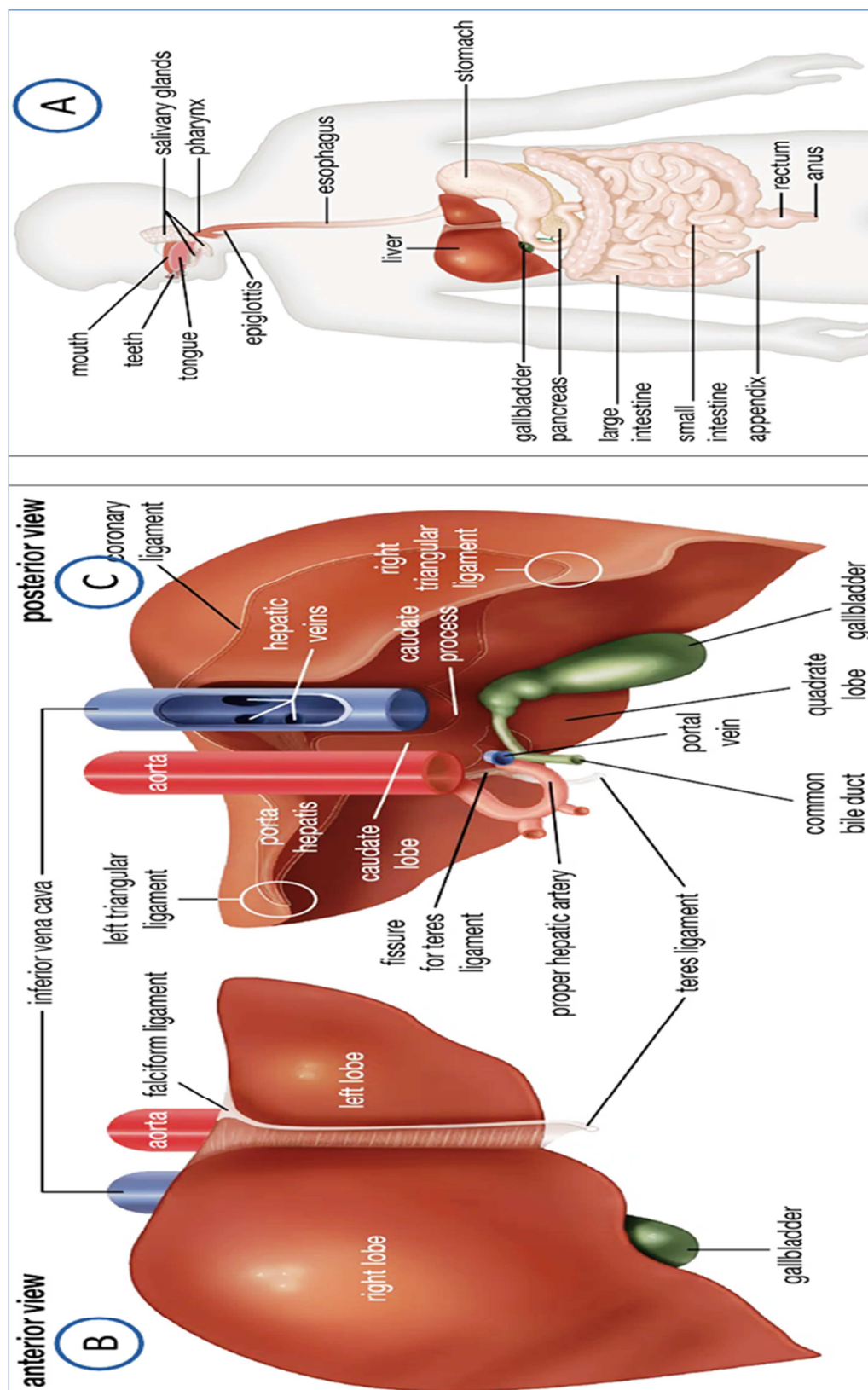


Figure 1. Description anatomique du foie .

(A) position du foie. **(B)** la face diaphragmatique : lobe droit et gauche, ligament falciforme et la vésicule biliaire. **(C)** face viscérale: voies de la vascularisation hépatique (veine porte et hépatique et artère hépatique et lobe caudé et (Site 1)

4. Histologie

4.1. Lobule hépatique

L'histologie du parenchyme du foie est caractérisée par une unité fonctionnelle, le lobule hépatique, comprenant différents types cellulaires organisés le long de sinusoides bordés par un endothélium fenestré (Musso *et al.*, 2020). Les lobules hépatiques ont la forme de prismes. Ils sont constitués de plaques d'hépatocytes séparées les unes des autres par un labyrinthe de sinusoides sanguins. Dans les angles formés par les travées conjonctives, on trouve les espaces de Kiernan. Au centre du lobule hépatique se trouve la veine centro-lobulaire qui draine le sang de la périphérie vers le centre. L'espace polygonal du lobule hépatique est rempli par le parenchyme hépatique (Kang *et al.*, 2012). Cet espace est formé de cordons de Remak constitués par une seule rangée de cellules hépatiques à directions radiaire autour de la veine centro-lobulaire. Les cordons limitent entre elles des espaces radiaires qui contiennent les sinusoides sanguins reliant les branches de la veine porte à la veine centro-lobulaire (Scoazec, 2012).

Le lobule hépatique comporte de nombreux types cellulaires. Ces cellules coopèrent à la réalisation de nombreuses fonctions métaboliques et de transport. La fonction des hépatocytes varie selon leur position dans le lobule hépatique : zone péri-portale (zone 1), zone médio-lobulaire (zone 2), ou zone centro-lobulaire (zone 3) (Figure 2). Les hépatocytes de la zone 3 assurent par exemple la glycolyse, tandis que ceux de la zone 1 assurent la néoglucogénèse. Par ailleurs, les hépatocytes de la zone 2 seraient plus à même d'assurer le renouvellement du foie en conditions d'homéostasie (Gilgenkrantz, 2022).

4.2. Composants cellulaires

4.1. Hépatocytes

Le foie est principalement constitué d'hépatocytes (60 % de sa population cellulaire). Les hépatocytes sont des cellules épithéliales polyédriques de grande taille disposées en travées (travées de Remak) séparées les unes des autres par les capillaires sinusoides. Elles sont des cellules orientées avec un pôle sinusoidal (ou vasculaire) en contact direct avec les cellules endothéliales vasculaires au travers de l'espace de Disse et un pôle canaliculaire (ou biliaire) définissant le canalicule biliaire qui ne possède pas de paroi propre (Sherwood, 2015). Chaque hépatocyte est baigné par du sang sur deux de ses faces. Leur noyau est central, ils sont parfois binucléés. Ils sont très riches en organites intracellulaires tels

l'appareil de Golgi, les réticulums endoplasmiques lisse et granulaire, les mitochondries et contiennent d'abondants grains de glycogène. Cette richesse en organites cytoplasmiques témoigne d'une grande activité métabolique (**Bessaguet et Desmoulière, 2011**).

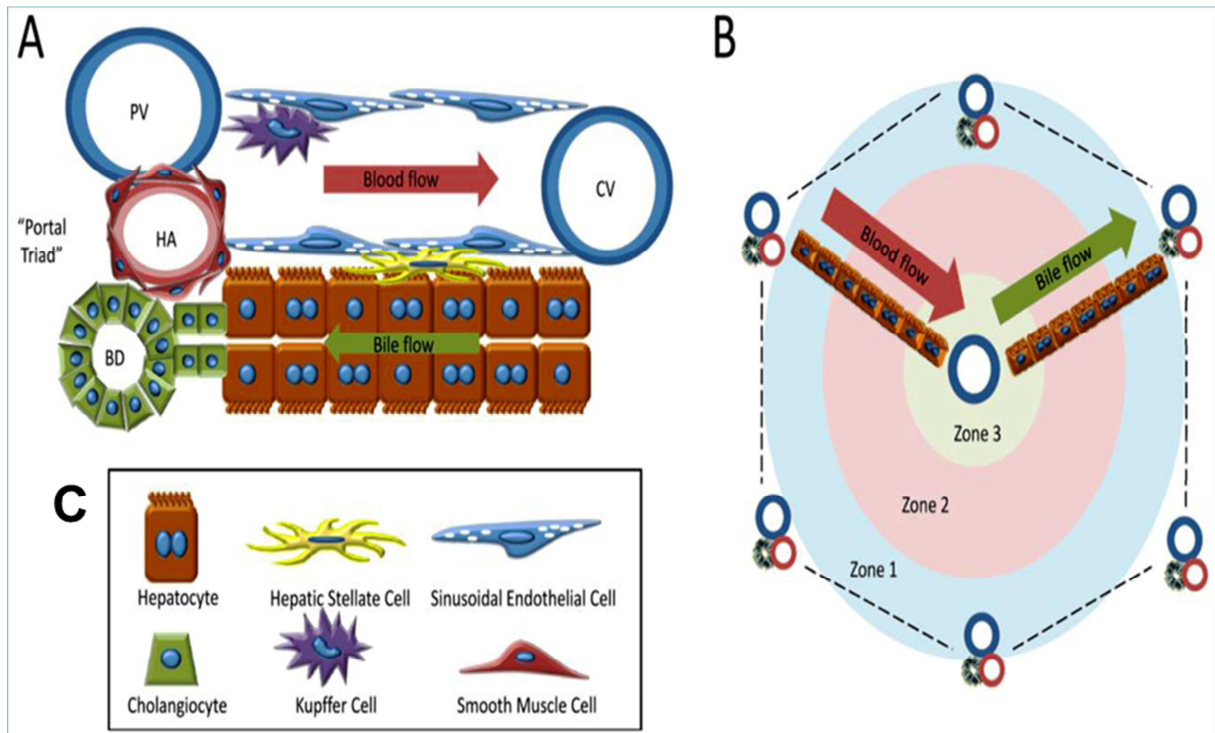


Figure 2. Schémas du tissu hépatique. (A)Architecture. (B) Organisation de la vascularisation et zonation dans un lobule hépatique. PV: veine porte, CV: veine centrolobulaire, BD: canalicule biliaire, HA: artère hépatique. (C) Différentes cellules composantes du tissu hépatique (Kang et al., 2012**).**

4.2. Cellules endothéliales

Les cellules endothéliales (20 % des cellules du foie) se trouvent à proximité des hépatocytes, ce qui favorise les échanges avec ces derniers. Les cellules endothéliales des capillaires sinusoides sont fenêtrées avec présence de pores de 10 nm de diamètre. Ces cellules reposent sur une lame basale discontinue. Les cellules endothéliales et les hépatocytes sont séparés par l'espace de Disse. Cet espace est donc limité par les microvillosités des hépatocytes et la lame basale des cellules endothéliales, il renferme des cellules d'Ito et de la matrice extra-cellulaire qui peut être visualisée (**Konget et al., 2021**).

4. 3. Cellules de Kupffer

Les cellules de Kupffer représentent 10 % des cellules du foie. Ce sont des macrophages résidents qualifiés de bordant car accolés à l'endothélium du côté luminale de la paroi sinusoïdale. Ils phagocytent les hématies âgées et les micro-organismes parvenant au foie par la veine porte, jouant un rôle central dans les mécanismes de défense de l'organisme (**Kang et al., 2012**).

3.4. Cellules d'Ito

Les cellules de Ito (ou cellules étoilées du foie), assez peu nombreuses, sont localisées au niveau de l'espace de Disse. Leur action est spécifique dans le stockage de la vitamine A. Dans les processus de fibrose hépatique, elles jouent un rôle majeur, avec les fibroblastes portaux, dans la sécrétion de matrice extracellulaire (**Khomich et al., 2020**).

4.4. Cholangiocytes

Ils sont appelées aussi les cellules des canaux biliaires. Ils tapissent les voies biliaires. Ils sont responsables d'importantes modifications de la bile sécrétée par les hépatocytes (cellules du foie). Au cours du développement, ces deux types de cellules spécialisées dérivent des mêmes précurseurs : les hépatoblastes. Au cours de la cholestase chronique, on constate une prolifération excessive des cholangiocytes (**Barichon et al., 2016**).

5. Physiologie

5.1. Sécrétion biliaire

La bile est synthétisée en continu par les hépatocytes avant d'être modifiée par les cellules épithéliales canalaire et de la vésicule biliaire. Environ 700 à 1200 ml de bile sont produits quotidiennement. Ses composants sont absorbés *via* des transporteurs directement depuis le sang sinusoïdal, puis transférés dans les canalicules biliaires et le canal biliaire. La jonction entre le canalicule biliaire et le canal biliaire est appelée passage de Hering (**Silbernagl et Despopoulos, 2008**). Lorsque le sphincter d'Oddi, qui se trouve à l'extrémité du canal cholédoque, est fermé, la bile s'accumule dans la vésicule biliaire où elle se concentre. L'excrétion biliaire est induite par l'arrivée des lipides et des acides aminés dans le duodénum. La bile est indispensable à la digestion et à l'absorption des corps gras par l'organisme (**Abdel-Misih et Bloomston, 2010**).

5.2. Métabolisme des nutriments

➤ **Métabolisme glucidique**

Le foie joue un rôle primordial dans le maintien de la balance glycémique de l'organisme. En effet, du glucose hépatique peut être libéré dans la circulation sanguine en cas d'hypoglycémie ou être stocké en cas d'hyperglycémie. Il est soit libéré dans la circulation sanguine par glycogénolyse, soit conservé dans le foie sous forme de glycogène par un processus appelé glycogénogenèse.

➤ **Métabolismes lipidique**

Le foie fabrique également du cholestérol et des phospholipides, éléments essentiels pour la synthèse des sels biliaires, des hormones stéroïdiennes et des membranes cellulaires. Les lipoprotéines, produites au niveau du foie, représentent la forme circulante des lipides. Les chylomicrons transportent les triglycérides de l'intestin vers le foie et les VLDL transportent le cholestérol et les triglycérides du foie vers la périphérie. Les triglycérides sont hydrolysés en acides gras libres pour produire de l'énergie (**Widmaier, 2013**). Le foie emmagasine les vitamines liposolubles (A, D, K E) avant redistribution dans les organes qui le nécessitent. La vitamine D est importante pour l'absorption intestinale du Ca^{2+} et sa fixation sur les os. Pour être fonctionnelle, elle subit une activation hépatique en 25-OH vitamine D (**Lacour et Belon, 2015**).

➤ **Métabolisme protéique**

La bilirubine provient surtout de l'hémoglobine des globules rouges. Les hépatocytes la conjuguent et forment le diglucuronide de bilirubine, forme sous laquelle la bilirubine toxique est excrétée dans le tractus digestif pour y être éliminée. Une excrétion rénale de la bilirubine existe sous forme d'urobiline (**Sherwood, 2015**). De même, l'ammoniaque produite lors de la décomposition du contenu digestif est dégradée par les cellules hépatiques en urée, puis éliminée dans les urines. Le foie intervient également dans la synthèse d'un grand nombre de protéines qui sont ensuite déversées dans le sang : facteurs de coagulation, albumine et fibrinogène. (**Trefts et al., 2017**). Le foie participe à la régulation de l'immunité par la synthèse des protéines du système du complément dont le rôle est de défendre l'organisme contre les infections, d'éliminer les complexes antigène-anticorps et de réguler la réponse immunitaire (**Lapierre et Alvarez, 2007**). Le foie sécrète un certain nombre de

protéines d'inflammation le CRP(C-Réactive Protéine). Elle est toujours augmentée dans des situations d'infection ou d'inflammation (**Chandrashekara, 2014**).

5.3. Détoxification

Le foie est un organe clé qui joue un rôle central dans le métabolisme et assure diverses fonctions dans l'organisme, notamment l'homéostasie, la synthèse des composants essentiels, le stockage des nutriments et la détoxification. En tant que centre du métabolisme des molécules exogènes, le foie est continuellement exposé à un large éventail de composés (xénobiotiques), tels que les médicaments, les pesticides et les polluants environnementaux. La plupart de ces composés peuvent provoquer une hépatotoxicité et entraîner des lésions hépatiques graves et irréversibles (**Messelmani et al., 2022**). Le métabolisme hépatique implique habituellement une oxydation (réaction de phase I) visant à obtenir un composé plus polaire, souvent suivie d'une conjugaison (phase 2) afin que la molécule soit suffisamment hydrosoluble pour être éliminée (**Figure 3**).L'élimination hépatique d'un xénobiotique (XB) peut se diviser en trois étapes (**Naudet et al., 2015 ; Esteves et al., 2021**) :

- tout d'abord, le (XB) doit être importé dans les hépatocytes par transport passif ou actif par des transporteurs OATP (organic anion transporting polypeptides)
- le (XB) peut ensuite être biotransformé par les enzymes de phase I et II hépatiques ;
 - finalement, le(XB), biotransformé ou non, peut être rejeté dans la bile par des transporteurs d'efflux tels que la P-gp ou les MRP ((multidrug resistance protein family).

5.3.1. Réactions de la Phase I

Ce sont des réactions de fonctionnalisation impliquent une biotransformation du médicament en un métabolite polaire qui peut être éliminé directement ou poursuivre les processus de métabolisation par la phase II. Les réactions de phase I sont des réactions d'oxydation microsomale, de réduction (moins fréquentes) et d'hydrolyse. Les enzymes de phase 1, majoritairement actives, sont des enzymes ubiquitaires à cytochrome (CYP) et notamment les CYP450.

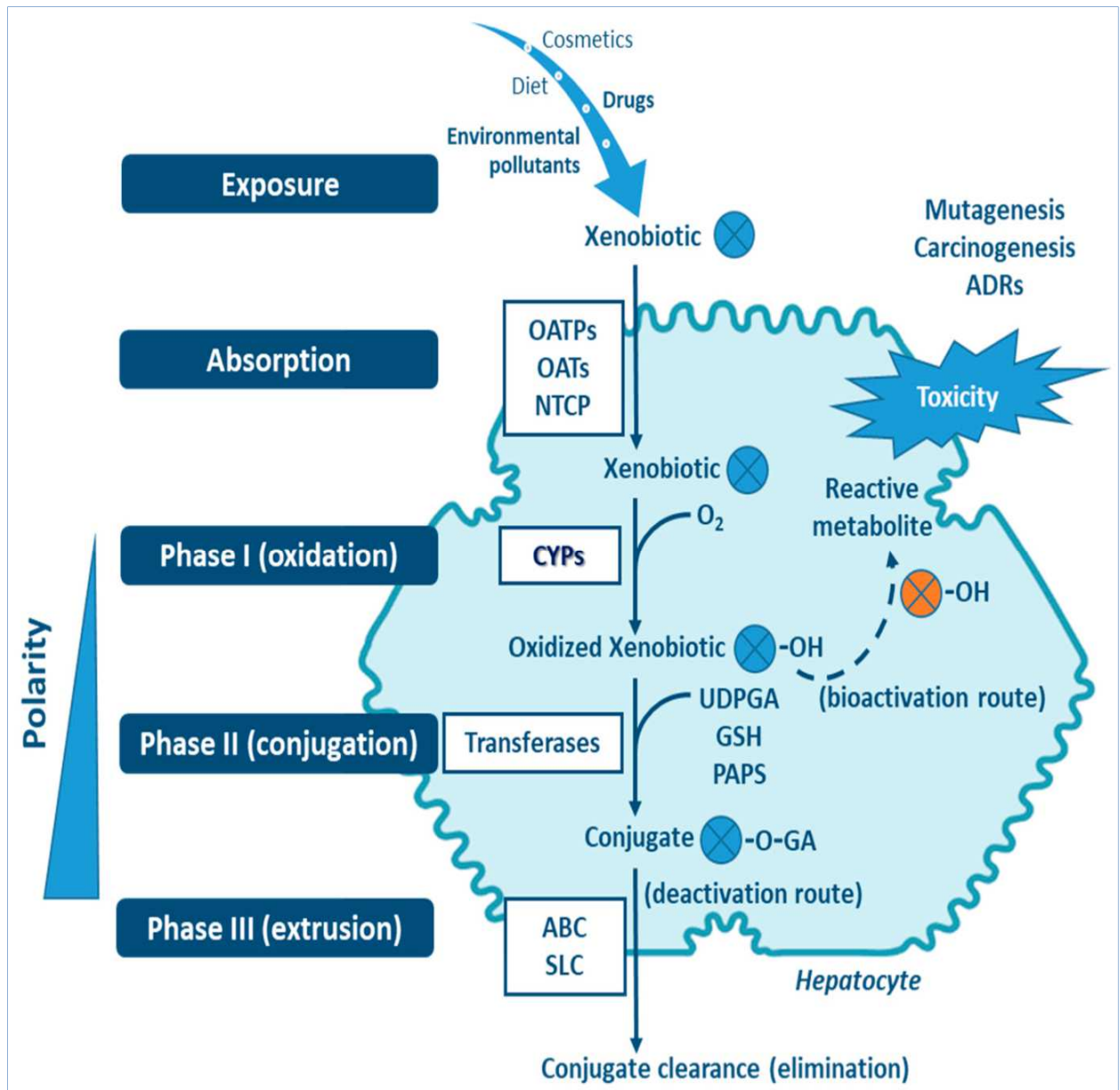


Figure 3 : Métabolisme de xénobiotique dans l'hépatocyte et rôle central des CYP dans la biotransformation (Esteves *et al.*, 2021).

ABC: ATP binding cassette (multidrug resistance protein family: MRP); GA: glucuronic acid; GSH: glutathione; NTCP: sodium taurocholate cotransporting polypeptide; OAT: organic anion transporters; OATP: organic anion transporting polypeptides; PAPS: phosphoadenosine-phosphosulfate; SLC: solute carrier transporters; UDPGA: uridine diphosphate-glucuronic acid. Transferases: glutathione S-transferases (GST), methyl-transferases, glycine N-acyl-transferase (GLYAT), N-acetyl-transferases (NAT), sulfo-transferases (SULT), UDP-glucuronosyl-transferases (UGT).

5.3.1.1. Cytochromes P450

➤ **Nomenclature et rôle :**

Les cytochromes P450 (CYP) sont des hémoprotéines qui participent au métabolisme oxydatif de nombreux médicaments et localisés principalement au niveau des microsomes du réticulum lisse. La dénomination « P450 » a été attribuée pour l'absorption intense dans le spectre visible à 450 nm lorsque le fer de l'hème, à l'état réduit, est complexé au monoxyde de carbone (**Taburet, 2020**). Cette superfamille d'enzymes est divisée en familles dont les membres ont un pourcentage d'homologie de 40% dans leur séquence protéique. Ces enzymes ont un rôle primordial à jouer dans la protection de l'organisme et interviennent également dans la synthèse de substances endogènes (**Guengerich, 2020**).

➤ De plusieurs classes (CYP1, CYP2, CYP3), chez l'homme, le CYP3A4 est quantitativement le plus important : il représente jusqu'à 50% du contenu hépatique en CYP450 et la plus impliquée dans la biotransformation des médicaments. Les sous-familles CYP2C, CYP2D et, dans une moindre mesure, CYP1A interviennent également dans le métabolisme d'un nombre important d'agents pharmacologiques (**Pandianet al., 2020**). Des facteurs génétiques, l'interaction avec d'autres substances (induction ou inhibition) et environnementaux peuvent causer des différences intra-individuelles et interindividuelles dans la biotransformation des médicaments pouvant affecter l'équilibre entre la réaction de détoxification et la toxicité (**Samer et al., 2004 ; O'Hara et al., 2015**). Le **Tableau 1** représente les substrats, inhibiteurs et inducteurs des différents isoformes de CYP450 hépatique.

➤ **Le cycle catalytique de CYP450 :**

Le CYP450 catalyse principalement des réactions de mono-oxygénation (réaction de phase I). Même si la plupart des réactions dans lesquelles intervient le CYP450 sont des processus de détoxification, certains composés sont activés à la suite du métabolisme du composé d'origine. Les métabolites formés par biotransformation peuvent être inactifs (détoxification), et plus rarement actifs (bio activation) (**Guengerich, 2018**). La **Figure 4** représente les principales étapes d'oxydation d'un substrat (RH) via de CYP450 et qui sont décrites comme suit (**McLean et Munro, 2016**):

Tableau 1 : Inducteurs et inhibiteurs de iso formes de CYP450 (O'Hara *et al.*, 2015)

Enzyme	Becomes active at	Substrates	Inhibitors	Inducers
CYP 1A2	1–3 months	Caffeine Paracetamol	Ciprofloxacin	Tobacco Insulin Omeprazole
CYP 2D6	Hours, days	Amphetamines Codeine Flecainide Lignocaine Metoclopramide	Cocaine Methadone Ranitidine	Phenobarbitone Phenytoin
CYP 2C9	First weeks	Ibuprofen Phenytoin	Fluconazole Sulfamethoxazole	Rifampicin
CYP 2C19	First weeks	Omeprazole Phenytoin Indomethacin	Omeprazole Indomethacin	Carbamazepine Prednisone
CYP 3A4	First weeks	Steroids Clarithromycin Midazolam	Fluconazole Grapefruit Juice	Phenobarbitone Phenytoin
CYP 2E1	Hours	Ethanol Paracetamol	disulfiram	Ethanol Isoniazid

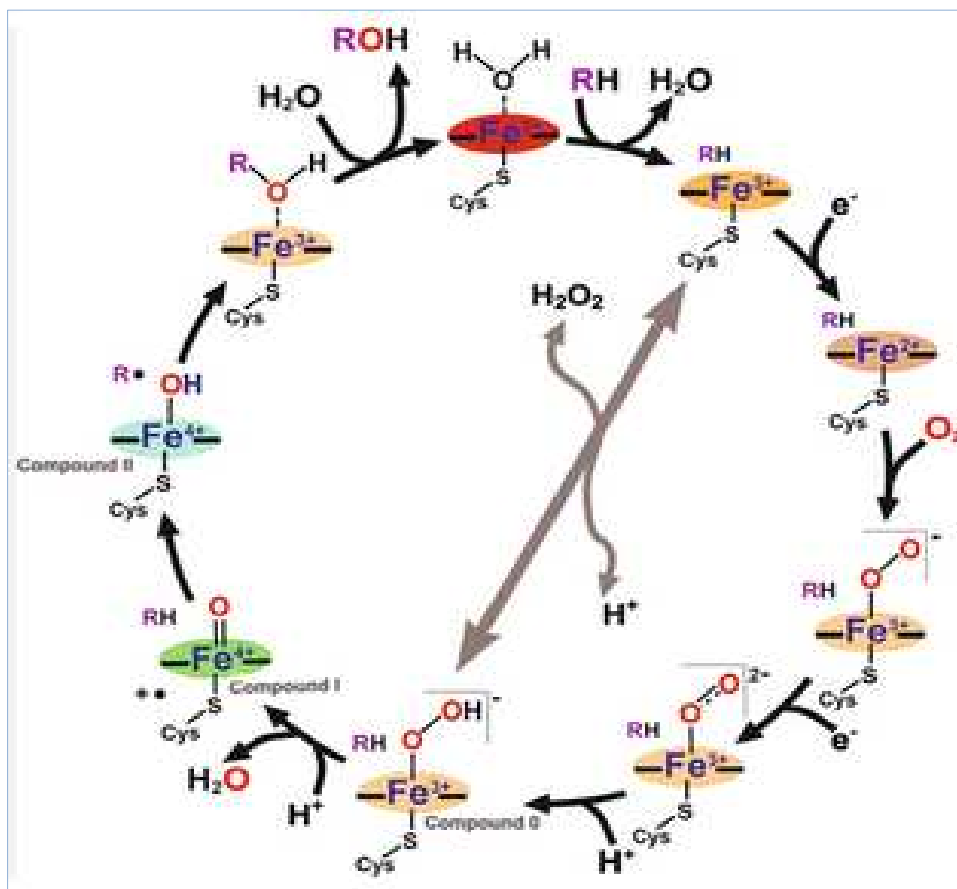


Figure 4 : Oxydation d'une substance RH par les CYP450 microsomaux hépatique (McLean et Munro, 2016)

1. la fixation du RH sur le site catalytique du CYP450.
2. La réduction des deux flavines de la NADPH-CYP P450 réductase par le NADPH et du transfert d'un électron au CYP450 et réduit le cytochrome P450 à sa forme ferreuse (Fe^{+2}).
3. La fixation d'oxygène pour former un complexe CYP P450- dioxygéné ferreux.
4. Le transfert d'un second électron pour l'activation de l'oxygène lié, par la NADPH CYP450 réductase.
5. La rupture de la liaison oxygène-oxygène avec incorporation d'un atome d'oxygène dans une molécule d'eau et formation d'un intermédiaire radicalaire (fe-O^{+3}).
6. Formation d'un hydroxyle.
7. L'hydroxyle est transféré au substrat.
8. Libération du substrat hydroxylé (ROH) et le CYP P450 est régénérée sous sa forme ferrique (Fe^{+3}).

5.3.2. Réactions de la Phase II

Ce sont des réactions de conjugaison et préparent les xénobiotiques pour l'excrétion. Lors de cette phase, les métabolites intermédiaires de la phase I sont conjugués avec des molécules grâce à l'action d'enzymes de phase II (**Figure 5**). Ces réactions consistent en l'ajout d'un radical hydrophile soit directement sur le xénobiotique inchangé, soit sur les métabolites fonctionnalisés générés par la phase I. Ces réactions de conjugaison en augmentant l'hydrophilie de la molécule, facilitent son transport et son élimination par les voies rénale et biliaire. Les métabolites hydrophiles conjugués sont des petites molécules endogènes polaires telles que le glutathion, l'acide glucuronique, les groupements sulfate, les groupements méthyle, acétyle, des acides aminés (**Jancovaa et al., 2010**). Les enzymes de la phase II généralement connues sous le nom de transférases. l'UDP-glucuronosyltransférases, sulfotransférases, N-acétyltransférases, glutathion S-transférases et divers méthyltransférases sont considérés comme les principales enzymes de phase II (**Abass et al., 2012**). Les principaux mécanismes de conjugaisons sont (**Guiliani et al., 2019**):

- ✓ **la glucuronidation** : la plus fréquente. Elle couple les toxines avec l'acide glucuronique.
- ✓ **la conjugaison au glutathion** : indispensable dans la prise en charge de certains xénobiotiques (paracétamol et alcool,... ..)

- ✓ **la sulfation** : voie de détoxication des substances contenant du soufre. Voie métabolique principale des hormones thyroïdiennes, stéroïdiennes et des neurotransmetteurs.
- ✓ **l'acétylation** : métabolisme des sulfamides et de l'histamine.
- ✓ **la méthylation** : métabolisme des œstrogènes et transforme l'homocystéine en méthionine.
- ✓ **la conjugaison des acides aminés** : glycylation et conjugaison de la taurine.

➤ **Les enzymes de phase III** : Ce sont essentiellement des glycoprotéines membranaires permettant le transport actif des xénobiotiques et des conjugués hydrophiles de la phase II hors de la cellule. Ils participent à l'excrétion de ces molécules hors de l'organisme par la voie biliaire (Esteves *et al.*, 2021).

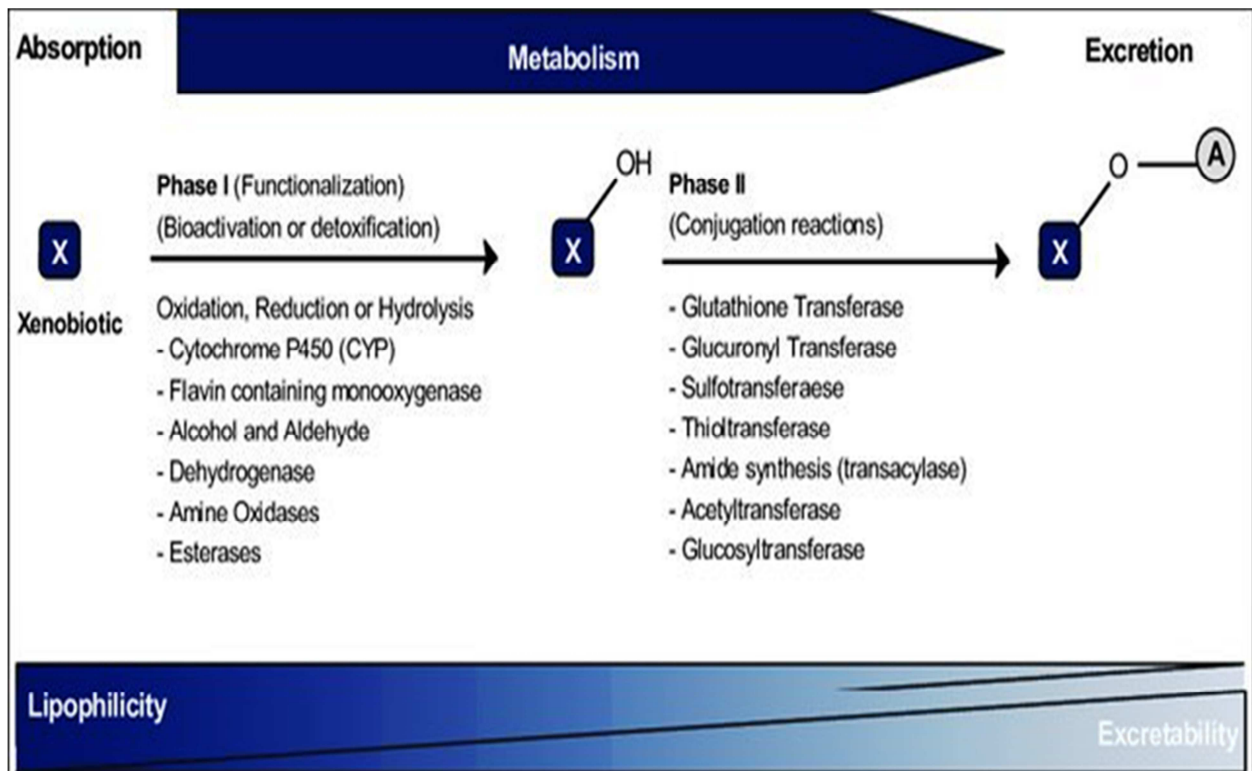


Figure 5 : Schéma descriptif le rôle de enzymes des phases I et 2 dans le métabolisme hépatique d'un xénobiotique et leur transformation à un métabolite non toxique hydrophile facilement excrécable hors du corps (Abass *et al.*, 2012).

Chapitre II :
Agents Hépatotoxiques :
le Paracétamol et l'Alcool

1. Agents hépatotoxiques

L'hépto-toxicité causée par l'exposition à un médicament ou à un autre agent chimique est une blessure ou des dommages au foie qui peuvent être associés à une déficience de la fonction hépatique. Plus de 1 200 médicaments sont actuellement répertoriés comme potentiellement hépatotoxiques. Les hépatites médicamenteuses représentent la principale cause d'hépatite fulminante. Les principaux toxiques en cause sont l'APAP, les antibiotiques, les psychotropes, les hypolipémiants et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (**Mégarbane et al., 2007**). L'APAP est en vente libre. De ce fait, il peut être pris sans avis médical. Malgré son utilisation longtemps reconnue comme inoffensive à dose recommandée, l'APAP a une marge thérapeutique étroite. Toutefois, une mauvaise utilisation de ce médicament ou une association d'APAP avec l'alcool peuvent engendrer de lourds problèmes de santé. L'alcool est susceptible d'induire le CYP2E1 et potentialiser la toxicité de l'APAP. Ceci entraîne une accumulation de métabolites toxiques de l'APAP et donc une majoration des lésions hépatocytaires (**Ghosh et al., 2021**).

1.1. Paracetamol

1.1.1. Historique

L'utilisation des antipyrétiques et des analgésiques date de l'Antiquité. Déjà à cette époque, on préparait diverses mixtures réputées pour leurs propriétés contre la fièvre et la douleur à partir de composés naturels retrouvés dans le *Cinchona*, dont dérive la quinine, ou encore à partir de salicylates que l'on retrouve principalement dans l'écorce de *Saule*. Afin de trouver des substituts aux dérivés d'écorce de *cinchona*, Harmon Northrop Morse synthétise, en **1878**, une molécule qu'il nomme l'acétylaminophénol, mieux connue aujourd'hui sous le nom d'acétaminophène (paracétamol, APAP) (**Tremblay, 2021**).

En **1886**, à Strasbourg, A. Cahn et P.Hepp réalisant des essais thérapeutiques avec du naphthalène pour traiter les parasitoses intestinales. Ils viennent de découvrir par hasard l'activité antipyrétique de l'acétanilide livrée par erreur par la pharmacie chargée de leur fournir du naphthalène. À la suite de cette découverte, l'acétanilide, le premier antipyrétique non salicylé, sera très rapidement commercialisé sous le nom d'antifébrine. L'acétanilide donna naissance à deux molécules, la phénacétine et le paracétamol. En **1893**, un médecin compara l'efficacité et la toxicité de ces deux molécules. Selon lui, le paracétamol était

beaucoup plus toxique pour le rein que la phénacétine, ce qui ramena le paracétamol aux oubliettes (**Le Marec, 2005**).

En**1949**, Brodie et Axelrod montrent que la phénacétine est métabolisée en paracétamol qui est en fait le principe actif. La phénacétine est retiré du marché, le paracétamol obtient son autorisation de mise sur le marché (USA) en **1955**. La compagnie Mc Neil Consumer Healthcare commercialisera le paracétamol sous forme de comprimés de 500 mg. Il en fera un blockbuster sur le marché des analgésiques, le Tynelol®. En France, les laboratoires Bottu introduisent le paracétamol en **1957**. Ensuite, le laboratoire Teraplix place le paracétamol en tant que leader français sur le marché des antalgiques, essentiellement sous les noms commerciaux de Doliprane® et Codoliprane® (**Le Garrec et al., 1994**).

La découverte en **1966** de la toxicité hépatique du paracétamol au cours de surdosages. Dans les années **1980**, la découverte d'effets indésirables liés à la prise d'acide acétylsalicylique permet à l'APAP de devenir l'antipyrétique et l'analgésique par excellence dans ces populations. Depuis, le paracétamol est devenu un antipyrétique et plus encore un antalgique très largement utilisé, délivré sur ordonnance ou en vente libre (**Prescott, 2000**).

1.1.2. Caractéristiques physico- chimiques et synthèse chimique

❖ Caractéristique physico chimiques

Le nom paracétamol vient de la contraction de para-acétylaminophénol. Il est parfois appelé acétaminophène (en USA), contraction de N-acétyl-para-aminophénol. C'est une molécule appartenant au groupe des anilides, possédant un noyau commun à plusieurs composés à propriétés antipyrétiques et analgésiques. Chimiquement, il s'agit de l'hydroxy-1-acétamido-4-benzène. La molécule est constituée d'un cycle benzénique, substitué par un groupement hydroxyle et par un groupement amide en position para (**Castañeda-Arriaga et al., 2018**). La dénomination commune internationale recommandée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) est «Paracétamol», mais aux USA figure l'appellation «Acétaminophen». Dans la littérature, on le désigne aussi par acétamidophénol, acétylaminophénol, hydroxy-4-acétamilide, parahydroxy-acétanilide ou encore N-acétylparaaminophénol. L'APAP est une poudre cristalline blanche, inodore de saveur amère. Il est moyennement soluble dans l'eau mais plus soluble dans le méthanol, éthanol, l'acétone et l'acétate d'éthyle. Ses principales caractéristiques physico-chimiques sont résumées dans la **Figure 6**.

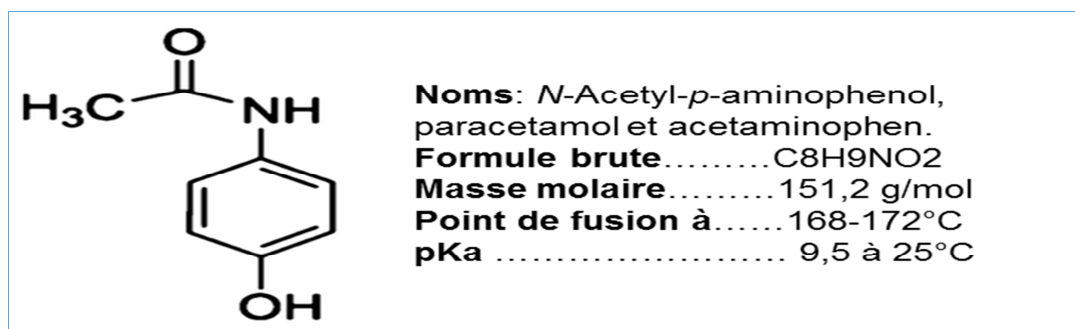


Figure 6 : Structure et données physico-chimiques d'APAP (Castañeda-Arriaga *et al.*, 2018)

❖ Synthèse chimique

En effet, l'APAP appartient à deux classes chimiques : l'acétanilide et l'anilide. Il est issu de la réaction entre un para-aminophénol (ou 4-hydroxyaniline) et un anhydride acétique (Giri , 2017) suivant le schéma réactionnel ci-dessous (Figure 7). De ce fait, le *p*-aminophénol est devenu l'intermédiaire clé de la synthèse d'APAP et les synthèses de ces deux composés sont donc indissociables (Pilaniya *et al.*, 2010).

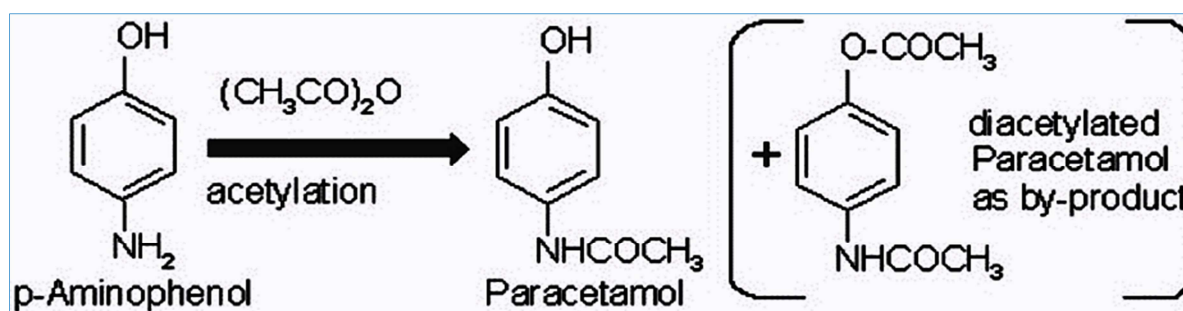


Figure 7 : Synthèse chimique d'APAP à partir du *para*-aminophénol (Pilaniya *et al.*, 2010).

1.1.3. Spécialités

De nombreuses spécialités, contenant d'APAP seul, sont commercialisées dans les pharmacies : Doliprane, Efferalgan, Dafalgan, Claradol, Dolko, Geluprane, Paralyoc, Paratabs, Algodol. L'APAP entre aussi dans la composition de plusieurs autres spécialités en association avec différents principes actifs (Site 2):

- associé à des antihistaminiques et/ou des vasoconstricteurs : (Actifed, Fervex, Dolirhume, Humex...) pour soigner les rhinopharyngites ou les états grippaux ;
- associé à d'autres antalgiques comme l'acide acétylsalicylique (Novacetol®), la codéine (Codoliprane®, Dafalgan® Codéine, Compralgyl, Klipal®...), l'opium et la caféine (Lamaline®), le tramadol (Ixprim®, Zaldiar® et les génériques Tramadol/Paracétamol) pour traiter les douleurs.

1.1.4. Classe thérapeutique

L'APAP est un médicament faisant partie de la classe des antalgiques antipyrétiques non salicylés. Il possède des propriétés analgésiques, antipyrétiques et même antioxydantes. Il est indiqué dans le traitement symptomatique de la fièvre et des douleurs d'intensité faible à modérée. Contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'acide acétylsalicylique ou l'ibuprofène, l'APAP ne possède pas de propriétés anti-inflammatoires et n'agit pas sur l'agrégation plaquettaire. S'il est clair que l'APAP agit au niveau du système nerveux central, son mécanisme d'action complet n'est toutefois pas encore totalement élucidé (**Barrière et al., 2010**). L'effet analgésique l'APAP pourrait impliquer la cascade des événements suivantes (**Ohashi et Kohno, 2020**):

1) déacétylation hépatique d'APAP en p-aminophénol ; 2) transformation, au niveau central, du p-aminophénol en AM404 via l'enzyme FAAH; 3) stimulation (directe et/ou indirecte) des récepteurs CB1 par ce métabolite ; 4) renforcement de la voie sérotoninergique bulbo-spinale secondaire à cette stimulation ; 5) activation des récepteurs sérotoninergiques spinaux inhibant la transmission du message douloureux. La **Figure 8** représente la cascade d'événements mise en jeu dans l'effet analgésique d'APAP.

➤ La dose thérapeutique maximale recommandée d'APAP est de 4 g/jour chez l'adulte et de 50 à 75 mg/kg/jour chez l'enfant. La consommation d'une dose unique supérieure à 7 g chez un adulte et à 150 mg/kg chez un enfant est considérée comme potentiellement toxique pour le foie et les reins en raison du métabolite hautement actif, la N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) (**Mazaleuskaya et al.,2015**).

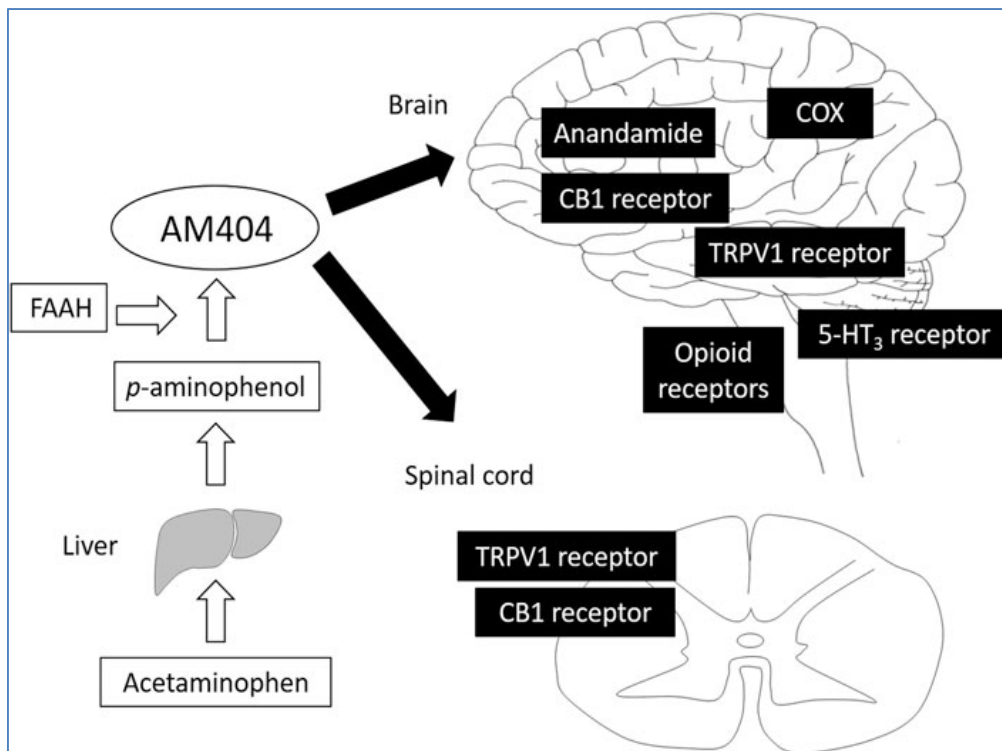


Figure 8 : Représentation schématique de la cascade d'événements mise en jeu dans l'effet analgésique d'APAP (Ohashi et Kohno, 2020)

1.1.5. Pharmacocinétique

L'APAP a l'avantage de pouvoir s'administrer par voie orale, intraveineuse et rectale. Celle-ci se distingue de la voie orale par une résorption lente et irrégulière du principe actif.

❖ Absorption

Entre 60 et 98 % d'une dose d'APAP est rapidement absorbée, au niveau de l'intestin grêle, après ingestion orale. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 15 minutes pour les comprimés à libération immédiate et entre 30 et 60 minutes pour les comprimés à libération prolongée. La prise simultanée de comprimés d'APAP et de nourriture diminue significativement (près de 50 %) la concentration maximale atteinte au niveau sanguin. Un effet de premier passage hépatique est observé pour 20% de la dose ingérée, avec une sulfatation dans la paroi intestinale (Tremblay, 2011). L'absorption d'APAP par voie rectale est plus lente que la voie orale, mais l'absorption est totale. Cependant, il est irrégulier et sa

biodisponibilité est inférieure à la voie orale. Après administration, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 3 heures (**Bannwarthet al., 2003**).

❖ *Distribution*

L'APAP se distribue rapidement dans la plupart des tissus. Entre 10 et 30 % d'une dose normale se lient aux protéines plasmatiques telles que l'albumine, contrairement à 20 à 50 % lors d'un surdosage. Les concentrations d'APAP mesurées dans le sang, la salive et le plasma sont relativement comparables. Le volume de distribution de ce médicament se situe entre 0,7 et 1 L/kg chez l'enfant et entre 1 et 2 L/kg chez l'adulte. L'APAP est reconnu pour traverser les barrières placentaires et hémato-encéphaliques (**Mégarbane, 2017**).

❖ *Métabolisme*

Le métabolisme d'APAP se produit essentiellement au niveau du foie (**Figure 9**). Près de 25 % d'une dose normale ingérée per os est métabolisée lors du premier passage hépatique. Les deux voies métaboliques principales étant impliquées dans le métabolisme de l'APAP sont la glucuroconjugaison (~60 %) et la sulfoconjugaison (~25 %). Cependant, une troisième voie métabolique est également sollicitée (12 à 15 %). Elle est catalysée par les enzymes CYP2E1, CYP1A2 et aussi CYP3A4 du cytochrome p450 microsomale (**Bühreret al., 2021**). Grâce à cette voie métabolique, l'APAP est métabolisé par désacétylation et par N-hydroxylation. Le dérivé N-hydroxylé (4%) est un intermédiaire toxique que l'on nomme N-acétyl p-benzoquinone imine ou NAPQI (**Mégarbane, 2017**). Le point essentiel est que le métabolisme d'APAP dépend de la dose administrée:

○ **A dose thérapeutique** (< 3 g/jour), plus de 85% d'APAP administré sera gluco- ou sulfo-conjugué, générant ainsi des métabolites hydrosolubles excrétés dans les urines. Une fraction minime (5-8%) sera métabolisée via le cytochrome P450 (surtout l'isoforme CYP2E1, accessoirement les isoformes CYP1A2 et CYP3A4) en un intermédiaire électrophile hautement réactif et toxique : le N-acétyl p-benzoquinoneimine (NAPQI). Celui-ci, produit en quantité infime à dose thérapeutique, est cependant conjugué au glutathion via la glutathion-S-Transférase (GST) hépatique donnant lieu à des conjugués de mercaptate, avant élimination dans l'urine (**Seirafi et al., 2007**).

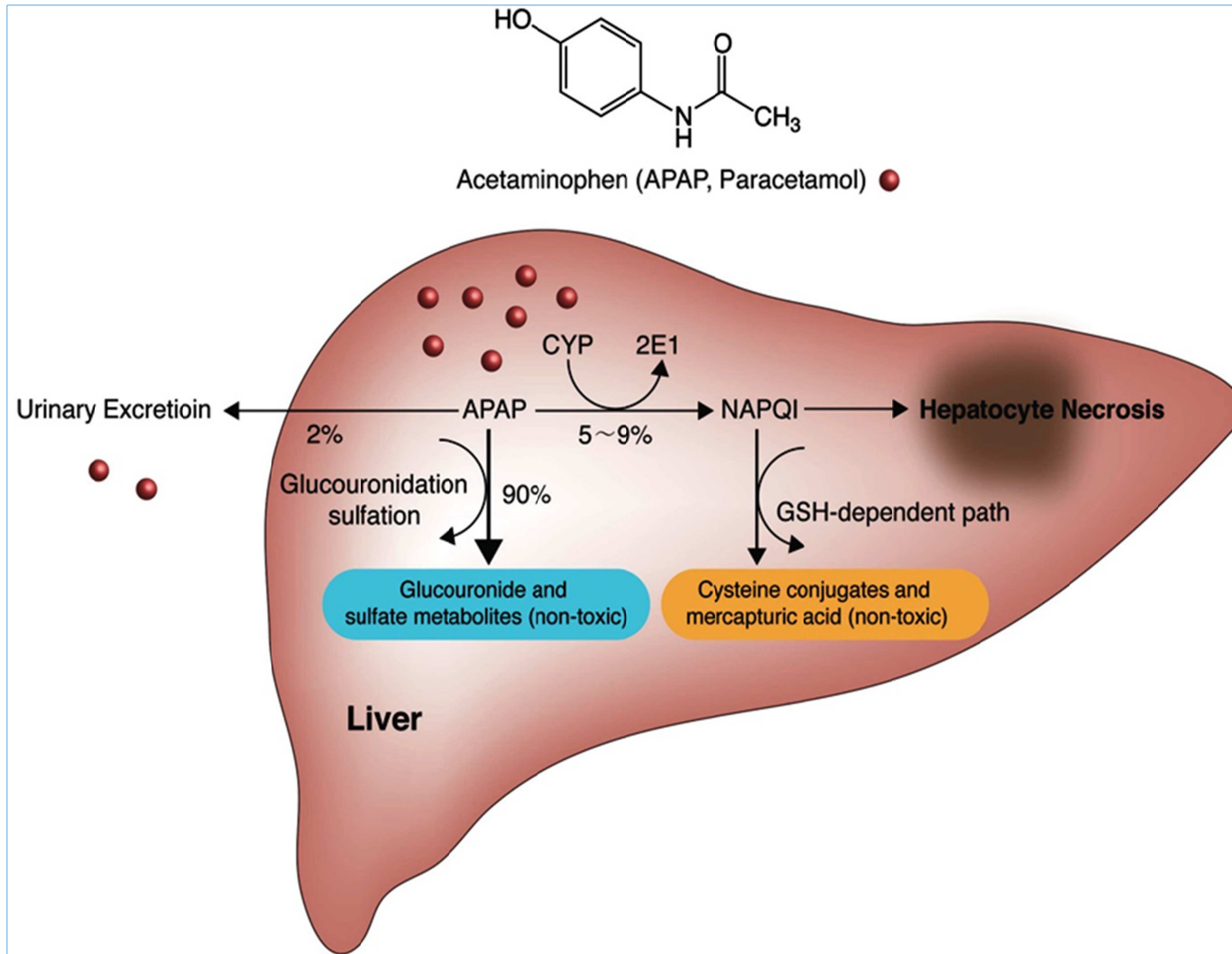


Figure 9 : Représentation globale du métabolisme hépatique (Yoon *et al.*, 2016)

○ **A dose supra-thérapeutique**, l'APAP est responsable d'une cytolyse et d'une nécrose hépatocytaire dose-dépendante, initiée par la formation en excès de NAPQI, en raison de la saturation des voies de conjugaison et de la déplétion rapide de glutathion intracellulaire ce que peut générer une hépatotoxicité (Mégarbane, 2017). La **Figure 10** montre les différentes voies réactionnelles impliquées dans le métabolisme hépatique d'APAP et la formation de métabolites électrophiles hépatotoxiques, le NAPQI.

❖ **Elimination**

L'élimination d'APAP et de ses métabolites est essentiellement urinaire : 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, dont moins de 5 % est éliminée sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination varie généralement entre 1 à 3 heures, mais celle-ci peut être augmentée de 2 à 4 heures chez les personnes souffrant d'insuffisance hépatique sévère, et de 4 à 6 heures chez les personnes en surdosage (Barrière *et al.*, 2010).

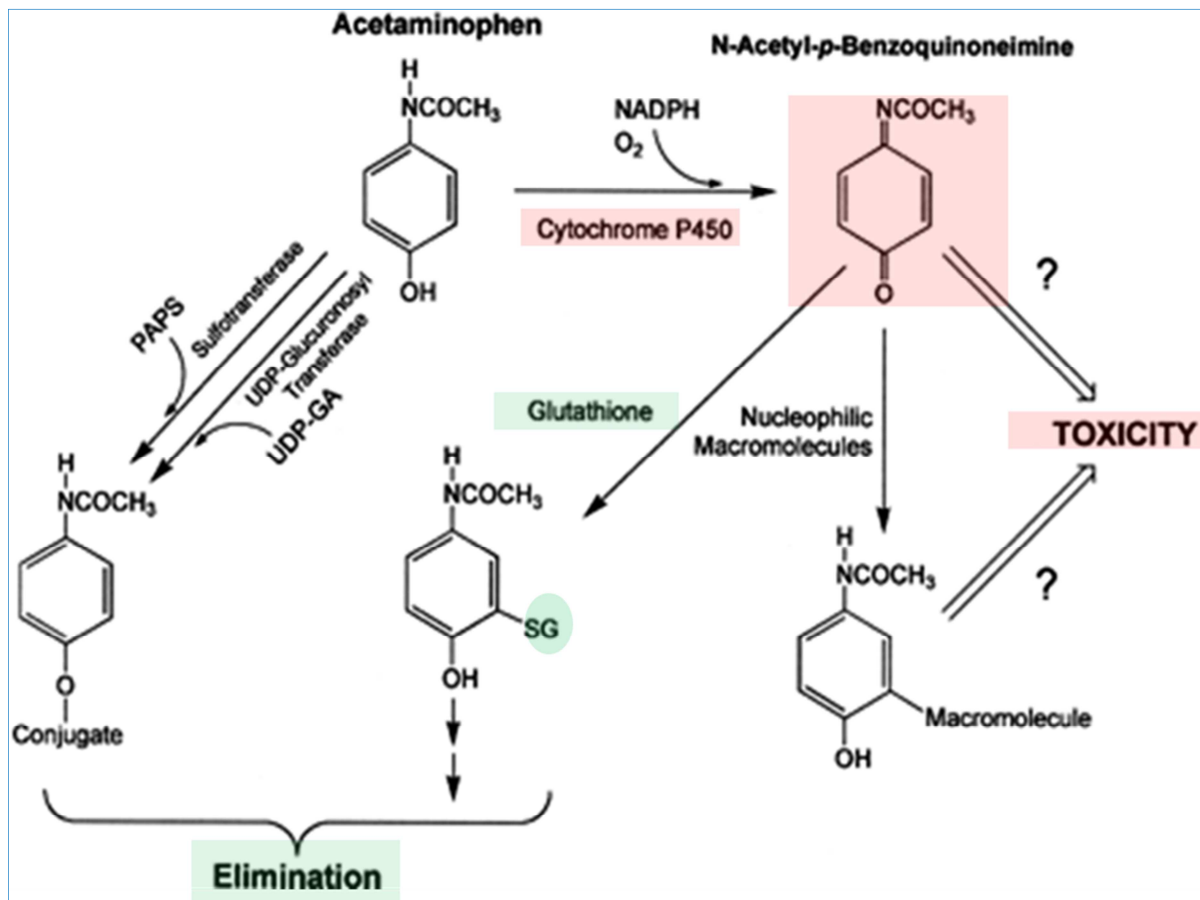


Figure 10: Voies réactionnelles du métabolisme hépatique d'APAP (James *et al.*, 2003)

1.1.6. Facteurs affectant le métabolisme d'APAP

Plusieurs facteurs de risque, isolés ou combinés, affectent la susceptibilité individuelle à l'APAP et le risque d'hépatotoxicité. L'insuffisance des stocks cellulaires de GSH se rencontre en cas d'hépatopathie sous-jacente, de dénutrition ou de jeûne prolongé. Les médicaments inducteurs enzymatiques du CYP (antituberculeux et antiépileptiques essentiellement) augmentent la toxicité de l'APAP. La consommation au long cours d'éthanol et les traitements prolongés par fibrates et AINS majorent aussi le risque, alors qu'un traitement par statines augmente la mortalité chez les femmes et la réduit chez les hommes (Le Daré *et al.*, 2021). Les antituberculeux peuvent majorer la toxicité d'APAP à dose thérapeutique car elles inhibent l'enzyme UDP glucuronyl-transférase. Le prescripteur doit les rechercher avant toute administration à dose élevée et/ou prolongée, ainsi que devant une élévation inexplicquée des transaminases chez les consommateurs d'APAP (Seirafiet *al.*, 2007 ; Mégarbane, 2017). Des nombreux effets indésirables ou les symptômes reliés à une exposition aigüe à l'APAP sont séparés en 4 stades différents étalés, en moyenne, sur une période de 5 jours selon le **Tableau 2**.

Tableau 2 : Les stades de toxicité aigüe par l'APAP (Tremblay ,2011)

Stades	Temps post-ingestion (h)	Effets observés
I	< 24	-Asymptomatique, salivation, nausées, vomissements, anorexie pâleur, faiblesse, somnolence. -Début de l'augmentation des taux de AST et ALT (>12h post ingestion)
II	24 à 72	-Résolution des symptômes initiaux. -Douleurs à l'hypocondre droit, tachycardie, hypotension, nausées, vomissements, anorexie. -Poursuite de l'augmentation des taux d'AST et d'ALT et, dans des intoxications sévères, des taux de bilirubine et de prothrombine.
III	72 à 96	-Douleur à l'hypocondre droit, vomissements, insuffisance hépatique et/ou rénale, pancréatite, jaunisse, coagulopathie, hypoglycémie, encéphalopathie hépatique, acidose métabolique. -Atteinte des taux maximaux en : AST ALT, bilirubine et prothrombine.
IV	> 120	-Résolution complète des symptômes et des insuffisances

1.2. Alcool

1.2.1. Historique

Il est admis que depuis l'aube de l'humanité, les premiers hommes avaient observé qu'un jus de fruit exposé à l'air libre devenait en quelque jour, grâce aux levures ambiantes, un breuvage ayant des propriétés psychotropes spéciales, celles-ci furent d'abord utilisées à des fins mystiques et sacrées avant de servir aux usages profanes (**Descambry, 1994**). En moyen âge, l'alcool devient peu à peu une source d'enrichissement pour divers pays en Occident grâce à son exploitation et à son exportation à travers le monde. Jusqu'à la fin du 15^{ème} siècle, l'alcool distillé devient un remède précieux et il est acheté par des riches citadins qui lui reconnaissent des vertus fortifiantes (**Richard et al., 2014**).

Au 18^{ème} siècle, le développement de nouvelles techniques en matière de distillation et d'agriculture permettent aux spiritueux de devenir des produits de consommation courante. **En 1849**, Magnus Huss, un médecin suédois, introduit le terme d'alcoolisme, décrivant les multiples alcoolopathies viscérales ou mentales dans son ouvrage «alcoholis-muschronicus». **En 1900**, les premières législations sur l'alcool sont mises en place. En **1912**, la création de la ligue nationale contre l'alcoolisme en France. En janvier **1917**, les Etats-Unis militent la production de l'alcool. Les maladies dues à l'alcool diminuent considérablement durant cette période (**Mann et al., 2000**). Cependant, la vente illicite d'alcool se développe en entraînant une reprise de la consommation. La prohibition prend fin en **1933**. Sur le plan médical, des services hospitaliers spécialisés dans la prise en charge des malades alcooliques s'ouvrent (comme l'hôpital psychiatrique de Sainte-Anne à Paris en **1922**). Actuellement, la dépendance à l'alcool est considérée comme un trouble relevant du domaine plus large des addictions (**Invine, 2022**).

1.2.2. Caractéristiques physico-chimiques et production de l'éthanol

➤ **Caractéristiques physico-chimiques** : L'alcool ou alcool éthylique est une petite molécule oxydable formant un liquide incolore avec saveur brûlante, odeur caractéristique et un goût agréable relative, miscible à l'eau en toutes proportions. Les caractéristiques physico-chimiques de l'éthanol sont représentées dans la **Figure 11**.

➤ **Production** : L'alcool éthylique peut être issu par fermentation ou distillation (**Alba-Lois et Segal-Kischinevzky, 2000 ; Black et Walker, 2023**) :

1. **Fermenté** : Elle résulte de la transformation du sucre contenu dans les fruits, racines ou graines de certaines plantes. Ainsi un litre de jus de raisin contenant 250 g de sucre et 0 g d'alcool donne après fermentation 1 litre de vin avec 80 g d'alcool et 5g de sucre. Les principales boissons alcooliques fermentées sont le cidre (3 à 6°), la bière (2 à 8°), les vins de table (8 à 12°) et le champagne (11 à 12,5°)

2. **Distillée** : Elle est obtenue par condensation de boissons fermentées et récupération des vapeurs produites. Exemple de ces boissons : apéritif à base d'anis (40 à 45°), Whisky (40 à 45°), liqueur (15 à 55°), eau de vie (40 à 60°).

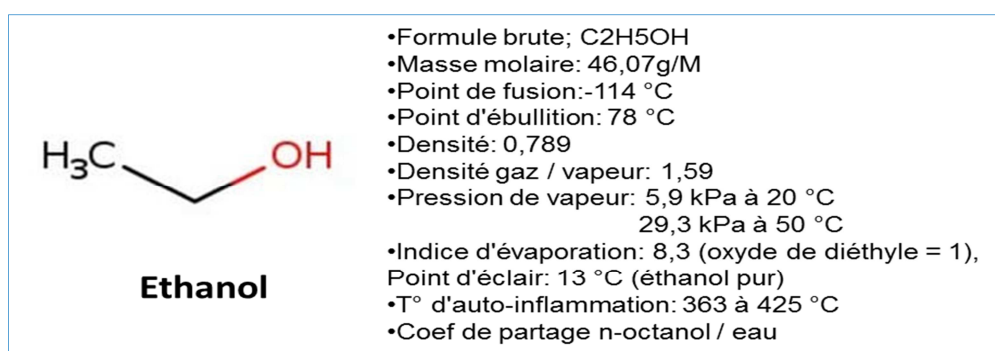


Figure 11: Caractéristiques physico-chimiques de l'éthanol (Site 3).

1.2.3. Types d'alcools et utilisations

La plupart des gens connaissent l'éthanol comme ingrédient des boissons alcoolisées ; cependant, ce n'est qu'un exemple de cette très nombreuse famille de composés organiques. Les alcools sont des substances de formule générale R-OH, où R est le groupe hydrocarbure et (-OH) est le groupe hydroxyle.

➤ **L'alcool éthylique ou éthanol** : est issu de la fermentation des sucres. Il s'agit indiscutablement de la principale substance psychoactive consommée dans les pays occidentaux. Les spiritueux obtenus par distillation (whisky, vodka) contiennent 40 à 50 % d'éthanol, le vin entre 11 et 12 % et la bière entre 2 et 6 %. Ainsi, l'utilisation d'éthanol comme ingrédient de formulation ou comme solvant a été identifiée dans les secteurs industriels suivants : agroalimentaire, produits d'entretien et désinfectants, cosmétiques et produits de parfumerie, pharmaceutique et carburants (Testud, 2004).

➤ **L'alcool isopropylique ou isopropanol** : est un liquide volatil incolore à l'odeur caractéristique et au goût légèrement amer. Il est préparé par oxydation catalytique du

propylène et est largement utilisé en industrie pour la fabrication du glyphosate, l'herbicide le plus utilisé dans le monde (Jacobsen, 1999).

➤ *L'alcool méthylique ou méthanol*, autrefois appelé alcool de bois (obtenue par distillation sèche du bois), est un liquide incolore volatil et facilement inflammable. Il est présent dans l'alcool à brûler, l'alcool dénaturé, dans de nombreux produits domestiques et de bricolage (Testud, 2004).

➤ *L'éthylène glycol* est un liquide incolore non volatil qui abaisse le point de congélation de l'eau, ce qui explique sa très large utilisation dans la composition des antigels automobiles (Harry, 2002).

1.2.4. Pharmacocinétique de l'éthanol

➤ *Absorption*

L'éthanol est une petite molécule absorbée par simple diffusion. Cette diffusion est lente au niveau gastrique (20%) et la majeure partie (75%) est absorbée au niveau de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum). Quand l'alcool est ingéré à jeûne, la concentration maximale est atteinte rapidement, environ une demi-heure après l'ingestion (Teschke, 2018).

➤ *Distribution*

La distribution de l'éthanol est très rapide (demi-vie de distribution de 7 à 8 min) aux organes très vascularisés comme le cerveau, les poumons et le foie (Figure 12). L'éthanol est distribué dans l'eau libre sans liaison aux protéines plasmatiques, sa solubilité dans les graisses et les os est négligeable. Son volume de distribution est donc celui de l'eau libre (Goullé et Guerbet, 2015). Le volume de distribution serait en moyenne de 0,50 L/kg chez la femme et de 0,60 L/kg chez l'homme. L'éthanol, petite molécule très diffusible, franchit la barrière placentaire, et les concentrations dans le liquide amniotique et chez le fœtus sont proches des concentrations plasmatiques de la mère (Faruqui, 2021).

➤ *Métabolisme*

La principale voie de détoxification de l'éthanol est hépatique. L'oxydation de l'éthanol peut être catalysée par trois voies enzymatiques localisées dans différents compartiments cellulaires (Figure 13). En fonction du tissu, l'utilisation d'une voie ou l'autre dépend de la quantité d'enzyme exprimée. Une première, contrôlée par un alcool déshydrogénase (ADH), liée au NAD^+ , dont il existe plusieurs formes codées par des variantes génétiques. Les ADH1 sont les principales enzymes qui métabolisent l'alcool à faible concentration. Il faut atteindre au moins 34 mM pour observer une activité efficace de l'ADH4 (Dematteis et Perney, 2014). Une deuxième, contrôlée par le MEOS (Microsomial Ethanol Oxidizing System) situé

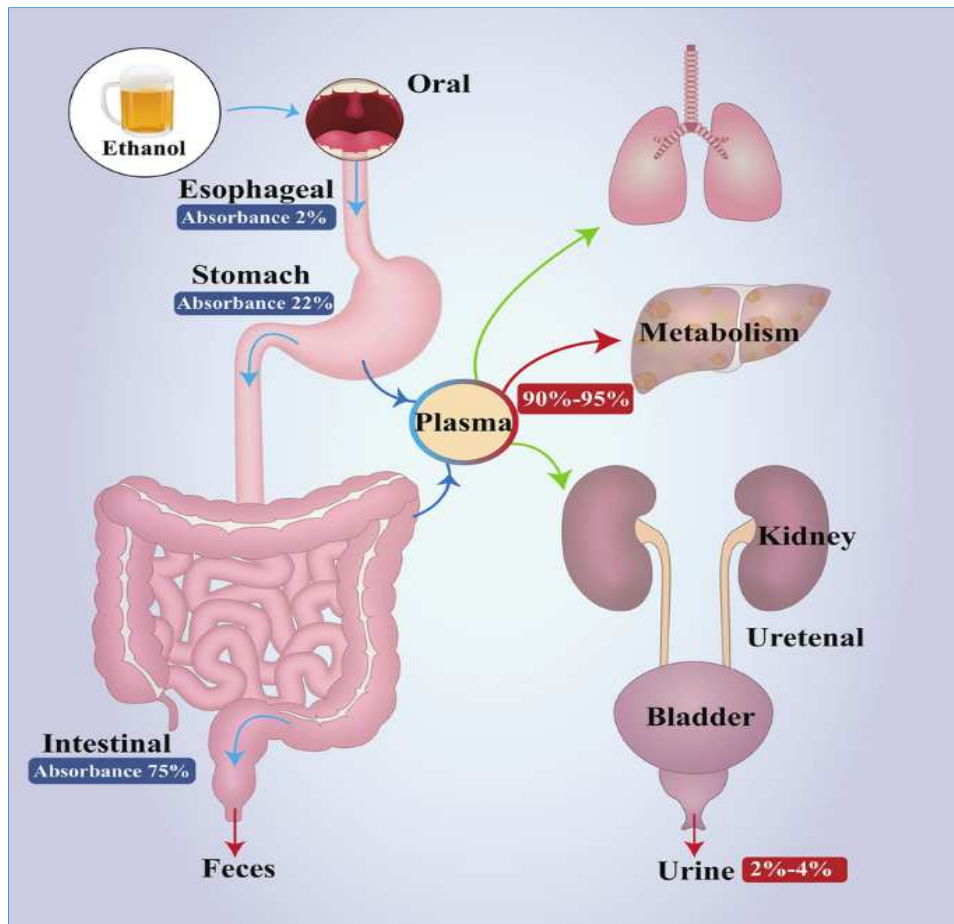


Figure 12: Absorption et distribution de l'alcool dans le corps (Yan *et al.*, 2023)

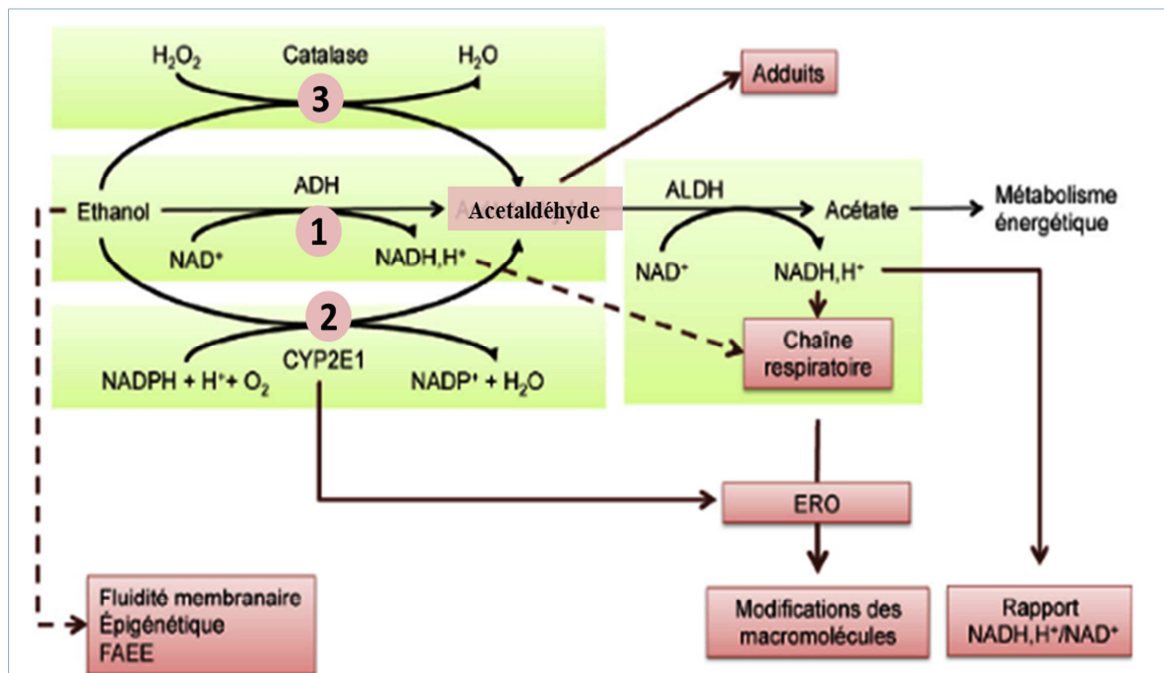


Figure13 : Voies du métabolisme oxydatif de l'éthanol en acétaldéhyde toxique et ensuite en acétate au niveau du foie (Faruqui, 2021).

Dans le réticulum endoplasmique. Cette voie, principalement inductrice, est active chez l'alcoolique chronique et en cas d'alcoolisation aiguë. Elle produit des formes radicalaires diverses responsables de la mort hépatocytaire (**Faruqui, 2021**). Une troisième, sous le contrôle d'une catalase située dans les peroxysomes, est accessoire. La dernière voie d'oxydation de l'éthanol, minoritaire dans le foie, implique la catalase située dans les peroxysomes où elle utilise l'eau oxygénée présente comme co-substrat. Cette voie est particulièrement utilisée dans les cellules du cerveau où la catalase est fortement exprimée. (**Paquot, 2019**).

➤ L'acétaldéhyde produit par ces trois réactions enzymatiques (ADH, catalase et CYP42E1) est ensuite oxydé par les aldéhydes déshydrogénases (ALDH), en particulier l'ALDH2 mitochondriale, pour produire de l'acétate qui est libéré dans le sang et intègre le métabolisme énergétique des organes périphériques (**Dematteis et Perney, 2014**).

➤ **Excrétion**

L'éthanol est éliminé sous forme inchangée par l'air expiré, les urines, la sueur. La clairance pulmonaire est estimée à 0,16 L/h/70 kg. La clairance rénale est estimée 0,06 L/h/70 kg, et la clairance cutanée à 0,02 L/h/70 kg. Environ 2% à 4% de la quantité totale absorbée serait éliminée sous forme inchangée par le rein (**Yan et al., 2023**). L'éthanol est excrété dans le lait maternel à des concentrations environ 10% plus élevées que les concentrations plasmatiques, en raison de la teneur en eau supérieure du lait (**Paquot, 2013**).

1.2.5. Facteurs susceptibles de modifier le métabolisme de l'alcool

En dehors des facteurs génétiques susceptibles de faire varier le métabolisme oxydatif de l'éthanol, d'autres paramètres peuvent également modifier la cinétique globale de l'alcool dans l'organisme. Il s'agit en particulier de médicaments pouvant agir, soit sur la vitesse d'absorption de l'éthanol, soit sur son métabolisme oxydatif hépatique par induction des CYP450 (**Guerzoni et al., 2018**). Les principaux mécanismes des interactions alcool médicament sont rapportés **Tableau 3**. Des boissons « sans alcool » peuvent également renfermer des quantités non négligeables d'alcool, puisque la réglementation autorise pour cette appellation une teneur maximale de 5 g/L (**Goullé et Guerbet, 2015**). Les femmes, les sujets jeunes, les personnes âgées, les sujets à risque de développer d'une pathologie de l'un des organes cibles de l'alcool, certains traitements comme les psychotropes, ou des conditions

Chapitre II..... Agents Hépatotoxiques : le Paracétamol et l'Alcool

socioéconomiques défavorables représentent des situations à risque majoré vis-à-vis de l'alcool (Dematteis and Perney, 2014).

Tableau 3 : Mécanisme des interactions alcool-médicaments selon Fraser (1997).

Mécanisme	Médicaments	Commentaires
Augmentation de la vitesse de vidange gastrique	Cisapride Erythromycine	Augmentation de l'alcoolémie Par diminution du premier passage hépatique
Augmentation de l'hépatotoxicité	Paracétamol- isoniazide- phénylbutazone	Risque de nécrose hépatique chez les gros buveurs
Diminution du métabolisme	Benzodiazépines- barbituriques- warfarine	Alcooliques chroniques
Hémorragie Gastro-intestinale	Aspirine et AINS	Potentialisation des dégâts sur la muqueuse

Chapitre III :
Mécanismes de la toxicité
hépatique

1. Mécanismes de la toxicité hépatique

Les principaux mécanismes d'hépatotoxité sont exposés dans la **Figure 14**. Un premier mécanisme est la formation de métabolites réactifs par l'intermédiaire de la biotransformation du médicament par un (ou plusieurs) cytochrome(s) P450. Ces métabolites peuvent subséquemment entraîner un stress oxydant, une peroxydation des lipides et des altérations de la perméabilité des membranes mitochondriales qui peuvent aboutir à la mort cellulaire par nécrose ou apoptose.

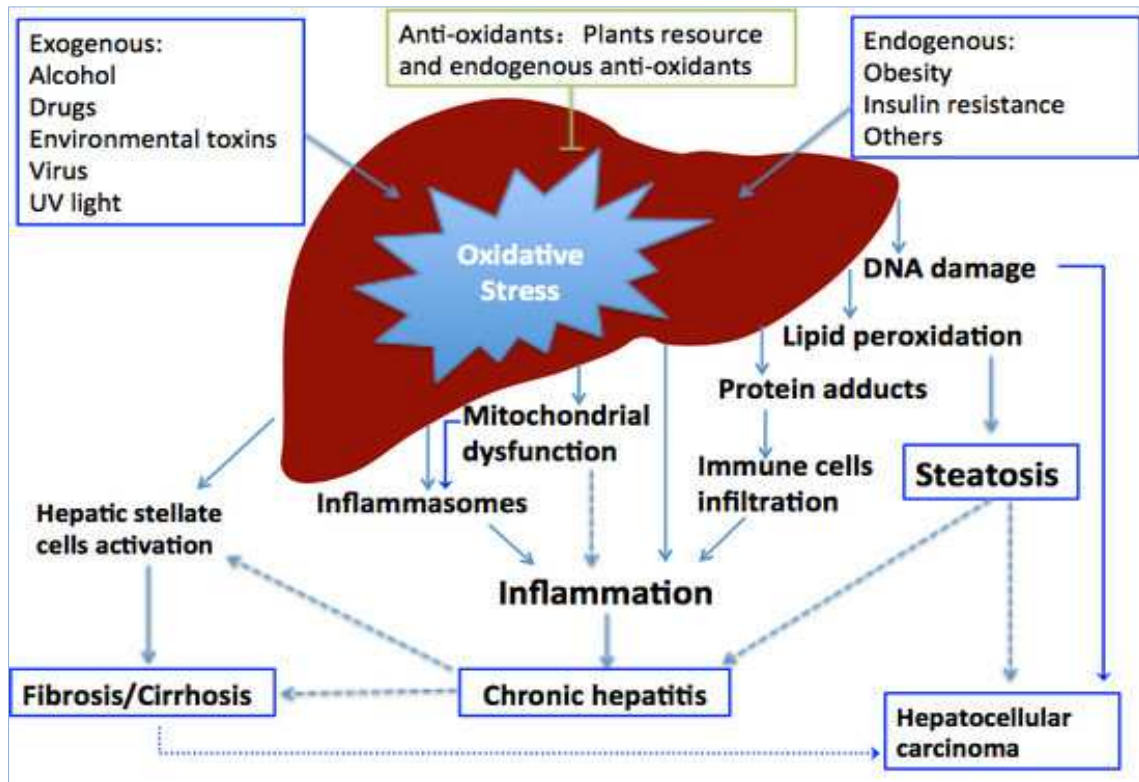


Figure 14. Les principaux mécanismes de l'hépatotoxité (Li et al., 2015).

2. Toxicité du paracétamol (APAP)

➤ **Stress oxydatif** : À dose thérapeutique, le NAPQI est rapidement conjugué avec le glutathion afin d'être détoxiqué et par la suite, éliminé dans l'urine. Cependant, à fortes doses, les réserves en GSH baissent significativement, tout comme l'effet protecteur de ce dernier sur le NAPQI. La toxicité étant fonction de la dose, l'ingestion de fortes doses d'APAP est donc susceptible d'induire une insuffisance hépatique aiguë. L'APAP en surdose est responsable d'une cytolysse et d'une nécrose hépatocytaire dose-dépendante, initiée par la formation de son métabolite réactif, la NAPQI, produit par le CYP 2E1 (Kolota et al., 2019). Lorsque la réserve hépatique en GSH diminue de plus de 70 %, la quantité de NAPQI va donc

réagir avec les cellules hépatocytaires. Cette réaction va être à l'origine de la formation d'un complexe à liaison covalente irréversible avec les protéines hépatocytaires. Cette liaison irréversible va entraîner la mort de la cellule hépatique par stress oxydatif car NAPQI oxyde le groupement thiol des enzymes hépatocytaires par l'intermédiaire du calcium translocase qui augmente la concentration cytosolique de calcium et perturbe l'homéostasie calcique et entraîne la mort cellulaire (**Chang et al., 2020**).

La peroxydation lipidique, provenant des composés électrophiles issus de l'oxydation du paracétamol, jouerait un rôle dans la mort cellulaire. La peroxydation lipidique est l'oxydation des acides gras polyinsaturés contenus dans les membranes hépatocytaires par une réaction en chaîne initiée par le NAPQI et les espèces réactives de l'oxygène (ERO) toxiques. Les ERO sont produites normalement lors du métabolisme cellulaire mais leur production est augmentée de façon drastique quand les cellules sont exposées à des xénobiotiques (**Moles et al., 2018**). Les ERO (OH^\bullet , $\text{O}_2^{\bullet-}$, H_2O_2) et de peroxynitrite (ONOO^\ominus) produits entraînerait une carbonylation et /ou nitration des protéines à l'origine de leur dégradation. La nécrose intéresse surtout les zones centro-lobulaires riches en CYP P450. Le stress oxydatif produit est à l'origine d'une dysfonction mitochondriale, médié par l'activation d'une cascade de kinases cytosoliques et suivie par la fragmentation de l'ADN. Il s'en suit alors un afflux de cellules inflammatoires amplifiant la production de cytokines et d'enzymes à activité cytolytique (**Tremblay, 2011**).

➤ **Atteinte mitochondriale** : L'atteinte de la chaîne respiratoire mitochondriale engendre une hyperproduction d'espèces oxygénées réactives, d'autant plus que le système antioxydant mitochondrial est atteint, cas de la déplétion en GSH lors d'une intoxication à l'APAP. Ceci génère une nécrose centro-lobulaire et finalement une hépatite cytolytique. Le découplage de la respiration mitochondriale et l'arrêt de synthèse d'ATP font suite aux dommages membranaires avec l'ouverture de pores de transition de perméabilité mitochondriale (**James et al., 2003**). Ces mécanismes moléculaires sont à l'origine du relargage dans le sang de marqueurs précoces de toxicité hépatique ou damage-associated molecular patterns (DAMPs) comme la cytokératine-18, l'HMGB1, les heat shock proteins, des fragments d'ADN nucléaire ou mitochondrial et des micro-ARN (miR-122), dont la valeur prédictive de l'hépatotoxicité semble meilleure que celle des transaminases utilisées en routine (**Mégarbane, 2016**).

➤ **Inflammation** : Les hépatites au paracétamol ne sont pas toujours secondaires à un surdosage clair. La possibilité d'une hépatotoxicité à dose pharmacologique a été évoquée par certains auteurs. La protéine HMGB1 active les cellules de Küpffer hépatiques, qui produisent des cytokines et des chémokines, entraînant un afflux de cellules inflammatoires (polynucléaires et monocytes), qui à leur tour renforcent les lésions hépatocytaires, en amplifiant la production de cytokines et d'ERO ($O_2^{\cdot-}$ ou $ONOO^{\circ}$) et d'enzymes à activité cytolytique. L'hypothèse qui prévaut actuellement est que la toxicité hépatique retardée du paracétamol serait associée à la production d'IL-1 et de TNF- α (Mégarbane, 2017).

➤ **Signalisation cellulaire** : La signalisation intracellulaire aboutit à la fragmentation de l'ADN nucléaire et à l'augmentation des concentrations calciques dans le compartiment nucléaire par action de l'endonucléase G. Cette endonucléase contenue dans la mitochondrie est relarguée dans le compartiment cytoplasmique lors des transitions de perméabilité mitochondriale (MTP). Au niveau histologique, la nécrose centro-lobulaire peut se présenter avec ou sans vacuoles cytosoliques, avec un polymorphisme nucléaire, avec une activité mitotique et avec une stéatose suspens (Chang *et al.*, 2020). La **Figure 15** représente l'ensemble des mécanismes cellulaires impliqués dans l'hépatotoxicité de l'APAP.

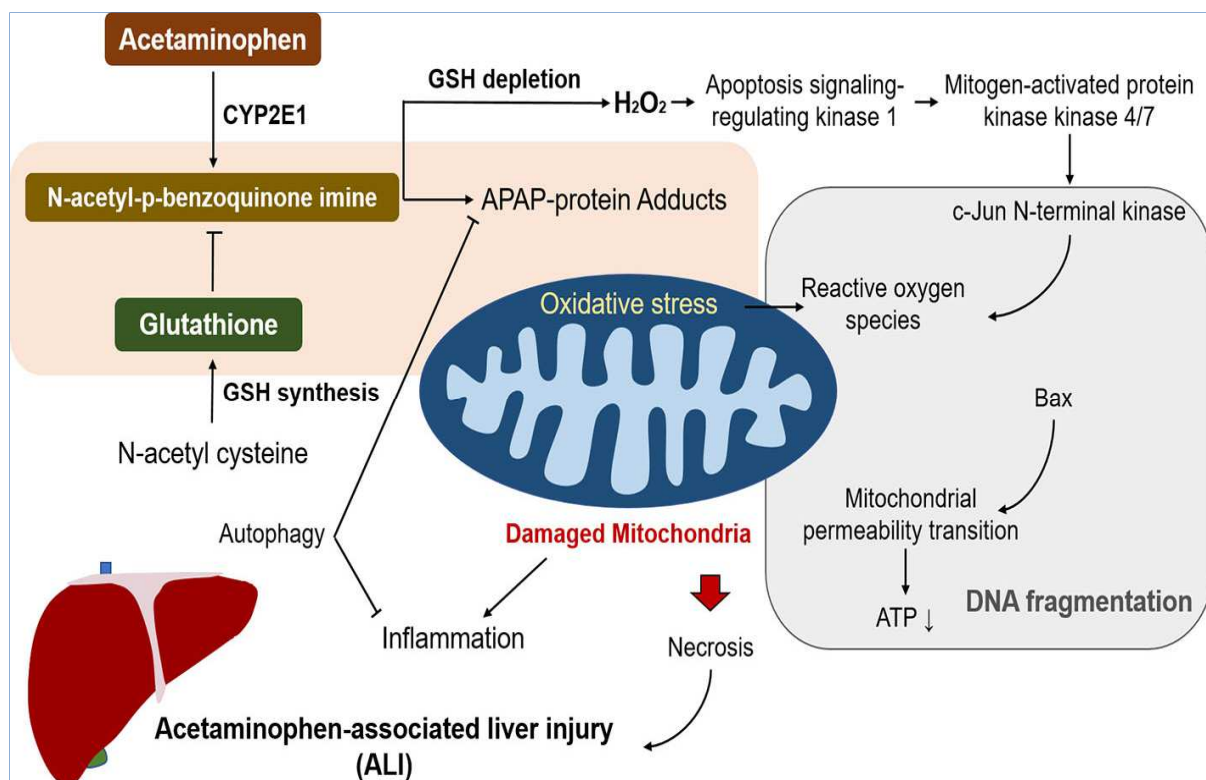


Figure 15: Mécanismes impliqués dans l'hépatotoxicité de l'APAP (Chang *et al.*, 2020)

3. Toxicité de l'alcool

➤ *Stress oxydatif*

*/ De nombreuses études ont mis en évidence que le métabolisme de l'alcool contribue à la formation d'espèces réactives de l'oxygène ($O^{\circ-2}$, H_2O_2 , OH°) et de radicaux hydroxy-éthyles ($\overset{\circ}{C}H_2-CH_2 OH$) provenant de l'attaque de l'éthanol par les OH° , ou formés directement par le CYP2E1. Les ERO produits réagissent avec les macromolécules cellulaires et peuvent par conséquent oxyder les lipides, l'ADN ou les protéines (**Comporti *et al.*, 2010**). Les ERO sont à l'origine de la peroxydation lipidique qui mène à la formation de lipoperoxydes. Ils modifient alors les caractéristiques de la membrane et perturbent ses fonctions. Ils se décomposent ensuite en sous-produits terminaux comme le 4-HNE (4-hydroxynonanal) ou le MDA (malondialdéhyde) capables de former des adduits aux protéines et de modifier leur activité. L'activité des protéines est aussi modifiée par des attaques radicalaires directes conduisant à des nitrosylations, carboxylations, formations de ponts disulfures ou glutathionylations (**Contreras-Zentella *et al.*, 2022**).

***/L'acétaldéhyde** formé du métabolisme de l'alcool est un métabolite intermédiaire doit être rapidement oxydé car, de nature électrophile, il est très réactif. L'acétaldéhyde forme des adduits avec les macromolécules environnantes. Ces adduits sont hautement toxiques pour la cellule puisqu'ils modifient la structure des protéines et produisent des dommages et des mutations de l'ADN (nucléaire et mitochondrial). Ces adduits sur les protéines provoquent une hépatomégalie et déclenchent l'activation du système immunitaire pour favoriser leur élimination. L'acétaldéhyde provoque également des adduits sur certains neurotransmetteurs comme la dopamine qui se transforme alors en salsolinol et pourrait contribuer au phénomène d'addiction (**Contreras-Zentella *et al.*, 2022**)

***/L'acétate** issu de la transformation de l'acétaldéhyde quitte le foie et capter par les tissus périphériques pour être oxydé en CO_2 et produire d'ATP. Une partie de l'acétate transformée en acétyl-CoA entre dans la biosynthèse des lipides, des corps cétoniques, du cholestérol et des stéroïdes en fonction de l'état nutritionnel et hormonal (**Ohashi *et al.*, 2018**).

➤ **Mitochondrie**

La mitochondrie est l'une des principales cibles de la toxicité hépatique par l'éthanol. L'alcool a des effets inhibiteurs et des effets toxiques sur la fonction mitochondriale. Les effets inhibiteurs sont dus au métabolisme de l'alcool en acétaldéhyde puis en acétate. Ces deux oxydations s'accompagnent d'une réduction du NAD^+ en NADH responsable de l'inhibition des métabolismes mitochondriaux (la β -oxydation et le cycle de Krebs) dépendants du NAD^+ (**Manzo-Avalos and Saavedra-Molina, 2010**). L'acétaldéhyde est particulièrement toxique pour la mitochondrie et favorise la mort cellulaire. L'acétaldéhyde entraîne l'oxydation des bases d'ADN et formant des adduits sur les bases de l'ADN de type MDA-guanine dérivés (**Yan et al., 2023**).

➤ **Modification du rapport $\text{NADH,H}^+ / \text{NAD}^+$**

Le métabolisme oxydatif de l'alcool par les ADH et ALDH conduit à la réduction du coenzyme NAD^+ en NADH,H^+ et donc à une augmentation du rapport $\text{NADH,H}^+ / \text{NAD}^+$ avec des conséquences cellulaires importantes. La modification du rapport $\text{NADH,H}^+ / \text{NAD}^+$ perturbe donc l'activité de l'ensemble des enzymes qui utilisent ce co-enzyme. Cela conduit à la synthèse et accumulation des triglycérides dans le foie, hypoglycémie, acidocétose, stress oxydatif (**Fromenty, 2017**). L'entrée des graisses dans le foie est accrue parce que la diminution de l'élimination des graisses par le foie augmente la lipolyse périphérique et la synthèse des triglycérides provoquant une hyperlipidémie (**Park et al., 2023**).

➤ **Endotoxines dans l'intestin**

L'alcool modifie la perméabilité intestinale en augmentant l'absorption d'endotoxines libérées par les bactéries intestinales. En présence d'endotoxines intestinales (qui ne sont plus détoxifiées par le foie malade), les cellules de Kupffer libèrent des radicaux libres augmentant les lésions dues au stress oxydatif (**Rao, 2009**).

➤ **Inflammation**

En présence d'alcool, cellules de Kupffer sont activées, libérant de nombreuses molécules comme les prostaglandines E_2 qui stimulent l'activité métabolique des hépatocytes. La liaison des métabolites oxydatifs de l'alcool, tels que l'acétaldéhyde, aux protéines des cellules hépatiques, formant des néo-antigènes et entraînant une inflammation. Un cercle vicieux aggravant l'inflammation se met en place: la nécrose cellulaire et l'apoptose provoquent une

perte hépatocytaire et les tentatives ultérieures de régénération cellulaire provoquent de la fibrose (Wang *et al.*, 2010). Les principaux mécanismes cellulaires de l'hépatotoxicité de l'alcoolique sont représentés par la **Figure 16**.

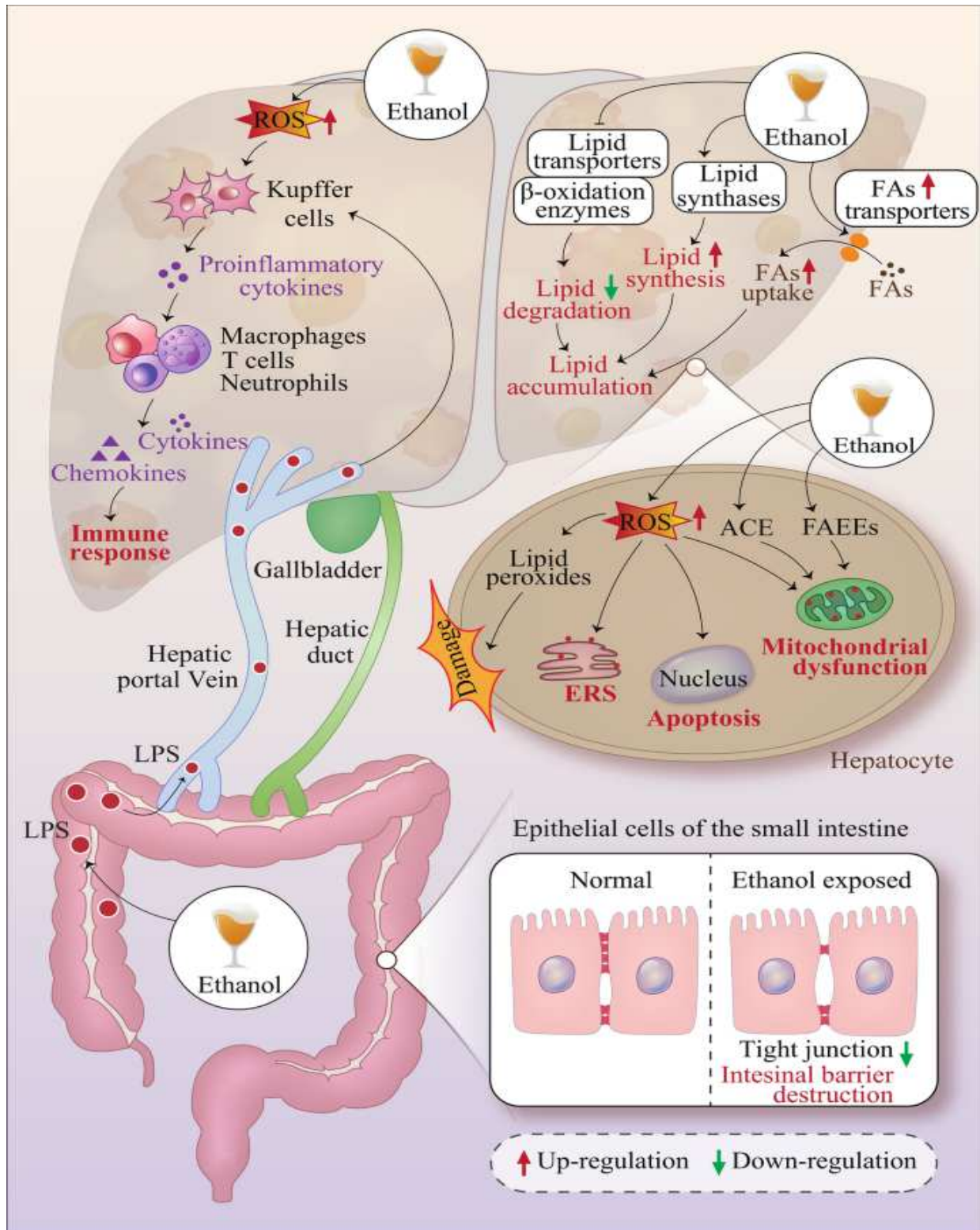


Figure 16: Mécanismes impliqués dans l'hépatite alcoolique (Yan *et al.*, 2023)

3.1. Pathologies de la maladie alcoolique du foie

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

- **Stéatose hépatique** (90 % des cas): ce type est le moins grave et peut parfois être réversible. La stéatose hépatique est souvent asymptomatique. Chez 1/3 des patients, le foie augmente de volume et accumule de graisse (**Teschke et al., 2018**).

- **Hépatite alcoolique** : une inflammation du foie apparaît dans 10 à 35 % des cas. Il peut aussi bien se présenter sous une forme modérée et réversible que sous une forme potentiellement mortelle. La plupart des patients qui présentent initialement une fièvre, un ictère, des douleurs de l'hypochondre droit, une hépatomégalie (**Ohashi et al., 2018**).

- **Cirrhose**: La cirrhose (10 à 20% des cas) est irréversible. Dans la cirrhose, une grande quantité de tissu hépatique normal est définitivement remplacée par du tissu cicatriciel. Un carcinome hépatocellulaire se développe chez 10 à 15% des patients qui ont une cirrhose alcoolique. Les symptômes sont identiques à l'hépatite alcoolique (**Kong et al., 2019**).

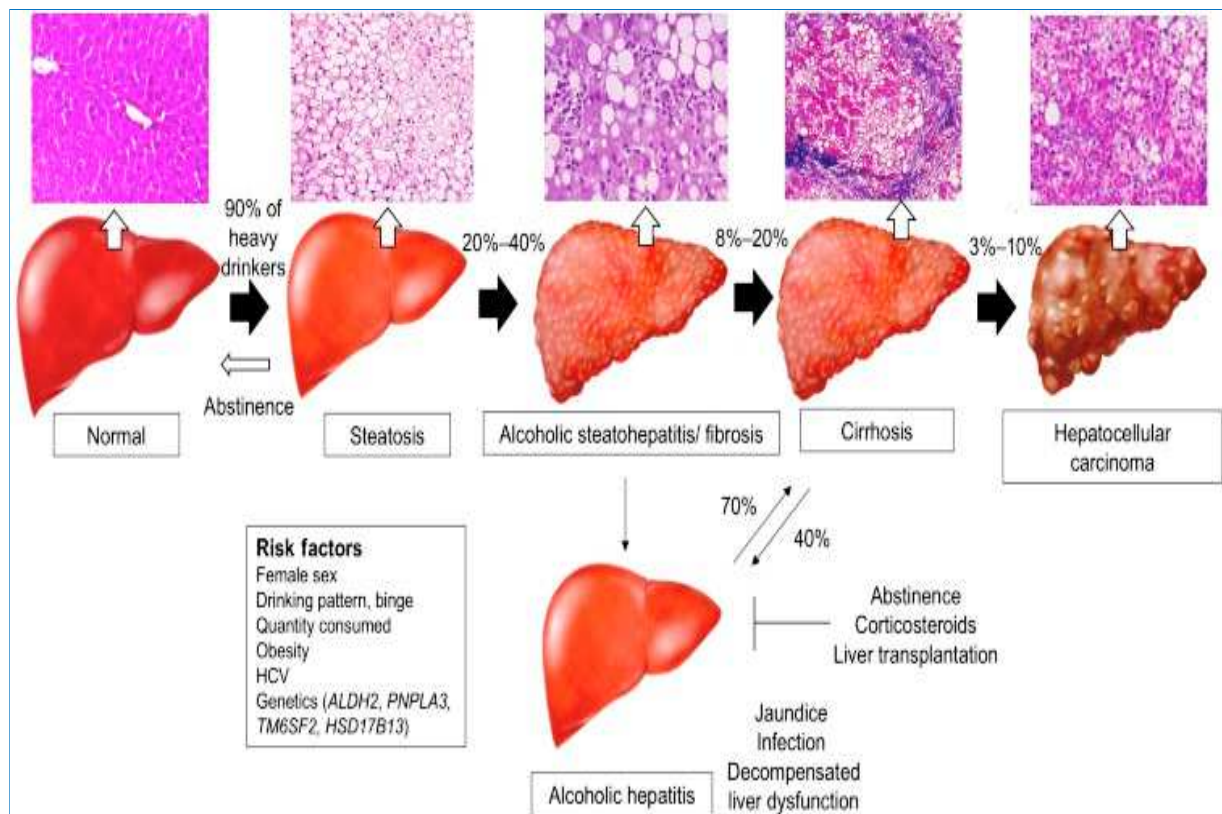


Figure17 : Progression de la maladie hépatique liée à l'alcool (**Ohashi et al., 2018**)

4. Interaction Alcool-APAP

Les consommateurs excessifs d'alcool (consommation > 14 U/semaine chez la femme et > 21 U/semaine chez l'homme, 1 U étant égal à 10 g d'éthanol) ont un risque accru, à dose thérapeutique d'APAP, de développer une hépatotoxicité. La consommation excessive et chronique d'alcool va modifier le métabolisme hépatique d'APAP par rapport à celui d'un sujet normal. L'alcool peut, par l'intermédiaire du stress oxydatif, augmenter l'induction du CYP2E1 (4 à 10 fois la normale). Cette induction est corrélée à la dose d'éthanol ingérée entraînant une augmentation de la synthèse du métabolite toxique (NAPQI). De plus, leurs réserves en GSH sont également diminuées (Seirafi *et al.*, 2000). L'alcool jouerait un rôle dans l'exacerbation de l'hépatotoxicité de l'APAP. Il augmenterait la liaison protéine-métabolites actifs au niveau hépatique. La prise de l'APAP à dose thérapeutique peut également s'avérer toxique chez ces patients (Prescott, 2000). A l'inverse, l'intoxication alcoolique aiguë associée à l'intoxication à l'APAP ne constitue pas un facteur aggravant. Elle s'avère en revanche plutôt protectrice, liée à la compétition métabolique au niveau du CYP2E1, en réduisant la production de métabolites toxiques (Ghosh *et al.*, 2020).

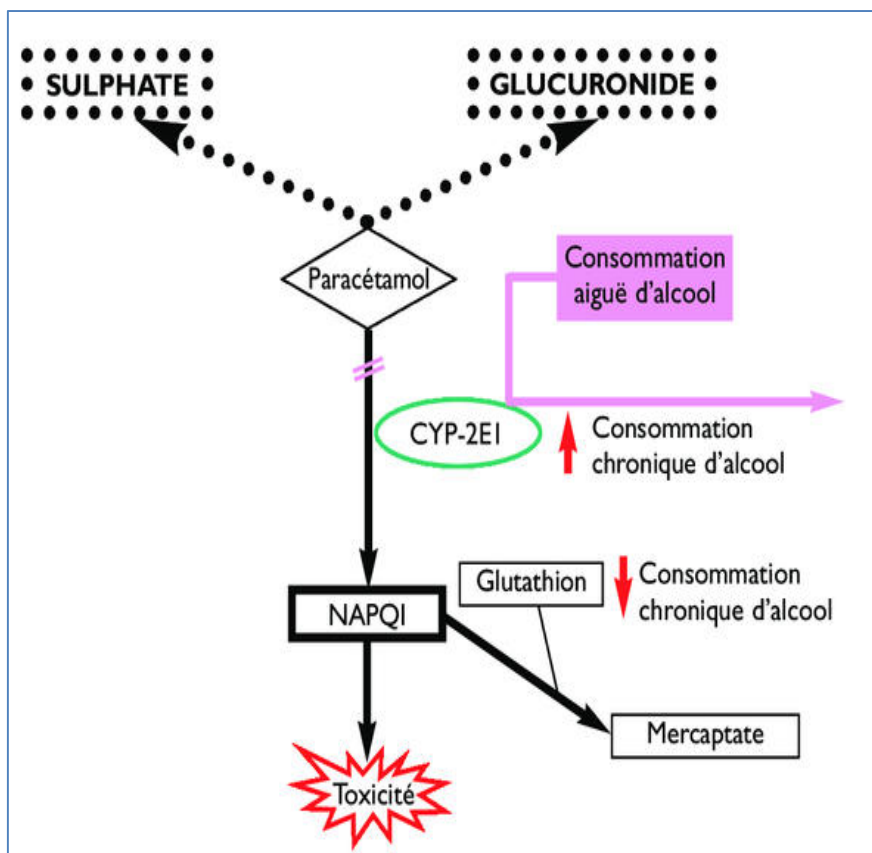


Figure 18 : Effet de la consommation d'alcool, de façon aiguë (*en violet*) ou chronique (*en rouge*) de l'alcool sur le métabolisme de l'APAP (Seirafi *et al.*, 2007).

5. Traitements

➤ Paracetamol

○ *Traitement immédiat par décontamination digestive*

Chez l'adulte, le traitement initial pour un surdosage de paracétamol est la décontamination gastro-intestinale par lavage gastrique ou par l'administration de charbon activé. En cas de lavage gastrique, la procédure peut être effectuée dans un délai inférieur à 2 heures suivant l'ingestion. Le charbon actif est préconisé lors de l'ingestion de substances carbo-adsorbables à dose toxique dans un délai inférieur à 2 heures. Le charbon administré dans les 5 minutes de l'ingestion du toxique, le charbon peut adsorber 90% de la dose ingérée.

○ *L'antidote : La N-acétylcystéine (NAC)*

Au cours des intoxications à l'APAP, les stocks intracellulaires de GSH sont consommés. La NAC un antioxydant indispensable à l'inactivation de métabolites toxiques (NAPQI) d'APAP. La NAC apporte la cystéine, précurseur essentiel à la synthèse du GSH, atténuant les dommages et favorisant la régénération du foie (**Verdon et al., 2018**). Selon diverses analyses, les patients intoxiqués par l'APAP bénéficiant d'un traitement au NAC ont montré une baisse de la mortalité de 6% à 7% et une baisse de l'hépatotoxicité de 18% à 58%. En effet, l'administration de NAC apportera une hépato protection proche de 100% quand elle est donnée dans les 8 heures après une ingestion d'APAP aiguë, mais peut être bénéfique chez les patients qui se présentent plus de 24 heures après l'ingestion. L'efficacité de la NAC en tant qu'antidote a été prouvée par de nombreuses études et son utilisation selon un protocole d'administration per os ou intraveineux est largement répandue (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Protocole d'administration de la NAC (Verdon et al., 2018)

Protocole NAC IV (21 heures)
1 ^{re} dose: 150 mg/kg sur 1 heure 2 ^e dose: 50 mg/kg sur 4 heures soit 12,5 mg/kg/heure 3 ^e dose: 100 mg/kg sur 16 heures soit 6,25 mg/kg/heure
Protocole NAC per os (72 heures)
1 ^{re} dose: 140 mg/kg Doses suivantes: 17 × 70 mg/kg toutes les 4 heures

➤ **Alcool**

L'abstinence est la base du traitement; elle empêche l'apparition d'autres lésions provoquées par la maladie alcoolique du foie et augmente ainsi la survie des patients. Un régime alimentaire à haute valeur nutritionnelle et des suppléments en vitamines B sont systématiques pendant les premiers jours d'abstinence. L'hépatite alcoolique aiguë sévère nécessite en général une hospitalisation, souvent en unité de soins intensifs, pour faciliter la nutrition et la prise en charge des complications spécifiques (infections, hémorragies par rupture de varices œsophagiennes, etc ...).

Un score de Maddrey > 32 ($Score = bilirubine (mmol/l)/17 + (Temps prothrombine malades en secondes - Temps de prothrombine témoin en secondes) \times 4,6$) identifie les formes graves et la biopsie du foie confirme l'origine alcoolique de l'hépatite. En présence de ces deux critères, un traitement par glucocorticoïdes est recommandé. Actuellement, seule la prednisolone 40 mg pendant 28 jours est reconnue pour diminuer efficacement le taux de mortalité élevé à court terme. Elle est directement active sans métabolisation hépatique. En dehors de la corticothérapie et de l'alimentation entérale, peu de traitements spécifiques sont clairement reconnus. L'administration de certains antioxydants (S-adénosyl-L-méthionine, phosphatidylcholine,) a montré une amélioration des lésions hépatiques en cas de cirrhose débutante mais nécessite des études supplémentaires. En fin, la transplantation hépatique est indiquée pour les formes sévères (**Jackson, 2023**).

Partie II :
Matériel et Méthodes

1. Animaux et traitements

Cette étude expérimentale à portée sur des rats male *Wistar Albinos* adultes, pesant entre 160-170g, issus par élevage au niveau de l'animalerie de l'Université Mentouri de Constantine. Les rats ont été maintenus dans des conditions standard de température ($22 \pm 1^\circ\text{C}$), d'humidité relative ($55 \pm 10\%$) et de 12 h/12 h de cycle lumière / obscurité, et nourries avec un régime alimentaire standard en granulés et de l'eau *ad libitum*. Les animaux ont eu un libre accès à l'eau et à la nourriture. Après une période d'acclimatation, les rats sont repartis à 3 groupes

-**Groupe Témoin** : les rats normaux (témoin).

-**Groupe APAP**: ont un libre accès à l'eau et à la nourriture comme les témoins.

-**Groupe APAP+ALC** : les rats traités par l'alcool éthylique (ALC à 40%, 2,5 ml/kg/J) durant 15jours (**Kim et al., 2021**).

Les animaux du groupe (APAP) et (APAP+ALC) sont traités par une dose unique du paracétamol (APAP ; 1g/kg) au 15^{ème} jour (**Baali et al.,2016**). Les traitements sont préparés dans l'eau distillée et administrés par voie orale.

2. Surveillance du poids

Les animaux sont pesés à l'aide d'une balance à précision avant l'administration de l'alcool (ALC) et le paracetamol (APAP) jusqu'au le jour de la dissection des rats.

3. Prélèvement sanguin

A 24 heures du l'APAP, les animaux ont été anesthésiés par le chloroforme et le sang est prélevé au niveau de la veine porte dans des tubes héparines. Ces prélèvements sont effectués, sur des rats à jeun. Le sang est centrifugé à 3500 tours/minute pendant 15 minutes. Le sérum récupéré est utilisé pour les dosages biochimiques de transaminases (TGO et TGP) et du cholestérol en suivant les instructions des kits de diagnostic (SPRINREAT) utilisés.

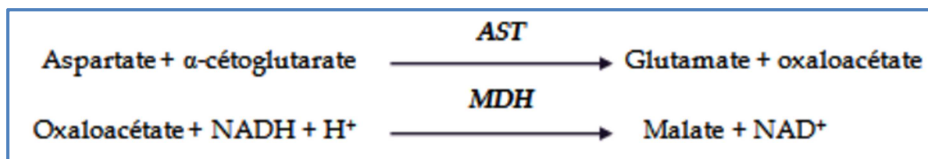
➤ Après la prise du sang, le foie est prélevé, rincé au sérum physiologique (0,9%), essuyé et pesé pour effectuer des analyses le foie. L'homogénat du foie (10%) est préparé dans une solution froide de chlorure de potassium (1,15 %) à l'aide d'un homogénéiseur « Ultra turax ».

4. Dosages biochimiques

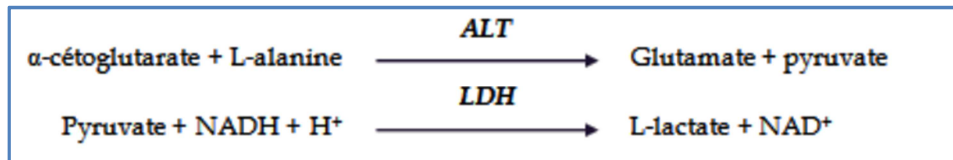
4.1. Transaminases

Les dosages sont basés sur la mesure cinétique des transaminases dans un système réactionnel dont la finalité est l'oxydation du coenzyme NADH H⁺ (Reitman and Frankel., 1957). Le NADH excité à une longueur d'onde de 340 nm (Annexe1et 2).

- L'aspartame aminotransférase (ASAT ou TGO) catalyse la transformation de l'aspartate en oxaloacétate. L'oxaloacétate formé est réduit en malate en présence d'une quantité connue de coenzyme NADH'H⁺ et du malate déshydrogénase (MDH) selon la réaction suivante :

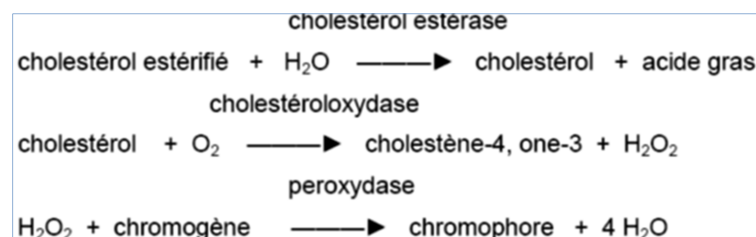


- L'alanine aminotransférase (ALAT ou TGP) catalyse la transformation de l'alanine en pyruvate. La transamination de l'alanine en pyruvate est réalisée en présence de l'alanine aminotransférase (ALT). Le pyruvate obtenu est réduit en lactate en présence du coenzyme NADH'H⁺ et du lactate déshydrogénase (LDH) selon la réaction suivante :



4.2. Cholestérol

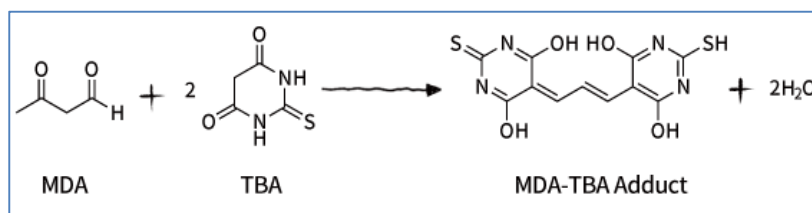
Il s'agit d'une méthode enzymatique. Les esters du cholestérol sont hydrolysés par le cholestérol ester hydrolase en cholestérol libre et acide gras. Le cholestérol libre produit et celui préexistant est oxydé par un cholestérol oxydase en A4 Cholestérol et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase, oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge. La lecture des densités optiques se fait à 520 nm contre le blanc réactif (Annexe3). Le principe de réaction et dosage est le suivant :



5. Paramètres de stress oxydatif hépatique

5.1. Taux de la peroxydation lipidique

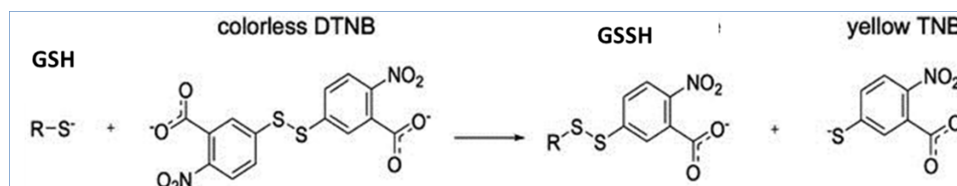
La mesure du MDA à l'aide du TBA selon la méthode d'**Okhawa *et al.* (1979)** permet la quantification de la peroxydation lipidique qui constitue le marqueur majeur du stress oxydant. En milieu acide et à chaud (pH 2 à 3, 100 °C) une molécule de MDA est condensée avec deux molécules de thiobarbiturique (TBA) pour former un complexe coloré en rose (MDA-TBA adduct mesurable à 530 nm) selon la réaction suivante:



Pour ce dosage, 1ml de d'homogénat du foie sont mises en présence d'un mélange de TBA (1ml, 0,37 %) et d'acide trichloroacétique (TCA à 0,5ml, 15%) puis placés pendant 1heure dans un bain-marie à 90°C. Après l'arrêt de la réaction dans la glace et l'ajout de 3ml de butanol. Après 10minutes, l'absorbance est lue à 532 nm à l'aide d'un spectrophotomètre. La concentration du MDA est déterminée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ($\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Les résultats sont exprimés en $\mu\text{mol/g}$ tissu.

5.2. Glutathion réduit

Le dosage du glutathion réduit (GSH) est basé sur la méthode colorimétrique d'**Ellman (1959)**. Le principe est basé sur la réaction d'oxydation du GSH par l'acide 5,5'- Dithiobis 2-nitrobenzoïque (DTNB) libérant ainsi l'acide 2-nitro-5-mercaptobenzoïque (TNB) absorbant à 412 nm, selon la réaction suivante selon la réaction suivante :



Pour ce dosage, 0,8ml d'homogénat est traité par 0,2ml de TCA (10%) pendant 10 minutes. Ensuite, le dosage est réalisé dans un milieu réactionnel composé de 0,5ml du surnageant obtenu, de DTNB (0,1M, 0,5 ml) et du tampon Tris-EDTA (0,02 M, pH 8). L'absorbance est lue à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions. La concentration du GSH est déterminée en utilisant le coefficient d'extinction de l'acide 2-nitro-

5-mercaptobenzoïque ($\epsilon = 13,6 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Les résultats sont exprimées en $\mu\text{M}/\text{mg}$ protéine.

5.3. Activité de la catalase

Le principe de cette méthode est le suivi de la décomposition de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en oxygène moléculaire et en eau par la catalase **Aebi(1984)**. En bref, le mélange réactionnel contenant 1,9 ml de tampon phosphate (50 mM, pH 7) et 10 μl d'échantillon a été incubé à température ambiante pendant 10 minutes. La réaction a été initiée par addition de 1ml de H_2O_2 (30mM, pH 7,0) et le changement d'absorbance a été enregistré pendant 3 minutes à 240 nm. L'activité spécifique est exprimée en Unité /mg protéine.

5.4. Protéines

Les protéines en milieu alcalin forment avec les ions Cu^{2+} un complexe hexacoordonné dont la couleur varie du rose violet au bleu violet suivant la quantité de protéines présente dans le milieu. Le complexe dont la longueur d'onde d'absorption maximale est 750 nm est proportionnel à la quantité de protéine présente (**Lowry et al.,1954**). Le réactif de dosage est fraîchement préparé de 20ml NaCO_3 (2%), 1ml CuSO_4 (1%) et 1ml tartrate (Na et K) à 1%. Le mode opératoire est d'introduire dans un tube à essai 10 μl d'homogénat et 1 ml du réactif de dosage. Le mélange est incubé à température ambiante pendant 10 minutes ensuite 500 μl du Folin-Ciocalteu (10%) sont ajoutés. Le mélange est incubé à température ambiante pendant 30 minutes. La densité optique est lue 750nm contre le blanc. L'albumine (albumine de sérum bovin) a été utilisée comme un étalon (**Annexe 4**).

6. Analyse statistique

Les résultats obtenus ont été étudiés par une méthode statistique descriptive le test *t* de *Student*, réalisée par Microsoft Excel. Toutes les valeurs calculées ont été présentées par moyenne \pm écart type (n=5 rats). Les différences sont considérées significatives à $p < 0,05$.

- $T_p < 0,05$ différence significative ou $TT_p < 0,01$ différence très significative par rapport au groupe Témoin.
- $P_p < 0,05$ différence significative et $PP_p < 0,01$ différence très significative par rapport au groupe APAP.

La comparaison des moyennes entre les différents groupes expérimentaux est effectuée comme suit : Les groupes intoxiqués (APAP) et (APAP+ALC) sont comparés au groupe témoins et le groupe (ALC+APAP) est comparé au groupe (APAP).

Partie III :
Résultats et Discussion

1. Effets de traitements sur la variations du poids corporel et du foie des animaux

Au cours de la période d'expérimentation (15 jours), le poids des rats est noté quotidiennement le matin à la même heure. Les variations du poids corporel sont déterminées chez les rats témoins et chez les rats expérimentaux (APAP seul et APAP+ALC). Seules les valeurs à J1 (début de traitement) et J15 (fin de traitement) sont reportés dans la **Figure 19**. Au début de l'expérimentation (J1), les différents lots de rats ont des poids homogènes, variant de 160 à 174g. Au 15 jours, nous avons constaté uniquement une diminution significative de taux de croissance chez le groupe APAP+ALC par rapport aux rats témoins ($p < 0,01$) et traités par APAP seul ($p < 0,01$). Il semble que l'alcool (40%, 2,5ml/kg/j) en association avec l'APAP (dose unique de 1g/kg) a perturbé l'évolution pondérale chez les rats du groupe (APAP+ALC).

La variation du poids des rats et la masse relative du foie constitue un paramètre très important dans l'évaluation de l'atteinte hépatique. Après 15 jours d'expérience les animaux ont été pesés avant d'être sacrifiés, et le foie de chaque rat a été prélevé soigneusement et pesé. Ce qui a permis de déterminer la masse relative du foie (MRF %). Le MRF est calculé à partir du rapport entre le poids du foie et de celui du corps. La **Figure 20** nous renseigne sur la MRF des trois groupes expérimentaux en fonction des traitements, après 15 jours d'expérience. L'analyse des MRF de rats de lot APAP+ALC indique que la masse relative du foie augmente significativement (3,87%, $p < 0,01$) par rapport aux foies de rat de lots témoins (3,39%) et d'APAP seul (3,28%).

Qu'il s'agisse d'intoxication aiguë ou chronique, les deux types de consommation d'alcool peuvent causer des dommages au foie et altérer de nombreuses voies métaboliques (**Cha et al., 1999**). L'alcool peut entraîner des perturbations du métabolisme des macronutriments et des micronutriments, notamment une diminution de la digestion et de l'absorption du transport et de l'utilisation des nutriments, en raison de l'influence de l'alcool sur l'estomac et les intestins. Simultanément, la consommation d'alcool peut augmenter l'excrétion de nutriments, ce qui peut augmenter le risque de carence et de malnutrition (**Milat et al., 2017 ; Xu et al., 2020**). Ces processus peuvent influencer la masse corporelle. **Kim et al. (2021)** ont rapporté que l'un des premiers symptômes de l'apport chronique d'alcool est l'accumulation de graisse, d'humidité et de protéines dans le cytosol des cellules hépatiques, ce qui peut entraîner une hyperplasie du foie. Le poids du foie avait tendance à augmenter

dans le groupe recevant l'APAP et l'ALC par rapport aux restes des groupes indiquant probablement une l'hyperplasie hépatique induite principalement par l'alcool.

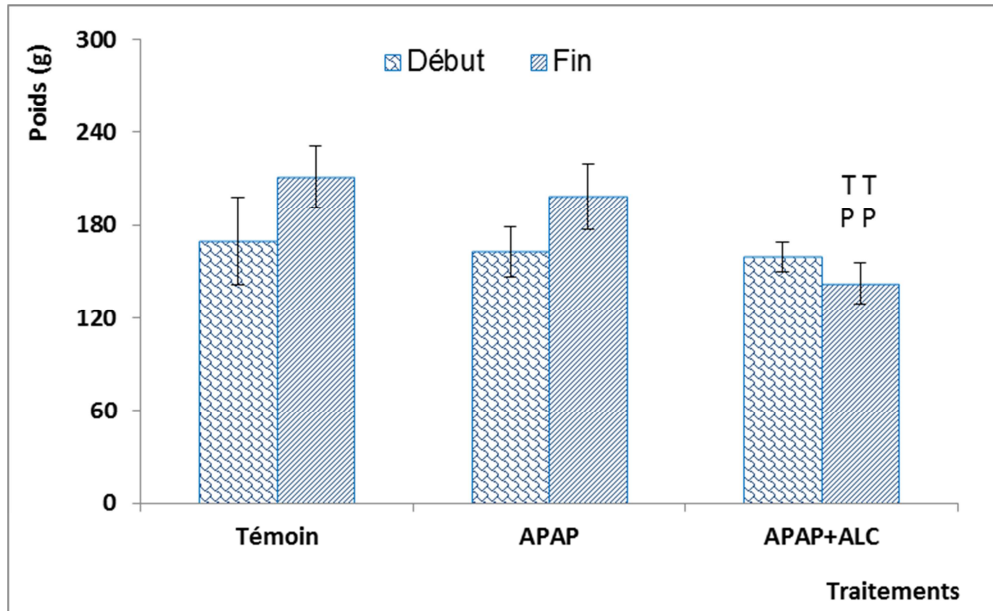


Figure 19 : Variation du poids corporels des animaux au début et à la fin de traitement.

^{TT} $p < 0,01$: comparaison par rapport au groupe témoin.

^{PP} $p < 0,01$: comparaison par rapport au groupe APAP seul

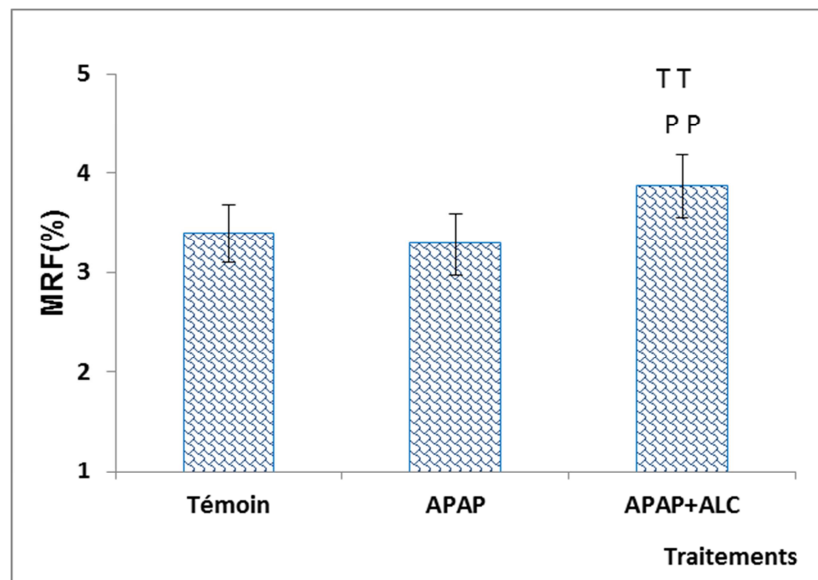


Figure 20 : Variation de la masse relative du foie (MRF) des animaux témoins et traités.

^{TT} $p < 0,01$: comparaison par rapport au groupe Témoin.

^{PP} $p < 0,01$: comparaison par rapport au groupe APAP seul

2. Effets de traitements sur la variations des paramètres biochimiques

➤ Transaminases

Les effets de l'APAP seul ou en combinaison avec l'alcool (APAP+ALC) sur les enzymes hépatiques (ALT et AST) des rats sont représentés dans la **Figure 21**. Les résultats ont montré une augmentation significative de l'ALAT ($P \leq 0,05$) et de l'ASAT ($P \leq 0,001$) dans le groupe des rats intoxiqués par l'APAP seul par rapport au groupe témoin. Les résultats du co-traitement par l'APAP et l'ALC montrent une augmentation significative des valeurs des transaminases (ALT et AST) par rapport aux groupes des rats intoxiqués par l'APAP seul et de témoin. Les transaminases (AST et ALT) sont des enzymes ayant une activité métabolique importante à l'intérieur des cellules. Elles interviennent dans certaines réactions énergétiques. L'augmentation de leur taux sérique reflète une lésion cellulaire, en particulier au niveau hépatique (Wang *et al.*, 2000).

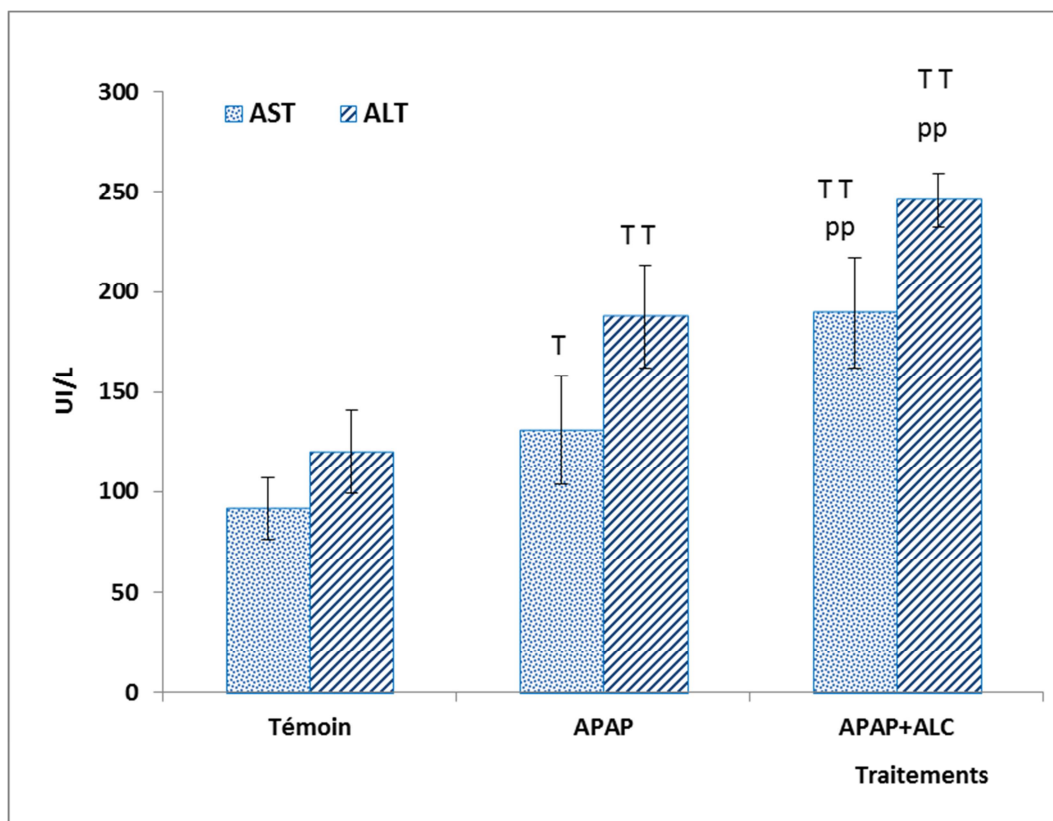


Figure 21: Effets de traitements sur le taux des transaminases: ALT(TGO) et AST(TGP)

^T $p < 0,05$ et ^{TT} $p < 0,01$: comparaison par rapport au groupe témoin.

^{pp} $p < 0,01$: comparaison par rapport au groupe APAP seul

Le dosage des transaminases constitue un volet très important dans la mesure où il constitue un élément de pronostic de l'hépatotoxicité de l'APAP et d'alcool. Pour induire une toxicité aiguë par l'APAP, le médicament est administré en dose unique de 1g/kg par voie orale. Effectivement, après 24 heures de traitement, nous observons une augmentation de l'AST et de l'ALT. Cette élévation significative de l'activité des transaminases plasmatiques expliquent une nécrose hépatocytaire sévère (**Prescott, 1980**). De plus, l'administration de l'alcool (40%, 2,5ml/kg/J) en association avec l'APAP (dose unique de 1g/kg) a considérablement élevé l'intensité de la toxicité induit par le médicament seul. Ceci est une indication de la déstabilisation de la membrane hépatocytaire, peut-être due à des métabolites toxiques (NAPQI et acétaldéhydes) suite à l'intoxication par l'APAP seul ou en combinaison avec l'alcool. Ce résultat est en accord à celui de **Venkatalakshmi et Ragadevi (2012)** confirmant qu'une association de l'alcool avec le paracétamol entraîne une augmentation plus importante de transaminases.

On peut expliquer cette élévation par l'accumulation des métabolites toxiques (NAPQI, acétaldéhyde et ERO) qui a dépassé la capacité de détoxification hépatique. Ceci favorise la fixation de métabolites toxiques par liaison covalent irréversible aux enzymes et aminoacides des protéines vitale de la cellule, et induit alors une cytolysé des cellules hépatiques. Ces dernières déversent leur contenu dans la circulation sanguine. Le paracétamol seul ou en association avec l'alcool induit alors une hépatite cytolytique correspond biologiquement à une élévation des transaminases et histologiquement a une nécrose hépatique (**Riordan and Williams, 2002**).

➤ **Cholestérol total**

D'après les résultats représentés dans la **Figure 22**, nous avons noté une augmentation significative du taux du cholestérol total chez les rats traités par la combinaison (APAP+ALC) par rapport aux rats témoins et traités par APAP seul. Au niveau du métabolisme lipidique, l'administration de l'APAP seul n'a aucune incidence sur la cholestérolémie. Des résultats semblables sont obtenus par **Aouacheri et al.(2009)**. En revanche, l'APAP en association avec l'alcool a induit une augmentation significative de la cholestérolémie. Ce résultat est en accord avec les travaux de **Besseminders et al.(2011)** et **Ahn et al.(2019)** suggérèrent que les anomalies lipidiques les plus courantes au cours de la consommation modérée d'alcool sont connues pour produire une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie.

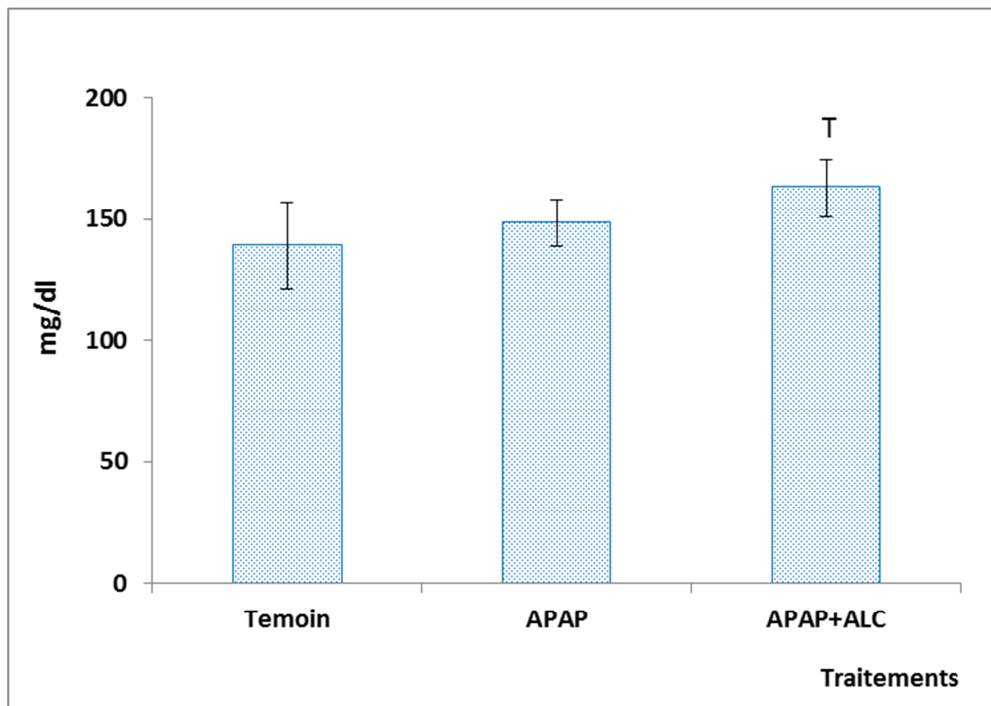


Figure 22 : Effets de traitements sur le taux du cholestérol total
*T*_p < 0,05 différence significative par rapport au groupe témoin.

3. Effets de traitements sur la variations du taux de la peroxydation lipidique (MDA), glutathion réduit (GSH) et l'activité de la catalase hépatique

Un stress oxydant se définira lorsqu'il y aura un déséquilibre profond entre antioxydants (la GSH et la catalase) et pro-oxydants (le MDA) en faveur de ces derniers. Cette situation peut résulter d'une ingestion aigue ou chronique de l'alcool, du paracétamol à forte dose ou même de l'interaction entre les deux (**Pincemail et al., 2002**). Dans notre étude, nous avons évalués le taux de la peroxydation lipidique et de GSH et de l'activité de la catalase du foie des rats d'expérimentation pour vérifier l'intensité de toxicité hépatique induit par l'APAP seul ou en association avec l'alcool.

La peroxydation des lipides génère une grande variété de produits finis, y compris le malondialdéhyde (MDA), qui est utilisé en tant que marqueur des dommages oxydatifs. Le MDA est le prototype des substances dites réactives à l'acide thiobarbiturique. C'est l'un des marqueurs clé du stress oxydatif (**Mohideen et al., 2023**). L'effet de l'APAP seul ou en combinaison avec l'alcool (APAP+ALC) sur les paramètres du taux de la peroxydation

lipidiques du tissu hépatique est représenté dans le **Figure 23**. Nous avons constaté une élévation significative du MDA chez les rats recevant l'APAP seul ($P \leq 0,05$) et l'APAP+ALC ($P \leq 0,01$) par rapport aux rats de groupe témoin. L'association du paracétamol avec l'alcool (APAP+ALC) a montré une élévation significative ($P \leq 0,05$) de ce paramètre analysé par rapport aux rats recevant l'APAP seul. Ces résultats montrent que l'APAP seul ou en association avec l'alcool induit un stress oxydatif hépatique. L'APAP induit un stress oxydatif dû à une production de ERO qui entraîne des dommages oxydatifs à l'ADN génomique et la dégradation par oxydation des lipides et des protéines (**Chang et al., 2020**). De même, les métabolites réactifs (NAPQI) issus de l'oxydation de l'APAP via le CYP2E1 interagissent avec les biomolécules cellulaires. Ces interactions ont un impact important sur la dégradation des propriétés structurales et fonctionnelles des membranes hépatocytaires. Ce constat est susceptible d'expliquer la fuite des transaminases hépatiques et leur passage dans le sang (**Kim et al., 2021**).

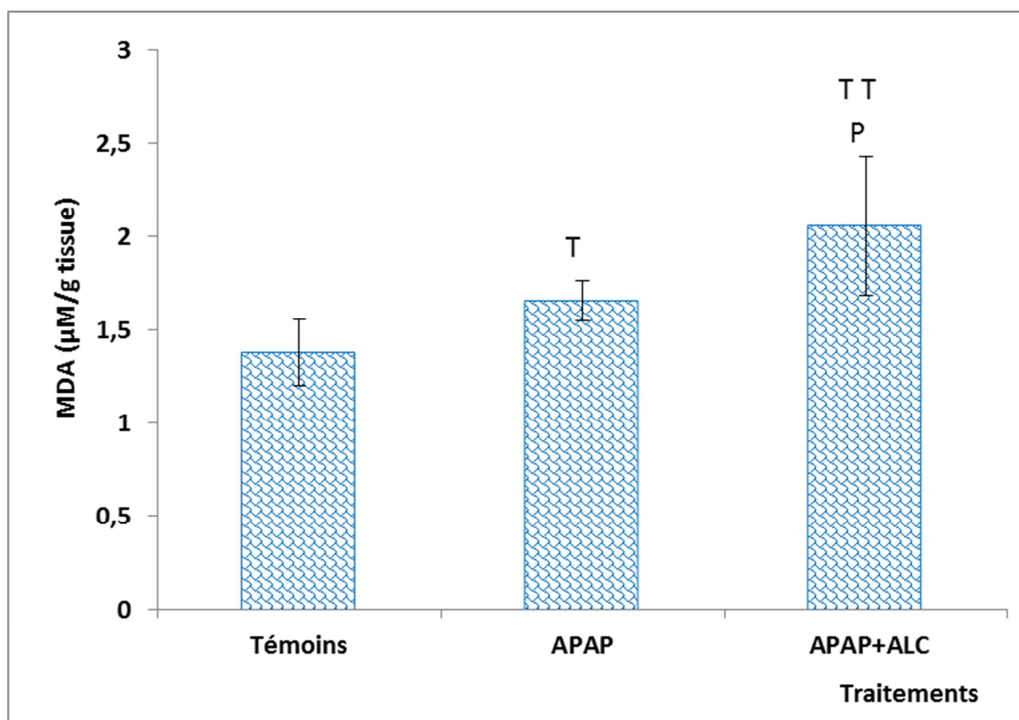


Figure 23 : Effets de traitements sur le taux de la peroxydation lipidique hépatique
 $^T p < 0,05$ et $^{TT} p < 0,01$: comparaison par rapport au groupe témoin.
 $^p p < 0,05$: comparaison par rapport au groupe APAP seul

L'effet d'APAP seul ou en combinaison avec l'alcool (APAP+ALC) sur les paramètres de la protection hépatique (GSH réduit et l'activité de la catalase) est représenté dans le **Figure 24**. D'après les résultats présentés dans la **Figure 24A**, nous avons noté, que l'administration de l'APAP seul chez le rat induit une baisse significative ($p < 0,01$) du taux GSH hépatique par rapport aux rats de groupe contrôle. Chez les rats co-traités par le paracétamol et l'alcool (APAP+ALC), on note une diminution significative du taux de la GSH hépatique par rapport aux rats intoxiqués par l'APAP seul ($p < 0,01$) et témoins ($p < 0,001$). D'après la **Figure 24B**, on constate que l'activité de la catalase hépatique chez les rats du groupe (APAP+ALC) est réduite significativement par rapport aux rats du groupe APAP seul ($p < 0,01$) et témoin ($p < 0,05$).

L'association de L'APAP et l'alcool a augmenté le taux de la peroxydation lipidique mais aussi a réduit considérablement le niveau de GSH et l'activité de la catalase. Spécifiquement, la GSH et la catalase sont impliquées dans l'élimination directe des ERO, NAPQ et acétaldéhyde, responsables de l'installation de l'hépatotoxicité induite par l'APAP seul ou en association avec l'alcool (**Hammad et al., 2023**). Ce constat est susceptible d'expliquer la fuite des transaminases hépatiques et leur passage dans le sang (**Xu et al. (2018)**).

Le GSH est un tripeptide responsable de la désintoxication des métabolites réactifs tel que le NAPQI issu de la biotransformation hépatique de l'APAP via les CYP2E1. Cette production massive du NAPQI dépasse les capacités d'élimination par fixation de GSH via la gluathion S-transferase (GST). Il y a donc une accumulation de NAPQI qui se fixe aux protéines cytosoliques et entraîne une toxicité mitochondriale (**Chang et al., 2020**). Sur le plan histologique apparaît une nécrose cellulaire et sur le plan clinique les signes d'hépatite aiguë. Les rats traités avec l'APAP présentent des niveaux de GSH bas en comparaison avec les rats témoins, probablement à cause du stress oxydatif induit par l'exposition à l'APAP. **Abiko et al. (2015)** ont indiqué que la réduction des taux de GSH peut être due à sa consommation dans le piégeage des ERO et NAPQI générés par le métabolisme hépatique de l'APAP. Cette déplétion du GSH s'accompagne effectivement d'une augmentation de la peroxydation lipidique et d'altérations de la fonction mitochondriale (**Baali et al., 2016**).

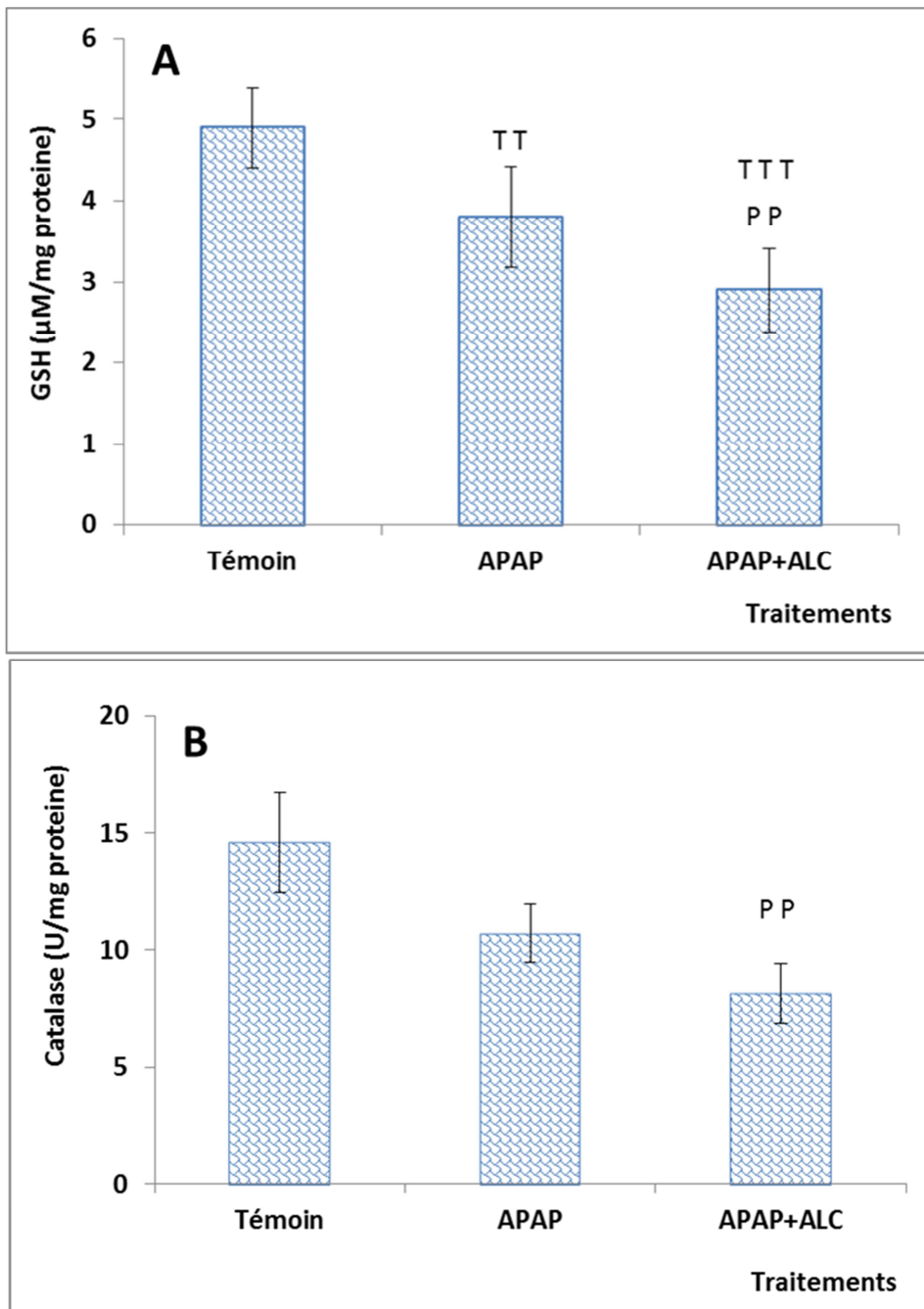


Figure 24 : Effets de traitements sur les paramètres du stress oxydatif hépatique induit par l'APAP seul ou en association avec l'ALC chez les rats d'expérimentation.

(A) : Le taux du glutathion réduit (GSH). (B) : L'activité de la catalase hépatique

^{TT}*p* < 0,01 et ^{TTT}*p* < 0,001 : comparaison par rapport au groupe témoin.

^{pp}*p* < 0,01 : comparaison par rapport au groupe APAP seul

Le stress oxydatif joue également un rôle majeur dans la pathogenèse des lésions hépatiques alcooliques par dégradation de la membrane cellulaire par oxydation (**Kolota et al., 2019**). La peroxydation lipidique a été signalée comme étant la réaction la plus dangereuse dans les lésions hépatiques induites par l'éthanol (**Boby et al., 2012**). Une consommation excessive d'alcool entraîne une surproduction de MDA dans le foie provoquant des lésions hépatiques et l'apoptose (**Wang et al., 2020**). La catalase protège contre les effets délétères des ERO mais l'abus d'alcool réduit considérablement son activité. **Xu et al.(2020)** suggère que les taux de GSH et leur régulation sont très importantes pour le fonctionnement normal du foie, par conséquent, tout changement dans les niveaux de GSH peut être étiologiquement important dans les changements observés dans alcoolisme aigu et chronique (**Xu et al., 2018**). Dans ce sens, nos résultats montrent une augmentation de la MDA hépatiques, associée à une diminution de l'activité de la catalase et du taux de GSH ce qui suggère l'installation d'un état de stress oxydant (**Hammad et al., 2023**). Ce constat est susceptible d'expliquer la fuite des transaminases hépatiques et leur passage dans le sang.

Nos résultats montrent que l'association (APAP + ALC) a révélé un effet hépatotoxique considérable objectivé par l'augmentation des concentrations de transaminases et de la peroxydation lipidique et la réduction du taux de GSH hépatique et de l'activité de la catalase. Au regard de ces résultats, il apparaît que l'ALC (40%, 2,5ml/kg/J pendant 15J) exerce une action inductrice vis-à-vis des effets toxiques d'APAP. Ces résultats concordent avec ceux **Igboh et Braide. (2013)** et **Oloo (2021)** qui ont rapporté que l'administration de l'APAP après une consommation excessive d'alcool peut causer de dégâts hépatique affectant principalement le taux de la GSH et la catalase hépatique.

La consommation aiguë et chronique d'alcool augmente l'activité du CYP2E1, qui catalyse la conversion de l'alcool en acétaldéhyde et entraîne une production excessive d'ERO. De plus, la consommation de l'alcool en association avec l'APAP à une dose supra thérapeutique contribuer favorablement au développement d'une atteinte hépatique sévère. Il est bien admis que l'induction de enzymes de CYP 2E1 par l'alcool accélère le métabolisme de l'APAP via le CYP2E1 (**Galicía-Moreno et al., 2016**). Les conséquences de cette induction est la formation accru et massive des métabolites toxiques NAPQI. Un excès d'ERO et NAPQI formés peut provoquer un stress oxydatif hépatiques, tout en bloquant la voie de défense (le GSH et la catalase). Ceci est attribué à la conjugaison de GSH avec l'acétaldéhyde, un métabolite de l'éthanol (**Rahma et al., 2019**). D'après **Leung et Nieto.(2013)**, la prise

concomitante de l'alcool avec l'APAP potentialise sa toxicité. Lors de cette situation, la conjugaison de NAPQI et d'acétaldéhyde formés en excès au GSH hépatiques conduit à l'épuisement de stocke hépatique en GSH. Cette déficience en GSH principalement favorise l'installation des dégâts oxydatifs aux macromolécules hépatiques (lipides, protéines, ADN, ...etc.), une altération de l'énergétique mitochondriale et la mort cellulaire (**Tsermpini et al., 2022**). En s'appuyant sur ces connaissances bibliographiques et au regard des résultats obtenus nous pouvons penser que l'augmentation de taux de MDA et déplétion de taux de la GSH et de l'activité de la catalase pourrait être impliquée dans la potentialisation de toxicité hépatique chez le rat traités par l'APAP et ALC.

Conclusion et Perspectives

Conclusion et Perspectives

La consommation régulière d'alcool est considérée comme un facteur de risque d'hépto-toxicité accrue au paracétamol (APAP) en raison de la diminution des stocks de glutathion et de l'induction du CYP2E1 par l'éthanol, qui augmente la production du métabolite toxique de l'APAP. Dans cette étude, nous avons mis en évidence un effet hépatotoxique d'une dose unique d'APAP seul (une dose unique de 1g/kg) et en association avec l'alcool éthylique (40%, 2,5ml/j pendant 15j) chez les rats d'expérimentation « *Albino wistar* ». Nos résultats montrent une augmentation au niveau la masse relative du foie (MRF) des rats de groupe (APAP+ALC) par rapport aux rats témoins. Cependant, à la fin de traitements une baisse significative a été constatée concernant le poids corporal de rats traités par l'APAP+ALC.

De plus, l'analyse des paramètres du stress oxydatif hépatiques a révélé une augmentation significative de la peroxydation lipidique (MDA) et une réduction du système antioxydant notamment du taux de GSH et de l'activité de la catalase chez le groupe de rats traités par L'APAP seul ou en association avec l'ALC par rapport au groupe témoin. Au regard des résultats obtenus, cette déplétion en antioxydants hépatiques dosés (GSH et catalase) serait expliquée par l'utilisation accrue de la GSH et de la catalase au niveau hépatique afin de soutenir la détoxification de l'APAP. Le traitement par l'APAP après l'ingestion de l'alcool pendant 15j (APAP+ALC) a perturbé considérablement les valeurs de MRF, des transaminases, de cholestérolémie et de paramètres du stress oxydatif hépatique par rapport au traitement par l'APAP seul. L'ensemble de ces données suggère que ces variations seraient probablement dues à l'ingestion concomitante de l'alcool et à l'induction de l'activité de CYP2E1. Ce dernier est impliqué dans le métabolisme d'APAP, la formation de métabolites toxiques et l'amplification de l'hépto-toxicité par ce médicament seul ou en association avec l'alcool.

Finalement, il serait très intéressant de compléter cette recherche par une étude approfondie s'intéressant aux mécanismes de défense radicalaire par le dosage d'autres marqueurs du stress oxydatif (rapport GSH/GSSG, SOD, vitamine C, etc.). Il serait également souhaitable de pouvoir doser les composés conjugués du NAPQI afin de bien cerner la toxicité causée par l'APAP en association avec l'alcool dans ce model expérimental.

Liste des Références

Liste de Références

A bass KM, Turpeinen M, Rautio A, Pelkonen O. Metabolism of pesticides by human CYP enzymes in vitro ? In book: Insecticides - Advances in Integrated Pest Management In InTech publisher, 2012. doi:10.13140/2.1.3501.5689

Abdel-Misih SRZ, Bloomston M. Liver anatomy. *Surg Clin North Am.* 2010, 90(4): 643-653.

Abiko Y, Ishii I, Kamata S, Tsuchiya Y, Watanabe Y, Ihara H, *et al.* Formation of sulfur adducts of NAPQI, an electrophilic metabolite of acetaminophen in vivo: *Chem Res Toxicol* 2015, 28:1796-1802

Aebi H. Catalase *in vitro.* *Methods Enzymol*, 1984, 105:121-126.

Ahn HY, Cho HD, Cho YS. Anti-oxidant and anti-hyperlipidemic effects of cordycepin-rich *Cordyceps militaris* in rat model of alcohol-induced hyperlipidemia and oxidative stress. *Bioresour. Bioprocess*, 2020, 7, 33. doi.org/10.1186/s40643-020-00323-9

Alba-Lois L, Segal-Kischinevzky C. Beer and Wine makers. *Nat Educ*, 2000, 3(9):17

Aouacheri W , Saka S, Djafer R, Lefranc G. Protective effect of diclofenac towards the oxidative stress induced by paracetamol toxicity in rats. *Ann Biol Clin*, 2009,67(6):619-27

B aali N, Belloum Z, Baali S, Chabi B, Pessemesse L, Fouret G *et al.* Protective activity of total polyphenols from *Genista quadriflora* and *Teucrium polium geyrii* in acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Nutrients*. 2016, 8(4):193. doi: 10.3390/nu8040193

Barichon C, Correia C, Tordjmann T. La prolifération des cholangiocytes induite par les acides biliaires *Med Sci (Paris)*, 2016 , 32 : 585-587

Bessaguet F, Desmoulière A. Le foie. *Actualités pharmaceutiques*, 2011, 605 :57-60

Bessembinders K, Wielders J, van de Wiel A. Severe hypertriglyceridemia influenced by alcohol. *Alcohol*, 2011, 46(2):113-116. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agq088>

Black k, Walker G. Yeast fermentation for production of neutral distilled spirits. *Appl. Sci.* 2023, 13(8), 4927; <https://doi.org/10.3390/app13084927>

Boby N, Lee EB, Abb MA. Ethanol-induced hepatotoxicity and alcohol metabolism regulation by gaba-enriched fermented *Smilax china* root extract in rats. *Food*, 2021, 10(10): 2381

Cadet R. L'invention de la physiologie. Editions Belin, 2008, page 239.

Castaing D. Anatomie du foie et des voies biliaires. *Techniques Chirurgicales*, **2016**: 40- 60

Cha YS, Choi DS, Oh S. Effects of Angelica gigas Nakai diet on lipid metabolism, alcohol metabolism and liver function of rats administered with chronic ethanol. *Appl Biol Chem.* **1999**, 42(1):29-33

Chandrashekhara S. CRP: An inflammatory marker with specific role in physiology, pathology, and diagnosis. *Internet J Rheumatol Clin Immunol.* **2014**, 2(1):SR3

Chang L, Xu D, Zhu J, Ge G, Kong X, Zhou Y. Herbal therapy for the treatment of acetaminophen-associated liver injury: recent advances and future perspectives. *Front. Pharmacol.*, **2020**, 11. doi.org/10.3389/fphar.2020.00313

Chen Y, Han M, Matsumoto A, Wang Y, Thompson DC, Vasiliou V. Glutathione and Transsulfuration in Alcohol-Associated Tissue Injury and Carcinogenesis. *Adv Exp Med Biol.* **2018**, 1032:37-53. doi: 10.1007/978-3-319-98788-03

Comporti M, Signorini C, Leoncini, S. Ethanol-induced oxidative stress. *Genes Nut*, **2010**, 5, 101-109. doi.org/10.1007/s12263-009-0159-9

Contreras-Zentella, ML, Villalobos-García D, Hernández R. Ethanol metabolism, the induction of oxidant stress and the antioxidant defense system. *Antioxidants*, **2022**, 11, 1258. doi.org/10.3390/antiox11071258

Dematteis M, Perney P. Complications somatiques de l'alcool. *Alcoologie et Addictologie.* **2014**, 36(3):189-205

Descambry JP. Précis d'alcoologie clinique. Dunod, Paris, **1994**, page 65.

Ellis H. Anatomy of the liver. *Surgery*, **2011**: 589-592

Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Archi Biochem Biophys.* **1959**, 82(1):70-77

Esteves F, Rueff J, Kranendonk M. The central role of CYP450 in xenobiotic metabolism. *J. Xenobiot*, **2021**, 11(3), 94-114

Faruqui AA. Alcohol induced gut microbiota modulation. *Jap J Gastroenterol Hepatol.* **2021**, 5(13): 1-9

Fraser AG. Pharmacokinetic interactions between alcohol and other drugs. *Clin Pharmacokinet* **1997**, 33:79-90

Galicia-Moreno G, Rosique-Oramas D, Medina-Avila Z, Álvarez-Torres T. Behavior of oxidative stress markers in alcoholic liver cirrhosis patients. *Oxid Med Cell Longev.* **2016**, 10 pages. <https://doi.org/10.1155/2016/9370565>

Ghosh A, Berger I, Remien CH, Mubayi A. The role of alcohol consumption on acetaminophen induced liver injury: Implications from a mathematical model. *J Theor Biol.* **2021**, 519:110559. doi: 10.1016/j.jtbi.2020.110559.

Ghosh A, Berger I, Remien CH, Mubayi A. Role of alcohol consumption on APAP induced liver injury. *Bio Rxiv*, **2020**. doi.org/10.1101/2020.07.07.191916

Gilgenkrantz H. On n'a ni l'âge de ses artères, ni celui de son foie. *Med Sci*, **2022**, 38 : 864-866

Goullé JP, Guerbet M. Éthanol : pharmacocinétique et méthodes analytiques. *Ann Pharm Fr*, **2015**, 73 (5) : 313-322. doi.org/10.1016/j.pharma.2015.03.003

Guengerich FP. A history of the roles of CYP450 in the toxicity of drugs. *Toxicol Res*, **2020**, 37(1):1-23

Guengerich FP. Mechanisms of CYP450-catalyzed oxidations. *CS Catal.* **2018**, 8(12): 10964–10976

Guerzoni S, Pelles L, Pini LA. Drug-drug interactions in the treatment for alcohol use disorders. *Pharmacol Res*, **2018**, 133: 65-76

Guiliani JP, Blin R, Portes E, Pascal Bossu P. La détoxification hépatique. *Revue professionnelle de naturopathie*. **2019**, 56-61

Hammad AM, Shawaqfeh B, Hikmat S, Al-Qirim T, Hamadneh L. The role of vitamin in protecting against oxidative stress and inflammation of acute paracetamol. *Toxics*, **2023**, 11, 368.

Harry P. Le fomépizole. In : Ducassé JL. Arnette : Urgences **2002** , page 181-187

Hommer DW, Male and female sensitivity to alcohol-induced brain damage. *Alcohol Res. Health* .**2003**, 27(2), 181-185

Igboh NM, Braide SA. Effects of alcohol and paracetamol on hepatic GSH concentration in Albino rats. *J Med Invest Pract*, **2013**,4:65-70

Invine S. Harmful drinking and alcohol dependence. *InnovAiT*, **2022**,15(1):33-39. doi:[10.1177/17557380211053031](https://doi.org/10.1177/17557380211053031)

Jackson W. Hépatopathie alcoolique. Le Manuel MSD, **2023**.<https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-hépatiques-> (consulté le 9/6/2023)

Jancovaa P, Anzenbacherb P, Anzenbacherova E. Phase II drug metabolizing enzymes. *Biomed Pap Med Olomouc Czech Repub.* **2010**, 154(2):103–116

Kang LI, Mars WM, Michalopoulos GK. Signals and cells involved in regulating liver regeneration. *Cells.* **2012**; 1(4):1261-1292

Khomich O, Ivanov AV, Bartosch B. Metabolic hallmarks of hepatic stellate cells in liver fibrosis. *Cells.***2020**; 9(1):24. <https://doi.org/10.3390/cells9010024>

Kim J, Kim MJ, Lee JH, Woo K, Kim M, Kim TJ. Hepatoprotective effects of the *Cichorium intybus* root extract against alcohol-induced liver injury in experimental rats. *Evid Based Complement Alternat Med*, **2021**, 2021:6643345. doi: 10.1155/2021/6643345

Kołota A, Głabska D, Oczkowski M, Gromadzka-Ostrowska J. Influence of alcohol consumption on body mass gain and liver antioxidant defense in adolescent growing male rats. *Int J Environ Res Public Health*, **2019**,16(13): 2320. doi: 10.3390/ijerph16132320

Kong C, Bobe S, Pilger C, Lachetta M, Øie CI, KirschnickN, et al. Multiscale and imaging of the ultrastructure of human liver biopsies. *Front. Physiol*, **2021**,12 :234-239

Kong LZ, Chandimali N, Han YH, Lee DH, Kim, JS, et al. Pathogenesis, early diagnosis, and therapeutic management of alcoholic liver disease. *Int J Mol Sci*,**2019**, 20, 2712. <https://doi.org/10.3390/ijms20112712>

Lacour B, Belon JP. Physiologie du système digestif. In: Lacour B, Belon JP. Physiologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, **2015**, page 225-58.

Lands WE, A review of alcohol clearance in humans *.Alcohol.* **1998**, 15(2), 147-160.

Lapierre P, Alvarez F. Le foie : un organe du système immunitaire *.Med Sci* , **2007**, 23 : 985-990

Leung TM, Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* **2013**, 58(2):395-398

Li S, Tan HY, Wang, N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW. The Role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *Int J Mol Sci*, **2015**, 16, 26087-26124.

Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall R. Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem.***1951**, 193: 265-275

Mann K, Hermann D, Heinz A. One hundred years of alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, **2000**, 5(1):10–15. doi.org/10.1093/alcalc/35.1.10

Manzo-Avalos S, Saavedra-Molina A. Cellular and mitochondrial effects of alcohol consumption. *Int J Environ Res Public Health.* **2010** , 7(12):4281-304. doi: 10.3390/ijerph7124281.

McLean, KJ, Munro, AW. CYP450. Encyclopedia of signaling molecules. Springer. **2016**, New York. doi.org/10.1007/978-1-4614-6438-9-101615-1

Mégarbane B. Intoxication par le paracétamol. *54^{em} Congrès de la Société de toxicologie clinique*, Nancy, **2016** .doi.org/10.1016/j.toxac.2016.05.014

Messelmani T, Morisseau L, Sakai Y, Legallais C, Le Goff A, et al. Liver organ-on-chip models for toxicity studies and risk assessment. *Lab Chip*, **2022**, 22, 2423-2450

Milat AM, Mudnić I, Grković I, Ključević N, Grga M, Jerčić I et al. Effects of white wine consumption on weight in rats. *Oxid Med Cell Longev.* **2017**. doi: 10.1155/2017/8315803.

Mohideen K, Chandrasekar K, Ramsridhar S, Rajkumar C, Ghosh S, Dhungel S. Assessment of oxidative stress by the estimation of lipid peroxidation marker in patients with chronic periodontitis. *Int J Dent.* **2023**,6014706. doi: 10.1155/2023/6014706.

Moles A, Torres S, Baulies A, Garcia-Ruiz C, Fernandez JC. Mitochondrial-lysosomal in acetaminophen hepatotoxicity. *Front. Pharmacol*, **2018**, 9. doi.org/10.3389/fphar.2018.00453

Mousa OY, Kamath PS.A History of the assessment of liver performance. *Clin Liver Dis* **2021**,18(Suppl 1): 28–48.

Musso O, Aninat C, Loyer P, CorluA. Structure et fonctions des hépatocytes. *Hepatology.* **2020**, [7-005-A-13]

Naud J, Dumayne C, Nolin TD, Leblond FA. Pharmacocinétique des médicaments en insuffisance rénale. *Néphrologie et Thérapeutique*, **2015**,11(3) :144-151

O'Hara K, Wright IM, Schneider JJ, Jones AL, Martin JH. Pharmacokinetics in neonatal prescribing: evidence base, paradigms and the future. *Br J Clin Pharmacol.* **2015**, 80(6):1281-1288.

Ohashi K, Pimienta M, Seki E. Alcoholic liver disease: A current molecular and clinical perspective. *Liver Research*, **2018**, 2(4) :161-172

Ohkawa H, Ohishi O, Yagi K .Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* **1979**,95(2):351-8

Oloo Q .The Effects of paracetamol on the liver and kidney functions of a rat model following prolonged alcohol administration. *J Drug Metab Toxicol.* **2021**, 12(2): 1000256

Pandian BA, Sathishraj R, Djanaguiraman M, Prasad V, Jugulam M. Role of CYP P450 enzymes in plant stress response. *Antioxidants*, **2020**, 9(5), 454. doi.org/10.3390/antiox9050454

Paquot N. Le métabolisme de l'alcool. *Rev Med Liege*, **2019**, 68, 272-280

Park SH, SeoW, Xu MJ, Lehner R, Liangpunsakul S, Gao B. Ethanol and its nonoxidative metabolites promote acute liver injury. *Cell Molec Gastro Hepatol.* **2023**, 15(2): 281-306

Pincemail J, Bonjean K, Cayeux K. Nutrition et stress oxydant. *Nutri Clin Métab*, **2002**,16(2):233-239

Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *British J Clin Pharmacol.***2000**:291-301

Rao RK. Endotoxemia and gut barrier dysfunction in alcoholic liver disease. *Hepatology.* **2009**,50(2): 638–644.

Reitman S, Frankel S. Colorimetric Method determination of serum GOT and GPT activity. *Am J Clin Pathol.* **1957**, 28, 56-63.

Richard JB, Cogordan C, Palle C, Obradovic I. Les comportements de consommation et leur évolution. *Adsp*, **2014** :19-61

Riordan SM, Williams R. Alcohol exposure and paracetamol-induced hepatotoxicity. *Addict Biol.* **2002**, (2):191-206. doi: 10.1080/13556210220120424.

Samer CF, Desmeules JA, Rossier MF, Hochstrasser D, Dayer DP. Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6. *Médecine et Hygiène*, **2004** :667-703

Scoazec JY. Physiologie du lobule hépatique. *Hépatologie*, **2012**,[7-005-A-12]

Seirafi M, Iten A, Hadengue A. Paracétamol: toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque. *Rev Med Suisse.* **2007**,7(129): 2345–2349.

Sherwood L. Physiologie humaine, 3^{ème} Edition, Deboeck Supérieur, Paris, **2015**, Paris, pages423-426

Silbernagl S, Despopoulos A. Digestion. Atlas de poche. Flammarion, Paris, **2008**, pages 228-68.

Site1. [https://www.britannica.com/search?query=liver+\(consulté](https://www.britannica.com/search?query=liver+(consulté) le 6/3/2023)

Site 2. [https://medicament.ooreka.fr/astuce/voir/558559/paracetamol\(Consulté](https://medicament.ooreka.fr/astuce/voir/558559/paracetamol(Consulté) le7/4/2023°

Site3.<https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX>
(Consulté le 6/6/2023)

Taburet AM. Le système des CYP450 : définition, rôle et implication dans la pharmacocinétique des anti-infectieux. *La Lettre de l'infectiologue*, **2000** :34-38

Teschke R, Alcoholic liver disease. *Biomedicines*, **2018**, 6(4), 106. doi.org/10.3390/biomedicines6040106

Testud F. Alcools et glycols. In : Testud F. Pathologie toxique professionnelle et environnementale, Eska Paris , **2004**. pages385,392.

Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Current Biology*. **2017**, 27(21):1147-1151

Tremblay PY. Mécanismes d'action et de toxicité de l'acétaminophène. *Bull inform toxicol*, **2011**, 27(1). <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/mecanismes-d-action-et-de-t...>

Tsermpini EE, Plemenitaš-Ilje A, Dolžan V. Alcohol-induced oxidative stress and the role of antioxidants in alcohol. *Antioxidants*, **2022**, 11,1374.
doi.org/10.3390/antiox11071374

Ugo L, Quaia E. Embryology and Development of the Liver. In: Quaia, E. (eds) Imaging of the Liver and Intra-hepatic Biliary Tract. Medical Radiology, **2021**, Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-38983-3_1

Venkatalakshmi P, Ragadevi M. Protective effect of *Tinospora cordifolia* linn., on paracetamol and alcohol induced hepatotoxicity in albino rats. *Research J Pharm Tech*, **2012**, 5(2): 281-284.

Verdon I, Spahr L, Serratrice J. N-acétylcystéine : traitement efficace dans l'hépatite alcoolique grave ?, *Rev Med Suisse*. **2018**, 4: 146-149

Wang HJ, Zakhari S, Jung MK. Alcohol and gut-liver-brain interactions in tissue damage. *World J Gastroenterol*. **2010**, 16(11):1304-1313.

Wang, Xu, Dong, Ke, Ma, Yujing, Jin, Qizhi, Yin, Shujun and Wang, Shan. Hepatoprotective effects of chamazulene against alcohol-induced liver damage by alleviation of oxidative stress in rat models. *Open Life Sciences*, **2020**, 15(1):251-258.

Widmaier EP. Physiologie humaine, 6ème Edition, Maloine, Paris, 2013, paris, page 231,125

Xu W, Ke D, Yujing M, Qizhi J, , Shujun Y, Shan W. Hepatoprotective effects of chamazulene against alcohol-induced liver damage by alleviation of oxidative stress in rat models. *Open Life Sciences*, **2020**, 15(1): 251-258.

Xu L, Yu Y, Sang R, Li J, Ge B, Zhang X. Protective effects of taraxasterol against ethanol-induced liver injury by regulating CYP2E1/Nrf2/HO-1 and NF-κB signaling pathways in mice. *Oxid Med Cell Long*. **2018**, 2018:8284107

Yan C, Hu, W, Tu J. Pathogenic mechanisms and regulatory factors involved in alcoholic liver disease. *J Transl Med*, **2023**, 21, 300. doi.org/10.1186/s12967-023-04166-8

Annexes

Annexe 1 : Protocole de détermination quantitative d'alanine amino transférase GPT (ALT)/ (méthode NADH. Cinétique UV.)

*** Réactifs de Kit**

R1 Tampon	TRIS pH 7,8 Lactate déshydrogénase (LDH) L-Alanine	100 mmol/L 1200 U/L 500 mmol/L
R2 Substrats	NADH α -Cétoglutarate	0,18 mmol/L 15 mmol

***Préparation du réactif de travail (RT):**

Mélanger: 1 vol. de (R2) Substrats + 4 vol. (R1) Tampon.

Stabilité: 21 jours à 2-8°C ou 72 heures à température ambiante (15-25°C).

*** Procédure de dosage**

1. Pipeter dans une cuvette:

RT (mL)	1,0
Echantillon (μ L)	100

2. Mélanger et incuber pendant 1 minute

3. Lire l'absorbation (Abs) initiale de l'échantillon, mettre en route le chronomètre et lire l'absorbation à chaque minute pendant 3 minutes.

4. Calculer la moyenne de l'augmentation d'absorbation par minute (Abs/min).

$$\text{Calculs} = \text{Abs/min} \times 1750 = \text{U/L de ALT}$$

Annexe 2: Protocole de détermination quantitative d'aspartate amino transférase GOT (AST)/ (méthode NADH. Cinétique UV.)

*** Réactifs de Kit**

R 1 Tampon	TRIS pH 7,8 L-aspartate	80 mmol/L 200 mmol/L
R 2 Substrats	NADH Lactate déshydrogéné (LDH) Malate déshydrogénisé (MDH) α -cétoglutarate	0,18 mmol/L 800 U/L 600 U/L 12 mmol/

***Préparation réactif de travail (RT):**

-Dissoudre une tablette de substrats R2 dans 15 mL de R1. Refermer et mélanger doucement, jusqu'à ce que le contenu soit totalement dissout.

- Stabilité: 21 jours à 2-8°C ou 72 heures à température ambiante (15-25°C).

*** Procédure de dosage**

1. Pipetter dans une cuvette:

RT (mL)	1,0
Echantillon (\square L)	100

2. Mélanger et incuber pendant 1 minute

3. Lire l'absorbation (Abs) initiale de l'échantillon, mettre en route le chronomètre et lire l'absorbation à chaque minute pendant 3 minutes.

4. Calculer la moyenne de l'augmentation d'absorbation par minute (Abs/min).

5. Calculs=Abs/min x 1750 = U/L de AST

Annexe 3 : Protocole de détermination quantitative du cholestérol total
(CHOD-POD. Enzymatique chlorimétrique)

*** Réactifs de Kit**

R 1 Tampon	PIPES pH 6,9 phénol	90 mmol/L 26 mmol/L
R 2 Enzymes	Cholestérol estérase (CHE) Cholestérol oxydase (CHOD) Peroxydase (POD) 4 - Aminophénazone (4-AF)	300 U/L 300 U/L 1250 U/L 0,4 mmol/L
Cholestérol	cholestérol 200 mg/dL. Contient Triton X- 114 10-15%.	

*** Préparation du réactif (RT)**

1. Dissoudre le contenu d'une capsule d'enzymes R2 / un 1 flacon de tampon R1.
 2. Refermer et mélanger doucement jusqu'à ce que le contenu soit dissout
- Stabilité (RT): 4 mois à 2-8°C ou 40 j à 15-25°C. Conserver à l'abri de la lumière

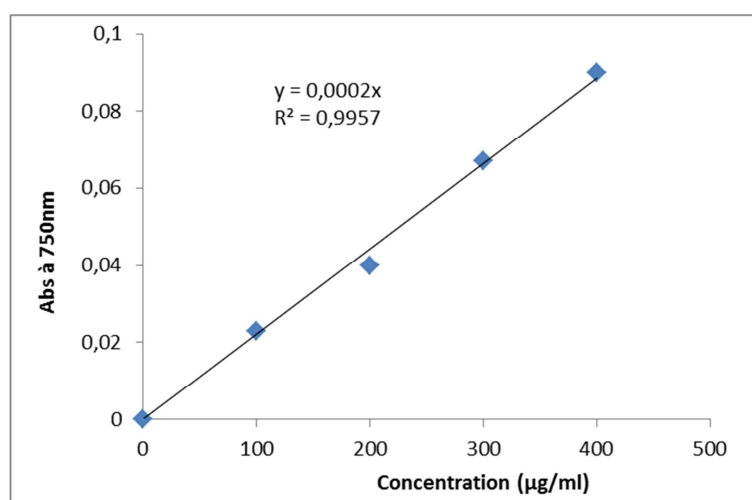
*** Procédure de dosage**

1. Pipetter dans une cuvette :

Blanc	Étalon	Echantillon	
RT (mL)	1,0	1,0	1,0
Étalon (µL)	--	10	--
Echantillon (µL)	--	--	10

2. Mélanger et incuber pendant exactement 10 min a T°C ambiante.
3. Lire l'absorbation (Abs) du standard et l'échantillon, en comparaison avec le blanc du réactif. La couleur reste stable pendant au moins 60 minutes.
4. Calcul cholestérol (mg/dl) = ((Abs.Échan- Abs .Blanc)/(Abs. Standard-Abs.Blanc))x200

Annexe 4 : Courbe etalon de l'albumine



Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : CHEIKH-ZOUAOUI Khaoula

Titre : L'hépatotoxicité induite par le paracétamol chez le rat *Albinos Wistar*.

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Microbiologie et Hygiène Hospitalière.

Résumé

Le paracétamol (APAP) est un antalgique et antipyrétique le plus consommé au monde. Il est connu pour provoquer un stress oxydatif et une hépatite cytolitique dose-dépendante. Ces effets peuvent être potentialisés par la prise concomitante d'alcool (ALC). La présente étude rapportée sur l'hépatotoxicité induite par l'APAP seul ou en association avec l'ALC chez les rats d'expérimentation « *Albinos wistar* ».

Cette étude a été effectuée sur trois groupes de rats. Un groupe témoin a été traité par l'eau et un deuxième groupe (APAP) a été traité seulement par une dose unique toxique d'APAP (1g/kg) au 15^{ème} jour. Le groupe restant (APAP+ALC) a été traité par une combinaison d'ALC (40% ; 2,5ml/kg/j pendant 15) et d'APA (dose unique 1g/kg) au 15^{ème} jour. Les paramètres biochimiques (les transaminases AST/ALT et le cholestérol total) et marqueurs du stress oxydatif hépatique (la peroxydation lipidique MDA, le glutathion réduit GSH, et la catalase) sont dosés.

L'administration d'APAP chez le rat induit une atteinte hépatique se révélant par une augmentation significative des taux sériques de transaminases. L'APAP provoque un stress oxydatif hépatique en diminuant significativement le taux de GSH et augmentant le taux de MDA, résultat d'une peroxydation lipidique excessive qui provoque la libération des transaminases hépatiques et leur augmentation significative dans le sang. Aucun effet n'est constaté sur la variation du reste des paramètres analysés. L'association (APAP+ ALC) a révélé un effet toxique considérable objectivé par la réduction du poids corporel des rats et l'augmentation de la masse relative au foie. Ce résultat probablement associé à un déséquilibre métabolique favorisé par l'ingestion concomitante d'ALC. De plus, des perturbations affectant considérablement les marqueurs du stress oxydatif hépatique ont été constatées chez le groupe (APAP+ ALC) par rapport au groupe traité par l'APAP seul. Au regard de ces résultats, il apparaît que l'ALC potentialise la toxicité induite par l'APAP, en exerçant une action inductrice sur le métabolisme de l'APAP chez le rat.

Mots-clés : Foie, Paracétamol, Alcool ; Stress oxydatif, Rat

Laboratoires de recherche :

Animalerie (Faculté SNV, Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Laboratoire de biochimie (Faculté SNV, Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Le jury :

Encadrant : BAALI Nacera (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Présidente : HARZELLAH Besma (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examinatrice : HALMI Sihem (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).