



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine :Sciences de la Nature et de la Vie

Filière :Sciences Biologiques

Spécialité : Toxicologie

Intitulé :

L'effet protecteur des plantes médicinales (*Rosmarinus officinalis*, *Syzygium aromaticum*) vis à vis l'hépatotoxicité induite par l'éthanol chez les rats (albinowistar).

Jury d'évaluation :

Président :Mr MENAD .A (Professeur UFM Constantine 1).

Encadrant :Mr BOULKANDOUL.R (Maitre –assistant A UFM Constantine 1).

Examinateur(s):Mr ATTALLAH .S (Professeur UFM Constantine 1).

Mr BAHRI. L (Maitre –assistant A UFM Constantine 1).

Année universitaire 2024- 2025

Remerciements

* Monsieur le Professeur MENAD Ahmed

Nous vous remercions chaleureusement pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant d'évaluer ce travail. Puisse ce mémoire être pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance et notre sincère gratitude.

* Monsieur le Professeur ATTALLAH Salah

Nous sommes honorés de vous compter parmi les membres du jury. Nous vous remercions vivement pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

Veuillez recevoir l'expression de notre respect et de notre profonde reconnaissance.

* Monsieur BAHRI Laïd

Nous vous remercions sincèrement d'avoir accepté de faire partie du jury de ce mémoire. Veuillez agréer l'expression de notre profond respect.

* Monsieur le Professeur BOULKANDOUL Ramzi

Cher Professeur, nous vous adressons nos plus sincères remerciements pour votre accompagnement, votre soutien et vos conseils précieux tout au long de la préparation de ce mémoire de master. Votre expertise, votre disponibilité et votre bienveillance ont été déterminantes dans la réussite de ce travail. Grâce à votre encadrement rigoureux et constructif, nous avons pu approfondir nos connaissances et mener à bien ce projet de recherche. Nous vous sommes profondément reconnaissants pour votre engagement et votre confiance, et nous garderons un excellent souvenir de cette collaboration.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude au Centre Hospitalo-Universitaire Ibu Badis de Constantine pour m'avoir offert l'opportunité de réaliser ce travail au sein de ses laboratoires.

Je remercie particulièrement le personnel du laboratoire de Biochimie M Lamia Moualkia et du chef service d'Anatomie et cytologie Pathologique CHP

CONSTANTINE MS Yakhelef Yazide pour leur accueil chaleureux, leur disponibilité, ainsi que leur précieux soutien technique et scientifique tout au long de cette étude.

Dédicaces

Avant toute chose, je rends grâce à Allah, Le Tout-Puissant, pour la force, la patience et la persévérence dont Il m'a comblée tout au long de ce parcours.

Je dédie humblement ce travail :

À ma chère mère, pilier de ma vie, pour son amour inconditionnel, ses prières, ses sacrifices et son soutien indéfectible. Que Dieu te protège et te récompense pour tout ce que tu as fait pour moi.

À la mémoire de mon père, que Dieu lui accorde Sa miséricorde. Tu resteras à jamais vivant dans mon cœur. Ce travail est également le fruit de ton amour et de tes sacrifices inoubliables.

À mes chers frères, mes soutiens et mes compagnons de vie, merci pour votre encouragement, votre compréhension et votre présence précieuse à chaque étape. Que Dieu vous bénisse et vous protège toujours.

À ma collègue de travail, pour son soutien constant, sa présence rassurante et sa précieuse collaboration tout au long de ce parcours exigeant.

Chouabia chourouk

Dédicaces

En ce jour si spécial, celui de mon diplôme universitaire, je tiens à vous dédier cette réussite du fond du cœur.

Maman, Papa, merci pour votre amour inconditionnel, vos sacrifices et votre soutien inébranlable. Vous avez toujours cru en moi, même quand je doutais de moi-même.

À ma sœur et à mon frère, merci pour votre présence, vos encouragements, et pour avoir été mes piliers silencieux dans les moments difficiles.

Cette réussite n'est pas la mienne seule, elle est aussi la vôtre. Je vous aime profondément.

À ma chère partenaire de mémoire , je tiens à te remercier du fond du cœur pour ton engagement, ta persévérance et ton esprit d'équipe tout au long de cette aventure académique.

Et merci à mes amis pour leur présence et leur soutien moral.

Chougui tahani

TABLE DE MATIÈRE

RÉSUMÉ

ABSTRACT

ملخص

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Introduction 01

1ère partie : Etude bibliographique

CHAPITRE I : Anatomie et physiologie du foie

1. Le foie	03
1.1.Définition du foie.....	03
1.2. Rappel Anatomique	03
1.2.1.Description.....	03
1.2.2. Fixité de foie.....	04
1.2.3. Morphologie externe.....	04
1.2.3.1.La face supérieure ou diaphragmatique.....	04
1.2.3.2.Une face inférieure ou viscérale.....	05
1.2.3.3.La face postérieure.....	05
1.2.4. Vascularisation hépatique.....	06
1.2.4.1. La Vascularisation afférente.....	07
1.2.4.2. La Vascularisation efférente.....	07

1.2.5. Segmentation hépatique.....	08
1.3. Les Voies biliaires.....	09
1.3.1.Les Voies biliaires intra-hépatique.....	09
1.3.2. Les voies biliaires extra-hépatiques.....	09
1.4.Histologie de foie.....	10
1.4.1. Organisation générale.....	10
1.4.2. Les cellules composantes de foie.....	11
*a. Les cellules parenchymateuses.....	11
*b.Les cellules non parenchymateuses.....	12
1.5.Les Fonction du foie.....	13
1.5.1. Épuration.....	13
1.5.2. Production des acides biliaires et excrétion de la bile.....	14
1.5.3. Fonction métabolique.....	14
1.5.3.1. Nutriments.....	14
1.5.3.2. Activation de la vitamine D.....	15
1.5.4. Synthèse protéique.....	15
1.5.5. Stockage.....	16
2. Hépatotoxicité et Ethanol.....	17
2.1. Pathologie du foie.....	17
2.1.1. Lésion hépatique.....	17
A . Stéatose.....	17
B .Nécrose hépatique.....	17
C.Choléstase.....	17
D .Cirrhoses.....	17
E. Fibrose.....	18
2.1.2.Hépatique toxiques.....	18
A.Hépatite alcoolique.....	18

B. Hépatite médicamenteuses.....	18
2.2. Hépatotoxicité.....	18
2.2.1. L'éthanol.....	19
2.2.1.1. Définition.....	19
2.2.1.2. Propriétés de l'éthanol.....	19
2.2.1.3. Toxicocinétique : métabolisme.....	20
2.2.1.4. Mode d'action.....	21
2.3.Métabolisme de l'alcool et stress oxydatif.....	21

CHAPITRE II :le stress oxydatif

1. Stress Oxydatif.....	23
1.1. Définition.....	23
1.2. Radicaux libres.....	23
1.2.1. Généralité sur les radicaux libres.....	23
1.2.2. Mécanisme de production des principales ER.....	24
1.2.3. Les types des radicaux libres	25
1.2.3.1.Radicaux superoxydes(O_2^-).....	25
1.2.3.2.Oxygène singulet 1O_2	25
1.2.3.3.Radicaux hydroxyle(OH^-).....	25
1.2.3.4.Peroxyde d'hydrogène(H_2O_2).....	26
1.2.3.5.Acide hypochloreux(HOCl).....	26
1.2.3.6.Monoxyde d'azote(NO^-).....	26
1.2.3.7.Leperoxynitrite ($ONOO^-$).....	26
1.3. Principales ROS	26
1.4. Les mécanismes des dommages oxydatifs.....	27
1.4.1. Peroxydation lipidique.....	27
1.4.2. Oxydation des protéines.....	28
1.4.3. Dommage de l'ADN.....	28
1.5.Antioxydants.....	29

1.5.1. Définition.....	29
1.5.2. Systèmes de défense antioxydants.....	30
1.5.2.1. Systèmes antioxydants enzymatiques.....	30
1.5.2.2. Systèmes antioxydants non enzymatiques.....	31
1.5.2.2.1. Antioxydants endogène.....	31
1.5.2.2.2. Antioxydants exogène.....	31
1.5.2.2.3. Antioxydants d'origine végétale.....	32
2. Les plantes médicinales.....	33
2.1. <i>Syzygium aromaticum</i>	33
2.1.1. Définition.....	33
2.1.2. Utilisation traditionnel.....	34
2.1.3. Classification botanique.....	35
2.1.4. Constituants chimiques.....	35
2.1.5. Activités biologiques.....	36
2.2. <i>Rosmarinus officinalis L.</i>	37
2.2.1. Définition.....	37
2.2.2. Origine du nom.....	38
2.2.3. Utilisation traditionnel.....	38
2.2.4. Classification scientifique.....	38
2.2.5. Les Activités de <i>Ros O</i>.....	38
2.2.5.1. Les activités biologiques des composés de <i>Ros O</i>	39
2.2.5.2. Activité antitumorale.....	39
2.2.5.3. Activité anti-infectieuse.....	39
2.2.5.4. Activité antioxydante.....	39
2ème partie :Etude expérimentale	
1. Matériels et méthodes.....	41
1.1. Matériel végétal.....	41

1.1.2.Extraction.....	41
1.1.2.1. Préparation des extraits hydro-alcooliques (méthanoliques).....	41
1.1.2.2.Fractionnement de l'extrait brut.....	42
1.1.3. Rendement d'extraction.....	42
1.2. Matériel animal	43
1.2.1. Les animaux.....	43
1.2.2. Traitement des animaux.....	43
1.2.3.Prélèvement sanguin.....	43
1.2.4. Sacrifice des animaux, récupération du foie et préparation de la fraction cytosolique et de l'homogénat des tissus hépatique.....	44
A. Préparation des fractions hépatiques.....	44
B. Préparation de la fraction cytosolique.....	44
C. préparation des coupes pour l'étude histologique.....	45
1.3. Réactifs	45
1.4. Appareils.....	45
2. Méthodes.....	45
2.1. Méthodes de dosage des paramètres biochimique du sang.....	45
2.1.1. L'alanine amino transférase (ALT).....	45
2.1.2. L'aspartate amino transférase (AST).....	45
2.1.3. Phosphatas Alcaline (PAL).....	46
2.1.4. Triglycérides (TG).....	46
2.1.5.Lipoprotéines de basse densité(LDL).....	47
2.1.6.Lipoprotéines de haute densité(HDL).....	47
2.1.7. Cholestérol-T	47
2.2.Méthodes de dosage des paramètres du stress oxydant	48
2.2.1. Dosage du malondialdéhyde (MDA) dans une fraction cytosolique de foie.....	48

2.2.2. Dosage de la catalase (CAT).....	49
2.2.3. Dosage de l'activité enzymatique de Peroxyde Dusmitase (SOD).....	49
3. Etude histologique.....	49
4. Analyse statistique.....	51
1. Résultats et Discussion.....	52
2.Discussion.....	61
3.Conclusion.....	65
4. Références bibliographique.	

Résumé

Le foie, organe clé du métabolisme, assure la détoxification de nombreuses substances, dont les alcools. L'éthanol est métabolisé principalement en acétaldéhyde puis en acétate, via des enzymes hépatiques.

A une sur dosage d'éthanol entraîne une accumulation d'acétaldéhyde toxique et une production excessive de radicaux libres, provoquant un stress oxydatif hépatique. Ce stress oxydatif endommage les cellules du foie par la peroxydation lipidique, l'oxydation des protéines et de l'ADN, contribuant à des lésions cellulaires.

Certains antioxydants d'origine végétale, montrent un effet protecteur contre ce stress oxydatif. C'est ce que nous avons prouvé dans l'étude que nous avons menée par utilisation de l'extrait butanolique de *Syz A* et de *Ros O*, c'est à travers la régulation de l'activité enzymatique (AST, ALT, PAL) et le bilan lipidique (CHOL-T, HDL, LDL) sériques ont été dosées. et l'évaluation de (MDA, CAT, SOD) et l'étude histologique.

Grâce à la richesse de L'extrait *Syz A* en eugénol, qui possède des propriétés antioxydantes, antimicrobiennes et anticancéreuses et l'extrait *Ros O*, grâce à ces composés phénoliques tels que l'acide rosmarinique et le carnosol, possède des activités antioxydantes, anti-inflammatoires.

En conclu que les deux extraits utilisé elles à un effet protecteur contre la toxicité hépatique induite par l'éthanol.

ملخص

الكبد، هو عضو رئيسي في عملية الأيض، يضمن إزالة السموم للعديد من المواد، بما في ذلك الكحولات . يتم استقلاب الإيثانول بشكل رئيسي إلى أسيتالديهيد ثم إلى أسيتات، بتدخل إنزيمات الكبد.

إن الاستهلاك المفرط للإيثانول يؤدي إلى تراكم الأسيتالديهيد السام وإنتاج مفرط للجذور الحرة، مما يسبب إجهاداً تأكسدياً في الكبد. هذا الإجهاد التأكسدي يلحق ضرراً بخلايا الكبد عن طريق الأكسدة الفوقية للدهون ، وأكسدة البروتينات والحمض النووي، مما يساهم في حدوث إصابات خلوية. بعض مضادات الأكسدة ذات الأصل النباتي ظهر تأثيراً وقائياً ضد هذا الإجهاد التأكسدي.

وهذا ما أثبتناه في الدراسة التي أجريناها باستخدام المستخلص البوتانولي لـ *Syz A* و *Ros O*، وذلك من خلال تقدير النشاط الإنزيمي AST ، ALT ، PAL وقياس المؤشرات الدهنية في المصل LDL ، HDL ، CHOL-T ، وتقدير كل من MDA ، CAT ، SOD ، MDA ، بالإضافة إلى الدراسة النسيجية. ويعود ذلك إلى غنى مستخلص *Syz A* بالأوجينول، الذي يمتلك خصائص مضادة للأكسدة، مضادة للميكروبات، ومضادة للسرطان، ومستخلص *Ros O* بفضل مركياته الفينولية مثل حمض الروزمارينيك والكارنوسول، فهو يمتلك أنشطة مضادة للأكسدة ومضادة للالتهابات.

في الأخير توصلنا إلى أن كل المستخلصين المستخدمين لهما تأثير وقائي ضد السموم الكبدية الناتجة عن الإيثانول.

Abstract

The liver, key organ of metabolism, ensures the detoxification of many substances, including Alcohols. ethanol is mainly metabolized into acetaldehyde and then into acetate, via hepatic enzymes.

Overdose of ethanol leads to the accumulation of toxic acetaldehyde and excessive production of free radicals, causing hepatic oxidative stress. This oxidative stress damages liver cells through lipid peroxidation, oxidation of proteins and DNA, contributing to cellular injury.

Some plant-derived antioxidants show a protective effect against this oxidative stress. This is what we demonstrated in the study we conducted using the butanolic extract of *Syz A* and *Ros O*, through the regulation of enzymatic activity (AST, ALT, PAL) and the measurement of serum lipid profile (CHOL-T, HDL, LDL), as well as the evaluation of (MDA, CAT, SOD) and histological study. Thanks to the richness of *Syz A* extract in eugenol, which possesses antioxidant, antimicrobial, and anticancer properties, and *Ros O* extract, thanks to its phenolic compounds such as rosmarinic acid and carnosol, it has antioxidant and anti-inflammatory activities.

We conclude that both extracts used have a protective effect against ethanol-induced liver toxicity

Liste des figures	Page
Figure 01 : Schéma anatomique du foie.	03
Figure 02 : Schéma anatomique du foie .	04
Figure 03 : Face supérieure .	05
Figure 04 : Vue inférieure du foie et de la vésicule biliaire .	05
Figure 05 : Vue postérieure de foie.	06
Figure 06: Vascularisation .	06
Figure 07: Anatomie segmentaire du foie .	09
Figure 08 : L'organisation histologique et fonctionnelle du lobule hépatique .	10
Figure 09 : Domaine apical et baso-latéral des hépatocytes .	12
Figure 10 : Population cellulaire hépatique .	13
Figure 11 : Les différentes fonctions du foie .	17
Figure 12 : Structure de la molécule d'éthanol.	19
Figure 13 : Métabolisme de l'éthanol dans les hépatocytes , la voie de l'alcool déshydrogénase (ADH) .	20
Figure 14 : Système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS) .	22
Figure 15: Stress oxydant déséquilibre entre les radicaux libres et les antioxydants .	23
Figure 16 : Production et neutralisation des ROS.	24
Figure 17 : Origine extra- et intracellulaire des ROS	24
Figure 18: Principales sources de radicaux libres .	25
Figure 19 : Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturées et nature des produits terminaux formés .	27
Figure 20 : Lésions de L'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules .	29
Figure 21 : Régulation de la production des ROS par les systèmes de défenses antioxydant .	30
Figure 22 : Structure chimique de vitamine E (alpha -tocophérol) .	32
Figure 23 : Structure chimique de vitamine C .	32
Figure 24 : Mécanismes de protection des antioxydants non enzymatiques (vitamines C et E , glutathion) par l'acide alpha lipoïque .	32
Figure 25 : Buttons de <i>Syz A</i> .	34
Figure 26: Arbre de <i>Syz A</i> .	34
Figure 27 : Feuilles et fleurs de <i>Rosmarinus officinalis</i> (<i>Ros O</i>).	37
Figure 28 : Les feuilles de <i>Rosmarinus officinalis</i> (<i>Ros O</i>).	38

Figure 29: Protocole de l'extraction hydro-alcoolique .	41
Figure 30 : Protocole de fractionnement .	42
Figure 31 : Prélèvement sanguin au niveau de la veine sinusoïdale oculaire .	44
Figure 32 : Tube contenant le milieu réactif pour le dosage du MDA après l'incubation pendant 45min .	48
Figure 33 : Automate de déshydratation .	50
Figure 34 : Appareil spécial de l'inclusion .	50
Figure 35 : Les blocs.	50
Figure 36: L'étape de coloration .	51
Figure 37 : la variation de l'activité de la catalase CAT.	52
Figure 38 : La concentration du SOD.	53
Figure 39 : La concentration du MDA.	53
Figure 40 : La concentration sérique de L'AST .	54
Figure 41 : La concentration sérique de L'ALT .	55
Figure 42 : La concentration sérique du PAL .	55
Figure 43 : La concentration sérique du L'albumine .	56
Figure 44 : La concentration sérique du cholestérol.	56
Figure 45 : La concentration sérique du LDL.	57
Figure 46 : La concentration sérique du HDL dans le plasma des rats.	57
Figure 47 : Les coupes histologique du tissu hépatique des lots :(A ,B,C,D,E,F).	58

Liste des tableaux	Page
Tableau 01 :Principales espèces réactives rencontrées en biologie.	27
Tableau 02 :.Classification de <i>Syz A.</i>	35
Tableau 03:.Les principaux constituants chimiques du <i>Syz A.</i>	36
Tableau 04 :.Classification scientifique de <i>Ros O.</i>	38
Tableau 05 :Traitement des animaux.	43

Abréviation

ADH: Alcool déshydrogénase.

ADN: Acide Désoxyribonucléique.

AGPI: Acides gras polyinsaturés.

ALT: Alanine aminotransférase.

AR : Acide rosmarinique .

AST :Aspartate transaminase.

ATP: Adénosine Triphosphate.

BH4 : Tétrahydrobioptérine.

CAT: Catalase.

CEO: Huile essentielle de clou.

Cl⁻: Chlorure (ion) .

CO2 :Carbon dioxide.

COX: La cyclo-oxygénase.

Cu²⁺ : Ion cuivre(II).

CYP450 :cytochrome P450.

CYP2E1 :cytochrome P450 2E1.

EDTA: Éthylène diamine tétraacétique.

ECM : Matrice extracellulaire (Extracellular matrix).

ETBE: èthyl - tert- butyl- èther.

FAD: Flavine Adénosine Dinucléotide .

Fe²⁺ : Ion ferreux.

Fe³⁺:Ion ferrique.

Fig : Figure.

G6PD: Glucose-6- phosphate déshydrogénase.

GPX: La glutathion peroxydase.

GR: La glutathion réductase.

GSH: Glutathion (forme réduite).

GSSG: Disulfure de glutathion (forme oxydée).

H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène.

HDL : Lipoprotéines de haute densité (High- Density-Lipoprotéines).

HOCl: L'acide hypochloreux.

HSP: Protéine de choc thermique (Heat Shock Protein).

IGF_1: Facteur de croissance de type insuline-1 (Insuline -like Growth Factor-1).

KC: Cellules küpffer.

KCl: Chlorure de potassium.

LDL : Lipoprotéines de basse densité (Löw-Density-Lipoprotéines).

LDH : Lactate Déshydrogénase.

LOX: Lipoxygénase.

LPS :Lipopolysaccharides.

LSEC: Cellules endothéliales sinusoïdales (Liver sinusoidal endothelial cells).

MAF: Maladie alcoolique du foie.

MDA: Malondialdéhyde.

MEOS: Système microsomal d'oxydation de l'éthanol (Microsomal ethanol oxydizing system).

MPO: La myéloperoxydase.

NADPH: Nicotinamide adénine dinucleotide phosphate.

NaCl: Sodium chloride.

NO: Oxyde d'azote.

NO• : Monoxyde d'azote.

NO₂⁻ : Nitrite.

NO₃⁻: Nitrate.

NOS: NO-synthase.

OH⁻: Radical hydroxyle.

ONOO⁻: Anion peroxynitrite.

ONOOH: L'acide peroxynitreux.

ROO: Radical peroxyde.

ROOH: Peroxide organique.

ROS: Espèces réactives de l'oxygène (Reactive oxygen species)

Ros O :*Rosmarinus officinalis L.*

Syz A :*Syzygium aromaticum.*

SOD : Superoxyde dismutase.

TBA: Acide thiobarbiturique (Thiobarbituric acid).

TCA: Acidetrichloroacétique.

TBARS : Les acides thiobarbiturique.

TNF α : Facteur de nécrose tumorale alpha (Tumor necrosis factor alpha).

UCP: Protéine découplante (UnCoupling Protein).

UV: Ultrat violet.

ViT E :Vitamine E.

XO: xanthine oxidase.

$^1\text{O}_2$: Oxygène singulet.

$\text{O}_2^{\cdot-}$: Anion superoxyde.

OH \cdot : Hydroxyle Radical.

4-HNE: 4-hydroxynonenal.

Introduction

Introduction :

Grâce à une organisation histologique particulière, le foie permet l'assimilation de la plupart des nutriments et l'élimination des éléments toxiques ou pathogènes provenant du tractus digestif. Par ailleurs, la synthèse hépatique de la bile autorise l'absorption des lipides. Le foie joue aussi un rôle important dans de nombreuses fonctions physiologiques car c'est un lieu de synthèse et/ou de stockage majeur pour de nombreux éléments, notamment des protéines, des glucides, des vitamines et des ions[1].

La maladie alcoolique du foie (MAF) englobe un spectre de lésions hépatiques allant de la simple stéatose, touchant près de 90 % de consommateurs chroniques et excessifs d'alcool, à l'apparition progressive d'une fibrose hépatique puis d'une cirrhose dans 20 % des cas, avec ensuite son cortège de complications telles que l'hypertension portale, l'insuffisance hépatique et le carcinome hépatocellulaire [2].

Le terme alcool désigne au sens strict une famille de molécules organiques comprenant un groupement hydroxyle (OH^-) mais, dans son acception populaire, il est synonyme d'alcool éthylique ou éthanol. Une consommation régulière d'alcool fait partie des habitudes de nombreux individus, puisque, selon l'enquête de santé Belge de 2013, 82 % de la population belge (de 15 ans et plus) consomme des boissons alcoolisées et 14 % boit de l'alcool quotidiennement, un taux en constante progression (8 % en 1997) [3]. Une bonne connaissance du métabolisme de l'alcool constitue un préalable nécessaire avant d'envisager ses différents effets [4].

Le stress oxydatif induit par l'alcool est lié au métabolisme de l'éthanol. Trois voies métaboliques de l'éthanol ont été décrites à ce jour dans le corps humain, impliquant les enzymes suivantes : l'alcool déshydrogénase, le système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS) et la catalase. Chacune de ces voies pourrait produire des radicaux libres qui affectent le système antioxydant. La voie classique du métabolisme de l'éthanol, catalysée par l'alcool déshydrogénase pour former de l'acétaldéhyde, entraîne la formation de radicaux libres. Des modifications concomitantes sont observées dans les taux de NADH et les rapports redox NADH/NAD⁺ [5 ,6].

Dans le monde, les plantes ont toujours été utilisées comme médicaments. Les médicaments à base de plantes sont considérés comme peu toxiques et doux par rapport aux médicaments pharmaceutiques. Les industries pharmaceutiques sont de plus en plus intéressées par l'étude

ethnobotanique des plantes. L'Afrique dispose d'une diversité importante de plantes médicinales. Les plantes médicinales constituent des ressources précieuses pour la grande majorité des populations rurales en Afrique, où plus de 80% de cette population s'en sert pour assurer les soins de santé[7].

Parmi les composés bioactifs dans les extraits des plantes médicinales, les polyphénols, notamment les flavonoïdes, se distinguent par leurs nombreuses activités biologiques largement étudiées. Les polyphénols, dont les flavonoïdes, sont des composés bioactifs présentant un certain nombre d'activités biologiques déjà étudiées [8]. Les flavonoïdes sont notamment réputés pour leurs propriétés antioxydantes et antiradicalaires, et leur relation structure –activité a été largement caractérisée [9] .

Objectif de ce travail et la connaissance de l'effet protecteur des plantes médicinales vis-à-vis l'hépatotoxicité induite par l'éthanol chez les rats albino Wistar .

Dans ce cadre, notre étude c'est portée sur deux plantes médicinales largement utilisées pour leurs propriétés préventifs , appartenant à deux familles botaniques différentes : *Syzygium aromaticum* (*Syz A*) de la famille des Myrtaceae, et *Rosmarinus officinalis* (*Ros O*) de la famille des Lamiaceae.

*1^{re} partie : Etude
Bibliographique*

*Chapitre I :Anatomie et physiologie
du foie*

1.Le foie

1.1. Définition du foie

Le foie est l'organe glandulaire le plus volumineux du corps[10], cette glande occupe de nombreuses fonctions capitales sur le plan physiologique qui en font un organe indispensable à la vie[11]. annexe de l'intestin moyen, le caractère le plus général du foie est donc d'être un organe pigmenté et chargé de réserves de graisse et de glycogène[12]. Il est responsable à la synthèse de la plupart des protéines du plasma sanguin, la conjugaison et l'élimination de métabolites toxiques, le stockage de vitamines[11].

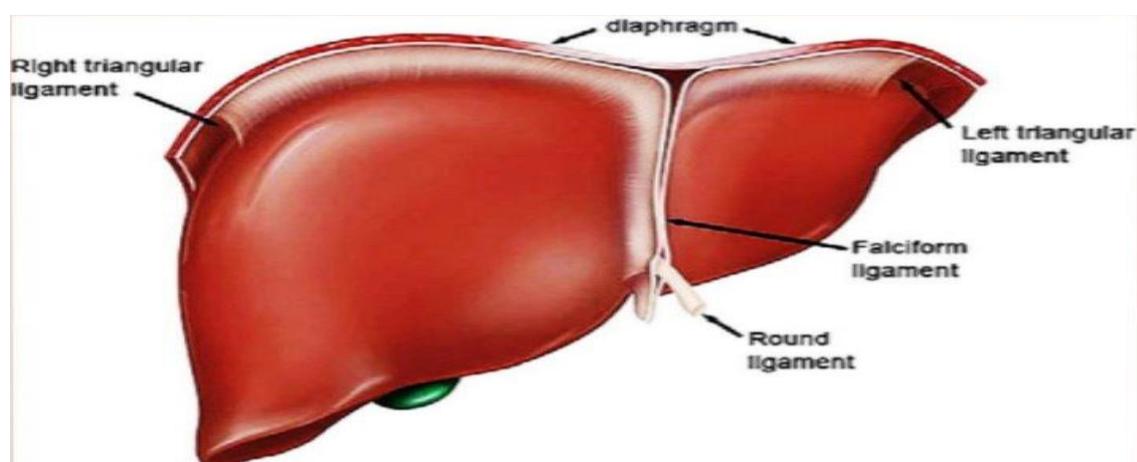


Figure 01 : Schéma anatomique du foie [13].

1.2. Rappel Anatomique

1.2.1. Description

Le foie est le plus dense de tous les viscères [14] , d'un poids supérieur à 2 kg [15], la couleur du foie est rouge brun plus ou moins foncé[14] , le foie occupe la totalité de l'hypochondre droit, une grande partie de l'épigastre, et une toute petite portion de l'hypochondre gauche [11].

1.2.2. Fixité de foie

Le foie est solidement amarré aux parois abdominales et aux organes de voisinage par des replis péritonéaux et par la veine cave inférieure [11,14].

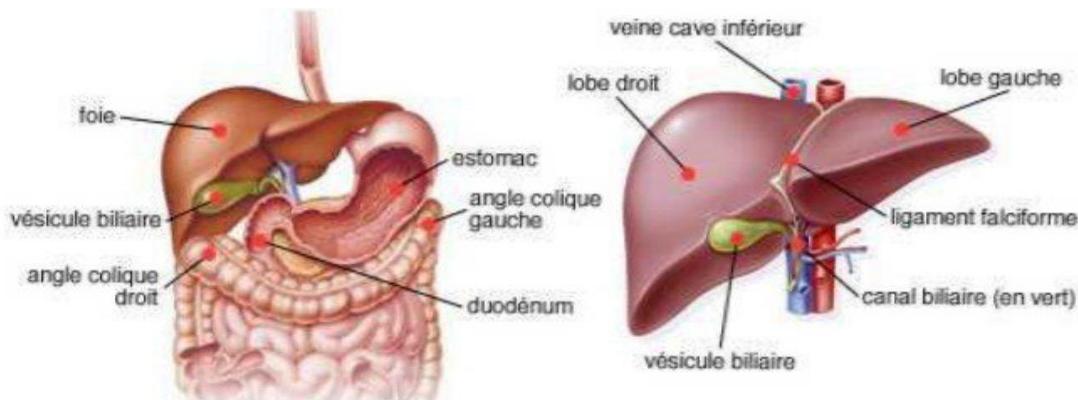


Figure02 : Schéma anatomique du foie [16].

1.2.3.Morphologie externe

Le foie est un organe dont la forme peut s'adapter en fonction des structures environnantes, telles que les parois de l'abdomen et les autres organes voisins. Il est enveloppé par une fine couche de tissu fibreux, appelée la capsule de Glisson.

_qui se prolonge à l'intérieur du foie par les gaines fibreuses périportales entourant les vaisseaux portaux ou pédicule glissonien.Ce pédicule est composé de la veine porte, l'artère hépatique et le canal biliaire [11,17]

_ Le foie est divisé par le ligament falciforme en deux lobes : le lobe droit, qui représente environ 60 % de sa taille, et le lobe gauche, qui constitue les 40 % restants [11].

1.2.3.1.La face supérieure ou diaphragmatique

Le foie est moulé sur le diaphragme, large dans sa partie droite, progressivement effilé vers la gauche, il présente, à l'union de ses deux tiers droites et de son tiers gauche (**Fig 03**), l'insertion du ligament suspenseur ou falciforme repli péritonéal sagittale qui relie le foie au diaphragme[18].

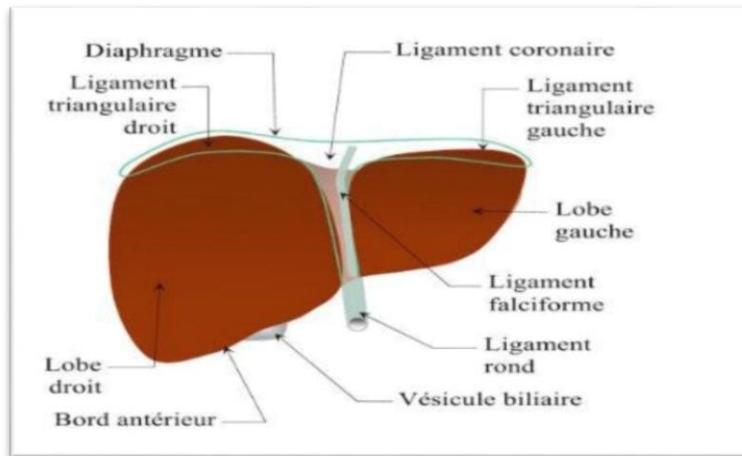


Figure 03 : Face supérieure [19].

1.2.3.2. Une face inférieure ou viscérale

Au contact des viscères abdominaux et rétropéritonéaux, elle est marquée par de nombreuses empreintes :

- Empreinte de l'angle colique droit- Empreinte rénale (pôle supérieur du rein droit)- Empreinte surrénale droite- Empreinte vésiculaire (fosse vésiculaire) avec souvent un feillet qui la relie et la solidarise au foie- Empreinte duodénale- Empreinte œsophagienne- Empreinte gastrique [11].

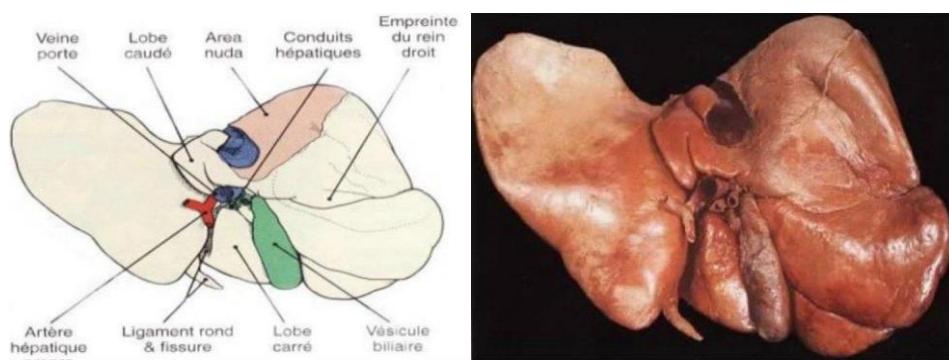


Figure 04 : Vue inférieure du foie et de la vésicule biliaire [20].

1.2.3.3. La face postérieure

Elle est pratiquement verticale et se moule sur la face antérieure (**Fig 05**) et la veine cave et sur la convexité de la colonne vertébrale [**18**]. Elle est marquée par la présence de deux sillons :

Chapitre I : Anatomie et physiologie du foie

* Un sillon vertical droit, où se loge la veine cave inférieure amarrée au foie par les veines sus-hépatiques.

* Un sillon vertical gauche, qui prolonge le sillon d'Arantius [19].

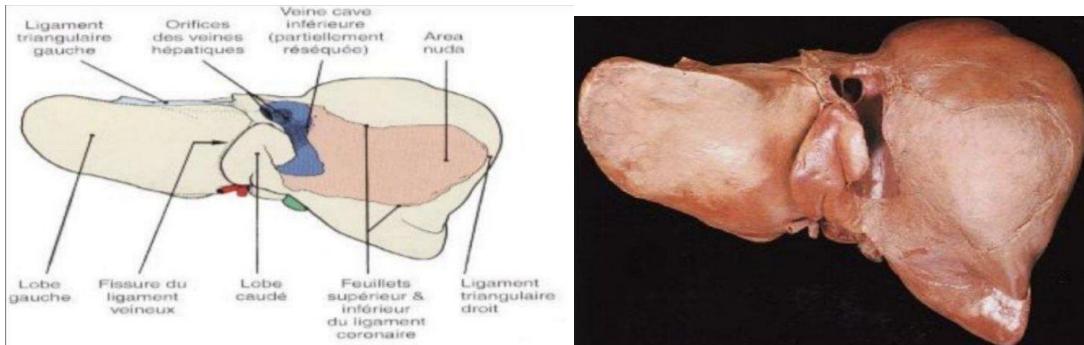


Figure 05 : Vue postérieure de foie [20].

1.2.4. Vascularisation hépatique

On sait que le foie possède deux ordres de veines, la veine porte, formant le système afférent, et les veines hépatiques, formant le système efférent. Les ramifications de la veine porte, entourées par la capsule de Glisson, n'adhèrent pas à la substance hépatique dont elles sont séparées par une couche de tissu cellulaire dans lequel rampent les branches de l'artère hépatique, les conduits biliaires. Ainsi que les nerfs, il en résulte que, quand on vient à couper ces veines, elles se rétractent de manière que le rapprochement de leurs parois obstrue la lumière du vaisseau [21].

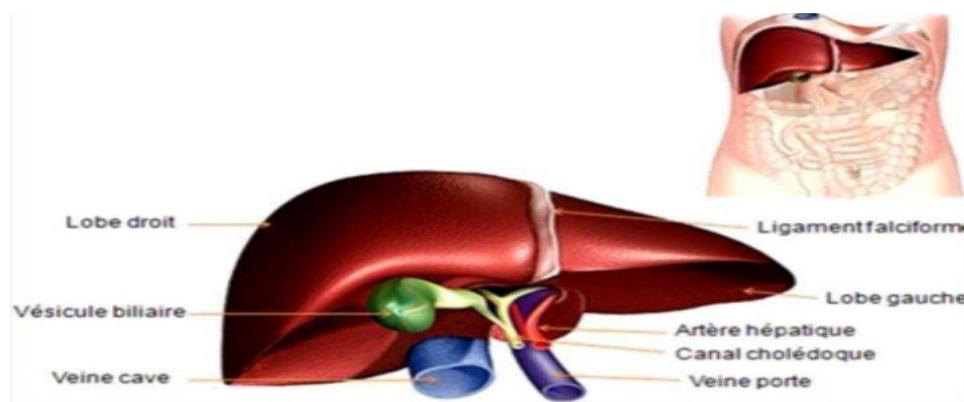


Figure 06: Vascularisation [22].

1.2.4.1. La vascularisation afférente

Est représenté par l'artère hépatique, issue du tronc cœliaque, et par la veine porte, formée par la réunion des veines mésentériques supérieure et inférieure et de la veine splénique, elles pénètrent dans le foie au niveau du hile et restent parallèles l'une à l'autre pour subir une première ramification sur une portion dite conductrice, puis une arborisation terminale, sur une portion parenchymateuse, en bronches de 1er, 2eme et 3 ordre[15].

a- Portale : La veine porte amène le sang revenant du système digestif chargé en nutriments. Elle chemine dans le pédicule hépatique et se divise plusieurs fois dans le parenchyme hépatique pour alimenter chaque segment.

La veine porte donne :

- Une branche portale droite, qui dessert les segments I, V, VI, VII et VIII.
- Une branche portale gauche, qui se subdivise en veine transversale puis ombilicale et dessert les segments I, II, III et IV.

Le segment I est alimenté par des rameaux issus des branches portales droite et gauche[11].

b- L'artère hépatique :

assure l'apport d'oxygène et de métabolites aux hépatocytes. Tout le sang veineux de la cavité abdominale est drainé par la veine porte qui se trouve interposés entre deux système capillaire : l'un artério-veineux au niveau des viscères, l'autre veino-veineux dans le foie réalisant un système porte veineux [15].

1.2.4.2. La vascularisation efférente

Est assurée par les veinules sus-hépatique terminal dans lesquelles les capillaires sinusoides se jettent directement. Leur paroi n'est constituée que par une couche de cellules endothéliales fenestrées reposant sur quelques fibres de collagène et d'élastine. Ces veinules se rejoignent pour former les veines sus-hépatiques, au nombre de trois, qui gagnent la veine cave inférieure [15].

*** Veineuse :** Le retour veineux se fait par 3 veines qui réinjectent le sang filtré par le foie dans la circulation systémique. Elles drainent les différents segments hépatiques puis se jettent dans la veine cave inférieure :

Chapitre I : Anatomie et physiologie du foie

- Veine hépatique droite : draine les segments V, VI, VII et VIII.
- Veine hépatique moyenne : draine les segments I, IV, V et VIII.
- Veine hépatique gauche : draine les segments II, III et IV [11].

1.2.5. Segmentation hépatique

L'anatomiste Couinaud a séparé le foie en 8 unités fonctionnelles indépendantes les unes des autres [23] Lobe gauche est constitué des segments II + III.

*Le segment IV (lobe carré) est situé entre le lobe gauche et le foie droit. Le foie droit est constitué des segments V et VIII (antérieur droit) et de segments VI et VII (posté-rieur droit). *Le segment I (lobe caudé) est vascularisé par diverses branches de la veine porte et de la veine caveinférieure. Il augmente de taille en cas de syndrome de Budd-Chiari, son drainage se fait par plusieurs canaux hépatiques. Il est situé entre : en avant, la bifurcation portale et le sillon veineux d'Arantius; en arrière, la capsule postérieure du foie [24].

*Segments II et III : Ces segments forment le lobe gauche, dont l'apport sanguin est assuré par les branches du segment II et du segment III, le plus souvent séparées l'une de l'autre, et qui partent du bord gauche de la branche porte gauche. La vascularisation artérielle des segments II et III est assurée par des branches de l'artère hépatique moyenne ou par des branches de l'artère hépatique gauche (naissant de l'artère gastrique gauche). Le drainage veineux de ces deux segments se fait par la veine hépatique gauche [25].

*Segment IV : il reçoit des branches portes de la portion hilaire de l'origine de la branche porte gauche, ainsi que de la branche porte gauche sur toute sa longueur jusqu'à sa terminaison. Certaines branches peuvent même naître de l'origine de la branche droite, dans 20 % des cas. Typiquement, ces branches portes du segment IV sont multiples [26].

*Secteur antérieur droit (segments V et VIII) : Cette portion du foie droit est vascularisée par des branches portes sectorielles antérieures droites, qui donnent des branches ascendantes pour le VIII et, au même niveau, des branches quidescendent vers le segment V [27].

*Secteur postérieur (segment VI et VII) : Le secteur postérieur droit contient le segment VI (en bas) et le segment VII (en haut, au-dessus du plan de la bifurcation porte); la branche porte sectorielle postérieure naît de la branche portedroite et se divise en V, pour donner des branches descendantes vers le VI et ascendantes vers le VII. Le drainage veineux se fait par la

veine hépatique droite. Il faut noter, chez 15 à 20 % des sujets, une variante anatomique fréquente, avec une veine hépatique droite accessoire drainant le segment VI. Cette veine hépatique accessoire se jette dans la veine cave inférieure, à peu près à la hauteur de la bifurcation portale [28] (**Fig07**).

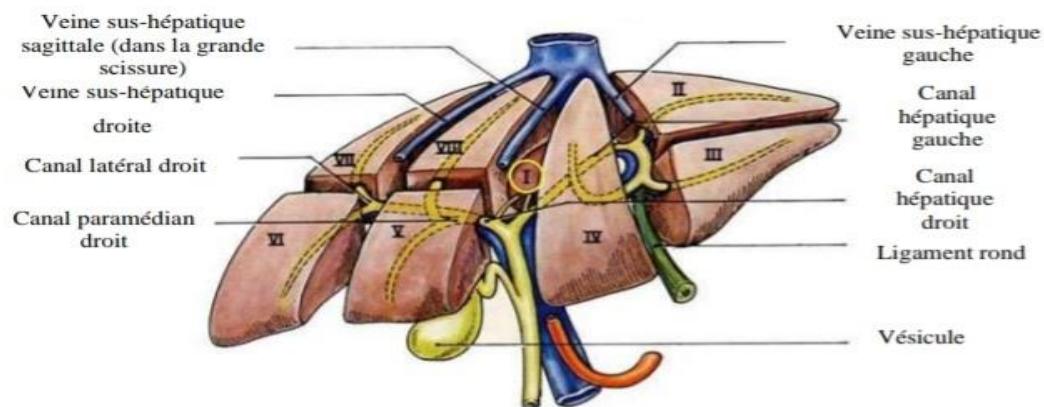


Figure 07:Anatomie segmentaire du foie [29].

1.3. Les voies biliaires

La bile est un liquide biologique intervenant principalement dans la digestion des composés Lipidiques [11]. La bile s'écoule dans le foie vers le tube digestif en empruntant les voies biliaires extra-hépatiques, principale et accessoire [15]. La bile est secrétée par les hépatocytes, emprunte des canaux biliaires intra-hépatiques puis des canaux extra-hépatiques avant d'être déversée dans le duodénum [11].

1.3.1.Les voies biliaires intra-hépatiques

Elles cheminent au sein du parenchyme hépatique, parallèlement aux rameaux intra-hépatiques de la veine porte et de l'artère hépatique. L'ensemble veine porte, artère hépatique et canal bilaire forme les pédicules glissoniens. Ces canaux convergent et forment le conduit hépatique droit et le conduit hépatique gauche. Ces deux conduits principaux émergent du foie au niveau du hile hépatique [11].

1.3.2.Les voies biliaires extra-hépatiques

*La voie biliaire principal :comprend le canal hépatique, avec ses deux branches d'origine droite et gauche qui naissent de la confluence des canaux biliaires inter-lobulaires , et le canal cholédoque qui prolonge le précédent.

Chapitre I : Anatomie et physiologie du foie

* La voie biliaire accessoire : branché sur la précédente, comprend la vésicule biliaire et le canal cystique.

_ La vésicule biliaire est un réservoir, placé sous la face inférieure du foie, ayant une forme allongé de 8 à 10 cm de longueur.

_ Le canal cystique relie le col de la vésicule, avec lequel il forme un angle très aigu au canal hépato-cholédoque . D'une longueur de moyenne de 3 cm [15] .

1.4.Histologie de foie

1.4.1.Organisation générale

L'organisation du foie permet en effet de définir trois zones spécifiques:

*Dans la zone 1: (péri-portale), les hépatocytes synthétisent activement du glycogène et des protéines plasmatique, la concentration en oxygène du sang des sinusoïdes est élevée

* La zone 2 : est la région intermédiaire

* La zone 3(drainage veineux central) :est la région où la concentration en oxygène est la plus basse. La zone 3 exerce un rôle de détoxification. Les hépatocytes susceptible d'être altérés par l'hypoxémie [30].

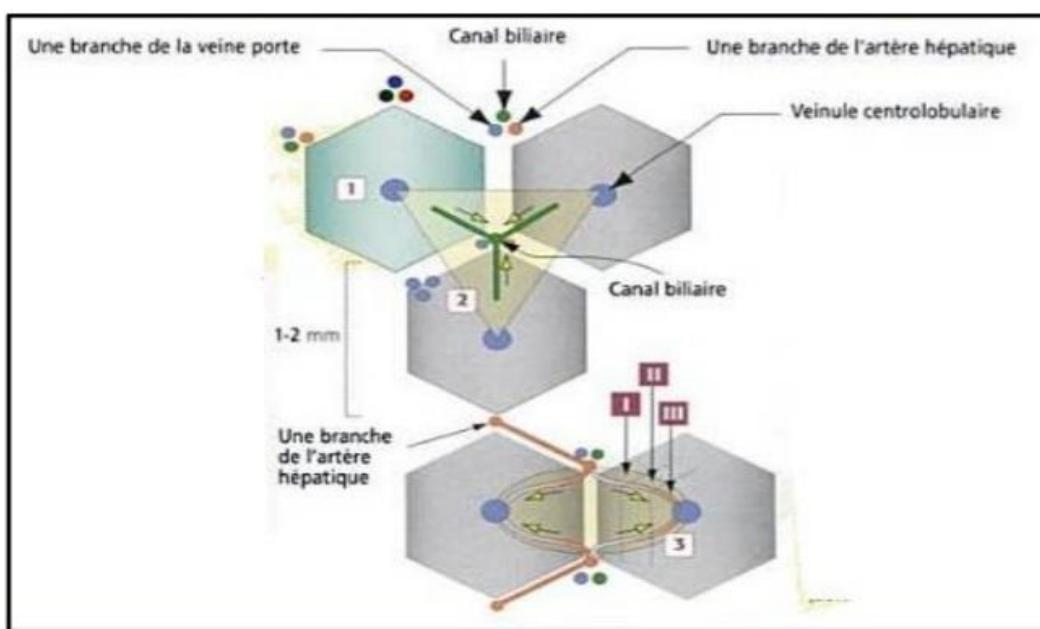


Figure 08 : L'organisation histologique et fonctionnelle du lobule hépatique [30].

1.4.2. Les cellules composantes de foie

*a. Les cellules parenchymateuses

-Les hépatocytes :

Les hépatocytes remplissent la majorité des fonctions associées hépatiques, constituent 65 à 70% du nombre total des cellules et équivalent à 80% du volume total du foie. Ce sont des cellules de grandetaille mono ou binucléées. Les hépatocytes sont organisés en cordons (ou travées) de la périphérie vers le centre du lobule. Ces cordons sont longés par les capillaires sinusoïdaux de telle sorte que chaque hépatocyte soit en contact avec une sinusoïde par l'intermédiaire de l'ECM de l'espace de Disse. Cette organisation permet aux hépatocytes d'acquérir une polarisation complexe, une multipolarité [31].

Les hépatocytes présentent en effet trois domaines : Apical (canalicular), latéral et basal (sinusoïdal).

La ségrégation des domaines mentionnés est assurée par des desmosomes, des jonctions adhérentes et des jonctions serrées. Les domaines latéral et apical sont engagés par les jonctions entre des hépatocytes adjacents via des principes d'occlusion et de jonction serrées [zona occludin 1 (ZO - 1)] [32].

*Le domaine basolatéral : contient de nombreuses microvillosités et fait face à l'espace de Disse cette domaine participe à l'absorption de substances transportées par le sang et à la sécrétion de protéines plasmatiques (comme l'albumine ,le fibrinogène ,la prothrombine ,et les facteurs de coagulation (V, VII,IX).

*Le domaine apicale :délimite le canalicle bilaire, une dépression en forme de rigole bordée par des microvillosités et scellée latéralement par des jonctions serrées pour empêcher la fuite de la bile [30] .

En plus de la polarité des hépatocytes, leur fonctionnalité dépend de leur emplacement physique dans le lobule dans lequel se constitue un gradient de nutriments et d'oxygène [33] .

Ce gradient est connu sous le nom de zonation métabolique et aboutit à la distinction de trois zones : zones péri-portale (zone 1), péricentrale (zone 2) et péri-veineuse (zone 3) [34] (Fig09).

des enzymes insérées dans la membrane du réticulum endoplasmique lisse sont impliquées dans les mécanismes suivants :(1) la synthèse de cholestérol et des sels biliaires, (2) glucuro-conjugaison de la bilirubine, des stéroïdes et des médicaments, (3) dégradation du glycogène en glucose [30].

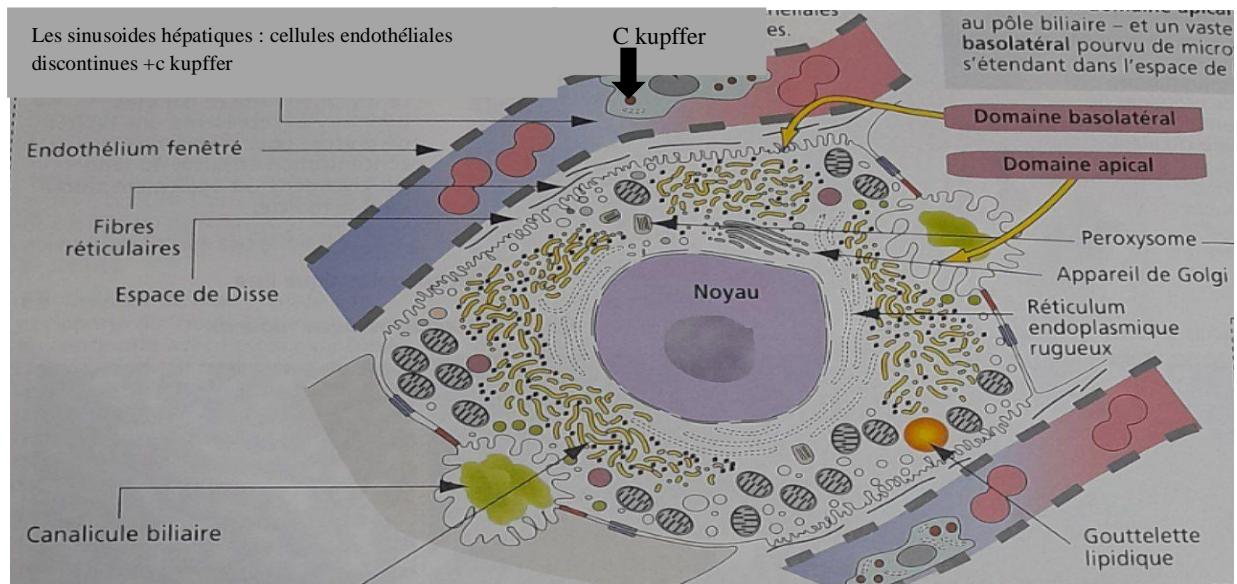


Figure 09 : Domaine apical et baso-latéral des hépatocytes [30].

*b.Les cellules non parenchymateuses

-Les cellules endothéliales sinusoidales du foie (LSEC) :

Sont des cellules spécialisées qui séparent les hépatocytes et les cellules étoilées hépatiques du sang provenant de l'intestin et du tissu adipeux viscéral [35,36]. En conditions physiologiques, les LSEC contribuent à l'homéostasie du foie par leurs propriétés anti inflammatoires et anti fibrogéniques [35].

Les LSEC représentent 15 à 20% des cellules du foie, équivalent à 3% du volume total du foie [36].

Elles ont un cytoplasme fenêtré et perméable présentant des pores de 50 à 250 nm de diamètre qui leur permettent d'agir comme un filtre permettant la libre diffusion bidirectionnelle des solutés (hormones, lipides, macromolécules) entre le sang et les hépatocytes [37]. Cette caractéristique permet un échange plus efficace entre la circulation sanguine et les hépatocytes, conférant un rôle important aux LSEC dans le métabolisme lipidique, la coagulation, la régénération et la réponse immunitaire et inflammatoire [38, 39].

- Cellules de Kupffer :

Macrophage bordant, appartenant au système réticulo-histocytaire originaire de la moelle osseuse ; elle a un rôle de phagocytose des bactéries, virus, particules étrangères et débris cellulaires. Elle assure la destruction des hématies usées ou anormales et récupère l'hémoglobine ; elle catabolise l'hémoglobine et libère l'hème dont elle extrait la bilirubine et le fer [40]. Elles jouent un rôle important dans la modulation des réponses systémiques aux infections sévères et au contrôle des réponses immunitaires contre les antigènes provenant de l'intestin. D'autre part, l'activation des KC peut être déclenchée lors d'une lésion hépatique induite par des produits chimiques ou des substances toxiques [41].

- Cellules à granulation :

Ces cellules sont les moins nombreuses de la paroi sinusoïde. Ce sont de gros lymphocyte granuleux qui agissent comme cellules tueuses naturelles [40].

- Cellules péri-sinusoidales (d'Ito) :

Dans des conditions normales, les cellules étoilées du foie stockent la vitamine A liposoluble dans leur cytoplasme et produisent des fibres de collagène et des composants de la matrice extracellulaire qui se déposeront dans espace péri-sinusoïdal de Disse et autour de la veine centrale du lobule hépatique [30].

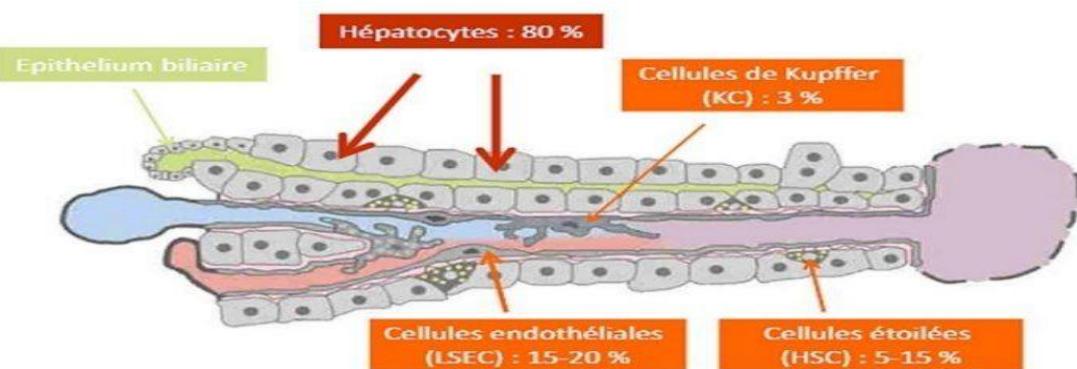


Figure 10 : Population cellulaire hépatique [42].

1.5. Les fonctions du foie

1.5.1. Épuration

Le foie est l'organe central de détoxification permettant à l'organisme d'éliminer des substances endogènes ou exogènes (dites xénobiotiques). Alors que les substances hydrosolubles peuvent être directement éliminées par les reins, les substances lipophiles doivent au préalable être transformées par le foie. Classiquement ce processus de transformation est divisé en trois grandes phases et a lieu au niveau des hépatocytes:

- * La phase I : permet l'hydroxylation du composé à éliminer.
- * La phase II : la conjugaison de ce dernier avec une protéine. Ces deux étapes permettent de transformer le composé souvent très hydrophobe en une molécule hydrosoluble plus facile à éliminer.
- * La phase III : consiste en l'excration active de ce dernier, à l'aide de transporteurs transmembranaires, soit dans le flux sanguin afin d'être éliminé au niveau rénal, soit dans la bile pour être éliminé via les fèces, après sécrétion de la bile au niveau de l'intestin [43].

1.5.2. Production des acides biliaires et excréition de la bile :

Le foie est responsable de la production de la bile qui joue un rôle essentiel dans l'émulsification et l'adsorption des graisses alimentaires par l'intermédiaire des acides biliaires élaborés par les hépatocytes à partir du cholestérol [44]. La bile est composée d'eau, d'électrolytes, d'acides et de sels biliaires, de bilirubine conjuguée, et de graisses (cholestérol, glycérides, phospholipides) [45], puis modifiée par sécrétion et réabsorption d'eau et d'électrolytes par les cholangiocytes. Elle est sécrétée et stockée dans la vésicule biliaire, qui la libère dans l'intestin après un repas afin de faciliter l'absorption intestinale des lipides et assurer l'homéostasie du cholestérol et l'élimination de la bilirubine conjuguée et des xénobiotiques détoxifiés [46].

1.5.3. Fonction métabolique :

1.5.3.1. Nutriments

- A. Les lipides pénètrent dans le foie par des vaisseaux lymphatiques, principalement sous forme de triglycérides. Ces derniers sont hydrolysés en acides gras libres et en glycérol pour

Chapitre I : Anatomie et physiologie du foie

produire de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) ou de lipoprotéines libérées dans la circulation sanguine. Le foie fabrique également du cholestérol et des phospholipides, éléments essentiels pour la synthèse des sels biliaires, des hormones stéroïdiennes et des membranes cellulaires [47].

B. Le foie synthétise de nombreuses protéines plasmatiques, comme l'albumine, qui permet le transport de nombreuses molécules et de nombreux médicaments. Quelques acides aminés non essentiels ainsi que l'aspartate amino transférase (AST), lalanine amino transférase (ALT), la lactate déshydrogénase, la gamma glutamyl transpeptidase et la phosphatase alcaline sont également synthétisés au niveau hépatique [48].

C. 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 relargué dans la circulation sanguine par glycogénolyse, soit conservé dans le foie sous forme de glycogène par un processus appelé glycogénogenèse [49].

1.5.3.2. Activation de la vitamine D

La vitamine D, ou vitamine D₃, est une vitamine lipophile permettant notamment l'absorption du calcium au niveau intestinal et sa réabsorption au niveau rénal. Elle participe donc à la minéralisation osseuse et à la contraction musculaire. Aussi nommée choholécalciférol, la vitamine D₃ se forme majoritairement au niveau cutané sous l'action des rayons ultraviolets B. Néanmoins, sous cette forme, elle est inactive et deux hydroxylation sont nécessaires : au niveau hépatique, pour former la 25-hydroxy-vitamine D, puis au niveau rénal, pour synthétiser la 1,25-hydroxy-vitamine D. Uniquement sous cette dernière forme, appelée calcitriol, la vitamine D exerce son effet hypercalcémiant [50].

1.5.4. Synthèse protéique :

a. Facteurs de coagulation

L'hémostase correspond à la capacité de l'organisme à réagir en cas de lésions d'un territoire vasculaire ou d'hémorragies spontanées, ou encore pour limiter l'extension d'un caillot. Elle est divisée en trois processus distincts qui sont, chronologiquement, l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse. La coagulation permet la formation d'un caillot de fibrine par une cascade de réactions enzymatiques faisant intervenir différents facteurs dits de

Chapitre I : Anatomie et physiologie du foie

coagulation. Tous ces facteurs sont synthétisés par le foie et certains nécessitent la présence de vitamine K pour leur synthèse. Le foie joue donc un rôle essentiel dans l'hémostase. Chez un patient insuffisant hépatique, une surveillance accrue de la coagulation est, de ce fait, indispensable [51].

b. Facteur de croissance de type insuline-1(IGF-1)

IGF-1 est un peptide de soixante-dix acides aminés synthétisé par le foie. Néanmoins, d'autres cellules de l'organisme peuvent le sécréter. La synthèse de l'IGF-1, de structure proche de celle de l'insuline, est sous l'influence de l'hormone de croissance et de l'état nutritionnel. L'IGF-1 stimule la prolifération et la différenciation de nombreux types cellulaires, comme les cellules cartilagineuses, les cellules productrices de stéroïdes, les cellules musculaires, les cellules rénales et pulmonaires. Ce peptide est également responsable d'effets métaboliques par induction d'une hypoglycémie, d'une hausse de l'anabolisme protéique et d'une augmentation de la lipogenèse avec diminution des triglycérides, des corps cétoniques et des acides gras libres au niveau plasmatique [52].

1.5.5. Stockage :

A .Glycogène

Le glycogène représente la principale forme de stockage du glucose de l'organisme. En effet, la glycogénogenèse est une voie métabolique permettant la transformation du glucose en glycogène lors d'une élévation de la glycémie. Stocké dans le foie et les muscles striés squelettiques. En revanche, d'autres types de sucres provenant de la digestion, comme le fructose ou le galactose, peuvent être transformés en glycogène mais uniquement au niveau hépatique. En cas de jeûne prolongé ou d'hypoglycémie, la glycogénolyse s'active et permet de mobiliser le glycogène qui se retrouve sous forme de glucose disponible pour l'organisme [49].

B .Vitamines

Le foie stocke une grande quantité de vitamines : les vitamines lipophiles de types A, D, E, K et les vitamines B hydrophiles, notamment la vitamine B12. Les réserves hépatiques en vitamines B et D sont estimées à quelques mois alors que le stock de vitamine A est suffisant pour plusieurs années [50].

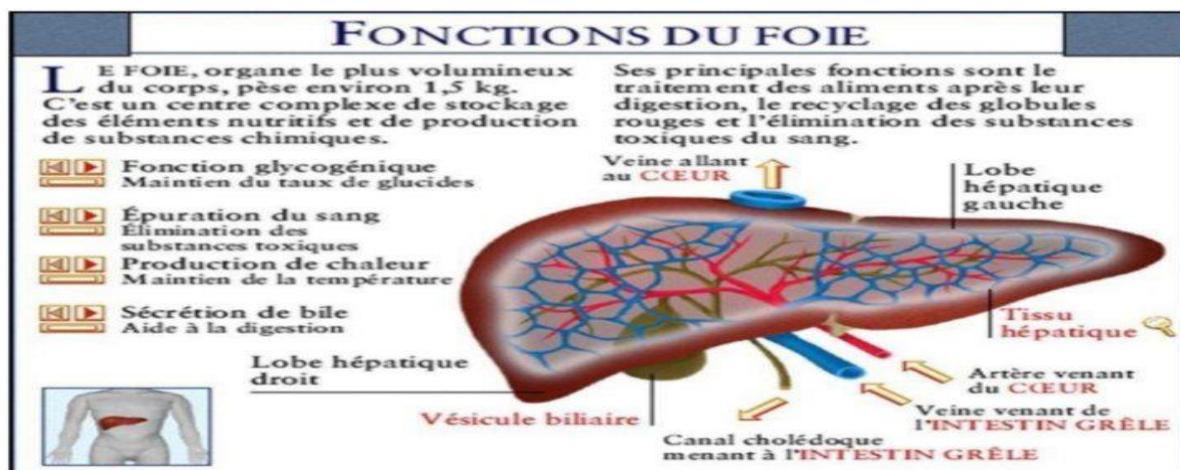


Figure 11: Les différentes fonctions du foie [53].

2.Hépatotoxicité et Ethanol

2.1. Pathologie du foie

2.1.1. Lésion hépatite :

A .Stéatose :est un motif de consultation fréquent pour augmentation de la gamma GT et des transaminases avec un foie hyperéchogène. Elle traduit un déséquilibre entre la synthèse hépatocytaire des triglycérides à partir d'acides gras et leur sécrétion hors des hépatocytes sous la forme des triglycérides. La stéatose est le plus souvent macro-vacuolaire, asymptomatique (alcoolisme)[24].

B.Nécrose hépatique :La nécrose hépatique implique la mort des hépatocytes, elle peut être focale (centro-lobulaire-médiane, ou périphérique) ou généralisée: c'est la plupart du temps une lésion aiguë (mort cellulaire ou tissulaire) [54].

C.Choléstase :La réduction de l'activité d'excrétion biliaire de la membrane canaliculaire semble être le mécanisme prédominant de la Cholestase [54].

D .Cirrhose: (atrophiques et hypertrophiques) : Ces états de sclérose sont terminaux; ils résultent des agressions multiples et entretenues depuis de longues années (congestions et pléthores répétées, hépatites infectieuses ou autres, etc.). Cependant l'alcoolisme, le sucrisme, le tabagisme en sont les causes profondes. Le foie cirrhotique peut être petit ou gros. Atrophique, Il est dur, et l'abdomen est énorme (ombilic déplissé). La rate est également très grosse, et la circulation de retour en surface de l'abdomen est intense (par suite du blocage intra-hépatique) [55].

E. Fibrose : La fibrose hépatique est définie par l'accumulation excessive de matrice extracellulaire dans le parenchyme hépatique. C'est la complication majeure de toutes les maladies chroniques du foie, qu'elles soient d'origine alcoolique, virale, parasitaire, biliaire ou autre. Son expression ultime est la cirrhose, processus irréversible, cause de morbidité et de mortalité importante [56].

2.1.2. Hépatite toxique :

A. Hépatite alcoolique

L'hépatite alcoolique fait partie d'un spectre déformé grave (définie par l'association à une encéphalopathie hépatique ou avec un score pronostique de Maddrey ≥ 32), et en l'absence de traitement, la mortalité est élevée, avoisinant les 50% à six mois [57]. Les MAFs englobe un spectre de lésions hépatiques allant de la simple stéatose, touchant près de 90 % de consommateurs chroniques et excessifs d'alcool, à l'apparition progressive d'une fibrose hépatique puis d'une cirrhose dans 20 % des cas, avec ensuite son cortège de complications telles que l'hypertension portale, l'insuffisance hépatique et le carcinome hépatocellulaire [2]. L'alcool éthylique entraîne trois types de lésions hépatiques : l'hépatite, la stéatose, et la cirrhose, ces trois lésions sont souvent associées [58].

B. Hépatite médicamenteuses

Les médicaments représentent une cause fréquente d'hépatite aiguë, en particulier chez les sujets de 50 ans. Ils peuvent être toxiques directement ou par l'intermédiaire de leurs métabolites. Les lésions hépatiques induites par les médicaments sont très variées : hépatite aiguë ou chronique, cirrhose, stéatose, lésions vasculaires ou tumeurs [59]. Les médicaments peuvent reproduire toute la pathologie hépatique, car toutes les cellules hépatiques (hépatocytes, cholangiocytes, cellules endothéliales, cellule de Ito) peuvent être affectées [60].

2.2. Hépatotoxicité

Le foie assure une grande partie du métabolisme des xénobiotiques, ces substances étrangères apportées par l'alimentation ou l'environnement ; grâce à son équipement enzymatique, sa localisation anatomique et sa vascularisation abondante. Ses particularités en font pourtant une cible privilégiée pour des composés ou des métabolites toxiques [61,62].

Les hépatotoxicités liées aux xénobiotiques, comme les médicaments, les substances d'origine naturelle et les agents chimiques, constituent une cause importante d'atteinte hépatique [63].

2.2.1. L'éthanol

2.2.1.1. Définition :

L'éthanol, l'alcool ou encore l'alcool éthylique sont toutes les trois des appellations qui désignent la même molécule qui est composée de deux atomes de carbone (C), six atomes d'hydrogène (H) et d'un atome d'oxygène (O). Les formules brutes et semi-développées de la molécule d'éthanol sont respectivement le C₂H₆O, le C₂H₅OH et le CH₃-CH₂-OH (Figure 12) [64].

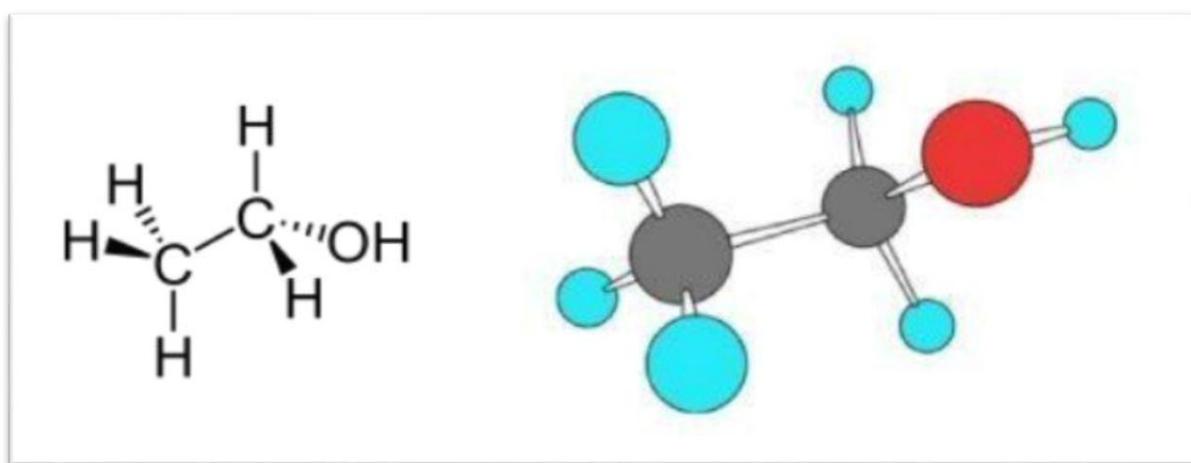


Figure 12 : Structure de la molécule d'éthanol [65].

2.2.1.2. Propriétés de l'éthanol

L'éthanol est de formule semi-développée CH₃-CH₂-OH et de masse molaire 46,07 g.mole⁻¹. Dans les conditions normales, l'éthanol est un produit stable, il possède les propriétés générales des alcools primaires, il peut réagir vivement avec les oxydants puissants. L'éthanol est un liquide mobile, incolore, volatil, d'odeur plutôt agréable et décelable dès 84 ppm. Il est miscible à l'eau, le mélange se fait avec dégagement de chaleur et contraction du liquide. L'éthanol est également miscible à la plupart des solvants usuels, il est un bon solvant des graisses. L'éthanol peut être commercialisé sous forme anhydre ou à différentes concentrations dans l'eau [66].

2.2.1.3. Toxicocinétique / Métabolisme :

*L'éthanol est rapidement absorbé par voie orale et respiratoire et peu par contact cutané. Il est distribué dans tous les tissus et fluides de l'organisme, notamment le cerveau et le foie, et est principalement éliminé par une métabolisation oxydative dans le foie produisant temporairement de l'aldéhyde puis de l'acide acétique [67].

*L'éthanol absorbé diffuse rapidement et presque uniformément dans tout l'organisme en raison de sa grande solubilité dans l'eau. La distribution est très rapide dans les organes fortement vascularisés comme le cerveau, les poumons, le foie ; et la concentration est maximale dans le liquide céphalo-rachidien et l'urine où elle atteint 1,3 fois la concentration plasmatique, elle-même légèrement supérieure (1,1 fois) à la concentration moyenne dans les organes. L'éthanol traverse librement le placenta et des concentrations similaires sont retrouvées dans le sang maternel et fœtal. Signalons que chez le rat et le cobaye, l'éthanol s'accumule dans le liquide amniotique qui peut servir de réservoir [68].

*La métabolisation de l'éthanol comporte essentiellement une oxydation complète en dioxyde de carbone et eau qui se déroule en 3 étapes. La première qui mène à l'aldéhyde acétique se fait en majeure partie (80-90 %) dans le foie sous l'action de l'alcool-déshydrogénase (ADH). Les systèmes du cytochrome P450 (inductible) et de la catalase peroxydase interviennent également à ce stade. L'efficacité de cette dernière est limitée par la lenteur de formation du peroxyde d'hydrogène. La deuxième étape, menant à l'acide acétique, est sous la dépendance de l'aldéhyde-déshydrogénase présente dans le foie (90 %) et dans le rein (10 %). L'activité aldéhyde-déshydrogénase du foie étant supérieure à son activité de l'ADH, il n'y a généralement pas, dans les conditions normales, d'accumulation d'aldéhyde acétique. Cependant, en raison d'un polymorphisme génétique de l'aldéhyde-déshydrogénase, certains groupes ethniques peuvent dégrader plus lentement l'aldéhyde acétique. Une accumulation peut également se produire en présence d'un inhibiteur spécifique de l'aldéhyde-déshydrogénase (disulfirame par exemple). L'acide acétique formé est libéré dans le sang et la troisième étape a lieu principalement dans les tissus périphériques où il est oxydé en dioxyde de carbone et eau [69].

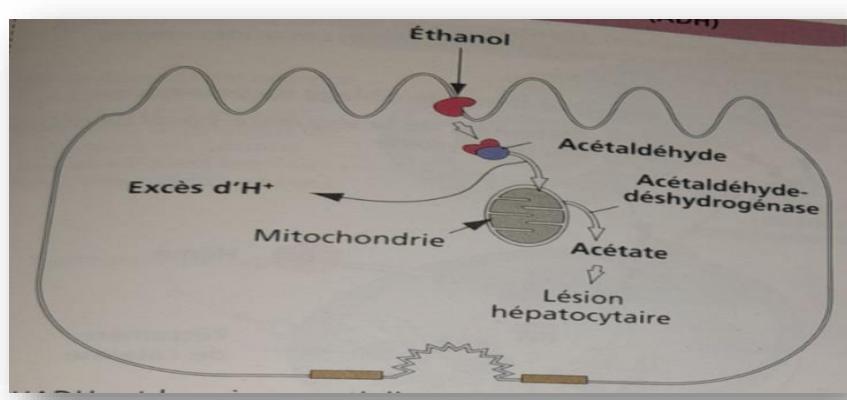


Figure 13 : Métabolisme de l'éthanol dans les hépatocytes, la voie de l'alcool déshydrogénase (ADH) [30].

*L'ADH est la voix essentielle :

L'éthanol est oxydé en acétaldéhyde dans le cytoplasme et ce dernier est converti en acétate dans les mitochondries. Un excès d'acétaldéhyde provoque des lésions des mitochondries, des cassures des microtubules et des altérations de protéines induire des réponses auto-immunes aboutissant à des lésions des hépatocytes [30].

2.2.1.4. Mode d'action

Les effets neuropsychiques aigus et subaigus de l'éthanol sont dus à l'action directe mais non spécifique de l'alcool sur le parenchyme cérébral :fixé dans les zones corticales, il inhibe le fonctionnement des transmissions synaptiques et déprime ainsi le système nerveux central uneaction principalement analgésique et anesthésique [68].

Le mécanisme des effets sur le métabolisme des lipides est plus complexe. L'accumulation des graisses dans le foie semble en effet résulter :

*D'une augmentation de la synthèse des triglycérides dans le foie lui-même.

*D'une augmentation de l'incorporation de glycérol dans la phosphatidylcholine avec déficit relatif de choline.

*D'une libération de catécholamines qui accélèrent la mobilisation des dépôts graisseux .

*D'une diminution de la vitesse d'oxydation des acides gras [69].

2.3. Métabolisme de l'alcool et stress oxydatif

Le métabolisme de l'éthanol génère un stress oxydatif avec la production des ROS. Ainsi, la toxicité cellulaire est due à l'acétaldéhyde qui est le principalemetabolite de l'alcool produit presque exclusivement par ADH cytosolique des hépatocytes, et accessoirement par le cytochrome P450 dans le microsome,ou encorepar la catalase dans les peroxysomes [70].

Les autres causes de la majoration du stress oxydatif sont la peroxydation lipidique sur un foie stéatosique et une diminution du glutathion mitochondrial et de la S-adénosine méthionine [71] largement consommés par la production concomitante de ROS. L'acétaldéhyde est ensuite transformé dans la mitochondrie en acétate qui donnera finalement en dehors de l'hépatocyte dans d'autres organes du dioxyde de carbone (CO₂).Dans ce contexte d'alcoolisation chronique, la baisse du stock intra mitochondrial de glutathion (GSH) est démontrée dans :système microsomal d'oxydation de l'éthanol les modèles animaux, attribuée à un défaut de transport du GSH du cytosol vers la mitochondrie [72].Ce déficit en GSH précède les lésions hépatiques chez la souris exposée à l'éthanol [73].Les conséquences sont une baisse des capacités antioxydants hépatocytaires, le GSH mitochondrial étant un mécanisme majeur de détoxicification de l'excès de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et des radicaux libres. Il a également été suggéré qu'une baisse du GSH mitochondrial pourrait

rendre l'hépatocyte plus sensible au tumor necrosis factor- α (TNF- α) induisant la mort cellulaire [74].

*La voie de système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS) :

Est importante au cours de l'intoxication alcoolique chronique. Contrairement à la voie de l'ADH qui produit de l'acétaldehyde et un excès de H $+$, la voie du MEOS produit de l'acétaldehyde et un excès de radicaux oxygénés. L'oxygène réactif produit entraîne des lésions hépatocytaires par peroxydation des lipides, aboutissant à des altérations de la membrane cellulaire. De plus, le dérèglement du système MEOS affecte les activités de détoxicification de l'hépatocyte qui nécessitent la présence de cytochrome P-450 pour l'oxydation de médicaments variés, de toxiques, des vitamines A et D et de substances cancérogènes potentielles. L'accumulation de ces produits est souvent toxique (Fig14) [30].

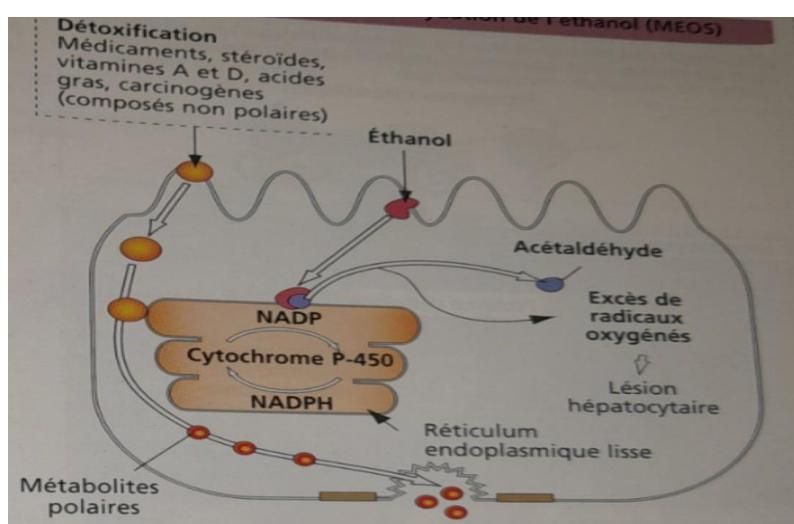


Figure 14 : Système microsomal d'oxydation de l'éthanol [30].

Chapitre II : le stress oxydatif

1. Stress Oxydatif

1.1. Définition

La perturbation de l'équilibre endogène entre radicaux libres et antioxydants de courte ou longue durée, provoque des effets délétères dus, soit à une défense antioxydant défaillante, soit à un état pro-oxydatif accru, nommé stress oxydant [75].

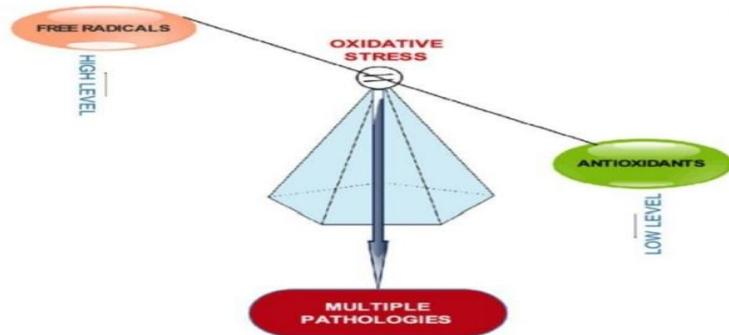


Figure 15 : Stress oxydant déséquilibre entre les radicaux libres et les antioxydants [76].

1.2. Radicaux libres

1.2.1. Généralité sur les radicaux libres :

Il s'agit d'un atome ou d'une molécule qui contient un (ou plusieurs) électron(s) non pairé(s), comme conséquence de la perte d'un (ou plusieurs) électron(s) de l'orbite externe, aboutissant à la formation d'une demiliaison qu'il faut satisfaire par un pillage local d'électron(s) [77]. Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, il convient de distinguer un ensemble restreint de composés radicalaires qui jouent un rôle particulier en physiologie et que nous appellerons radicaux primaires. Les autres radicaux libres, dits radicaux secondaires, se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule. Ces radicaux primaires dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron tels l'anion superoxyde O_2^- et le radical hydroxyle OH^\cdot , ou de l'azote tel le monoxyde d'azote NO^\cdot [78].

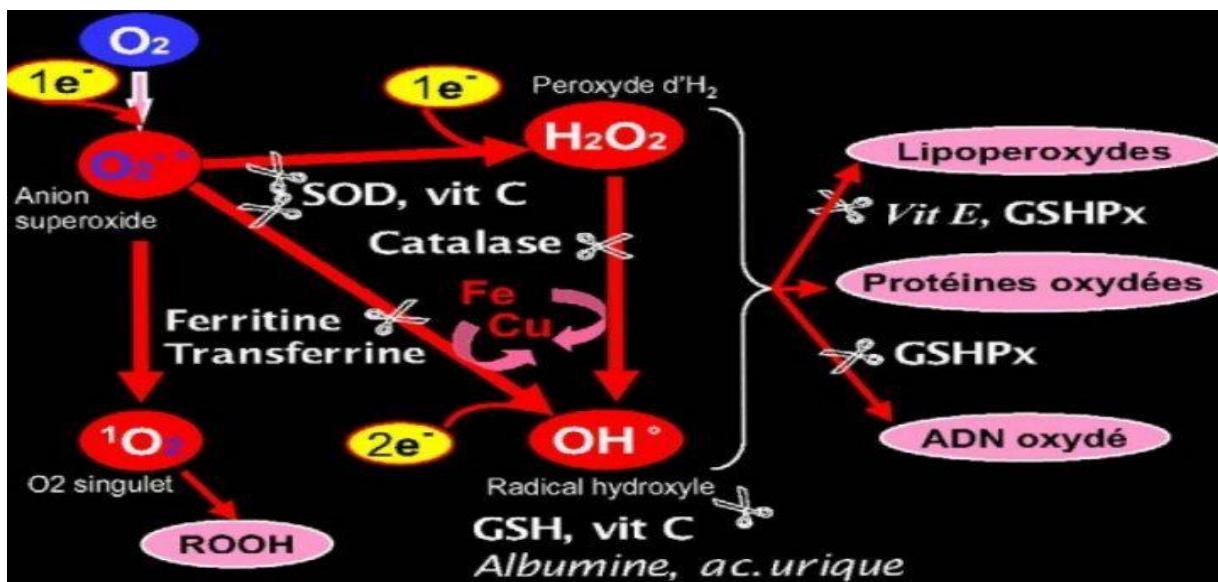


Figure 16 :Production et neutralisation des ROS [79].

1.2.2.Mécanisme de production des principales ROS

Les ROS sont produites dans les mitochondries, les peroxysomes, les lysosomes, le réticulum endoplasmique, le plasma, les membranes et de nombreux sites dans le cytosol [80]. Cette production est induite par un grand nombre de mécanismes biochimiques tant endogènes qu'exogènes (Fig17). Les mécanismes exogènes comprennent les UV et la lumière visible, les rayonnements ionisants, les médicaments et les toxines. Les sources endogènes seront

développées dans le chapitre suivant.

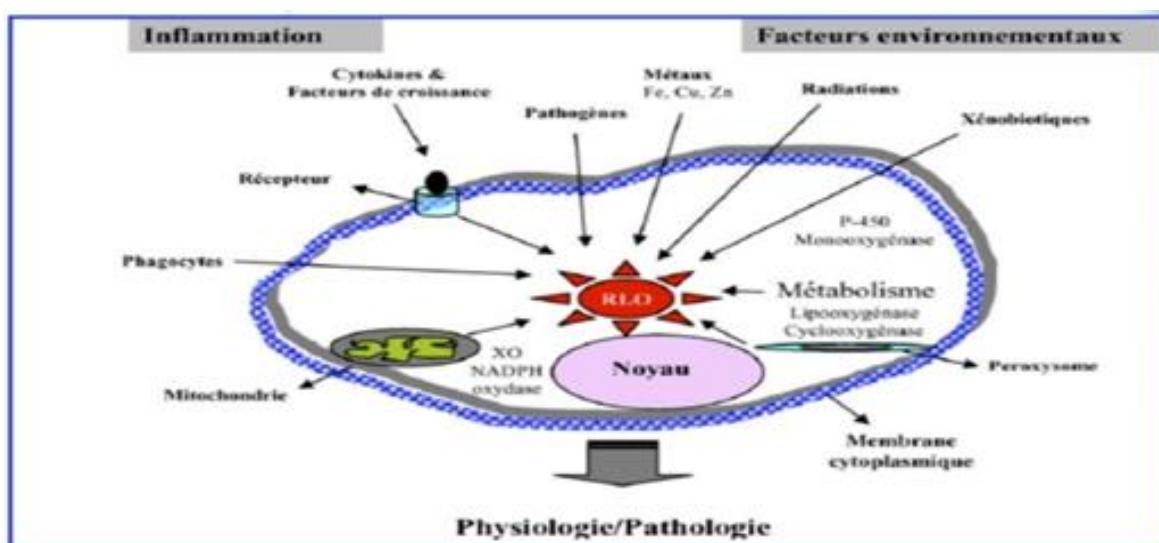


Figure 17 :Origine extra- et intracellulaire des ROS

1.2.3. Les types des radicaux libres

1.2.3.1. Radicaux superoxydes ($O_2^{\cdot-}$) :Les radicaux superoxydes $O_2^{\cdot-}$ (Tableau 1) sont des radicaux peuréactifs par eux-mêmes ,mais dont la toxicité revient au fait qu'ils peuvent donner des composés plus réactifs [82,83] Plusieurs sources de radicaux superoxydes peuvent être répertoriées (Fig18). Il s'agit de :

A.Réactions enzymatiques : xanthine oxydase, NADPH oxydase, la NO synthase, enzymes de la voie de l'acide arachidonique(lipoxygénases, cyclo-oxygénases)[82, 84].

B.Réactions d'auto-oxydation de certains composés endogènes : le glycéraldéhyde, les cathécolamines, la dopamine, protéines héminiques,pitochondries (chaîne respiratoire essentiellement),réticulum endoplasmique (cytochromes P450) et du noyau cellulaire [82,85].

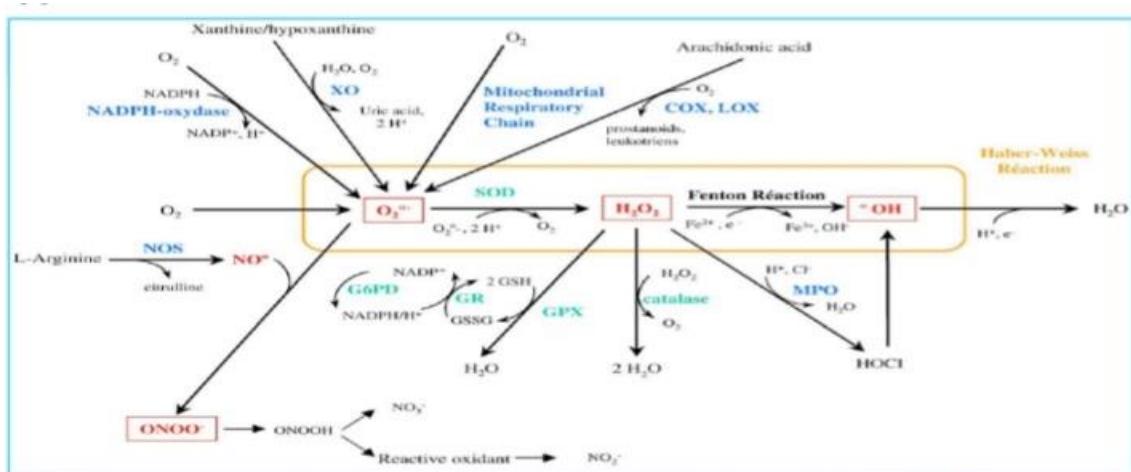


Figure 18: Les types des radicaux libres[83].

1.2.3.2. Oxygène singulet 1O_2 :L'oxygène singulet 1O_2 n'est autre que l'oxygène moléculaire dont les spins des deux électrons non appariés sont inversés [86].Les effets néfastes de la lumière du soleil sur de nombreuses matières organiques (exemple : les polymères) sont souvent attribués aux effets de l'oxygène singulet [87].

1.2.3.3. Radicaux hydroxyle ($OH^{\cdot-}$) :Les radicaux hydroxyles sont les radicaux libres les plus réactifs,[87] capables de régir avec un très grand nombre de cibles moléculaires in vivo. Ils se forment in vivo soit en présence de cations métalliques (réaction de Fenton) :



Soit au cours de la réaction non enzymatique de Haber et Weiss



Chapitre II : Le stress oxydatif

Les radiations ionisantes, le rayonnement ultraviolet et les ultrasons sont également générateurs de radicaux OH [88].

1.2.3.4. Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) : Le H_2O_2 est un oxydant très puissant, potentiellement toxique pour la cellule. C'est une ROS stable en l'absence de métaux de transition mais hautement diffusible dans le cytoplasme et à travers les membranes. Le H_2O_2 est essentiellement produit lors de la dismutation du O_2^- par la superoxydodismutase selon la réaction [82,89] :



1.2.3.5. Acide hypochloreux (HOCl) : L'acide hypochloreux est un oxydant puissant, capable de réagir avec de nombreuses molécules biologiques notamment celles contenant des groupements thiols (SH). Il est généré à partir du H_2O_2 et du Chlore (Cl) par la myéloperoxydase, particulièrement abondante dans les phagocytes immunologiquement actifs selon la réaction [90].



1.2.3.6. Monoxyde d'azote (NO^\cdot) : Le monoxyde d'azote est un radical libre ubiquitaire, de nature gazeuse et hautement diffusible, il est synthétisé à partir de la L-arginine par les NO synthases (NOS) en présence de cofacteurs tels que le NADPH, le FAD, la calmoduline et la tétrahydrobioptérine (BH4) selon la réaction [91, 92] :



1.2.3.7. Le peroxynitrite ($ONOO^-$) : Le peroxynitrite est formé selon la réaction:



Le peroxynitrite est un puissant oxydant et toxique cellulaire par ses effets sur l'oxydation des lipides et des thiols, la chaîne respiratoire mitochondriale, sur la stimulation de la libération de fer et sur la nitration des résidus tyrosines des protéines [93,94].

1.3. Principales ROS

Les principales ROS sont représentées dans le tableau 01 :

Symbole	Nom	Concentration (M)	Demi-vie (37°C) (s)
$O_2^{\bullet-}$	Superoxyde	10-12 à 10-11	Enzymatique*
$OH^{\bullet-}$	Hydroxyle	-	10 ⁻⁹
$ONOO^{\bullet-}$	Peroxynitrite	10 ⁻⁹ à 10 ⁻⁷	0.05 à 1
NO^{\bullet}	Monoxyde d'azote	-	1 à 10
H_2O_2	Peroxyde d'hydrogène	10 ⁻⁹ à 10 ⁻⁷	Enzymatique*

Tableau 01 : Principales ROS rencontrées en biologie [91,95].

*Les demi-vies du radical superoxyde et du peroxyde d'hydrogène varient en fonction de l'activité enzymatique des enzymes assurant leur métabolisme

1.4. Les mécanismes des dommages oxydatifs

1.4.1. Peroxydation lipidique:

Les premières cibles des ROS sont les lipides, notamment ceux présents dans les membranes cellulaires et subcellulaires. Les membranes riches en acides gras polyinsaturés (AGPI) sont très sensibles à l'oxydation en raison de leur degré élevé d'insaturation [96,97]. L'oxydation des lipides génère des peroxydes lipidiques qui sont eux-mêmes très réactifs. La peroxydation de lipides induit une modification de la fluidité, de la perméabilité et de l'excitabilité des membranes [98]. Elle fournit également une grande variété de produits qui peuvent réagir avec les protéines et l'ADN [99]. Parmi les produits formés lors de la peroxydation lipidique, l'isoprostane, le malondialdéhyde (MDA), l'acidethiobarbiturique (TBARS) et le 4-hydroxynonenal (4-HNE) sont étudiés comme marqueurs de la peroxydation lipidique. Cependant, le 4-HNE peut activer directement le découplage mitochondrial par action directe sur les UCP et pourrait ainsi réduire la production mitochondriale de ROS [100].

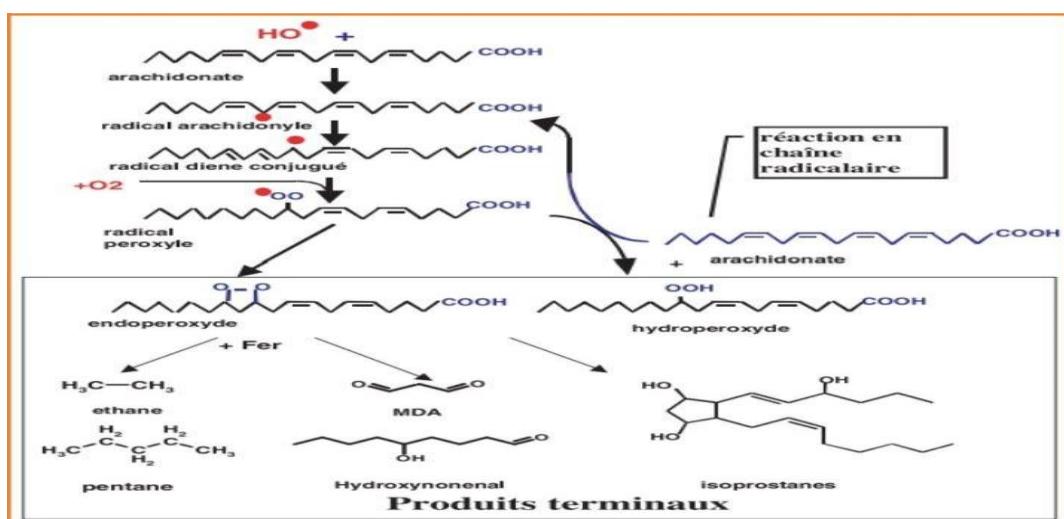


Figure 19 : Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés [101].

1.4.2. Oxydation des protéines :

De façon comparable à l'oxydation des lipides, les protéines sont aussi susceptibles d'être oxydées par les ROS. Cette oxydation provoque l'introduction d'un groupe carbonyl dans la protéine [102,103]. Ces réactions d'oxydation, fréquemment influencées par les cations métalliques comme le Cu²⁺ et le Fe²⁺, peuvent être classées en deux catégories :

- 1°) celles qui cassent les liaisons peptidiques et modifient la chaîne protéique,
- 2°) les modifications des peptides par l'addition de produits issus de l'autoxydation

lipidique. Ces changements sont tels qu'ils conduisent à une modification structurale des protéines dont les conséquences sont majeures (perte de fonction catalytique, augmentation de la sensibilité aux protéases...)[102]. L'oxydation des protéines peut-être un signal pour les "protéines de stress" HeatShockProtein, (HSP) connus pour leur rôle cytoprotecteur [104]. Ainsi, les membres de la famille de HSP70 ont un rôle de protéines chaperonnes. Elles prennent en charge les protéines dénaturées (participation à la restauration de la fonction de ces protéines) mais aussi les protéines en cours de maturation (participation à leur synthèse, à leur importation vers le réticulum endoplasmique et la mitochondrie). La synthèse des HSP pourrait ainsi compléter les capacités de défenses antioxydantes lorsque les protéines intracellulaires sont endommagées par les ROS [105].

1.4.3. Dommage de l'ADN :

Le stress oxydant étant principalement d'origine mitochondriale, ces organites sont les premières cibles des ROS. En effet, le génome mitochondrial présente une susceptibilité au stress oxydant qui est 10 fois supérieure à celle du génome nucléaire [106]. Les mécanismes explicatifs proposés sont :

- 1) L'absence d'histones protectrices autour de l'ADN mitochondrial.
- 2) Sa localisation proche de la membrane interne.
- 3) Des mécanismes de réparations frustres.
- 4) Une structure circulaire sans introns augmentant statistiquement le risque de mutations pathogènes [107].

L'idée d'un " cercle vicieux" ou d'une théorie avec un feed-back positif est avancée pour expliquer les altérations mitochondrielles dues au vieillissement : des dysfonctionnements de la chaîne respiratoire pourraient augmenter la production de ROS et induire ainsi une augmentation progressive des mutations du génome mitochondrial et des protéines synthétisées. Comme le génome mitochondrial code pour quelques sous-unités de protéines impliquées dans la phosphorylation oxydative (sept sous-unités du complexe I, une du complexe III, trois du complexe IV et deux de l'ATP synthase), leur défaut d'expression pourrait exacerber la fuite d'électrons de la chaîne respiratoire au profit de la production de ROS. Ainsi, plus la fuite d'électrons est importante, plus la formation de ROS provoquant de nombreuses mutations mitochondrielles agraverait ce phénomène [108,109].

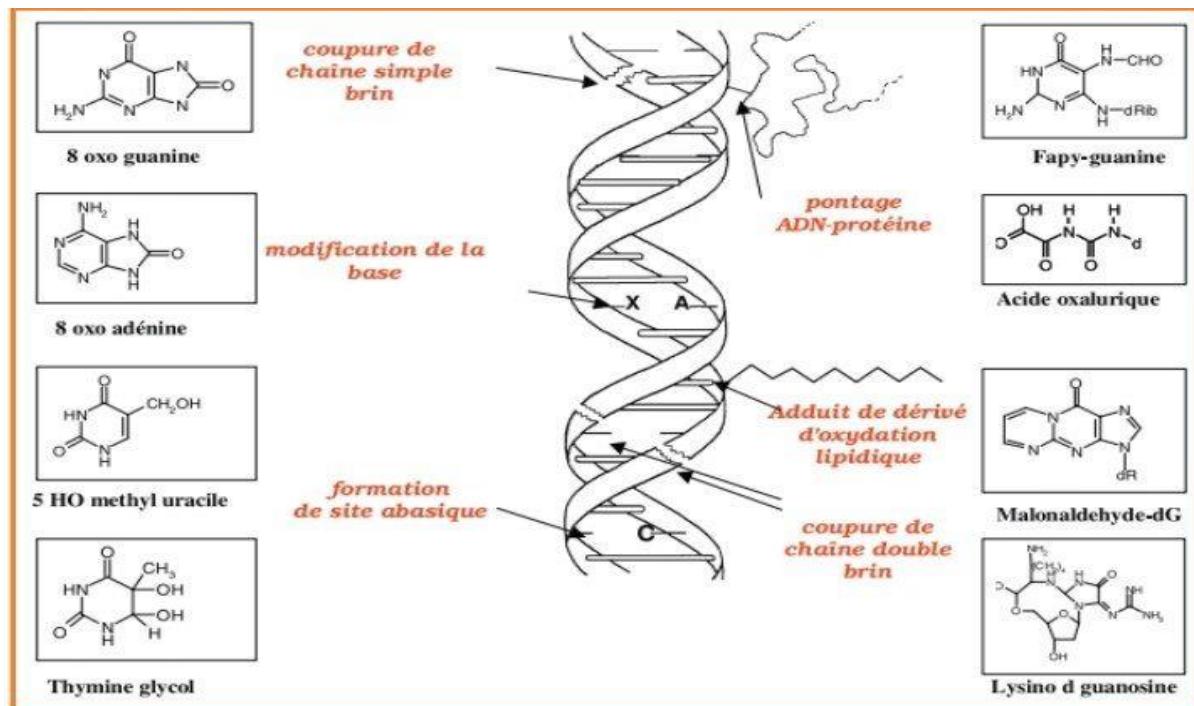


Figure 20 : Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules [101].

1.5. Antioxydants :

1.5.1. Définition

Les antioxydants sont définis comme des substances capables de concurrencer d'autres substrats oxydables à des concentrations relativement basses et donc de retarder ou d'empêcher l'oxydation de ces substrats [95, 81]. Dans ces circonstances normales, on dit que la balance antioxydants/pro-oxydants est en équilibre [110].

Cet état d'équilibre est une condition indispensable pour maintenir une fonction cellulaire et tissulaire normale [81]. Tous les compartiments de l'organisme, qu'ils soient intracellulaires, membranaires ou extracellulaires.

Les systèmes de défense antioxydants comportent des systèmes antioxydants enzymatiques et des systèmes antioxydants nonenzymatiques. Toutes ces défenses peuvent être renforcées par des apports exogènes en flavonoïdes qui se retrouvent en grande quantité dans le vin rouge, le thé vert et les légumes [110].

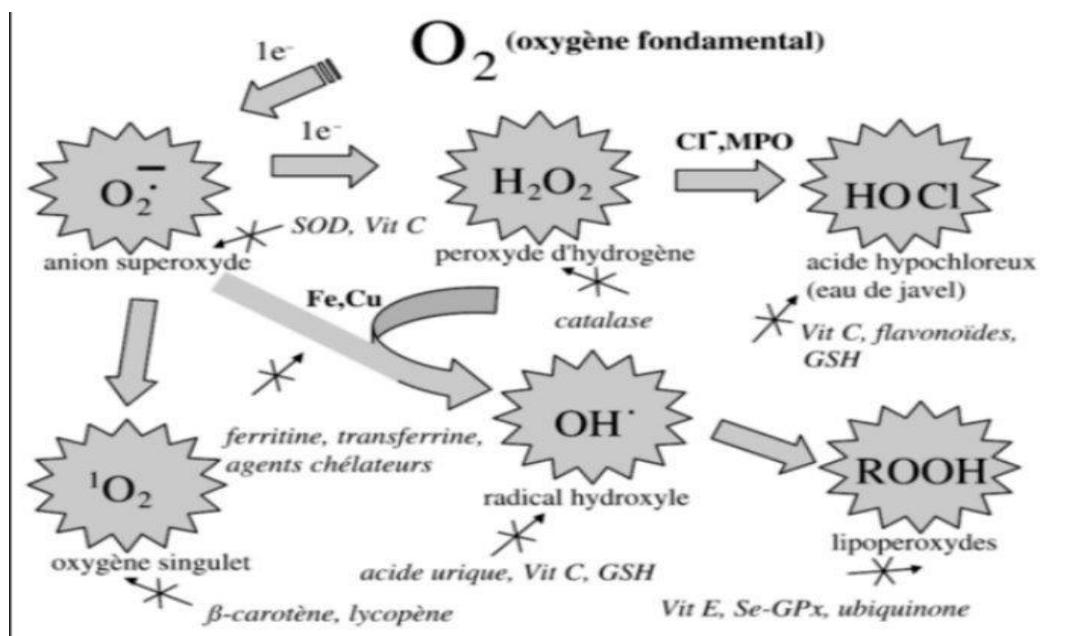


Figure 21 : Régulation de la production des ROS par les systèmes de défenses antioxydant [111].

1.5.2. Systèmes de défense antioxydants

1.5.2.1. Systèmes antioxydants enzymatiques :

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

a. Superoxyde dismutases :

Les SOD représentent une des premières lignes de défense antioxydante. Ce sont des métalloprotéines qui catalyse la dismutation mono-électronique du O_2^- en dioxygène et H_2O_2 . Chez l'homme, il existe trois isoformes [112]. La Cu/n-SOD ou SOD1 cytosolique, et la EC-SOD ou SOD3 extracellulaire, utilisent le cuivre comme cofacteur nécessaire à l'activité enzymatique [113] et le zinc jouant un rôle structural, alors que la SOD2, mitochondriale, utilise le manganèse comme cofacteur [114].

b. Glutathion peroxydases

Les GPx sont des sélénoprotéines qui catalysent la réduction de l' H_2O_2 et des hydroperoxydes de lipides en H_2O et en alcoolslipidiques respectivement en une réaction utilisant le glutathion(glutamyl-cystéinyl-glycine) réduit (GSH) comme co-substrat. Il existe différents types de GPx dont les GPx-1 (cytosolique), GPx-2 (gastro-intestinale), GPx 3 (plasmatique), GPx-4 (cytosolique, mitochondriale et membranaire) et GPx-5 ou sn- GPx (intervenant durant la spermatogénèse) [115]. Les quatre premières contiennent une sélénocystéine.

Chapitre II : Le stress oxydatif

cystéine au niveau de leur site actif (l'atome de soufre de la cystéine est remplacé par un atome de sélénium). Un déficit en sélénium conduit à une baisse de l'activité GPx [116].

C. Catalase :

La catalase est une enzyme héminique essentiellement présente dans les peroxysomes et dans les hématoïdes. Elle catalyse la dismutation d' H_2O_2 [117].

1.5.2.2. Systèmes antioxydants non enzymatiques:

Parmi les systèmes antioxydants non enzymatiques, certains sont solubles dans l'eau ce qui leur permet d'agir dans la fraction soluble de la cellule ou dans le plasma, c'est le cas du glutathion, la vitamine C [118] et l'acide urique. Les autres systèmes antioxydants, tels que les vitamines E, A et le β -carotène, étant liposolubles agissent au sein des membranes. Les molécules amphiphiles peuvent agir dans les deux environnements [86].

1.5.2.2.1. Antioxydants endogènes :

A. Glutathion (GSH):

Le glutathion réduit (GSH), réduit le peroxyde d'hydrogène et/ou les peroxydes organiques grâce à la réaction catalysée par la glutathion peroxydase (GPx). Il peut aussi réduire les radicaux formés par l'oxydation des vitamines E et C, baissant ainsi les niveaux de peroxydation lipidique. Le rapport glutathion réduit/glutathion oxydé (GSH/GSSG) est souvent utilisé comme un marqueur du stress oxydant car plus le flux d' H_2O_2 est important, plus le glutathion réduit est consommé et le glutathion oxydé augmenté [119,120].

B. Ubiquinones et cytochrome c :

Il a été décrit précédemment que les ubiquinones, sous leur forme semi-radicalaire, jouaient un rôle fondamental dans la production de ROS. Inversement, il a pu être défini que la forme "ubiquinol" agissait comme antioxydant [121]. L'ubiquinol protège les membranes de la peroxydation lipidique par une diminution de la formation et de la propagation de radicaux peroxyls. L'ubiquinone est également impliquée dans la régénération de la vitamine E ce qui amplifie son rôle protecteur contre les ROS [119]. Le cytochrome c présent dans l'espace inter membranaire a un rôle de détoxicification en captant l'électron libre $O_2^{\cdot-}$ produit au niveau de la chaîne respiratoire. Ainsi réduit, il cède cet électron au complexe IV formant du cytochrome c oxydé et de l' H_2O [122].

1.5.2.2.2. Antioxydants exogènes :

A. Vitamine E:

La vitamine E étant liposoluble, elle se fixe aux membranes et peut ainsi séquestrer les radicaux libres empêchant la propagation des réactions de peroxydation lipidique [123].

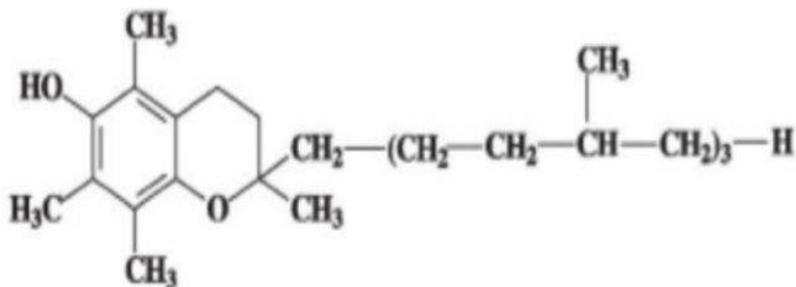


Figure 22 : Structure chimique de vitamine E (alpha –tocophérol) [124].

B.Vitamine C:

La vitamine C, hydrosoluble, se trouve dans le cytosol et dans le fluide extracellulaire ; elle peut capter directement l' $\text{O}_2^{\cdot\cdot}$ et l' OH^{\cdot} . Elle peut aussi réduire le radical α -tocophérol et ainsi permettre une meilleure efficacité de la vitamine E [119].

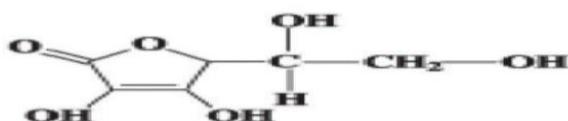


Figure 23 :Structure chimique de vitamine C [124].

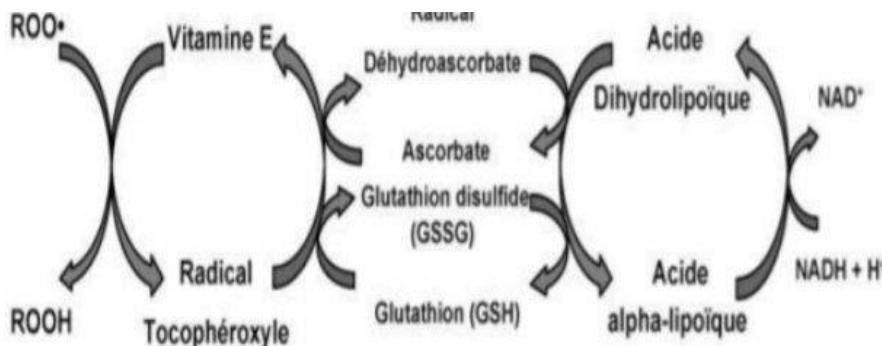


Figure 24 : Mécanismes de protection des antioxydants non enzymatiques (vitamines C et E , glutathion) par l'acide alpha lipoïque [125].

1.5.2.2.3. Antioxydants d'origine végétale:

A .Les polyphénols:

Les polyphénols sont, avec les caroténoïdes et les vitamines C et E, des réducteurs. Ils représentent les «antioxydants» les plus abondants de l'alimentation, protégeant les cellules et les tissus de l'organisme contre le stress oxydatif et les pathologies qui en dérivent, dont les

cancers [126]. Les maladies cardiovasculaires et inflammatoires [127]. Les polyphénols comprennent une multitude de structures chimiques, à partir de molécules simples comme les acides phénoliques, aux composés hautement polymérisés, tels que les tanins condensés. La famille la plus abondante de polyphénols présents dans l'alimentation humaine, est les flavonoïdes [128].

B.Les flavonoïdes:

Les flavonoïdes sont des piègeurs efficaces des radicaux libres les plus prooxydants, particulièrement impliqués dans la peroxydation lipidique. De plus, ils ont une activité chélatrice des métaux tels que cuivre et fer, qui, à l'état libre, peuvent être à l'origine de la production de radicaux libres par les réactions de Fenton et d'Haber-Weiss [129].

2. Les plantes médicinales

*Introduction :

Le système de médecine traditionnelle basé sur l'utilisation de remèdes à base de plantes joue toujours un rôle important dans le système de soins de santé. Au cours des dernières décennies, les plantes médicinales ont gagné en acceptation en raison de la perception que ces plantes, en tant que produits naturels, ont moins d'effets secondaires et une efficacité améliorée que leurs homologues synthétiques [130 , 131]. Actuellement, environ 80 % des habitants de la planète comptent sur les médecines traditionnelles comme une forme majeure de leurs soins de santé primaires [132]. Pharmaco-logiquement, diverses plantes médicinales possèdent des activités bactéricides, virucides, fongicides ; elles sont utilisées dans l'embaumement, dans la conservation des aliments, et ont des activités anti-inflammatoires, antimicrobiennes, spasmolytiques, sédatives, analgésiques et anesthésiques locales. De nombreuses espèces végétales ont été signalées comme ayant des activités pharmacologiques attribuables à leurs phytoconstituants tels que les glycosides, les saponines, les flavonoïdes, les stéroïdes, les tanins, les alcaloïdes, les terpènes et, par conséquent. À ce jour, les plantes médicinales se sont révélées être une source essentielle de découverte de nouvelles molécules pharmaceutiques utilisées pour traiter des maladies graves. Ces composés phytochimiques identifiés ont été considérés comme un composé remarquablement précurseur dans la recherche de nouveaux médicaments efficaces [133,134].

*Et dans ce travail, nous avons choisi deux plantes, à savoir le clou de girofle et le romarin, afin d'étudier leur effet protecteur sur le foie contre la toxicité de l'éthanol.

2.1. *Syzygium Aromaticum* : (SyzA)

2.1.1. Définition

SyzA, également connu sous le nom de clou de girofle, est un bouton floral séché appartenant à la famille des Myrtacées, indigène des îles Moluques en Indonésie, mais qui a récemment été cultivé dans différents endroits du monde [135 , 136]. Le giroflier est composé de feuilles et de bourgeons (la partie commerciale de l'arbre) et la production de bourgeons floraux commence quatre ans après la plantation. Ensuite, ils sont récoltés soit à la main, soit à l'aide

d'une phytohormone naturelle au stade de préfloraison [135]. Plusieurs rapports ont documenté les activités antibactériennes, antivirales, anticancérigènes et antifongiques de certaines herbes aromatiques, notamment la cannelle, l'origan, le clou de girofle, le thym et la menthe. Cependant, *Syz Aa* gagné beaucoup d'attention parmi d'autres épices en raison de ses puissantes activités antimicrobiennes et antioxydantes [137]. Le rôle efficace du clou de girofle dans l'inhibition de différentes maladies dégénératives est attribué à la présence de divers constituants chimiques en concentrations élevées avec une activité antioxydante [138 , 139].



Figure 25 : Buttons de *Syz Aa*.



Figure 26: Arbre de *Syz Aa* [140].

2.1.2. Utilisation traditionnel :

*Il est intéressant de noter qu'ils sont utilisés commercialement à de nombreuses fins médicinales et dans l'industrie du parfum, et *Syz Aa* est considéré comme l'une des épices qui peuvent être potentiellement utilisées comme conservateurs dans de nombreux aliments, en particulier dans la transformation de la viande, pour remplacer les conservateurs chimiques en raison de leurs propriétés antioxydantes et antimicrobiennes [135 , 141].

*L'huile essentielle de clou de girofle (CEO) est traditionnellement utilisée dans le traitement des brûlures et des plaies, et comme analgésique dans les soins dentaires ainsi que dans le traitement des infections dentaires et des maux de dents. En outre, son utilisation a été documentée dans diverses applications industrielles et est largement utilisée dans les parfums, les savons et comme véhicule nettoyant dans les travaux histologiques [142].

* Les *Syz Aa* sont utilisés dans la médecine traditionnelle indienne et chinoise comme agent réchauffant et stimulant [136]. Traditionnellement, les *Syz Aa* sont utilisés depuis des siècles dans le traitement des vomissements ; des flatulences ; des nausées ; des troubles du foie, des intestins et de l'estomac ; et comme stimulant pour les nerfs. En Asie tropicale, les *Syz Aa* ont été documentés pour soulager différents micro-organismes tels que la gale, le choléra, le paludisme et la tuberculose. De plus, en Amérique, le *Syz Aa* a été traditionnellement utilisé pour inhiber les agents pathogènes d'origine alimentaire afin de traiter les virus, les vers, le candida et différentes infections bactériennes et protozoaires [143]. De plus, l'eugénol

Chapitre II : Le stress oxydatif

a été largement utilisé en dentisterie car il peut pénétrer le tissu pulpaire dentaire et entrer dans la circulation sanguine [144]. Les sesquiterpènes, isolés du *Syz A*, auraient une activité anticancéreuse [145].

2.1.3. Classification Botanique :

Règne	Plantae
Sous-règne	Trachéobionta
Embranchement	Phanérogames
Sous. Embranchement	Angiosperme
Classe	Dicotylédone
Sous. Classe	Rosidae
Ordre	Myrales
Famille	Myrtaceae
Genre	Syzygium
Espèce	Aromaticum

Tableau02: Classification de *Syz A* [146].

2.1.4. Constituants chimiques:

*Français Pharmacologiquement, le *Syz A* a été documenté comme la principale source de molécules phénoliques comme les acides hydroxybenzoïques, les flavonoïdes, les propens d'hidroxiphényle, les acides hydroxycinamiques et l'eugénol ($C_{10}H_{12}O_2$) qui est la principale molécule bioactive et les dérivés de l'acide gallique comme les tanins hydrolisables que l'on trouve en grande quantité dans la plante fraîche (Tableau 3) [135 , 136 , 147].

*De plus, le *Syz A* contient des flavonoïdes, à savoir la quercétine et le kaempférol, et des acides phénoliques comme les acides férulique, caféïque, ellagique et salicylique [135]Les boutons floraux de clou de girofle contiennent jusqu'à 18 % d'huile essentielle composée d'eugénol, d'acétate d'eugénol et de β -cariofilène [148].

*CEO est incolore ou jaune pâle avec une saveur et un goût distincts de *SyzA*. Français Les différences dans la teneur et la composition du CEO dépendent principalement de plusieurs facteurs tels que les prétraitements, la variété, les conditions agro-écologiques et les procédés d'extraction [149].

*Notamment, Gülcin [150] a rapporté l'efficacité antioxydante in vitro de l'eugénol et a discuté de la relation entre la structure et l'activité. Ils ont montré que l'eugénol permet le don de l'atome d'hydrogène et fixe ensuite le radical phénoxyl, ce qui entraîne la formation de molécules stables qui n'établissent ni n'augmentent l'oxydation. De plus, le composé eugénol

Chapitre II : Le stress oxydatif

possède une agréable liaison de chaîne carbonée avec le cycle aromatique qui peut être impliquée dans la stabilisation du radical phénoxil par résonance. L'analyse par chromatographie en phase gazeuse-spectroscopie de masse (GC-MS) a démontré l'existence de 36 composants dans le CEO qui a été isolé par hydrodistillation, notamment l'eugénol, le β -caryophyllène, l'acétate d'eugényle, l'hexanoate d'éthyle, la 2-heptanone, l' α -humulène, le calacorène, l'humulénol et le calamen-ène [151 , 152 , 153].

Famille de constituants	Détail des constituants
Tanins (12%)	Tanins galiques et ellagiques, acide gallique, acide protacatechique, eugénine, casuarictine, 1,3-di-O-galloyl-4,6-(S)-hexahydroxydiphénoyl-bêta-D-glucopyranose, tellimagrandine
Flavonoïdes (0,4%)	Quercétine,kaempférol,rhamnétine, eugénitine
Chromones	Biflorine, isobiflorine, glycosides chromone
Corps gras	Stérols, glycosides stéroliques, huile grasse (10%)
Autres	Acides phénols, triterpènes

Tableau03 :Les principaux constituants chimiques du *Syz A* [154].

2.1.5. Activités biologiques:

A. Propriétés biologiques/biochimiques de *Syz A*:

Français Han et Parker ont révélé les activités antivirales, antimicrobiennes, antifongiques, anticancéreuses, antioxydantes et anti-inflammatoires du CEO et de son principal constituant actif, l'eugénol, et ils ont révélé que le CEO influençait la biologie du cancer et le contrôle du cycle cellulaire. Les problèmes de résistance aux agents pathogènes, ainsi que les résidus toxiques de la plupart des médicaments antimicrobiens disponibles dans le commerce, affaiblissent gravement leurs approches curatives et protectrices efficaces [155, 156 , 157]. Par conséquent, il est clair que le développement de nouvelles options de traitement antimicrobien efficaces est essentiel pour améliorer le traitement et le contrôle des maladies. Le *Syz A* est un remède à base de plantes bien connu et important en raison de sa large efficacité pharmacologique [158]. De plus, Shukri et al ont révélé que les *Syz A* alimentaires in vivo réduisaient les dommages tissulaires dans le foie, le cristallin et les muscles cardiaques chez les rats[159]. Pharmacologiquement,le CEO est utilisée dans une large gamme comme antiseptique dans les maladies buccodentaires et pour le traitement des maux de dents, des troubles allergiques, de l'asthme, de l'acné, des cicatrices et de la polyarthrite rhumatoïde, et elle a montré des effets antispasmodiques et acaricides contre Dermatophagoïdes pteronyssinus et Dermatophagoïdes farina [160 , 161].

B. Efficacité dans les maladies:

Français Plusieurs méthodes in vitro comme le radical 1, 1-diphényl-2-picryl hydroxyle (DPPH), le b-carotène-linoléate, le thiocyanate ferrique et le radical hydroxyle ont révélé que l'activité antioxydante du carvi et du *Syz A* est cohérente avec le conservateur alimentaire synthétique, l'hydroxytoluène butylé (BHT) [162].

De plus, Gülcin et al. ont mesuré le piégeage du radical DPPH de CEOpar rapport à certains agents antioxydants artificiels, à savoir l'alpha-tocophérol, le BHT, le Trolox et l'hydroxyanisolebutylé, et ils ont démontré que l'activité antioxydante de CEO diminuait comme suit : CEO> BHT > alfa-tocophérol >hydroxyanisolebutylé>Trolox [163] .Français Diverses méthodes in vitro, notamment le DPPH, la capacité d'absorption des radicaux oxygénés, le pouvoir antioxydant réducteur ferrique, la 2-déoxiguanosine, la 2, 2'-azino-bis (acide 3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique) (ABTS) et la xanthine oxydase, ont été utilisées pour examiner l'activité antioxydante de l'extrait aqueux de *SyzA*. Ils ont documenté que la puissante efficacité antioxydante de l'extrait aqueux de *Syz A* peut être due à sa forte capacité de don d'hydrogène, de piégeage du peroxyde d'hydrogène, des radicaux libres et du superoxyde et à sa capacité de chélation des métaux [164]. Il est intéressant de noter que d'autres composés phytochimiques isolés d'extraits de *Syz A*, notamment la sanguinarine et les alcaloïdes benzophénanthridine, ont été documentés pour la protection contre les lésions hépatiques [165].

2.2. *Rosmarinus Officinalis L(Ros O)* :

2.2.1.Définition :

*Ros O*est une plante médicinale appartenant à la famille des Lamiacées et communément appelée romarin [166]. Outre ses usages culinaires dus à son arôme caractéristique, cette plante est également largement utilisée par les populations indigènes, où elle pousse à l'état sauvage [167].Les extraits de *Ros O* sont utilisés comme antioxydant naturel, améliorant la durée de conservation des aliments périssables [168]. En fait, l'UE a approuvé l'extrait de *Ros O* (E392) comme antioxydant naturel sûr et efficace pour la conservation des aliments [169].



Figure27 : Feuilles et fleurs de *Rosmarinus officinalis(Ros O)*[170].

2.2.2. Origine du nom

Le **Ros O** est un arbrisseau qui doit son nom au latin ros, rosée et marinus, marin. En effet, d'après la légende, le **Ros O** est une plante que l'on retrouvera seulement dans les régions où s'étend la rosée venant de la mer, au petit jour. Dans d'autres régions, on le surnomme "la Rose de mer" en latin Rosa marina qui a donné son nom au genre [171].

2.2.3. Utilisation traditionnel :

Français En médecine traditionnelle, les feuilles de **Ros O.** sont utilisées en raison de leurs activités antibactériennes [172], carminatives et comme analgésiques dans les muscles et les articulations [173]. De plus, les huiles essentielles de **Ros O** et les extraits obtenus à partir des fleurs et des feuilles sont utilisés pour traiter les plaies mineures, les éruptions cutanées, les maux de tête, la dyspepsie, les problèmes de circulation, mais aussi comme expectorant, diurétique et antispasmodique dans les coliques néphrétiques [174,175].

2.2.4. classification scientifique :

Classification scientifique	
Royaume	Plantes
Sous-royaume	Trachéobionte
Super division	Spermatophytes
Division	Magnoliophytes
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Astéridés
Commande	Lamiales
Famille	Lamiacées
Genre	<i>Rosmarinus</i> L..
Espèces	<i>officinalis</i>
Nomenclature binomiale	<i>Rosmarinus officinalis</i> L..

Tableau 04 :Classification scientifique de **Ros O** [173].



Figure 28: Les feuilles de **Ros O** [176].

2.2.5. Les Activités de **Ros O**:

Le **Ros O** a été largement utilisé non seulement en cuisine, notamment pour modifier et rehausser les saveurs, mais aussi en médecine traditionnelle, étant une plante médicinale très appréciée pour prévenir et guérir les rhumes, les rhumatismes, les douleurs musculaires et articulaires [177 , 178].ités de **Ros O**.

2.2.5.1. Les activités biologiques des composés de *Ros O*:

C'est aujourd'hui l'une des sources les plus populaires de composés bioactifs naturels, et en fait, cette plante exerce diverses activités pharmacologiques telles qu'antibactérienne [172], antidiabétique, anti-inflammatoire, antitumorale et antioxydante [179]. Les activités biologiques de *Ros O* ont été attribuées à deux groupes de composés : une fraction volatile et des composés phénoliques. Ce dernier groupe contient principalement une fraction de flavonoïdes, de l'acide rosmarinique et quelques composés diterpéniques structurellement dérivés de l'acide carnosique, du carnosol et du rosmanol [180].

2.2.5.2. Activité antitumorale :

La composition de l'alimentation humaine peut influencer le risque de cancer, et ses composants peuvent exercer des influences positives ou négatives [181]. La chimioprévention est le contrôle pharmacologique à long terme du risque de cancer. À ce sujet, plusieurs plantes et leurs composés ont été étudiés pour leur potentiel antitumoral [182]. Comme décrit précédemment, le *Ros O* est connu pour exercer une activité antioxydante, inhibant ainsi la génotoxicité et protégeant des agents cancérogènes ou toxiques [183]. Les polyphénols sont des composés capables de moduler la croissance et la différenciation cellulaires et ainsi d'interférer avec le développement et la progression tumorale [184].

2.2.5.3. Activité anti-infectieuse :

La plupart des plantes produisent des métabolites secondaires antimicrobiens, soit au cours de leur croissance et de leur développement normaux, soit en réponse à un stress ou à une attaque pathogène. L'utilisation d'huiles essentielles représente une nouvelle façon de réduire la prolifération des micro-organismes [185]. *Ros O*, est largement utilisé aujourd'hui comme conservateur alimentaire et connu pour sa puissante activité antibactérienne [186].

2.2.5.4. Activité antioxydante

Les antioxydants naturels d'origine végétale prennent une importance croissante, non seulement dans le domaine nutritionnel (conservation et stabilité des aliments), mais aussi en médecine préventive [187]. La famille des Lamiacées a été au cœur des recherches sur les composés antioxydants en raison de sa forte teneur en polyphénols [188]. De même, les feuilles de *Ros O* sont couramment utilisées comme condiment pour aromatiser les aliments et comme source de composés antioxydants utilisés en conservation des aliments [189].

Les espèces réactives de l'oxygène, notamment le peroxyde d'hydrogène et les radicaux libres, tels que l'anion superoxyde (O_2^-) et le radical hydroxyle (HO^\cdot), sont inévitablement produits dans les organismes vivants à la suite de processus métaboliques ou de sources externes [188]. L'exposition continue aux radicaux libres dans les systèmes biologiques peut provoquer des dommages fonctionnels et structurels, le vieillissement et la mort cellulaire [190].

Plusieurs études *in vitro* ont été examinées concernant l'activité antioxydante des principaux composés isolés du *Ros O*, à savoir le carnosol, l'acide carnosique, le rosmanol, l'acide rosmarinique, l'acide oléanolique et l'acide ursolique. En utilisant la méthode du 2,2-

Chapitre II : Le stress oxydatif

diphényl-1-picrylhydrazyl, ces composés bioactifs et l'huile essentielle ont été validés pour leur activité antioxydante [191 ,192].

Concernant les études in vivo , seules trois études différentes ont été identifiées jusqu'en 2014 pour la validation des résultats expérimentaux in vitro , utilisant l'huile essentielle et l'acide carnosique. Ces études, réalisées sur des rats Wistar, ont évalué les activités de la catalase, de la glutathion peroxydase, de la superoxyde dismutase et de l'oxyde nitrique synthase, ainsi que la peroxydation lipidique et les ROS, dans les tissus cérébraux et cardiaques après supplémentation alimentaire en huile essentielle de *Ros O*. Cela a entraîné une diminution du stress oxydatif, car le *Ros O* alimentaire a le potentiel d'éliminer les radicaux libres, d'inhiber la peroxydation lipidique et d'améliorer le statut antioxydant des tissus du rat [193 ,188 , 194].

2ème partie : Etude expérimentale

1. Matériels et méthodes

1.1. Matériel végétal

L'objet de cette étude c'est l'effet préventif de deux familles différentes :**Ros O**(romarin) ainsi que **Syz A**(clou de girofle). Au cours de l'expérience, on utilisera les feuilles de **Ros O** et les boutons floraux de **Syz A**. Les plantes ont été récoltées à Aïn Beïda en janvier 2025. Avant l'extraction, les feuilles de **Ros O** ont été séparées de leurs tiges et les boutons de **Syz A** triés, puis tous les échantillons ont été pesés sans être lavés.

1.1.2. Extraction

Le matériel végétal est écrasé de manière grossière à l'aide d'un moulin électrique afin d'obtenir une poudre.

1.1.2.1. Préparation des extraits hydro-alcooliques (méthanoliques)

L'extraction des composés méthanoliques à partir de chaque plante a été effectuée selon la méthode décrite par Falleh et al. (2008) [195], avec quelques ajustements mineurs. Ce travail vise principalement l'obtention de métabolites secondaires, en particulier des composés phénoliques. Pour cela, des extraits hydro-alcooliques ont été préparés par macération de 100 g de poudre de **Syz A** dans 600 ml et de **Ros O** dans 800 ml d'un mélange méthanol/eau (70:30, V/V), durant trois jours, à température ambiante et à l'abri de la lumière.

Après cette période, les mélanges ont été filtrés à l'aide de papier filtre Wattman pour récupérer les premiers extraits. Les résidus solides ont ensuite été soumis à deux nouvelles extractions successives avec des volumes frais du même mélange hydro-alcoolique afin d'optimiser le rendement. L'ensemble des filtrats obtenus a ensuite été concentré par évaporation du solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif à 40 °C. Enfin, les extraits secs ont été conservés à 4 °C jusqu'à leur utilisation.

*La poudre végétale de *Syzygium aromaticum* (100g)

*La poudre végétale de *Rosmarinus officinalis* (150g)

*Macération dans le méthanol /eau (70/30) pendant 72h (3fois)

{ *Filtration }

Evaporation au rotavapor et séchage à l'étuve à 40°C

Filtrat

Résidu

Figure 29: Protocole de l'extraction hydro-alcoolique [195].

1.1.2.2. Fractionnement de l'extrait brut

Une fois récupérée, la phase aqueuse résiduelle est soumise à une extraction liquide-liquide avec du 1-butanol.

La phases organiques obtenues avec le 1-butanol sont ensuite concentrées à l'aide d'un évaporateur rotatif, puis séchées dans une étuve à 40 °C avant d'être pesées pour déterminer le rendement.

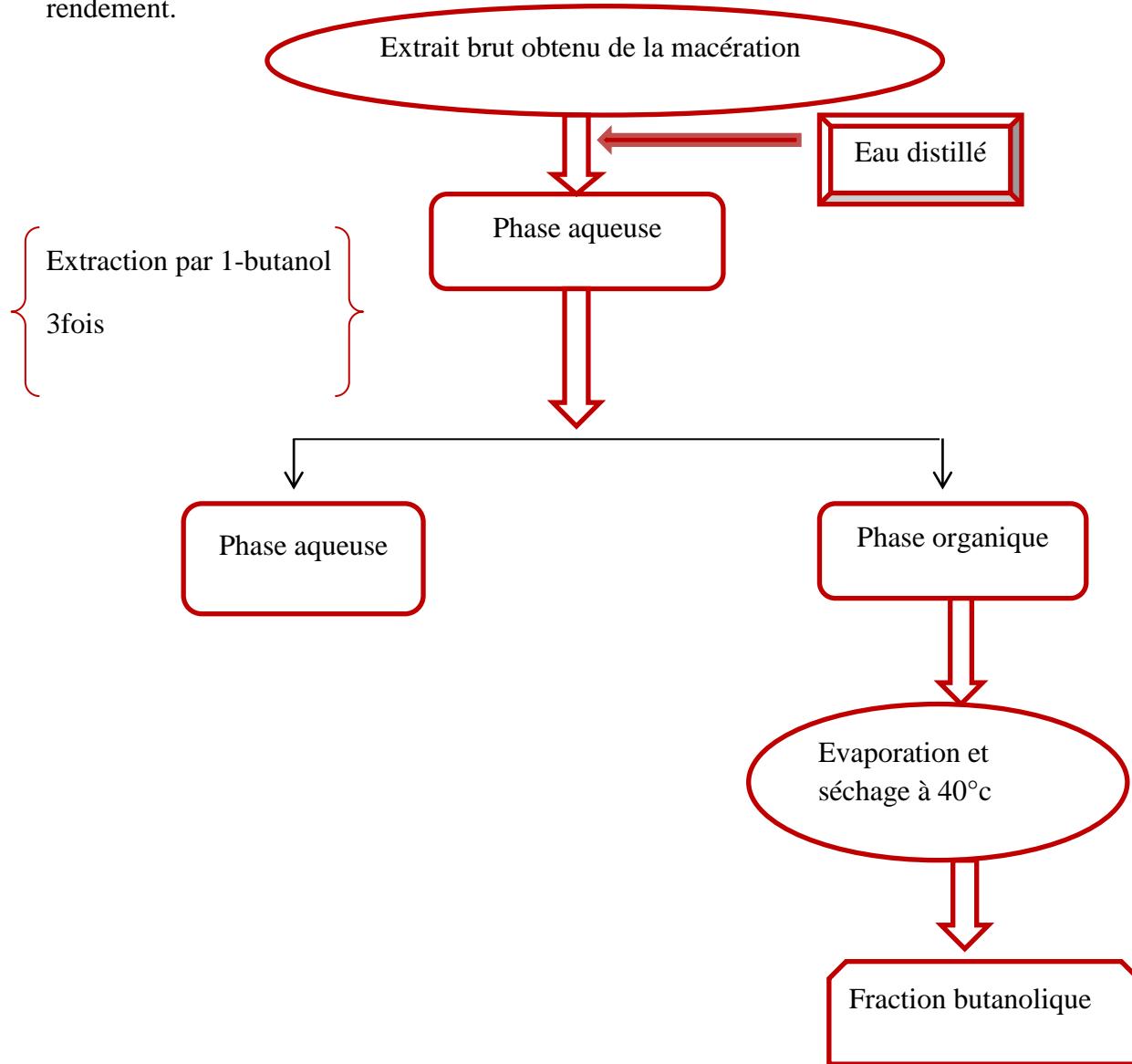


Figure 30 : Protocole de fractionnement [195].

1.1.3. Rendement d'extraction

Le rendement d'extraction est calculé par la formule donnée par Falleh et al.:

$$R (\%) = 100 \frac{M_{ext}}{M_{éch.}}$$

Où : R est le rendement en %.

Matériels et méthodes

Mext : est la masse de l'extrait après évaporation du solvant en mg .

Méch :est la masse sèche de l'échantillon végétal en mg [195].

1.2. Matériel animal

1.2.1.Les animaux

Dans le cadre de notre étude, nous avons utilisé 25 rats mâles adultes de souche Albinos Wistar, dont le poids variait entre 125 et 200 g, élevés au sein de l'animalerie de l'Université des Frères Mentouri de Constantine 1. Les animaux ont été hébergés dans des cages garnies de copeaux de bois, à raison de 5 rats par lot, avec un accès libre à l'eau et à la nourriture. Ont été acclimatés pendant une semaine avant leur utilisation expérimentale.

1.2.2. Traitement des animaux :

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

Lot 1 Témoins	Lot 2 toxique	Lot3 Vit E	Lot4 d'extrait <i>Syz A</i>	Lot5d'extrait <i>Ros O</i>
Les rats sont gavés quotidiennement avec de l'eau physiologique pendant une durée de 10 jours.	Les rats sont gavés quotidiennement L'eau physiologique par gavage pendant une durée de 10 jours.	Les rats sont gavés quotidiennement une dose de 200 mg/kg de vitamine E par gavage pendant une période de 10 jours.	Les rats sont gavés chaque jour une dose de 200 mg/kg d'extrait butanolique de <i>Syz A</i> par gavage pendant une période de 10 jours.	Les rats sont gavés chaque jour une dose de 200 mg/kg d'extrait butanolique de <i>Ros O</i> par gavage pendant une période de 10 jours.

Tableau 05: Traitement des animaux.

Observation : « Au soir du dixiéme jour , tous les lots sont gavés une dose unique de 5g/kg d'éthanol pur , sauf le lot 1Témoins ».

1.2.3. Prélèvement sanguin

Le sang a été prélevé sur des rats à jeun par ponction de la veine sinusoïdale oculaire. Il a été immédiatement recueilli dans des tubes contenant de l'héparine afin de dosée les paramètres biochimiques



Figure 31 : Prélèvement sanguin au niveau de la veine sinusoïdale oculaire .

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

Après 10 jours de traitement, les rats sont sacrifiés par une translocation cervicale afin de récupérer le foie puis perfusées avec une solution saline froide (0,9 %) afin d'éliminer le sang résiduel dans les tissus. Elles sont ensuite fractionnées en trois parties :

A -Préparation des fractions hépatiques :

KCL
1.15%

Nous pesons 1 g de foie et nous le plaçons dans une solution du KCl (1,15%). Ensuite, nous procédons à l'homogénéisation. Nous effectuons une centrifugation à 3000 tours par minute pendant 10 minutes, et le surnageant obtenu est placé dans des tubes Eppendorf pour le dosage du MDA.

B- Préparation de la fraction cytosolique : Le tissu hépatique a été bien lavé avec le NaCl (0,9%) et coupé en petits morceaux.

Tris + ETDA
(pH =7.6)

Nous pesons 1 gramme de foie et le plaçons dans un tube conique contenant 10 ml de solution tampon (pH=7,6) contenant du Tris (1,51g) et de l'EDTA (0,007g). Nous homogénéisons, puis nous effectuons une centrifugation à 1000 tours pendant 15 minutes. Ensuite, nous récupérons le surnageant et le plaçons dans un tube conique, puis nous effectuons une centrifugation à 8000 tours pendant 45 minutes. Le dernier surnageant (fraction cytosolique) obtenu est transféré dans un tube Eppendorf pour le dosage des enzymes de stress oxydatif (CAT, SOD).

Matériels et méthodes

C- préparation des coupes pour l'étude histologique :

Formol 10%



On découpe le foie en petits morceaux, puis on les place dans un tube sec contenant de formol 10%.

1.3. Réactifs

L'Acide Thiobarbiturique (TBA), le Tris et l'EDTA, le KH₂PO₄, le K₂HPO₄, le Trichloroacetic acid (TCA), le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et le KCl.

1.4. Appareils

Équipement classique de laboratoire

2. Méthodes

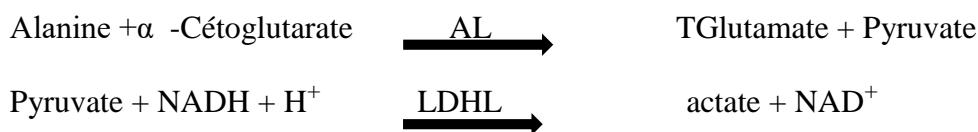
2.1. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques du sang :

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

2.1.1. L'alanine amino transférase (ALT):

PRINCIPE :

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



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

2.1.2. L'aspartate amino transférase (AST) :

PRINCIPE :

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



Matériels et méthodes



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

2.1.3. Phosphatas Alcaline (PAL) :

PRINCIPE :

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



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

2.1.4. Triglycérides (TG) :

PRINCIPE :

TG incubés avec de la lipoprotéinlipase (LPL) libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est phosphorilasé par du glycérophosphate déshydrogénase (GPO) et de l'ATP en présence de glycérokinase (GK) pour produire du glycérol-3-phosphate (G3P) et de l'adénosine-5-di phosphate (ADP). Le G3P est alors transformé en dihydroxiacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par le GPO. Au final, le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) réagit avec du 4-aminophénazone (4-AF) et du p-chlorophénol, réaction catalysée par la peroxydase (POD), ce qui donne une couleur rouge.



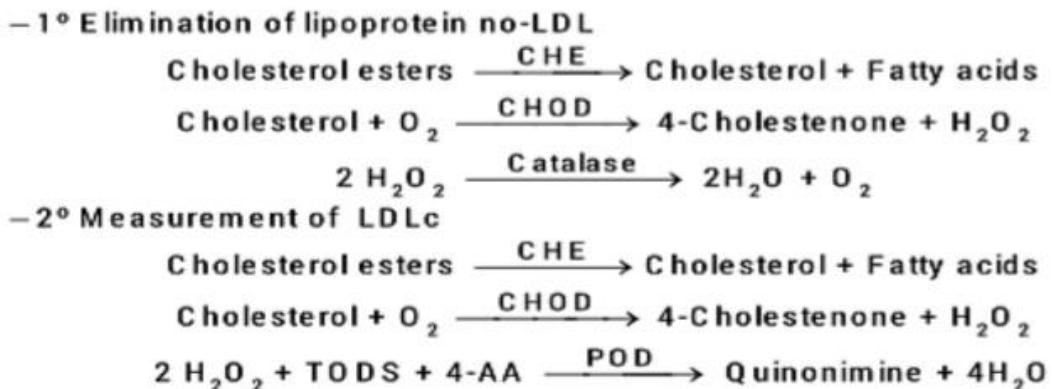
L'intensité de la couleur déterminer photométriquement est proportionnel à la concentration de TG dans l'échantillon testé.

Matériels et méthodes

2.1.5. Lipoprotéines de basse densité(LDL) :

PRINCIPE :

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



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

2.1.6.Lipoprotéines de haute densité(HDL):

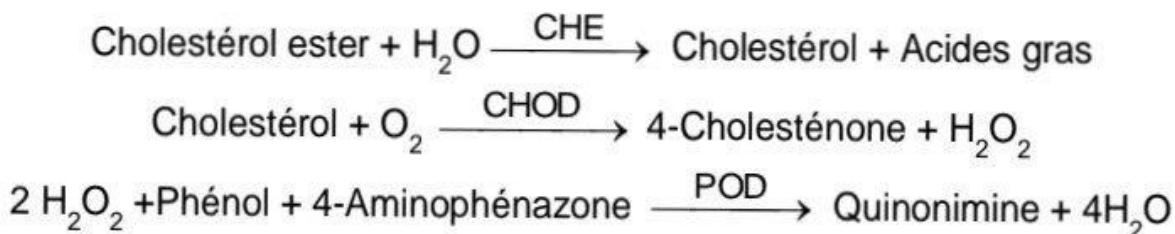
PRINCIPE :

Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et faible densité (LDL) du sérum ou plasma se précipitent avec le phosphotungstate en présence d'ions magnésium. Après leur centrifugation, le surnageant contient les HDL. La fraction de cholestérol HDL est déterminée employant le réactif de l'enzyme cholestérol total.

2.1.7. Cholestérol-T :

PRINCIPE :

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



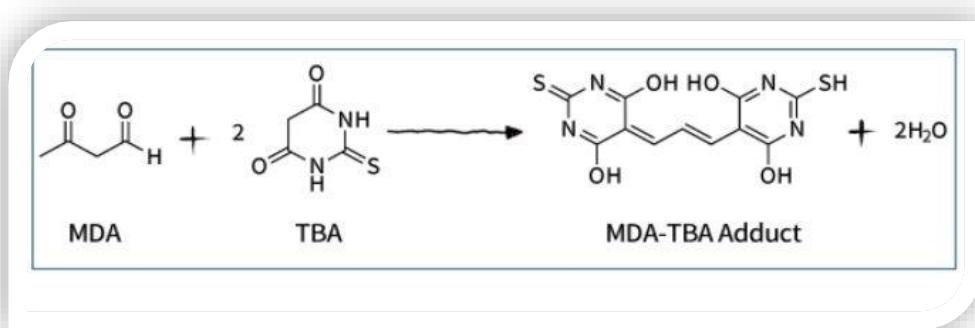
L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon testé.

2.2. Méthodes de dosage des paramètres du stress oxydant :

2.2.1. Dosage du malondialdéhyde (MDA) dans une fraction cytosolique de foie :

-principe :

La mesure du MDA à l'aide du TBA selon la méthode d'Okhawa et al . (1979) [196] 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) extractible par les solvants organiques comme le butanol selon la réaction suivante:



-Méthode de dosage : A 0.5ml de la fraction cytosolique 10% (KCl 1,15M) de foie nous avons additionné 0.5 ml d'acide trichloracétique (TCA) 25% et 1 ml d'acide thiobarbiturique (TBA) 0.67%. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 45 minutes, refroidi puis additionné de 4 ml de n-butanol.

Après centrifugation de 10 minutes à 3000 tours/min, la densité optique est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 532 nm. La quantité du MDA dans l'échantillon est exprimée en nmol/gramme de tissu (foie).



Figure 32 : Tube contenant le milieu réactif pour le dosage du MDA après l'incubation pendant 45min .

2.2.2. Dosage de la catalase (CAT) :

Les catalases sont présentes dans un grand nombre de tissus. Ce sont des enzymes tétramériques, chaque unité portant une molécule d'hème et une molécule de NADPH. Ces enzymes interviennent dans la défense de la cellule contre le stress oxydant en éliminant les espèces réactives et en accélérant la réaction spontanée de l'hydrolyse du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) toxique pour la cellule en eau et en oxygène (Aebi, 1984) [197] La réaction se fait en deux étapes. La réaction bilan est :



L'activité de la CAT est mesurée à 240 nm. Chaque minute dans un intervalle de temps de 2 minutes à l'aide d'un spectrophotomètre UV/visible par la variation de la densité optique consécutive à la dismutation du peroxyde d'hydrogène(H_2O_2).

2.2.3. Dosage de l'activité enzymatique de Peroxyde Dusmitase (SOD) :

-PRINCIPE :

La réalisation de dosage de SOD se fait selon la méthode de Marklund et al (1974) [198].

- MODE OPÉRATOIRE :

Dans un premier temps, prélever un volume de la fraction cytosolique, puis ajouter successivement le Tris-Hcl suivi du pyrogallol. Ensuite, lecture de la densité optique à 420 nm après 1 minute d'incubation , chaque minute pendant 3 minutes.

3.Etude histologique

L'étude histologique s'effectue dans les laboratoires d'anatomie pathologique de l'hôpital Centre hospitalo _universitaire Dr Benbadis en suivant les étapes suivantes :

➤ Fixation :

Cette étape est essentielle pour préserver la morphologie des cellules, et doit être entamée sans délai après le prélèvement. Elle consiste à immerger les échantillons recueillis dans une solution fixatrice appelée formol, pendant une durée de 48 à 72 heures.

➤ Déshydratation :

Cette étape se fait à l'aide d'un automate de déshydratation appelé technicum, composé de 12 cuves. Les cassettes contenant les tissus fixés sont introduites dans l'appareil via un flacon, puis elles passent successivement d'une cuve à l'autre : 3 cuves d'alcool, 6 cuves de xylène et 3 cuves de paraffine, sur une durée de 16 à 20 heures. L'objectif de cette procédure est de remplacer l'eau contenue dans les tissus par de la paraffine, qui est miscible avec l'eau, afin d'obtenir un échantillon bien déshydraté et correctement rincé. La paraffine permet également d'assouplir les tissus pour faciliter leur coupe.



Figure 33 : Automate de déshydratation .

➤ **Inclusion :**

Cette étape consiste à durcir l'échantillon en l'incluant dans un milieu de paraffine afin de faciliter la découpe. L'inclusion se réalise à l'aide d'un appareil spécial comportant deux chambres : une chaude et une froide (**Fig 34**). L'échantillon est retiré des cassettes à l'aide d'une pince, puis placé dans un moule métallique rempli de paraffine (**Fig 34**). Ensuite, les blocs sont mis au congélateur à -54°C pour renforcer leur solidité et faciliter leur découpage .



Figure 34 : Appareil spécial de l'inclusion .



Figure 35: Les blocs

➤ Coupe histologique:

Cette étape consiste à obtenir de fines tranches de tissu, appelées coupes, d'une épaisseur de quelques microns. Ces coupes sont réalisées à l'aide d'un microtome , puis déposées sur des lames de verre portant le même numéro que le bloc correspondant. Les lames sont ensuite posées sur des plaques chauffantes afin de faciliter l'étalement de l'échantillon . Par la suite, elles sont placées dans un porte-lames, puis mises dans une étuve à 56°C.La coupe représente une phase essentielle dans la préparation des lames, car elle conditionne la qualité de l'observation microscopique de l'échantillon.

*Une fois les lames préparées, elles peuvent être utilisées pour diverses analyses, notamment :l'observation au microscope.

➤ La coloration :est effectuée à l'aide de la technique à l'hématoxyline éosine (HE). Elle a pour but de renforcer les contrastes afin de mieux identifier et distinguer les différents composants du matériel biologique.

L'échantillon subit une déparaffinisation suivie d'une réhydratation, ce qui facilite la pénétration des colorants polaires dans les tissus. Une fois la coloration terminée, la lame est rincée puis déshydratée avant d'être montée.

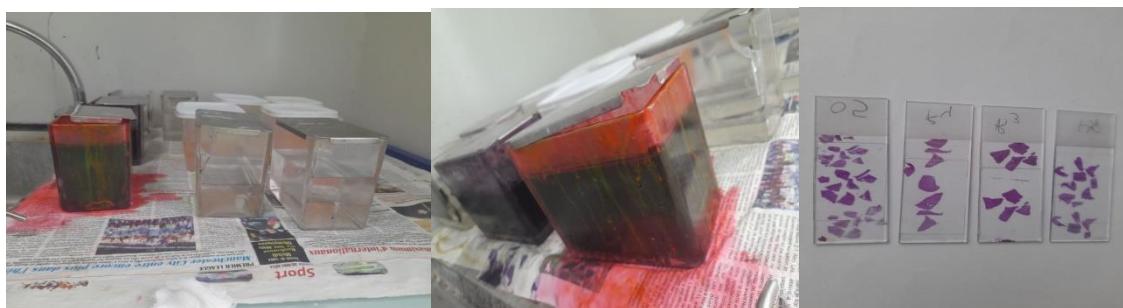


Figure 36:L'étape de coloration .

➤ Le montage :

Consiste à placer les coupes entre une lame et une lamelle à l'aide d'un produit adhésif, généralement une résine. À l'issue de cette étape, les lames sont prêtes soit pour une observation au microscope optique, soit pour un stockage pouvant aller jusqu'à cinq ans.

➤ Observation microscopique

4. Analyse statistique :

Cette analyse est réalisée grâce à un logiciel IBM SPSS version 22,(tukey).Chaque valeur représente la Moy ± Ecarts type, n=5 rats. La comparaison des moyennes Entre les 5 groupes des rats est effectuée par le test ANOVA.Afin de classer et comparé les moyennes deux à deux.les différences sont considérées statistiquement significatives au seuil de 0,05 *P.

Résultats et Discussion

Résultats et Discussion

Résultats :

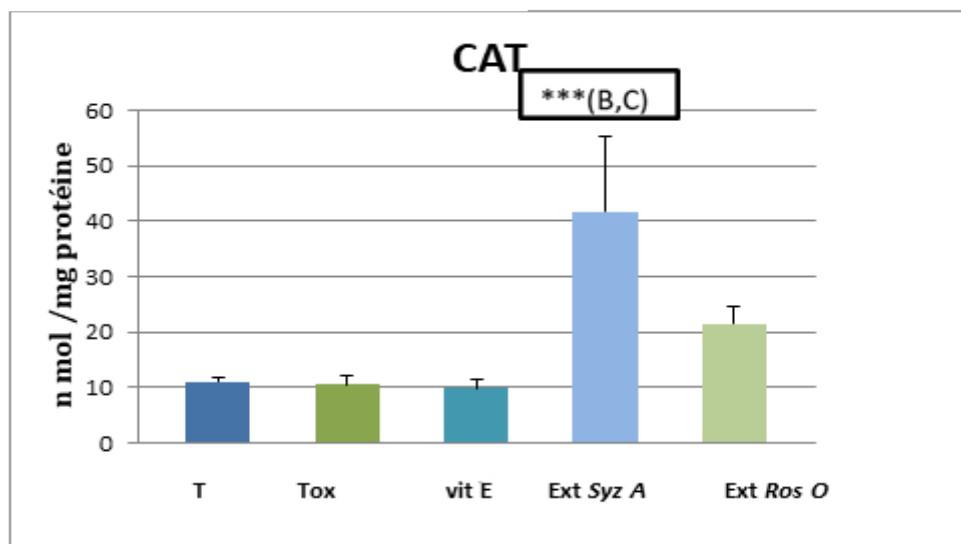


Figure 37 : La variation de l'activité de la catalase CAT.

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

C : comparativement au groupe traité par la vit E.

*Il existe une similarité dans les niveaux de la catalase entre le groupe témoin, le groupe traité par l'éthanol, et le groupe traité par le vit E. L'administration de l'extrait *Syz A* (200mg/Kg) a permis une augmentation très hautement significative de l'activité de catalase par rapport au groupe toxique. ce résultat confirme la réactivation de la catalase par des principes actifs présents dans l'extrait *Syz A*.

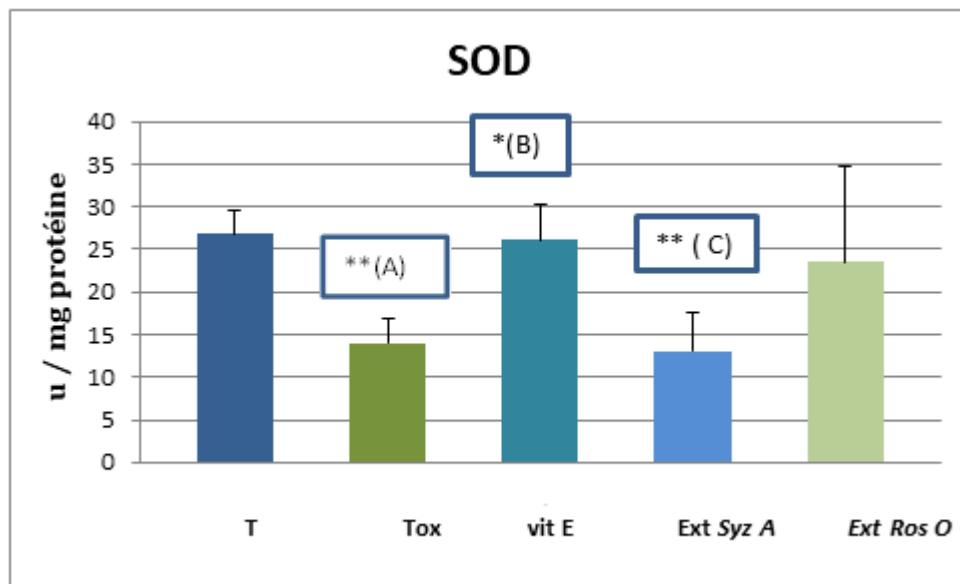


Figure 38: La concentration du SOD.

*L'administration de la vitamine E à une dose de 200 mg/kg chez les rats du groupe vit E montre une augmentation significative du taux de SOD par rapport à celui enregistré chez les rats du groupe témoins et les rats du groupe toxiques.

Le groupe traité par l'extrait **Ros O** présente des niveaux de SOD proches de ceux observés dans le groupe vit E.

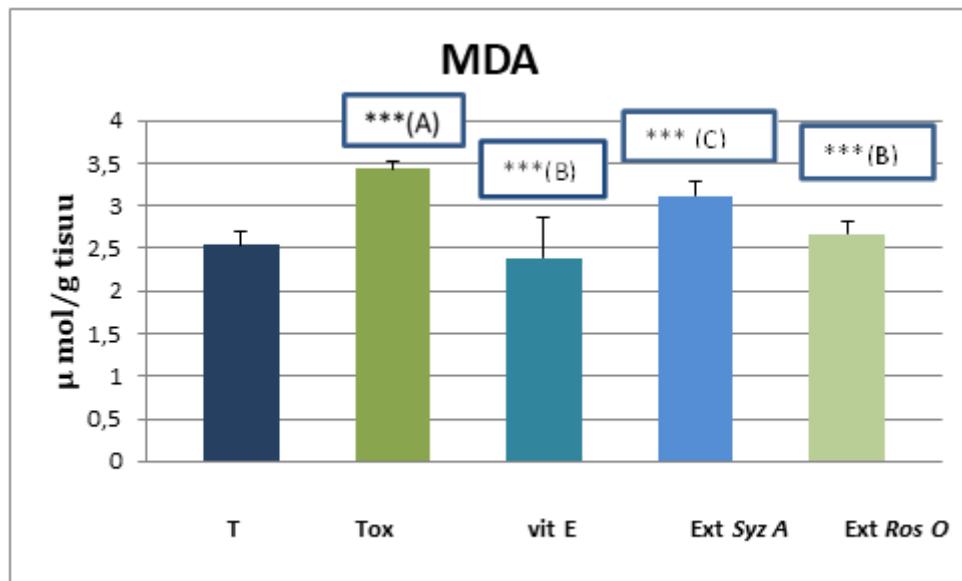


Figure 39 : La concentration du MDA.

*La production excessive de radicaux libres dans les cellules entraîne une élévation du taux de malondialdéhyde (MDA), un marqueur clé résultant de la peroxydation des acides gras polyinsaturés.

Résultats et Discussion

Les rats ayant reçu une administration d'éthanol (5 g/kg) ont présenté une toxicité hépatique marquée, accompagnée d'une peroxydation lipidique, comme en témoigne une augmentation significative du MDA.

Des résultats similaires ont été constatés dans les groupes ayant reçu respectivement l'extrait de *Ros O* ou la vit E en comparaison au groupe toxique.

Ces données confirment l'effet protecteur des extraits *Syz A* et *Ros O*, capables d'inhiber efficacement la peroxydation lipidique induite par l'excès de radicaux libres.

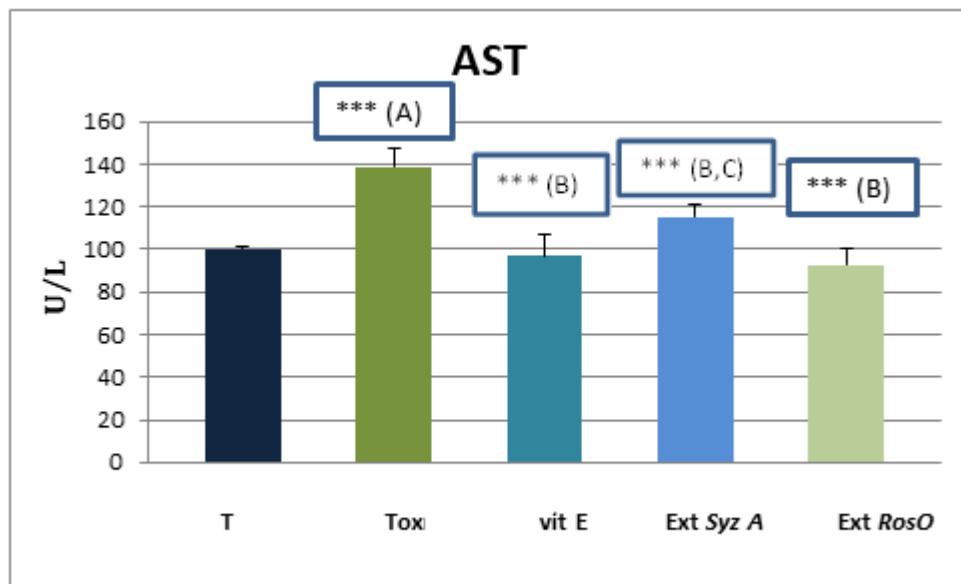


Figure 40 : La concentration sérique de L'AST .

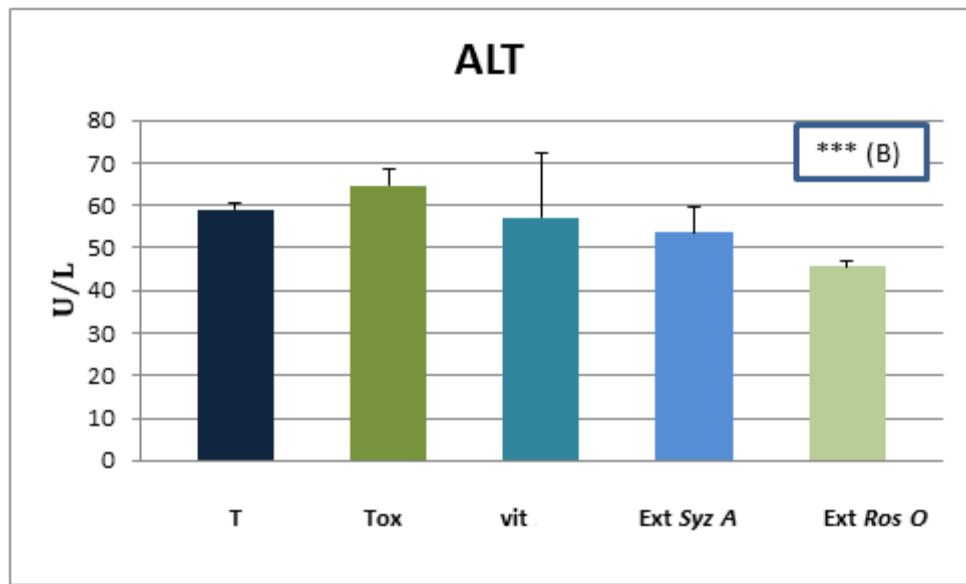


Figure 41 : La concentration sérique de L'ALT .

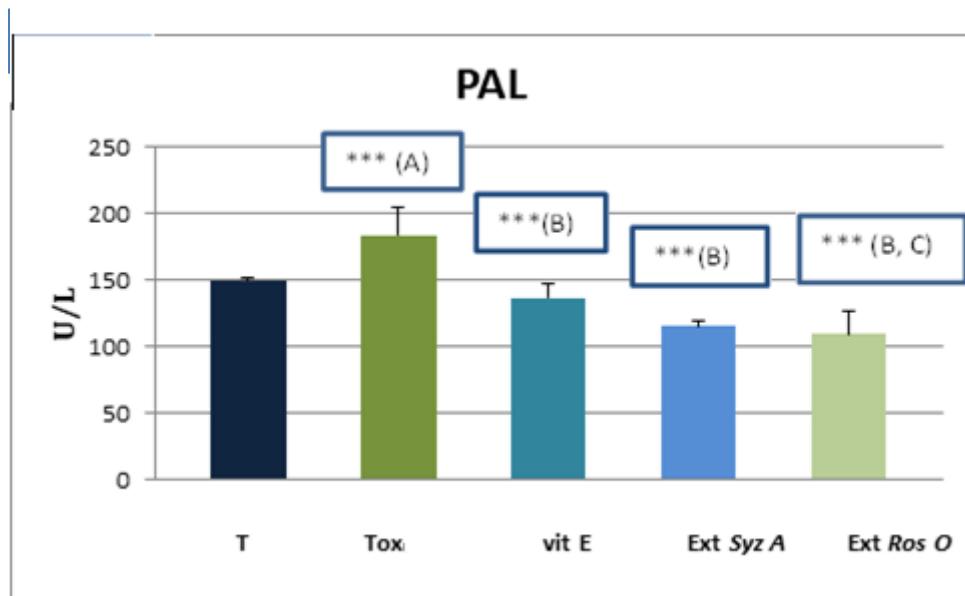


Figure 42 : La concentration sérique du PAL .

*Concernant les enzymes sériques indicatrices de la fonction hépatique, l'administration d'éthanol (5 g/kg) chez les rats a entraîné une élévation très hautement significative des activités des enzymes ALT , AST et PAL par rapport au groupe témoin (**Fig 47**).

Cependant, le prétraitement avec les extraits *SyzA* et *Ros O* a permis d'atténuer cette élévation en réduisant notamment les niveaux de ces deux enzymes par rapport au groupe recevant uniquement l'éthanol.

Résultats et Discussion

Une baisse significative des activités ALT , AST et PAL a été observée chez les groupes traités avec les extraits *Syz A* et *Ros O* par rapport au groupe toxique , ainsi que chez le groupe vit E en comparaison avec le groupe toxique.

Ces résultats biochimiques suggèrent donc que les extraits testés, tout comme la vit E, ont exercé un effet protecteur contre l'hépatotoxicité induite par l'éthanol.

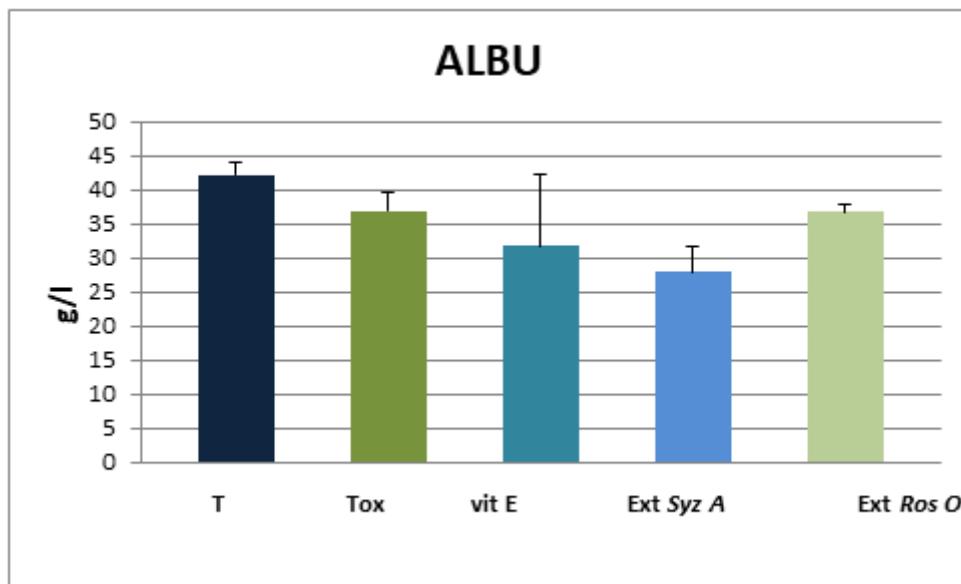


Figure 43: La concentration sérique du L'albumine .

*Les rats traités avec la vit E présentent une diminution significative marquée par rapport aux groupes toxique et témoin.

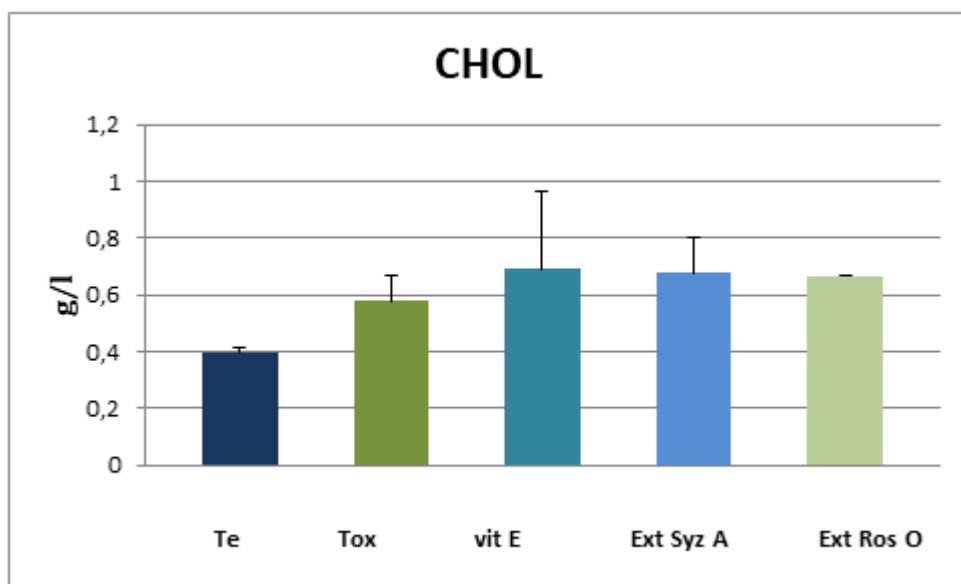


Figure 44: La concentration sérique du cholestérol.

Résultats et Discussion

*Le groupe traité par l'éthanol montre une augmentation du taux de cholestérol par rapport au groupe témoin, tandis que les groupes traités avec l'extrait *Syz A* et l'extrait *Ros O* présentent des taux de cholestérol proches de ceux observés dans le groupe traité avec la vit E.

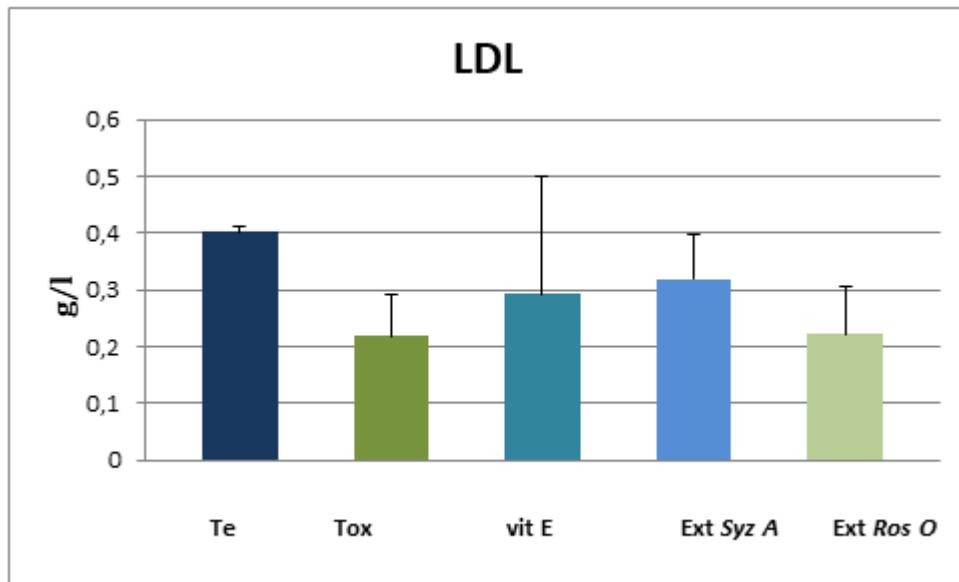


Figure45: La concentration sérique du LDL.

Le groupe traité par l'éthanol montre une diminution du taux de LDL par rapport au groupe témoin, tandis que le groupe traité par l'extrait *Syz A* affiche des taux de LDL proches de ceux observés dans le groupe traité par la vit E.

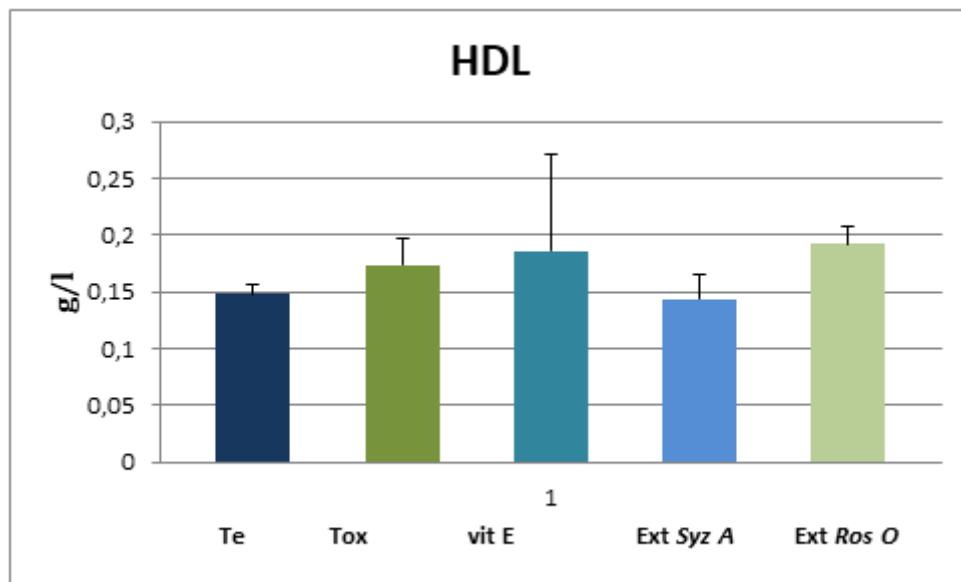


Figure 46: La concentration sérique du HDL dans le plasma des rats.

Résultats et Discussion

*Le groupe traité par l'éthanol montre une augmentation du taux de HDL par rapport au groupe témoin, tandis que les groupes traités par l'extrait *SyzA* et l'extrait *Ros O* présente des taux de HDL proches de ceux observés dans le groupe traité par la vit E.

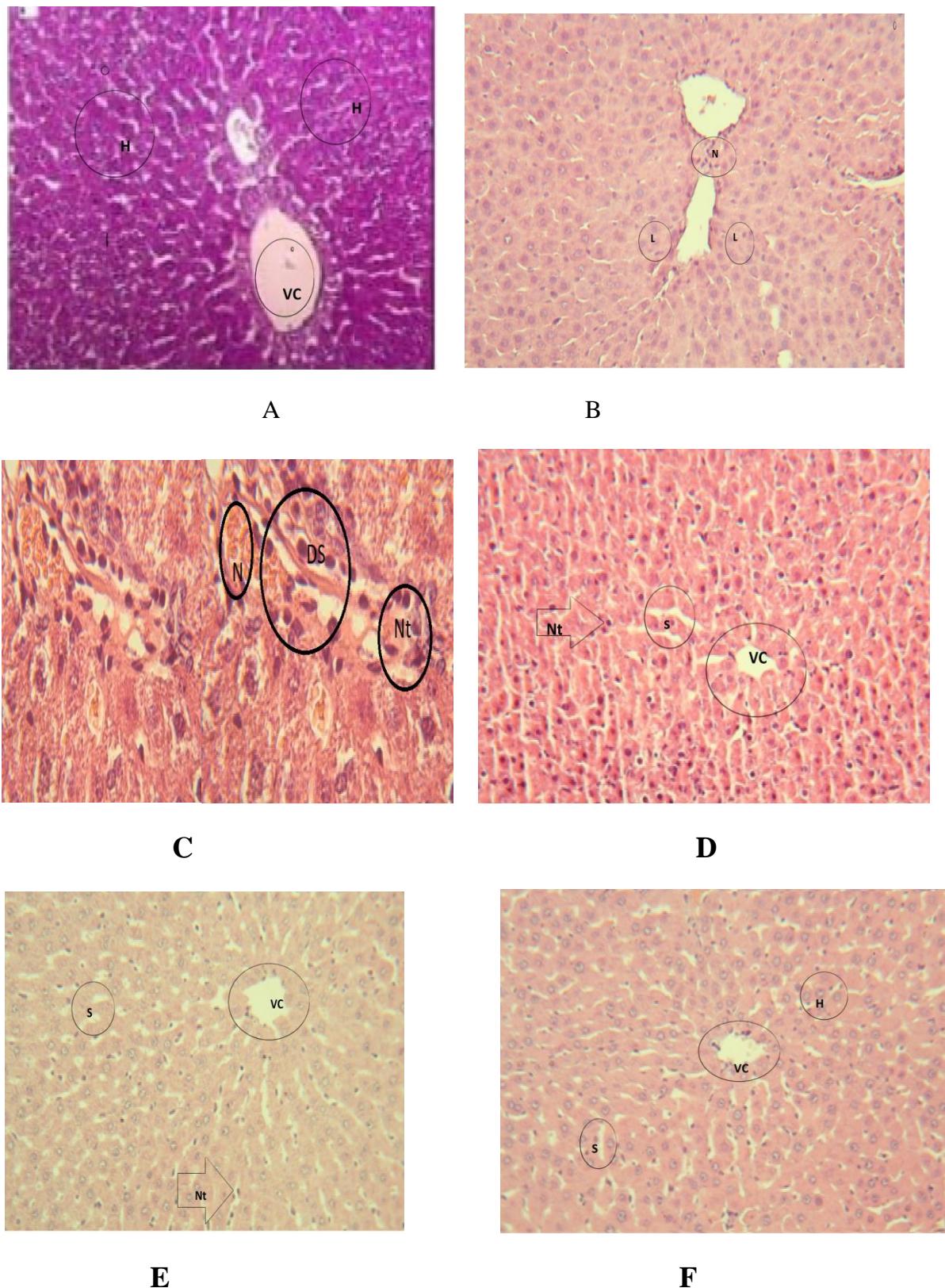


Figure47 :Les coupes histologique du tissu hépatique des groupes :(A ,B,C,D,E,F).

Résultats et Discussion

H :clarification des hépatocytes à la limite normale. **N** : Nécrose. **S** :les sinusoïdes

VC : veine centrale.

Nt :Neutrophile .

L : lésion cellulaire.

DS :dilatation du vaisseau sanguin.

*coupe histologique du tissu hépatique des groupes :

A : groupe témoin (G10x20).

D : groupe vit E (G10x20).

B : groupe toxique (G10x20).

E : groupe d'extrait *Syz A*(G10x20).

C : groupe toxique (G10x40).

F : groupe d'extrait *Ros O*(G10x20).

*La coupe histologique du groupe témoin montre une architecture hépatique normale. Les hépatocytes sont disposés en cordons radiants autour de la veine centrale. Les sinusoïdes hépatiques apparaissent bien organisés et réguliers. Aucun signe de dégénérescence cellulaire, d'infiltration inflammatoire, ni de stéatose n'est observé. La triade portale (composée d'une artéiole hépatique, d'une veinule porte et d'un canal bilaire) est également identifiable et préserve son intégrité morphologique (**A**).

*La coupe histologique du foie des rats traité par éthanol montre une désorganisation de l'architecture hépatique. Les hépatocytes présentent une dégénérescence vacuolaire marquée.Certains noyaux sont pycnotiques ou en voie de nécrose. On observe également une congestion des sinusoïdes, des microhémorragies et un infiltrat inflammatoire autour des espaces portes (**C**). Ces altérations reflètent une atteinte hépatique sévère induite par l'éthanol (**B**).

*La structure histologique du foie des rats traité par vit E est bien conservée, similaire à celle du groupe témoin. Les hépatocytes sont bien organisés, à cytoplasme homogène et noyaux intacts. Il n'y a pas de signes notables de stéatose, de nécrose ou d'inflammation Ces observations suggèrent un effet hépatoprotecteur élevé de la vit E, comparable à la situation physiologique normale (**D**).

*La coupe histologique du foie des rats traité par l'extrait de *Syz A* montre une amélioration significative par rapport au groupe éthanol. L'architecture hépatique est globalement préservée avec des cordons d'hépatocytes bien organisés autour de la veine centrale. Le cytoplasme des hépatocytes est homogène, avec une vacuolisation minimale.

une congestion sinusoïdale légère. L'infiltrat inflammatoire est modéré et limité principalement aux espaces portes.

Ces observations suggèrent un effet hépatoprotecteur modéré de l'extrait de *Syz A* contre les lésions induites par l'éthanol (**E**).

*La coupe histologique du foie des rats traités par l'extrait de *Ros O* révèle une architecture hépatique presque intacte. Les hépatocytes sont bien organisés, avec un cytoplasme homogène et des noyaux normaux. Aucune stéatose ni nécrose n'est observée. La congestion sinusoïdale est minime et l'infiltrat inflammatoire est quasi absent.

Résultats et Discussion

Ces résultats traduisent un effet hépatoprotecteur remarquable de l'extrait de ***Ros O***, supérieur à celui observé chez le groupe traité par l'extrait de ***Syz A (F)***.

Discussion :

Dans le cadre de notre étude, nous avons mis en place un modèle expérimental *in vivo* de toxicité hépatique en utilisant des rats de souche Albino Wistar, auxquels de l'éthanol a été administré par voie orale. Ce modèle est largement utilisé dans les recherches toxicologiques, car l'éthanol est reconnu pour son effet hépatotoxique. Le foie, étant l'organe principal du métabolisme de l'éthanol, subit directement les effets délétères de ce composé, entraînant des lésions cellulaires et tissulaires. L'évaluation de cette atteinte hépatique a été réalisée à travers le dosage des enzymes hépatiques sériques telles que l'ALT, l'AST et le PAL, qui sont des marqueurs sensibles de dommages hépatocytaires. Cette approche nous a permis d'examiner l'impact de l'éthanol sur l'intégrité hépatique et d'évaluer, dans les étapes ultérieures, les effets protecteurs éventuels des extraits testés.

Ces lésions hépatiques peuvent être expliquées par les mécanismes biochimiques impliqués dans le métabolisme de l'éthanol. En effet, celui-ci est principalement métabolisé dans le foie par deux enzymes majeures : ADH et le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1). Ce processus conduit à la formation d'acétaldéhyde, un composé hautement toxique et réactif, ainsi qu'à la production des ROS. Ces ROS sont responsables d'un stress oxydatif important qui altère les membranes cellulaires, les protéines et l'ADN, causant ainsi des dommages cellulaires significatifs.

Ce stress oxydatif joue également un rôle central dans l'activation des voies inflammatoires, entraînant le recrutement de cellules immunitaires, notamment les neutrophiles, dans le tissu hépatique. Cette réponse inflammatoire, lorsqu'elle devient chronique, peut évoluer vers des pathologies hépatiques graves telles que le stéatose hépatique alcoolique, l'hépatite alcoolique, le fibrose et, dans les cas les plus avancés, la cirrhose. Par ailleurs, des zones de nécrose hépatocellulaire peuvent apparaître en cas de dommages sévères, traduisant une destruction irréversible des hépatocytes.

L'administration d'éthanol a très hautement significativement ($p < 0,001$) augmenté les taux d'enzymes intracellulaires sériques tels que AST, ALT, PAL par rapport au groupe témoin [199] à contribué à l'accumulation de ces enzymes dans le plasma [200].

tandis que l'administration des extraits *Syz A* et *Ros O* a diminué très hautement significatif ($p < 0,001$) ces taux. L'inversion des taux élevés d'enzymes intracellulaires sériques par l'extrait de *Syz A* et *Ros O* après administration d'éthanol peut être attribuée à la capacité stabilisatrice de la membrane cellulaire à prévenir les fuites d'enzymes. De plus, il a été rapporté que l'inversion des taux élevés de transaminases à des valeurs proches de la normale prédit la restauration des hépatocytes et la régénération du parenchyme hépatique [199].

De plus, les enzymes antioxydants et les taux de peroxydation lipidique peuvent être utilisés pour prédire la gravité des lésions hépatiques induites par l'éthanol. Les enzymes antioxydants telles que le SOD, la CAT agissent de manière dépendante sur les voies métaboliques impliquant les radicaux libres. Par conséquent, la diminution des taux de SOD, et CAT dans le foie suggère des effets toxiques de l'éthanol sur les fonctions hépatiques, mais

Résultats et Discussion

l'administration des extraits *Syz A* et *Ros O* peut empêcher l'efficacité de l'éthanol sur les cellules hépatiques, bloquant ainsi la diminution des taux d'antioxydants [201,202].

Par conséquent, l'augmentation des niveaux d'activité des enzymes antioxydants (SOD, CAT) après l'administration d'extraits de *Syz A* et *Ros O* pourrait contribuer à l'atténuation des effets du stress oxydatif.

Cependant, c'est ce que nous avons observé dans notre étude, où les résultats ont montré que le traitement par l'éthanol entraînait une augmentation du stress oxydatif ainsi qu'une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes. Cela correspond également aux résultats de l'étude histologique du foie, qui a révélé une altération étendue des cellules, un faible nombre de cellules viables, ainsi que la présence de larges zones nécrosées (**Fig 47**).

En revanche, le traitement par les extraits *Syz A* et *Ros O* induit une augmentation significative de l'activité des enzymes SOD et CAT, ce qui indique que ces extraits possèdent une capacité efficace à renforcer les défenses antioxydantes du foie.

L'observation des coupes histologiques des groupes traités par ces extraits montre des noyaux situés au centre des cellules, traduisant leur fonctionnalité, avec une légère congestion (**Fig47**), suggérant ainsi les propriétés non toxiques de ces plantes médicinales.

Par conséquent, nous pouvons affirmer que l'augmentation de l'activité de ces enzymes joue un rôle essentiel dans l'atténuation des dommages causés par le stress oxydatif induit par l'éthanol, ce qui est en parfait accord avec les résultats et observations rapportés précédemment dans la littérature scientifique.

Le MDA est un biomarqueur connu de la peroxydation lipidique et du stress oxydatif. Son augmentation témoigne des effets toxiques de l'éthanol sur le foie [202]. Cependant, les effets des extraits *Syz A* et *Ros O* sur la réduction de ce taux suggèrent son potentiel pour la restauration des tissus hépatiques endommagés après administration d'éthanol. Par conséquent, le potentiel antioxydant de *Syz A* et *Ros O* améliore les fonctions hépatiques en stimulant l'activité des enzymes antioxydants. Il peut donc être recommandé comme agent thérapeutique chez les grands buveurs d'alcool présentant des lésions hépatiques liées à l'éthanol. De plus, l'évaluation histologique permet de déterminer la gravité et la toxicité des lésions hépatiques induites par l'alcool. Dans le groupe témoin, on a observé une cytoarchitecture hépatique normale, avec des lobules hépatiques terminaux visibles constitués de veinules hépatiques terminales et d'hépatocytes avec des espaces sinusoïdaux intermédiaires radialement accentués.

Des améliorations de l'aspect microscopique du foie ont été observées après l'administration des extraits *Syz A* et *Ros O* avec une restauration de l'hepatocyte, une légère congestion du cytoplasme, une absence de nécrose centrolobulaire et une veine centrale presque visible. Les extraits *Syz A* et *Ros O* possédant des composants antioxydants capables de limiter les dommages causés par la consommation d'alcool, les grands buveurs peuvent consommer cette plante naturellement disponible en complément après avoir bu. Par conséquent, nos résultats

Résultats et Discussion

permettent de déduire que l'extrait **Ros O** atténue provisoirement les effets de l'éthanol sur le foie des rats.

Cela indique que les composés contenus dans le **Ros O**, efficaces, notamment l'acide rosmarinique, ont contribué à la réduction du taux de ces marqueurs enzymatiques (AST ALT, PAL) ce qui pourrait être attribué à son activité antioxydant [203]. C'est ce que nous avons constaté à travers les résultats obtenus, qui nous ont démontré l'existence d'une différence hautement significative ($p < 0,05$).

L'AR réduit les lésions hépatiques induites par la D-galactosamine et les Lipopolysaccharides(LPS) chez la souris, grâce à la capture des molécules de superoxyde [204]. Les composés polyphénoliques tels que l'AR sont de puissants capteurs de radicaux superoxydes, hydroxyles, peroxydes et peroxynitrites, ils chélatent les métaux redox actifs et peuvent protéger les membranes cellulaires contre les attaques oxydatives [205].

D'après les résultats obtenus, il ressort que l'effet hépatoprotecteur des extraits **Syz A** et **Ros O** est globalement comparable à celui de la vit E, en ce qui concerne la toxicité hépatique induite par l'éthanol. Ces extraits semblent atténuer les dommages oxydatifs et préserver la structure histologique du foie, suggérant ainsi leur potentiel en tant qu'agents naturels protecteurs du foie contre les effets nocifs de l'éthanol.

L'albumine est la protéine circulante la plus abondante, possède de nombreux groupements thiols qui lui permettent, tout comme le GSH, de jouer le rôle de trappe radicalaire; même si la vitesse des réactions dans lesquelles elle est impliquée est plus lente, elle constitue un important antioxydant plasmatique [206].

L'albuminémie des rats du groupe vit E ont présente une diminution par rapport au groupe témoin. Il y a aussi une similarité entre l'albuminémie des rats du groupe témoin et le groupe traité par extrait **Ros O**. En revanche, on observe une diminution du taux d'albumine chez le groupe traité à l'éthanol par rapport au groupe témoin.

D'après les résultats obtenus dans notre étude, nous avons observé une similarité des valeurs d'albumine entre le groupe traité avec la vita E et celui traité avec l'extrait **Syz A**. En revanche, les valeurs d'albumine du groupe traité avec l'extrait de **Ros O** sont proches de celles du groupe témoin. Cela confirme que l'effet protecteur du **Ros O** contre la toxicité hépatique induite par l'éthanol est supérieur à celui du l'extrait **Syz A**.

Nous avons observé que le taux de cholestérol dans le groupe intoxiqué à l'éthanol est plus élevé que celui du groupe témoin.

Ce résultat est en accord avec les travaux de Bessembinders et al.(2011) suggèrent que les anomalies lipidiques les plus courantes au cours de la consommation modérée d'alcool sont connues pour produire une hypercholestérolémie [207].

Les HDL jouent un rôle important dans l'élimination du cholestérol des tissus extra-hépatiques [208].

Résultats et Discussion

L'hépatotoxicité induite par l'éthanol a été établie par l'administration d'une dose d'éthanol . La toxicité se caractérise par une augmentation marquée des taux sanguins d'ALT, d'AST, de PAL, de cholestérol, et de LDL, ainsi que par une diminution des taux d'albumine et de HDL. Par ailleurs, l'administration des extraits *Syz A* et *Ros O* a entraîné une diminution très hautement significative ($P < 0,001$) des taux d'AST, d'ALT et de PAL. De plus, les taux de cholestérol et de LDL ont retrouvé des valeurs proches de la normale, tandis que les taux d'albumine et de HDL ont été restaurés à des niveaux physiologiques, ce qui témoigne d'un effet hépatoprotecteur marqué des deux extraits.

Conclusion

Conclusion

Au terme de notre étude expérimentale, il a été clairement établi que l'administration aiguë d'éthanol induit un stress oxydatif important au niveau hépatique, se traduisant par une altération des paramètres biochimiques, une perturbation de l'activité enzymatique, ainsi que par des lésions histopathologiques significatives du foie.

Face à cette hépatotoxicité, les traitements préventifs avec les extraits butanoliques du *Syz A* et du *Ros O* ont montré une amélioration notable des fonctions hépatiques. Ces extraits ont permis de réguler les niveaux des enzymes hépatiques (ALT, AST, PAL), du cholestérol total, du LDL et de la LDH, de rétablir l'équilibre du statut antioxydant (SOD, CAT, MDA) et de réduire les dommages tissulaires observés au niveau histologique. Ces effets protecteurs sont rendus possibles grâce aux molécules bioactives présentes dans ces deux plantes, qui exercent un effet préventif contre les altérations hépatiques.

Ces effets hépatoprotecteurs peuvent être attribués à la richesse des deux plantes en composés phénoliques et flavonoïdes, reconnus pour leurs puissantes propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Ainsi, nos résultats soutiennent le potentiel préventif de ces extraits naturels dans la prévention des affections hépatiques induites par le stress oxydatif.

Il serait pertinent, dans le cadre de recherches futures, de caractériser et d'identifier précisément les composés bioactifs responsables de ces effets, et d'élargir l'étude à d'autres modèles d'hépatotoxicité afin de valoriser davantage l'usage médicinal traditionnel *SyzA* et *Ros O*.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] **Flavien Bessaguet,Alexis Desmoulière .(2021)** Le foie , Faculté de pharmacie, 2 rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges cedex, France.
- [2] **European Association for the Study of the Liver. (2018)** EASL Clinical Practice Guidelines: management of alcohol-related liver disease. J Hepatol ; 69: 154–181.
- [3] **Gisle L.(2013)** Enquête de santé , Institut Scientifique de Santé Publique (ISP). Rapport 2 : comportements de santé et style de vie. Demarest S, 39.
- [4] **Paquot N, DeFlines J, Scheen AJ.(2013)** L'alcoolisme, un modèle d'addiction aux complications somatiques multiples. Rev Med Liege, 68, 272- 280.
- [5] **Cederbaum AI.** (1991) Microsomal generation of reactive oxygen species and their possible role in alcohol hepatotoxicity. Alcohol and Alcoholism (Suppl 1), 291–296.
- [6] **Das SK, Nayak P, Vasudevan, DM. (2005)** Consequences of éthanol consumption. Journal of Indian Society of Toxicology 1 (1), 1–10.
- [7] **Jiofack T, Ayissi I, Fokunang C, Guedje N, Kemeuze V .(2009)** Ethnobotany and phytomedicine of the upper Nyong Valley forest in Cameroon. African Journal of Pharmacy and pharmacology 3 (4): 144-150.
- [8] **Middleton E, Jr Kandaswami C , and Theoharides TC. (2000)** The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer. Pharmacol Rev. 52: 673–751.
- [9] **Amic D, Davidovic-Amic D, Beslo, D, Rastija V , Lucic B , and Trinajstic N. (2007)** SAR and QSAR of the antioxidant activity of flavonoids. Curr Med Chem. 14: 827–845.
- [10] **Frédérie M . (1898)**Physiologie du foie .Paris : Librairie J-B .Bailière et fils .
- [11] **Louis B, Guillaume F . (2017)**Anatomie . Lille: Laboratoire d'anatomie .
- [12] **Charles R .(1903)**Dictionnaire de Physiologie .Paris : Ancienne Librairie German Bailliére Et C 108 ,Boulevard Saint _Germain .
- [13] **Abdel Misih Sherif R Z et Mark Bloomston. (2014)** Liver anatomy, HHS Author ManuscriptsPMC, 90(4): 643–653.
- [14] **Charpy A , Jonnesco T , Nicolas A , Prentant A , Poirier P . (1895)** Traité d'anatomie humaine. Paris : Libraires De L'académie De Médecine 120 ,boulevard Saint-Germain .
- [15] **Dadoune J-P ,Hadjiisky P , Siffroi J-P , Vendrelly E . (1990)** Histologie. Paris : Flammarion France.
- [16] **Pr. Eric Pujade-Lauraine, Mme Bénédicte Votan.(2013)** ARCAGY – GINECO <http://www.arcagy.org> (Sites certifiés en partenariat avec la Haute Autorité de Santé (HAS)).

Références bibliographiques

- [17]Marc D. (2012) Evaluation rétrospective d'un critère prédictif de mortalité après hépatectomie majeure en réanimation. THÈSE pour obtenir le grade de docteur en médecine Université de Lorraine .
- [18]LangmanJ , Sadler T. (1991) Embryologie médicale. Paris : Masson. p.272 .
- [19]Mellal A. (2010) Application pratique de l'anatomie humaine. Publibook. P : 174-181 .
- [20]Gosling JA, Harris, PF, Whitmore, I, Willan, PLT. (2003) Anatomie humaine : atlas en couleurs (2eme ed). Française : de bock.P. 377 .
- [21]Frerichs T . (1866) Traité Pratique des Maladies du Foie et des Voies Biliaires. Paris : Libraires De l'Académie Impériale de Médecine , Rue Hautefeuille,19 .
- [22]Naudot Marie.(2013) Caractérisation par imagerie en temps réel de cultures cellulaires hépatiques en biopuces micrfluidiques , 33, 34.
- [23]Couinaud C. (1957) Le foie etudes anatomiques et chirurgicales. Paris: Masson.
- [24]Bertrand N , (2003) Christian B , Denis S , François C , Jean_ Christophe L , Jean _Marc C ,Laurent P . Ultrasonographie Clinique abdominale et digestive . Nancy (France): ALN Édition : 2_914703 _13_9.
- [25]Lafortune M, Madore F, Patriquin H, Breton G.(1991) Segmental anato-my of the liver: a sonographic approach to the Couinaud nomenclature. Radiology ,181:443-8.
- [26]Shinohara H, Tanaka A, Hatano E et al. (1996) Anatomical and physiological problems of Segment IV: liver transplants using left lobes from living related donors. Clin Transplant , 10:341-7.
- [27]Krupski G, Rogiers X, Nicolas V et al. (1997) The significance of the arterial vascular supply of segment IV in living liver donation. Rofo ,167:32-6.
- [28]Cho A, Okazumi S, Takayama W et al. (2000) Anatomy of the right anterosuperior area (segment 8) of the liver: evaluation with helical CT during arterial portography. Radiology ,214:491-5.
- [29]Sibulesky L.(2013) Normal liver anatomy. Clinical Liver Disease,2: 1-3 .
- [30]Kierszenbaum AL.(2002) Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomopathologique ; Boeck université. Paris.Traduit par: Validire P; Validire-Charpy P ;2006.
- [31]Aleksandr Treyer,Anne Musch.(2013) Hepatocyte Polarity.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3697931/>.
- [32]Palakkan A A et al. (2015) Polarisation and functional characterisation of hepatocytes derived from human embryonic and mesenchymal stem cells. Biomedical Reports 3, 626–636 .

Références bibliographiques

- [33]Colnot S, Perret C. (2011) Liver Zonation. in Molecular Pathology of Liver Diseases (ed. Monga, S. P. S.) 7–16 (Springer US). doi:10.1007/978-1-4419-7107-4_2.
- [34]Kietzmann T.(2017) Metabolic zonation of the liver: The oxygen gradient revisited. Redox Biology, 11, 622–630 .
- [35]Hammoutene A, Rautou PE. (2019) Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease. J. Hepatol , 70 : 1278-91.
- [36]Poisson J, et al. (2017) Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. Journal of Hepatology, 66, 212–227 .
- [37]Zhao R, Duncan S A. (2005) Embryonic development of the liver. Hepatology, 41, 956–967 .
- [38]Wang, L et al.(2012) Liver sinusoidal endothelial cell progenitor cells promote liver regeneration in rats. J Clin Invest, 122, 1567–1573 .
- [39]DeLeve LD. (2013)Liver sinusoidal endothelial cells and liver regeneration. J Clin Invest, 123, 1861–1866 .
- [40]George T , Pawlina W. (1999) Histologie Tutorial: University of Florida College ofmedecine.
- [41]Li, P., He, K., Li, J., Liu, Z. Gong, J.(2017) The role of Kupffer cells in hepatic diseases. Molecular Immunology,85, 222–229 .
- [42]Laurence F. (2017) Histologie Comparée : Le Foie Dans Tous Ses Etats. PathologieHépatique Institut Pasteur. Médecine Moléculaire Et Modèles Animaux. Immr, Paris,France ,.
- [43]Ploton M. (2018)Impact de la phosphorylation de FXR par la PKA sur son activité transcriptionnelle et sur la régulation de la néoglycogénèse hépatique, mémoire de Doctorat. Université Lille, 62-234.
- [44]Chiang J Y L. (2011)Bile Acid Metabolism. in Molecular Pathology of Liver Diseases (ed. Monga, S. P. S.) 165–179 (Springer US). doi:10.1007/978-1-4419-7107-4_12
- [45]Krogdahl, A.(1985) Digestion and absorption of lipids in poultry. J Nutr 115, 675–685 .
- [46]Zaefarian F, Abdollahi M, R Cowieson A, Ravindran, V . (2019) Avian Liver: The Forgotten Organ. Animals (Basel) 9, E63.
- [47]Nguyen P, Leray V, Diez M, et al. (2008) Liver lipid metabolism. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl) ,92(3):272-83.
- [48]Lacour B, Belon JP. (2015) Physiologie du système digestif. In: Lacour B, Belon JP. Physiologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson. p. 225-58.

Références bibliographiques

- [49]Silbernagl S, Despopoulos A. (2008) Digestion. In: Silbernagl S, Despopoulos A. Atlas de poche de physiologie. Paris: Flammarion. p. 228-68.
- [50]Bates CJ, Heseker H. (1994) Human bioavailability of vitamins. Nutr Res Rev,7(1):93-127.
- [51]Palta S, Saroa R, Palta A. (2014) Overview of the coagulation system. Indian J Anaesth ,58(5):515-23.
- [52]Laron Z. (2001) Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. Mol Pathol ,54(5):311-6.
- [53]Rollin H. (2014)Présentation au sujet « Le foie ». Slide player .
- [54]Franck C. (1992) Toxicologie, données générales Éditions Masson. PP: 177-.182.
- [55] Marchesseau pv.(1957)foie vesicule biliaire : livret N° 32 collection : ART_ SANT connaissance initiatique .
- [56]Barka D, Benmoussa R. (2018) Evaluation in vivo de l'activité hépatoprotectrice de l'extrait aqueux de Daphné gnidium L face à une hépatotoxicité induite par le CCl₄. Thèse de Master. Université- el- Oued, p86 .
- [57]Mathurin P, Mendenhall CL,Carithers RL, et al. (2002) Corticosteroidsimprove short-term survival in pa-tients with severe alcoholic hepatitis(AH): Individual data analysis of thelast three randomized placebo controlled double blind trials of cor-ticosteroids in severe AH. J Hepatol ,36:480-7.
- [58] Benhamou JP, Belghiti J & Durand F.(2000) Maladies du foie et des voies biliaires. 4ème édition par Flammarion Médecine sciences, Paris;PP: 6-17, 55.
- [59]Bouvenot G, Devulder B, Guillemin L, Quencan P , Schaeffer A. (1995)Pathologie médicale. 4 eme édition Masson, Paris , P : 249.
- [60]Larrey D. (2003) Maladies hépatiques médicamenteuses. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. Encycl Méd Chir (Ed. Scientifiques et Médicale, Elsevier, Paris). Hépatologie ,7-015-M-40 ; 10 p.
- [61]Louvet A, Mathurin P. (2015) Alcoholic liver disease : Mechanisms of injury and targeted treatment. Nature reviews Gastroenterology &hepatology , 12(4), 231 242.
- [62]Le DaréB, Ferron PJ, Gicquel, T. (2021) Il était une fois l'hépatotoxicité.... médecine/sciences ,37(3), 235 241.
- [63]Larrey D. (2009) Foie, médicaments et agents chimiques. Gastroenterol Clin Biol , 33 : 1136-46.
- [64]Kacimi M .(2008) Analyse du secteur de l'éthanol selon les principes du développement durable. Université de Sherbrooke .

Références bibliographiques

- [65] American Chemical Society. (2001)
(ACS):[https://www.acs.org/content/acs/en/molecule-of-the week](https://www.acs.org/content/acs/en/molecule-of-the-week).
- [66] Falcy M, D Jargot, S Miraval, E Pasquier, F Pillière, et S Robert.(2019) « Éthanol ». Base de données FICHES TOXICOLOGIQUES, 1-11.
- [67]Ethanol. (2004) OECD SIDS initial assessment report. UNEP publication .
- [68]Clayton GD, Clayton FE .(2001) Patty's industrial hygiene and toxicology. 5e éd,vol. 6. New York: John Wiley and sons, 382-394.
- [69]Wimer WW, Russel JA, Kaplan HL . (1983) Alcohols toxicology. Park Ridg: Noyes Data corp, : 27-45.
- [70]Albano E, Clot P, Morimoto M, Tomasi A, Ingelman-Sundberg M, French SW.(1996)Role of cytochrome P4502E1-dependent formation of hydroxyethyl free radical in the development of liver damage in rats intragastrically fed with ethanol. Hepatology; 23: 155–163.
- [71]Hirano T, Kaplowitz N, Tsukamoto H, Kamimura S, Fernandez-Checa JC.(1992) Hepatic mitochondrial glutathione depletion and progression of experimental alcoholic liver disease in rats.Hepatology ,16: 1423–1427 .
- [72]Oh SI, Kim CI, Chun HJ, Park SC.(1998) Chronic ethanol consumption affects glutathione status in rat liver. J Nutr ,128:758–763
- [73]Lands WE.(1995)Cellular signals in alcohol-induced liver injury: a review. Alcohol Clin Exp Res ,19: 928–938
- [74]Colell A, García-Ruiz C, Miranda M, Ardite E, Marí M, MoralesA, Corrales F, Kaplowitz N, Fernández-Checa JC.(1998)Selective glutathione depletion of mitochondria by ethanol sensitizes hepatocytes to tumor necrosis factor. Gastroenterology ,115:1541–1551.
- [75] Biesalski HK, Böhles H, Esterbauer H, Fürst P, Gey F, Hundsdörefer G,et al. (1997)Antioxidant vitamins in prevention. Consensus statement. Clin Nutr,16:151–5.
- [76]Ighodaro OM, Akinloye OA.(2017) First line defence antioxidantssuperoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. Alexandria Journal of Medicine .
- [77]Halliwell B, Gutteridge JMC. (1999)Free radicals in biology and medicine. 3rded. Oxford: Oxford University Press.
- [78]Yoshikawa T, Yamamoto Y and Naito Y.(2000) Free radicals in chemistry, Biologyand Medicine, Ed. Oica International, Londres .
- [79]Berger MM. (2003)Oligoéléments : quoi de neuf ? Swiss Med Forum,31:720–6.

Références bibliographiques

- [80] Goudable J, Favier A. (1997) Radicaux libres oxygénés et antioxydants. Nutr Clin Métabolisme , 11:115–120.
- [81] Bonnefont-Rousselot D, Thérond P, Delattre J. (2003) Radicaux libres et anti-oxydants. In Bichimie Pathol Asp Moléculaires Cell:59–81.
- [82] Koechlin-Ramonatxo C. (2006) Oxygène, stress oxydant et supplémentations antioxydantes ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. Nutr Clin Métabolisme, 20:165–177.
- [83] Margaill I, Plotkine M, Lerouet D. (2005) Antioxidant strategies in the treatment of stroke. Free Radic Biol Med , 39:429–443.
- [84] Fontaine E. (2007) Radicaux libres. In Traité Nutr. Volume Partie 1:251–257.
- [85] Finkel T. (2011) Signal transduction by reactive oxygen species. J Cell Biol , 194:7–15.
- [86] Buonocore G, Perrone S, Tataranno ML. (2010) Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species. Semin Fetal Neonatal Med , 15:186–190.
- [87] Huet O, Duranteau J. (2008) Dysfonction endothéliale : rôle des radicaux libres. Réanimation , 17:387–392.
- [88] Dusser D. (1997) Inflammation neurogène radicaux libres et tabac. Rev Française Allergol Immunol Clin , 37:851–858.
- [89] Fontaine E, Barnoud D, Schwebel C, Leverve X. (2002) Place des antioxydants dans la nutrition du patient septique. Antioxidants in critically ill patients. Réanimation , 11:411–420.
- [90] Massion P, Preiser J-C, Balligand J-L .(2002) Les espèces réactives de l'azote : bénéfiques ou délétères ? Nutr Clin Métabolisme ,16:248–252.
- [91] Gardès-Albert M. (2006) Aspects physico-chimiques des espèces réactives de l'oxygène. Ann Pharm Françaises,64:365–372.
- [92] Mahut B. (2004) La mesure du monoxyde d'azote dans l'air expiré chez l'enfant. Rev Française Allergol Immunol Clin ,44:652–658.
- [93] Vergely C, Rochette L. (2002) Le point sur les NO synthases au niveau cardiovasculaire périphérique. Ann Cardiol Angéiologie , 51:109–116.
- [94] Bae YS, Oh H, Rhee SG, Yoo YD. (2011) Regulation of reactive oxygen species generation in cell signaling. Mol Cells, 32:491–509.
- [95] Strobel NA, Fassett RG, Marsh SA, Coombes JS. (2011) Oxidative stress biomarkers as predictors of cardiovascular disease. Int J Cardiol,147:191–201.
- [96] Hulbert AJ . (2005) On the importance of fatty acid composition of membranes for aging. J Theor Biol , 234, 277-288.

Références bibliographiques

- [97] Pamplona R, Portero-Otin M, Ruiz C, Gredilla R, Herrero A and Barja G. (2000) Double bond content of phospholipids and lipid peroxidation negatively correlate with maximum longevity in the heart of mammals. *Mech Ageing Dev* ,112, 169-183.
- [98] Hong JH, Kim MJ, Park MR, Kwag OG, Lee IS, Byun BH, Lee SC, Lee KB and Rhee SJ . (2004) Effects of vitamin E on oxidative stress and membrane fluidity in brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Clin Chim Acta* ,340, 107-115.
- [99] Marnett LJ. (1999) Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res*, 424, 83-95.
- [100] Echtay KS, Esteves TC, Pakay JL, Jekabsons MB, Lambert AJ, Portero-Otin M, Pamplona R, Vidal-Puig AJ, Wang S, Roebuck SJ and Brand MD A. (2003) signalling role for 4-hydroxy-2-nonenal in regulation of mitochondrial uncoupling. *Embo J* ,22, 4103-4110.
- [101] Favier A.(2003) Le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actu chim* 108-115.
- [102] Levine RL. (2002) Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. *Free Radic Biol Med* 32, 790-796
- [103] Peng J, Jones GL and Watson K.(2000) Stress proteins as biomarkers of oxidative stress: effects of antioxidant supplements. *Free Radic Biol Med* 28, 1598-1606.
- [104] Welch WJ. (1992) Mammalian stress response: cell physiology, structure/function of stress proteins, and implications for medicine and disease. *Physiol Rev* 72, 1063-1081.
- [105] Essig DA and Nosek TM.(1997) Muscle fatigue and induction of stress protein genes: a dual function of reactive oxygen species? *Can J Appl Physiol* 22, 409-428.
- [106] Richter C, Park JW and Ames BN .(1988) Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85, 6465-6467.
- [107] Ames BN, Shigenaga MK and Hagen TM. (1993) Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 7915-7922.
- [108] Beckman KB and Ames BN. (1998) The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev* 78, 547-581.
- [109] Wong A and Cortopassi G .(1997) mtDNA mutations confer cellular sensitivity to oxidant stress that is partially rescued by calcium depletion and cyclosporin A. *Biochem Biophys Res Commun* 239, 139-145.
- [110] Pincemail J, Bonjean K, Cayeux K, Defraigne J-O.(2002) Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. *Nutr Clin Métabolisme* 16 : 233–239.

Références bibliographiques

- [111] Leeuwenburgh C, Heinecke JW. (2001) Oxidative stress and antioxidants in exercise. Curr Med Chem 8:829–838.
- [112] Favier A. (2006) Stress oxydant et pathologies humaines. Ann Pharm Françaises 64:390–396.
- [113] Leopold JA, Loscalzo J. (2009) Oxidative risk for atherothrombotic cardiovascular disease. Free Radic Biol Med 47:1673–1706.
- [114] Fujii J, Iuchi Y, Okada F. (2005) Fundamental roles of reactive oxygen species and protective mechanisms in the female reproductive system. Reprod Biol Endocrinol RBE 3:43.
- [115] Léophonte P, Guérin J-C, Lebas F-X, Liard F, Boulanger P. (2006) Stress oxydatif et BPCO. Rôle des infections. Prévention. Médecine Mal Infect 36:245–252.
- [116] Ducros V, Favier A. (2004) Métabolisme du sélénium. EMC - Endocrinol 1:19–28.
- [117] Day BJ. (2009) Catalase and glutathione peroxidase mimics. Biochem Pharmacol 77:285–296.
- [118] Asard H. (2008) Ascorbate. In Redox Biochem. Wiley Interscience. New Jersey : 22–26.
- [119] Packer L, Tritschler HJ and Wessel K. (1997) Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. Free Radic Biol Med 22, 359-378.
- [120] Ji LL, Fu R and Mitchell EW. (1992) Glutathione and antioxidant enzymes in skeletal muscle: effects of fiber type and exercise intensity. J Appl Physiol 73, 1854-1859.
- [121] Powers SK and Lennon SL. (1999) Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. Proc Nutr Soc 58, 1025-1033.
- [122] Skulachev VP. (1998) Cytochrome c in the apoptotic and antioxidant cascades. FEBS Lett 423, 275-280.
- [123] Evans WJ. (2000) Vitamin E, vitamin C, and exercise. Am J Clin Nutr 72, 647S-652S.
- [124] Flora SJ, Mitta I, Mehta A. (2008) Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. Indian J Med Res. 128: 501-523.
- [125] Ghibu S, Richard C , Delemasure S, Vergely C, Mogosan C , et Muresan A. (2008) « Un dithiol endogène aux propriétés antioxydantes : l'acide alpha-lipoïque, utilisation potentielle dans les pathologies cardiovasculaires ».
- [126] Steinmetz KA, Potter JD. (1996) Vegetables, fruit, and cancer prevention : a review. J Am Diet Assoc 96 : 1027-39.

Références bibliographiques

- [127] Tijburg LBM, Mattern T, Folts JD, Weisgerber UM and Katan MB.(1997) Tea flavonoids and cardiovascular diseases : a review. Crit Rev Food Sci Nutr37 : 771-85.
- [128] Galleano M, Verstraeten SV, Oteiza PI, Fraga CG. (2010) Antioxidant actions of flavonoids: Thermodynamic and kinetic analysis. Arch Biochem Biophys. 501 (1): 23-30.
- [129] Puppo A. (1992) Effect of flavonoids on hydroxyl radical formation by fenton-type reactions; influence of the iron chelator. Phytochem. 31 (1): 85-88.
- [130] Abushouk AI, Negida A, Ahmed H, Abdel-Daim MM.(2016) Mécanismes neuroprotecteurs des extraits de plantes contre la neurotoxicité induite par le MPTP : applications futures dans la maladie de Parkinson. Biomed. Pharmacother. 2017 85 : 635–645. doi : 10.1016/j.biopha.11.074.
- [131] Abushouk AI, Ismail A, Salem AMA, Afifi AM, Abdel-Daim MM.(2017) Mécanismes cardioprotecteurs des composés phytochimiques contre la cardotoxicité induite par la doxorubicine. Biomed. Pharmacother. 90 : 935–946. doi : 10.1016/j.biopha.2017.04.033.
- [132] Ekor M. (2014) L'utilisation croissante les plantes médicinales : problèmes liés aux effets indésirables et défis liés à la surveillance de la sécurité. Front. Pharmacol. 4 : 177. doi : 10.3389/fphar.2013.00177.
- [133] Batiha GES, Beshbishi AA, Tayebwa DS, Shaheen MH, Yokoyama N, Igarashi I. (2018) Effets inhibiteurs de l'écorce d'Uncaria tomentosa, des racines de Myrtus communis, des feuilles d'Origanum vulgare et des extraits de graines de Cuminum cyminum contre la croissance de Babesia et Theileria in vitro. Japon. J. Vétérinaire. Parasitol. 17 : 1-13.
- [134] Beshbishi AM, Batiha GES, Adeyemi OS, Yokoyama N, Igarashi I. (2019) Effets inhibiteurs de l'Olea europaea méthanolique et de l'Acacia laeta acétonique sur la croissance de Babesia et Theileria. Pac asiatique. J.Trop. Méd. 12 : 425-434.
- [135] Cortés-Rojas DF, de Souza CR, Oliveira WP. (2014) Clou de girofle (Syzygium aromaticum) : une épice précieuse. Asian Pac. J. Trop. Med. 4 : 90–96. doi : 10.1016/S2221-1691(14)60215-X.
- [136] Batiha GES, Beshbishi AA, Tayebwa DS, Shaheen MH, Yokoyama N, Igarashi I. (2019) Effets inhibiteurs des extraits méthanoliques de Syzygium spiceum et Camellia sinensis sur la croissance des parasites Babesia et Theileria. Tiques Cochez. Borne Dis.; 10 : 949-958. est ce que je: 10.1016/j.ttbdis.2019.04.016.
- [137] Shan B., Cai YZ, Sun M., Corke H. (2005) Capacité antioxydante de 26 extraits d'épices et caractérisation de leurs constituants phénoliques. J. Agric. Food Chem.53 : 7749–7759. doi : 10.1021/jf051513y.
- [138] Hu FB, Willett WC.(2002) Régimes alimentaires optimaux pour la prévention des maladies coronariennes. JAMA. 288 : 2569–2578. doi : 10.1001/jama.288.20.2569.

Références bibliographiques

- [139] Astuti RI, Listyowati S, Wahyuni WT. (2019)Prolongation de la durée de vie de la levure modèle *Saccharomyces cerevisiae* après traitement à l'extrait de bourgeons de trèfle dérivé de l'éthanol. IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci.299 : 012059. doi : 10.1088/1755-1315/299/1/012059.
- [140] Danthu, P, E. Penot, et al. (2014) Le giroflier à Madagascar: une «success story»... à l'avenir incertain. Bois et forêts des tropiques 35.
- [141] Chomchalow N. (1996) Production d'épices en Asie — Aperçu ; Actes de la conférence « Asia Spice Markets 96 » de l'IBC ; Singapour. 27-28 mai .
- [142] Sarrami N, Pemberton M, Thornhill M, Theaker ED. (2002) Effets indésirables associés à l'utilisation de l'eugénol en dentisterie. Br. Dental J.193 : 253. doi : 10.1038/sj.bdj.4801539.
- [143] Bhowmik D, Kumar KS, Yadav A, srivastava S, Paswan S, Dutta AS. (2012) Tendances récentes des plantes médicinales traditionnelles indiennes : *Syzygium aromaticum* et ses bienfaits pour la santé. J. Pharmaco. Phytochem. 1:13–23.
- [144] Martínez-Herrera A, Pozos-Guillén A, Ruiz-Rodríguez S, Garrocho-Rangel A, Vértiz Hernández A, Escobar-García DM. (2016) Effet du 4-allyl-1-hydroxy-2-méthoxybenzène (eugénol) sur les processus inflammatoires et apoptotiques des fibroblastes pulaires dentaires. Médiateurs de l'inflammation. 2016 : 9371403. doi : 10.1155/2016/9371403.
- [145] Miyazawa M, Hisama M. (2001) Suppression de la réponse SOS induite par un mutagène chimique par les alkylphénols du clou de girofle (*Syzygium aromaticum*) lors du test umu sur *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002. J. Agric. Food Chem. 49:4019–4025. doi: 10.1021/jf0103469.
- [146] Barbelet S. (2015) Le giroflier : historique, description et utilisations de la plante et de son huile essentielle. Sciences pharmaceutiques.
- [147] Neveu V, Perez-Jiménez J, Vos F, Crespy V, du Chaffaut L, Mennen L, Knox C, Eisner R, Cruz J, Wishart D, et al. (2010) Phenol-Explorer : une base de données en ligne exhaustive sur la teneur en polyphénols des aliments. Base de données.doi : 10.1093/database/bap024.
- [148] Jirovetz L, Buchbauer G, Stoilova I, Stoyanova A, Krastanov A, Schmidt E. (2006) Composition chimique et propriétés antioxydantes de l'huile essentielle de feuille de girofle. J. Agric. Food Chem. 54 : 6303–6307. doi : 10.1021/jf060608c.
- [149] Hastuti LT, Saepudin E, Cahyana AH, Rahayu DUC, Murni VW, Haib J. (2017) Influence du séchage au soleil et d'un stockage prolongé sur la composition de l'huile essentielle de clou de girofle (*Syzygium aromaticum*). AIP Confer. Proceed.1862:030092.

Références bibliographiques

- [150] **Gülçin İ.** (2011) Activité antioxydante de l'eugénol : étude de la relation structure-activité. *J. Med. Food.* 14 : 975–985. doi : 10.1089/jmf.2010.0197.
- [151] **Sulaiman FA, Nafiu MO, Yusuf BO, Muritala HF, Adeyemi SB, Omar SA, Dosumu KA, Adeoti ZJ, Adegbesan OA, Busari BO et al.** (2020) Les empreintes digitales GC-MS de l'extrait de Nicotiana tabacum L. et la propension à l'insuffisance rénale et à la modulation des triglycérides sériques chez les rats Wistar. *J.Pharm. Pharmacologie. Rés.* 8 : 191-200
- [152] **Prashar A., Locke IC, Evans CS.**(2006) Cytotoxicité de l'huile essentielle de clou de girofle (*Syzygium aromaticum*) et de ses principaux composants sur les cellules cutanées humaines. *Cell Prolif.* 39 : 241–248. doi : 10.1111/j.1365-2184.2006.00384.x.
- [153] **Pawar V, Thaker V.** (2006) Efficacité in vitro de 75 huiles essentielles contre *Aspergillus niger*. *Mycoses.* 49:316–323. doi: 10.1111/j.1439-0507.2006.01241.x.
- [154] **Pilar S,M Roselló J, Giménez S and Amparo BM.** (2016) Commercial Laurus nobilis L. and *Syzygium aromaticum* L. Merr. & Perry Essential Oils against PostHarvest Phytopathogenic Fungi on Rice. *LWT—Food Science and Technology*, 65,32-325.
- [155] **Han X, Parker TL.** (2017)Activité anti-inflammatoire de l'huile essentielle de clou de girofle (*Eugenia caryophyllata*) sur les fibroblastes dermiques humains. *Pharm. Biol.* 55 : 1619–1622. doi : 10.1080/13880209.2017.1314513.
- [156] **Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, Anaissie EJ, Brumble LM, Herwaldt L, Ito J, et al.** (2010) Infections fongiques invasives chez les receveurs de greffes d'organes : résultats du Réseau de surveillance des infections associées aux transplantations (TRANSNET). *Clin. Infect. Dis.* 50 : 1101–1111. doi : 10.1086/651262.
- [157] **Rapp RP.** (2004) Évolution des stratégies de prise en charge des infections fongiques invasives. *Pharmacothérapie.* 24:4S–28S. doi : 10.1592/phco.24.3.4S.33151.
- [158] **Bouchentouf S, Said G, Noureddine M, Hocine A, Angelika BA.** (2017) Étude de l'effet antidiabétique des principales molécules du clou de girofle par modélisation moléculaire des interactions avec l'enzyme DPP-4. *Int. J. Comput. Theor. Chem.* 5:9–13.
- [159] **Shukri R, Mohamed S, Mustapha NM.** (2010) Le clou de girofle protège le cœur, le foie et le cristallin des rats diabétiques. *Food Chem.*; 122 : 1116–1121. doi : 10.1016/j.foodchem.2010.03.094.
- [160] **Kim EH, Kim HK, Ahn YJ.** (2003) Activité acaricide des composés de l'huile de clou de girofle contre *Dermatophagoides farinae* et *Dermatophagoides pteronyssinus* (Acari : Pyroglyphidae). *J. Agric. Food Chem.* 51 : 885–889. doi : 10.1021/jf0208278.
- [161] **Wongsawan K, Chaisri W, Tangtrongsup S, Mektrirat R.** (2019) Effet bactéricide de l'huile essentielle de clou de girofle sur *Streptococcus suis* multirésistant isolé

Références bibliographiques

chez des patients humains et des porcs abattus. Pathogens. 9:E14. doi: 10.3390/pathogens9010014.

[162] **Bamdad F, Kadivar M, Karamat J. (2006)**Evaluation of phenolic content and antioxidant activity of Iranian caraway in comparison with clove and BHT using model systems and vegetable oil. Int. J. Food Sci. Technol. 41:20–27. doi: 10.1111/j.1365-2621.2006.01238.x.

[163] **Gülçin İ, Elmastaş M, Aboul-Enein H.Y. (2012)** Antioxidant activity of clove oil—A powerful antioxidant source. Arab. J. Chem.) 5:489–499. doi:10.1016/j.arabjc.2010.09.016.

[164] **Gülçin İ, Şat İ.G, Beydemir Ş, Elmastaş M, Küfrevoğlu Öİ. (2004)** Comparison of antioxidant activity of clove (*Eugenia caryophylata* Thunb) buds and lavender (*Lavandula stoechas* L.) Food Chem.87:393–400. doi: 10.1016/j.foodchem.2003.12.008.

[165] **Ali S, Prasad R, Mahmood A, Routray I, Shinkafi TS, Sahin K, Kucuk O. (2014)**Eugenol-rich fraction of *Syzygium aromaticum* (Clove) reverses biochemical and histopathological changes in liver cirrhosis and inhibits hepatic cell proliferation. J. Cancer Prevent. 19:288–300. doi: 10.15430/JCP.2014.19.4.288.

[166] **Rotblatt M. (2000)** Phytothérapie : monographies élargies de la Commission E. Ann. Intern. Med. 133(6) : 487.

[167]**Jardak M, Elloumi-Mseddi J, Aifa S, Mnif S. (2017)**Composition chimique, activité anti-biofilm et potentiel effet cytotoxique sur les cellules cancéreuses de l'huile essentielle de *Rosmarinus officinalis* L. de Tunisie. Lipids Health Dis. 16(1):190. doi: 10.1186/s12944-017-0580-9.

[168] **Habtemariam S. (2016)**Potentiel thérapeutique des diterpènes de romarin (*Rosmarinus officinalis*) dans la maladie d'Alzheimer. Complément fondé sur des données probantes. Alternat. Med. 2680409. doi : 10.1155/2016/2680409.

[169] **Agence des normes alimentaires. (2016)** Additifs actuellement approuvés par l'UE et leurs numéros E. Agence des normes alimentaires.

[170] **Bousbia N. (2011)**Extraction des huiles essentielles riches en antioxydants à partir de produits naturels et de coproduits agroalimentaires. Thèse de doctorat, université d'Avignon et des Pays de Vaucluse et Ecole Nationale Supérieure Agronomique, 127p.

[171] **Escuder O. (2007)**Plantes médicinales mode d'emploi. Paris : Ulmer, 255p.

[172] **Bozin B, Mimica-Dukic N, Samojlik I, Jovin E. (2007)** Propriétés antimicrobiennes et antioxydantes des huiles essentielles de romarin et de sauge (*Rosmarinus officinalis* L. et *Salvia officinalis* L., Lamiaceae). J. Agric. Food Chem.55(19):7879–7885. doi: 10.1021/jf0715323.

Références bibliographiques

- [173] Begum A, Sandhya S, Shaffath Ali S, Vinod KR, Reddy S, Banji D. (2013) Revue approfondie de la flore médicinale de Rosmarinus officinalis (Lamiaceae) Acta Sci. Pol. Technol. Aliment, (2013)12(1):61–73.
- [174] OMS. (2022) Organisation mondiale de la Santé ; Genève : Monographies de l'OMS sur certaines plantes médicinales.
- [175] Ulbricht C, Abrams TR, Brigham A, et al. (2010) Revue systématique fondée sur des données probantes concernant le romarin (Rosmarinus officinalis) par la Natural Standard Research Collaboration. J. Diet. Suppl, 7(4):351–413. doi: 10.3109/19390211.2010.525049.
- [176] BOULEZAZEN, Abd Elmoumen . (2017) Evaluation de l'activité antioxydante et antimicrobienne d'une plante aromatique (Rosmarinus Officinalis L.) de la forêt Béni Melloul –Khenchela.
- [177] Zhang Y, Adelakun TA, Qu L et al. (2014) Nouveaux glycosides terpénoïdes obtenus à partir des parties aériennes de Rosmarinus officinalis L.. Fitothérapie, 99 : 78-85. est ce que je: 10.1016/j.fitote.2014.09.004.
- [178] Calvo MI, Akerreta S, Cavero RY.(2011) Ethnobotanique pharmaceutique dans les rives de Navarre (péninsule ibérique) J. Ethnopharmacol, 135(1):22-33. est ce que je: 10.1016/j.jep.2011.02.016.
- [179] Pérez-Fons L, Garzón MT, Micol V. (2010) Relation entre la capacité antioxydante et l'effet des polyphénols du romarin (Rosmarinus officinalis L.) sur l'ordre des phospholipides membranaires. J. Agric. Food Chem, 58(1):161–171. doi: 10.1021/jf9026487.
- [180] Romo Vaquero M, Yáñez-Gascón MJ, García Villalba R, et al. (2012) Inhibition de la lipase gastrique comme mécanisme de réduction du poids corporel et des lipides plasmatiques chez des rats Zucker nourris avec un extrait de romarin riche en acide carnosique. PLoS ONE, 7(6) : e39773. doi : 10.1371/journal.pone.0039773.
- [181] Visanji JM, Thompson DG, Padfield PJ. (2006) L'induction de l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M par le carnosol et l'acide carnosique est associée à une altération des taux de cycline A et de cycline B1. Cancer Lett, 237(1) : 130–136. doi : 10.1016/j.canlet.2005.05.045.
- [182] Sancheti G, Goyal P. (2006) Influence modulatrice de Rosemarinus officinalis sur la tumorigénèse cutanée de souris induite par le DMBA. Asian Pacific J. Cancer Prev, 7(2):331–335.
- [183] González-Vallinas M, Molina S, Vicente G, et al. (2014) L'expression du microARN-15b et de la glycosyltransférase GCNT3 est corrélée à l'efficacité antitumorale des diterpènes de romarin dans le cancer du côlon et du pancréas. PLoS ONE , 9(6) : e98556. doi : 10.1371/journal.pone.0098556.

Références bibliographiques

- [184] Kar S, Palit S, Ball WB, Das PK. (2012) L'acide carnosique module la signalisation Akt/IKK/NF-κB par PP2A et induit l'apoptose médiée par les voies intrinsèque et extrinsèque dans les cellules PC-3 du carcinome prostatique humain. *Apoptose*, 17(7) : 735–747. doi : 10.1007/s10495-012-0715-4.
- [185] Kačániová M, Vukovič N, Horská E, et al. (2014) Activité antibactérienne contre le genre Clostridium et activité antiradicalaire des huiles essentielles de différentes origines. *J. Environ. Sci. Health. B*, 49(7):505–512. doi: 10.1080/03601234.2014.896673.
- [186] Wang W, Li N, Luo M, Zu Y, Efferth T.(2012)Activité antibactérienne et anticancéreuse de l'huile essentielle de Rosmarinus officinalis L. comparées à celles de ses principaux composants. *Molecules*, 17(3) : 2704–2713. doi : 10.3390/molecules17032704.
- [187] Lee KG, Shibamoto T.(2002) Détermination du potentiel antioxydant d'extraits volatils isolés de diverses herbes et épices. *J. Agric. Food Chem*, 50(17) : 4947–4952. doi : 10.1021/jf0255681.
- [188] Botsoglou N, Taitzoglou I, Zervos I, Botsoglou E, Tsantarliotou M, Chatzopoulou PS. (2010) Potentiel de l'administration alimentaire à long terme de romarin pour améliorer le statut antioxydant des tissus de rats après une intoxication au tétrachlorure de carbone. *Food Chem. Toxicol*, 48(3):944–950. doi: 10.1016/j.fct.2010.01.004.
- [189] Benincá JP, Dalmarco JB, Pizzolatti MG, Fröde TS.(2011) Analyse des propriétés anti-inflammatoires de Rosmarinus officinalis L. chez la souris. *Food Chem*, 124(2) : 468–475.
- [190] Gutiérrez ME, García AF, Africa de Madariaga M, Sagrista ML, Casadó FJ, Mora M. (2003) Interaction des tocophérols et des composés phénoliques avec les lipides membranaires : évaluation de leur activité antioxydante dans un système modèle liposomal. *Life Sci*, 72(21) : 2337–2360. doi : 10.1016/s0024-3205(03)00120-6.
- [191] Lo A, Liang Y, Lin-Shiau SY, Ho C, Lin J. (2002) Le carnosol, un antioxydant présent dans le romarin, inhibe la synthèse inducible de l'oxyde nitrique en régulant négativement le facteur nucléaire kappaB dans les macrophages de souris. *Carcinogenèse*, 23(6) : 983–991. doi : 10.1093/carcin/23.6.983.
- [192] Beretta G, Artali R, Facino RM, Gelmini F. (2011) Une approche analytique et théorique pour l'évaluation de l'activité antioxydante des huiles essentielles : le cas de Rosmarinus officinalis. *LJ Pharm. Biomed. Anal*,55(5) : 1255–1264. doi : 10.1016/j.jpba.2011.03.026.
- [193] Posadas SJ, Caz V, Largo C, et al. (2009) Effet protecteur de l'extrait de romarin (Rosmarinus officinalis) en milieu supercritique sur les antioxydants des principaux organes de rats âgés. *Exp. Gerontol*, 44(6–7) : 383–389. doi : 10.1016/j.exger.2009.02.015.

Références bibliographiques

- [194] Rašković A, Milanović I, Pavlović N, Ćebović T, Vukmirović S, Mikov M. (2014) Activité antioxydante de l'huile essentielle de romarin (*Rosmarinus officinalis L.*) et potentiel hépatoprotecteur. *BMC Complement. Altern. Med.*, 14:225. doi: 10.1186/1472-6882-14-225.
- [195] Falleh H, Ksouri R, Chaieb K, Karray-Bouraoui N, Trabelsi N, Boulaaba M and Abdelly C. (2008) Phenolic composition of *Cynara cardunculus L.* organs, and their biological activities. *Comptes Rendus Biologies* 331: 372-379.
- [196] Ohkawa H, Ohishi O, Yagi K . (1979) Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituricacid reaction. *Anal Biochem*1979,95(2):351-8.
- [197] Aebi H. Catalase in vitro. (1984) *Methods Enzymol* 1984, 105:121-126.
- [198] S Marklund et al. (1974) Eur J Biochem.Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase.
- [199] Jain SK, McVie R, Duett J, Herbst JJ.(1989) Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes* ;38,1539-43.
- [200] Baldi E, Burra P, Plebani M, Salvagnini M.(1993) Serum malondialdehyde and mitochondrial aspartateaminotransferase activity as markers of chronic alcohol intake and alcoholic liver disease. *The Italian Journal of Gastroenterology*; 25(8): 429–432.
- [201] Saalu LC, Oyewopo AO, Enye LA, Ogunlade B, Akunna GG, Bello J, Ogunmode OS. (2012) The hepato -rejuvinative and hepato-toxic capabilities of *Citrus paradise Macfad* fruit juice in *Rattus Norvegicus*. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* ;Vol.6(14),pp.1056–63.
- [202] Trush MA, Mimnaugh EG, Gram TE. (1982) Activation of pharmacologic agents to radical intermediates. Implications for the role of free radicals in drug action and toxicity. *Biochem.Pharmacol*;31, 3335-46.
- [203] Popov AM, Osipov ANKorepanova EA, Krivok ON, Artyukov AA. (2013) Study of antioxidant and membrane activity of rosmarinic acid using different model systems. *Molecular Biophysics*; 58 (5): 607-615.
- [204] Osakabe N, Yasuda A, Natsume M, Kato Y, Osawa T, Yosikawa T. (2002) Rosmarinic acid, a major polyphenolic component of *Perilla frutescens*, reduces lipopolysaccharide(LPS)-induced liver injury in D-galactosamine(D-GalN)-sensitized mice. *Free Radic Biol Med* ; 33:798-806.

Références bibliographiques

- [205] Aldini G, Carini M, Piccoli A, Rossoni G, Facino RM. (2003) Procyanidins from grape seeds protect endothelial cells from peroxynitrite damage and enhance endothelium-dependent relaxation in human artery: new evidences for cardio-protection. Life Sciences 2003; 73(22): 2883-2898.
- [206] Yzydorkzyk C. (2011) Rôle du stress oxydant en période néonatale dans l'hypertension artérielle et la dysfonction vasculaire et métabolique de l'adulte.
- [207] Bessembinders K, Wielders J, van de Wiel A.(2011) Severe hypertriglyceridemia influenced by alcohol. Alcohol, 46(2):113-116.
- [208] HB Brewer. (2004) Focus on high density lipoproteins in reducing cardiovascular risk. Am. Heart. J. 148 :514-518.

L'effet protecteur des plantes médicinales (*Rosmarinus officinalis*, *Syzygium aromaticum*) vis à vis l'hépatotoxicité induite par l'éthanol chez les rats (albinowistar).

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en toxicologie

Résumé

Le foie, organe clé du métabolisme, assure la détoxification de nombreuses substances, dont l'éthanol.

L'alcool est métabolisé principalement en acétaldéhyde puis en acéate, via des enzymes hépatiques.

A une sur dosage d'éthanol entraîne une accumulation d'acétaldéhyde toxique et une production excessive de radicaux libres, provoquant un stress oxydatif hépatique. Ce stress oxydatif endommage les cellules du foie par la peroxydation lipidique, l'altération des protéines et de l'ADN, contribuant à des lésions cellulaires.

Certains antioxydants d'origine végétale, montrent un effet protecteur contre ce stress oxydatif. C'est ce que nous avons prouvé dans l'étude que nous avons menée par utilisation de l'extrait Butanolique de *Syz A* et de *Ros O*, c'est à travers la régulation de l'activité enzymatique (AST, ALTPAL) et le bilan lipidique (CHOL-T, HDL, LDL) sériques ont été dosées. et l'évaluation de (MDA, CAT, SOD) et l'étude histologique.

Grâce à la richesse de L'extrait *Syz A* en eugénol, qui possède des propriétés antioxydantes, antimicrobiennes et anticancéreuses et l'extrait *Ros O*, grâce à ces composés phénoliques tels que l'acide rosmarinique et le carnosol, possède des activités antioxydantes, anti-inflammatoires.

En conclu que les deux extraits utilisé elles à un effet protecteur contre la toxicité hépatique induite par l'éthanol.

Mots-clés : Foie, Hépatotoxicité, stress oxydant, Radicaux libre, Antioxydant, Extraits des plantes Médicinales, Ethanol, *Syz A*, *Ros O*.

Président du jury : Mr MENAD.A (Professeur -UFM Constantine1).

Encadrant : Mr BOULKANDOUL.R (Maitre –assistant -UFM Constantine 1).

Examinateur(s) : **Mr ATTALLAH .S** (Professeur - UFM Constantine1).
 Mr BAHRI. L (Maitre –assistant - UFM Constantine 1).