



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 و الحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : toxicologie

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Évaluation de l'activité hépatoprotectrice de l'extrait polysaccharidique d'*Allium sp* contre la toxicité induite par le paracétamol

Présenté par : LAMOURI Amira
GHERIES Ines

Le : 24/06/2025

Jury d'évaluation :

Président : AMRANI Amel (Pr - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : DEHELI Nedjoua (M.A.A - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examinateur(s): kABOUCHÉ Samy (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri).

BOUBEKRI Nassima (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire 2024 - 2025



Rémerciements

Au terme de ce travail, nous tenons tout d'abord à remercier **ALLAH**, Le Tout-Puissant, Le Miséricordieux, de nous avoir accordé la force, la volonté et la patience nécessaires pour mener à bien cette modeste étude.

Nous exprimons notre profonde gratitude à **notre encadrante**, pour son accompagnement, ses conseils précieux et sa disponibilité tout au long de la réalisation de ce travail, depuis les premières étapes jusqu'à sa finalisation.

Nos remerciements les plus sincères vont également aux **membres du jury**, pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'évaluer ce mémoire, ainsi que pour leurs remarques enrichissantes.

Nous remercions chaleureusement **l'ensemble du corps enseignant** du département de biologie animale — professeurs, maîtres de conférences et assistants — pour leur engagement, leur encadrement pédagogique et leurs orientations tout au long de notre parcours universitaire.

Nos pensées reconnaissantes vont aussi à toutes les **personnes qui, de près ou de loin, ont contribué** à la réalisation de ce mémoire, par leur aide, leurs encouragements ou leurs conseils.

Enfin, **merci à toutes et à tous** pour votre soutien, votre bienveillance et votre présence à chaque étape de cette aventure.



(وَقُلِّ اعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ)

Je rends grâce à Dieu qui m'a guidée vers cette réussite.

Je dédie ce travail, ce succès et ce rêve devenu réalité à tous ceux qui ont été un appui et un soutien à chaque étape de ce parcours.

À celui qui a été mon pilier inébranlable,
à celui dont le soutien silencieux et l'amour constant ont fait toute la différence,
à celui qui a cru en moi, même dans les moments de doute...
À toi, mon cher père.

À celle dont le cœur a toujours battu au rythme du mien,
à celle qui m'a portée dans ses prières bien avant que je n'apprenne à espérer,
à celle dont les gestes tendres et les silences rassurants ont été ma force...
À toi, maman.

À ma sœur de cœur et amie fidèle, Khadidja,
pour ton affection, ton écoute et ta présence indéfectible.

À Ines, ma binôme, merci pour ton aide, ta présence tout au long de ce travail, et surtout, je suis profondément heureuse de t'avoir rencontrée.

À tous ceux qui m'ont soutenue,
par un mot, une prière ou un silence bienveillant,
ce succès est aussi le vôtre. Merci du fond du cœur.

Lamouri Amira



Je rends grâce à Allah, source de toute science, de toute patience et de toute force. Sans Sa miséricorde, Sa guidance et Sa lumière, rien de tout cela n'aurait été possible.

À mon cher père Modèle de force, de sagesse et de persévérance, ton soutien silencieux, tes prières constantes et ton amour discret m'ont donné la force d'aller jusqu'au bout, que ce travail soit un hommage à tout ce que tu as sacrifié pour moi.

À ma mère, merci pour ton amour, tes prières et ta force. Tu es ma plus belle source de courage. Ce mémoire est la tienne.

À mes sœurs et à mon frère, Merci pour votre présence, vos encouragements et vos sourires qui m'ont tant portée. Je vous aime fort.

À Firdaws, ma meilleure amie, Merci d'avoir toujours été là, avec ton cœur, ton humour et ton soutien sans faille. Ton amitié est un trésor dans ma vie.

À celui qui a cru en moi, même quand je doutais, mon compagnon de vie, merci pour ta patience, ton amour, tes encouragements et pour toutes les soirées où tu as su être là.

À Amira, mon binôme au grand cœur, tu as été d'une patience incroyable, toujours là avec ta douceur, ton calme et ta gentillesse. Travailler à tes côtés a été une vraie chance. Tu es une personne adorable, et je n'oublierai jamais tout ce que tu as apporté à cette aventure.

À toutes mes amies, mes collègues, et à toutes les personnes qui m'ont aidée, soutenue et aimée durant ce parcours, merci pour votre présence, vos mots réconfortants, vos sourires sincères et vos encouragements dans les moments les plus décisifs.

Ines

Résumé

Évaluation de l'activité hépatoprotectrice de l'extrait polysaccharidique d'*Allium sp* contre la toxicité induite par le paracétamol

Allium sp est une plante médicinale largement utilisée dans la médecine traditionnelle, et se distingue par une variété de propriétés biologiques, incluant des effets antioxydants, anti-inflammatoires et antimicrobiens, ainsi qu'un rôle potentiel dans la régulation de la pression artérielle, de la glycémie et des lipides sanguins. Une grande partie de cette activité biologique est attribuée à la présence de plusieurs composés actifs, notamment les polysaccharides, qui ont montré, dans de nombreuses études, des propriétés prometteuses dans la prévention de l'hépatotoxicité.

Cette étude vise à évaluer l'effet hépatoprotecteur de l'extrait de polysaccharides issus de l'*Allium sp* contre l'hépatotoxicité induite par le paracétamol. Le traitement par voie orale avec l'extrait de polysaccharides a été administré à une dose de 600 mg/kg par jour pendant dix jours. L'hépatotoxicité a été induite le dixième jour par une dose unique de paracétamol à raison de 3000 mg/kg.

L'intoxication au paracétamol a montré une élévation significative des niveaux des enzymes hépatiques ALT, AST, ALP, ainsi qu'une augmentation de la concentration en MDA, accompagnée d'une diminution de l'activité de la GPx et d'une diminution du contenu en GSH, ce qui indique un dommage hépatique résultant d'un stress oxydatif.

En revanche, le traitement préalable avec l'extrait de polysaccharides a entraîné une diminution significative des niveaux d'ALT, AST et ALP, ainsi qu'une réduction de la concentration en MDA, une amélioration de l'activité de la GPx et une augmentation du taux de GSH par rapport au groupe traité uniquement par le paracétamol. Les examens histologiques du foie chez les rats traités avec l'extrait de polysaccharides ont montré une conservation totale de la structure histologique normale, sans apparition de signes de lésion ou de modifications pathologiques.

Ces résultats indiquent que l'extrait de polysaccharides d'*Allium sp* possède un effet protecteur efficace contre l'hépatotoxicité induite par le paracétamol.

Mots clés :

Allium sp, hépatotoxicité, paracétamol, polysaccharides, effet protecteur.

Abstracts

Evaluation of the hepatoprotective activity of the polysaccharide extract of *Allium sp* against paracetamol-induced toxicity

Allium sp is a medicinal plant widely used in traditional medicine, and it is characterized by a wide range of biological properties, including antioxidant, anti-inflammatory, and antimicrobial effects, as well as a potential role in regulating blood pressure, blood sugar, and lipid levels. A significant part of its biological activity is attributed to the presence of various active compounds, particularly polysaccharides, which have shown promising properties in the prevention of hepatotoxicity in numerous studies.

This study aims to evaluate the hepatoprotective effect of the polysaccharide extract derived from *Allium sp* against paracetamol-induced hepatotoxicity. Treatment with the polysaccharide extract was administered orally at a dose of 600 mg/kg daily for ten days. Hepatotoxicity was induced on the tenth day by a single dose of paracetamol at 3000 mg/kg.

Paracetamol intoxication showed a significant increase in liver enzymes ALT, AST, and ALP, as well as an increase in MDA concentration, accompanied by a decrease in GPx activity and a reduction in GSH content, indicating liver damage resulting from oxidative stress.

In contrast, pretreatment with the polysaccharide extract led to a significant decrease in ALT, AST, and ALP levels, along with a reduction in MDA concentration, improved GPx activity, and increased GSH levels compared to the paracetamol-only group. Histological examinations of the liver in the group of rats treated with the polysaccharide extract showed complete preservation of the normal histological structure, with no signs of damage or pathological changes.

These results indicate that *Allium sp* polysaccharide extract possesses an effective protective effect against paracetamol-induced hepatotoxicity.

Key words:

Allium sp, hepatotoxicity, paracetamol, polysaccharides, protective effect.

الملخص

تقييم النشاط الواقي للكبد لمستخلص متعددة السكاكر المستخلصة من *Allium sp* ضد السمية الكبدية

المحرّضة بالباراسيتامول

يُعد *Allium sp* من النباتات الطبية ذات الاستخدامات التقليدية المتعددة، ويتميز بخصائص بيولوجية متنوعة تشمل تأثيرات مضادة للأكسدة، ومضادة للالتهاب، ومضادة للميكروبات، إضافةً إلى دوره المهم في تنظيم ضغط الدم، ومستويات السكر والدهون في الدم. ويعزى جزء كبير من هذه الفعالية البيولوجية إلى احتوائه على مجموعة من المركبات النشطة، من أبرزها متعددة السكاكر، التي أظهرت في العديد من الدراسات خصائص واعدة في الوقاية من السمية الكبدية.

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التأثير الوقائي لمستخلص متعددة السكاكر المستخلصة من *Allium sp* ضد السمية الكبدية المحرّضة بالباراسيتامول، حيث تمت المعاملة بمستخلص متعددة السكاكر عن طريق الفم بجرعة 600 ملغ/كلغ يومياً لمدة عشرة أيام، تم إسحاق السمية الكبدية في اليوم العاشر بإعطاء جرعة واحدة من الباراسيتامول 3000 ملغ/كلغ.

أظهر التسمم بالباراسيتامول إلى ارتفاع معنوي في مستويات أنزيمات الكبد ALT، AST، ALP وزيادة في تركيز MDA، إلى جانب انخفاض نشاط GPx ونقص في محتوى GSH، مما يدل على حدوث ضرر كبدي ناتج عن الإجهاد التأكسدي.

في المقابل، أدت المعاملة المسبقة بمستخلص السكريات المتعددة إلى انخفاض معنوي في مستويات ALT و AST و ALP، إلى جانب انخفاض في تركيز MDA، وتحسن في نشاط GPx وزيادة في تركيز GSH مقارنة بالمجموعة المعاملة بالباراسيتامول فقط. كما أظهرت الفحوصات النسيجية للكبد في مجموعة الجرذان المعالجة بمستخلص السكريات المتعددة حفاظاً على البنية النسيجية الطبيعية دون ظهور أي علامات للضرر أو التغيرات المرضية.

تشير هذه النتائج إلى أن مستخلص متعددة السكاكر من *Allium sp* يمتلك تأثيراً واقياً فعالاً ضد السمية الكبدية الناتجة عن الباراسيتامول.

الكلمات المفتاحية :

Allium sp, السمية الكبدية، الباراسيتامول، متعددة السكاكر، التأثير الواقي.

Sommaire

Résumé	
Les abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	1

PARTIE THÉORIQUE

CHAPITRE 01 : HÉPATOTOXICITÉ INDUITE PAR LE PARACÉTAMOL	
1. Le foie	3
1.1 Définition	3
1.2 Anatomie	3
1.3 Tissu hépatique	4
1.3.1 Cellules parenchymateuses	4
1.3.2 Les cellules non parenchymateuses	5
1.3.2.1 Les cellules endothéliales	5
1.3.2.2 Cellules de Kupffer	5
1.3.2.3 Cellules de ITO	5
1.3.2.4 Pit cells	6
1.4 Fonctions physiologiques du foie	6
1.4.1 Métabolisme des nutriments	6
1.4.1.1 Graisses	6
1.4.1.2 Glucides	6
1.4.1.3 Protéines	7
1.4.2 Détoxification hépatique	7
1.4.3 Production de la bile	8
1.4.4 Stockage des nutriments	8
2. Le paracetamol	8
2.1. Généralité	8
2.2. Propriétés physico-chimiques	9
2.3. Données pharmacocinétique	10
2.3.1. Absorption	10
2.3.2. Distribution	10

2.3.3. Métabolisme et élimination	10
2.4. Mécanisme d'action du paracétamol au niveau hépatique	11
.2.5 Hépatotoxicité induite par le paracétamol	12
2.5.1. Mécanisme de toxicité hépatique	12
2.5.2. Les symptômes de l'intoxication	14
2.6. N-acétylcystéine comme antidote	15
CHAPITRE 02: Les polysaccharides et leurs activités biologiques	
1. Les polysaccharides	16
1.1. Définition	16
1.2. Classification des polysaccharides	16
1.2.1. Classification des polysaccharides selon leurs structures	16
1.2.1.1. Homopolysaccharides	16
1.2.1.2. Hétéropolysaccharides	16
1.2.2. Classification des polysaccharides selon leurs sources	17
1.2.2.1. Polysaccharides d'origine animale	17
a. Glycogène	17
b. Acide hyaluronique	18
c. Chitine	18
d. Le kératane sulfate	18
e. Dermatane sulfate	19
f. Chondritine sulfate	19
g. Héparine	19
1.2.2.2. Polysaccharides végétaux	20
a. Polysaccharides de réserve	20
➤ Gomme	20
➤ Amidon	20
➤ L'inuline	21
b. polysaccharides de structure	21
➤ La cellulose	22
➤ Les hémicelluloses	22
➤ Les pectines	23
➤ Les gommes	23
➤ Les mucilages	24
1.2.2.3. Polysaccharides des algues	24

a. Carraghénanes	24
b. Agar-agar	25
c. Alginate	25
d. Ulvane	26
e. Fucoidane	26
1.2.2.4. Polysaccharides bactériens et fongiques	27
a. Dextrane	27
b. Xanthane	28
c. Pullulan	28
d. Chitine	29
2. Les activités biologiques des polysaccharides	29
2.1. Activité anticoagulante	30
2.2. Activité antioxydante	30
2.3. Activité immunodulatrice	30
2.4. Activité anti tumorale et anticancéreuse	31
CHAPITRE 0 3: <i>Allium sp</i>	
1. Présentation du genre <i>Allium sp</i>	32
2. Origine	32
3. Culture	32
4. Classification	32
5. Description botanique	33
5.1. Appareil végétatif	34
5.1.1. Le bulbe	34
5.1.2. Racines, tige et feuilles	35
5.2. Appareil reproducteur	35
5.2.1. L'inflorescence	35
5.2.2. Les fleurs	35
5.2.3. Le fruit	35
6. Compositions biochimique	36
6.1. Les composés soufrés	36
6.2. Les composés non soufrés	36
6.2.1. L'eau	36
6.2.2. Les protéines et les acides aminés	36
6.2.3. Les glucides	37

6.2.4.	Les lipides	37
6.2.5.	Les protides	37
6.2.6.	Fibres alimentaires	38
6.2.7.	Les minéraux et oligo-éléments	38
6.2.8.	Les vitamines	38
6.2.9.	Quelques traces de pigments :	38
7.	Utilisations et propriétés <i>d'Allium sp</i>	38
7.1.	Activité antibactérienne	39
7.2.	Activité antioxydante	39
7.3.	Activité anti-inflammatoire	39
7.4.	Activité anticancéreuse	39
7.5.	Activité antifongique	39
7.6.	Activité antivirale	40
7.7.	Activité antiplaquettaire	40
7.8.	Activité hypocholestérolémiant et antihypertensive	40
7.9.	Activité hypoglycémiant	40
7.10.	Activité hypotensive	40
8.	Toxicité <i>d'Allium sp</i>	40
8.1.	Dose recommandée	40
8.2.	Effets indésirables	41

PARTIE PRATIQUE

MATÉRIEL ET MÉTHODES		
1.	Matériel d'étude	42
1.1.	Matériel biologique	42
➤	Matériel végétal	42
1.2.	Matériel non biologique	42
2.	Méthodes	42
2.1.	Extraction des polysaccharides	42
2.1.1.	Préparations de la poudre végétale	42
2.1.2.	Procédé d'extraction des polysaccharides	43
2.1.3.	Un bref schéma du procédé d'extraction des polysaccharides	44
2.1.4.	Calcul du rendement	45
2.2.	Évaluation de l'activité hépatoprotectrice	45
2.2.1.	Préparation des animaux expérimentaux	45

2.2.2. Traitement des animaux expérimentaux	45
2.2.3. Méthodes de dosage des marqueurs du stress oxydatif.....	46
2.2.3.1. Préparation de l'homogénat hépatique	46
2.2.3.2. Dosage du malondialdéhyde (MDA)	46
2.2.3.3. Dosage du glutathione (GSH)	47
2.2.3.4. Dosage Glutathion Peroxydase (GPx)	48
2.2.3.5. Dosage des protéines tissulaire	48
2.2.4. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques du sang	49
2.2.4.1. Dosage des transaminases	49
2.2.5. L'étude histologique	50
2.2.6. Évaluation statistique	50
RÉSULTATS	
1.1. Calcul du rendement	51
1.2. L'effet de l'extrait polysaccharidiques sur les paramètres du stress oxydant	51
1.2.1. Effet sur la concentration du molonydialdéhyde (MDA)	51
1.2.2. Variation de taux hépatique en glutathion réduit (GSH)	52
1.2.3. Évaluation de l'effet de l'extrait d' <i>Allium sp</i> , du paracétamol et de la N-acétylcystéine sur l'activité de (GPx) hépatique	53
1.3. Effet de l'extrait polysaccharidiques sur les paramètres biochimiques du sang	54
1.3.1. Évaluation de l'effet de l'extrait d' <i>Allium sp</i> , du paracétamol et de la N-acétylcystéine sur l'activité de AST et ALT	54
1.3.2. Évaluation de l'effet de l'extrait d' <i>Allium sp</i> , du paracétamol et de la N-acétylcystéine sur l'activité de PAL	55
1.3.3. Influence du traitement sur les variations histologiques	55
Discussion	58
Conclusion	64
Références	65

Les abréviations

AA	Acide arachidonique
AIF	Facteur d'induction de l'apoptose
ALP	Alkaline Phosphatase
ALT	Alanine Aminotransférase
ASK1	Kinase régulant les signaux de mort cellulaire programmée
ASK1	Apoptosis signal-regulating kinase 1
AST	Aspartate Aminotransférase
ATP	Adénosine triphosphate
COX	Cyclooxygénase
COX-2	Cyclooxygénase-2
CYP2E1	Cytochrome P450 2E1
CYPs	Cytochrome P450
DADS	Diallyl disulfure
DAS	Diallyl sulfure
DATS	Diallyl trisulfure
DE50	Dose efficace 50 %
DL50	Dose létale 50 %
DT50	Dose toxique 50 %
DTNB	5,5'-Dithiobis(2-nitrobenzoic acid)DTNB
EPH	Établissement Public Hospitalier
GAGs	Glycosaminoglycanes
GPx	Glutathion Peroxydase
GR	Glutathione Réductase
GSH	Glutathion réduit
GSSG	Glutathion oxydé

HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
HPMC	Hydroxypropyl Methylcellulose
IFN- γ	Interferon gamma
IL-1 β	Interleukine 1 bêta
IL-6	Interleukine 6
JNK	Jun N-terminal kinase
MDA	Malondialdéhyde
NAC	N-acétylcystéine
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (réduit)
NAPQI	N-acétyl-para-benzoquinoneimine
PAPS	3'-Phosphoadénosine-5'-phosphosulfate
PG	Prostaglandines
PGHS	Prostaglandine H2 synthétase
PTPM	Pores de transition de perméabilité des mitochondries
PUFA	Polyunsaturated fatty acids
Qpcr	Quantitative Polymerase Chain Reaction
SNC	Système nerveux central
SULT	Sulfotransférases
TBA	Thiobarbituric Acid Reactive Substances
TBARS	Thiobarbituric Acid Reactive Substances
TCA	Acide Trichloroacétique
TNF- α	Tumor Necrosis Factor
UDPGA	Uridine 5'-diphosphoglucuronique acide
UGT	Uridine-diphosphate-glucuronosyl transférases

Liste des figures

N°	Titre de la figure	page
01	L'anatomie du foie	3
02	la structure du foie	4
03	Processus de détoxification cellulaire	7
04	Structure chimique du paracétamol	9
05	Voies métaboliques impliquées dans la dégradation du paracétamol	11
06	Implication des cyclooxygénases dans le mécanisme d'action du paracétamol	12
07	Lésions mitochondrielles et stress oxydant induits par le NAPQI	13
08	Dommages cellulaires induits par le stress oxydatif	14
09	Structure du glycogène	17
10	Structure de la chitine	18
11	Structure du kératane sulfate	18
12	structure chimique de l'héparine	20
13	La structure chimique de deux constituants d'amidon «Amylose et Amylopectine»	21
14	structure chimique d'inuline	21
15	Structure de la cellulose	22
16	Structure de l'hémicellulose	22
17	Structure des Pectines	23
18	Structure des carraghénanes	25
19	Stricture de l'agar-agar	25
20	Structure chimique de l'alginate	26

21	Structure des principales unités disaccharidiques répétitives d'ulvane: A: [$\rightarrow 4 - \beta\text{-D-Glcp-} (1 \rightarrow 4) - \alpha\text{-LRhap3S-} (1 \rightarrow .)$] n; B: [$(\rightarrow 4) - \alpha\text{-L-IdoP -} (1 \rightarrow 4) - \alpha\text{-LRhap3S-} (1 \rightarrow .)$] n	26
22	Structure du fucanes	27
23	Structure du dextrane	27
24	Structure de la gomme xanthane	28
25	Structure de pullulane	29
26	structure chimique de la chitine	29
27	Présentation d' <i>Allium sp</i>	34
28	Bulbe d' <i>Allium sp</i> et ses caïeux	34
29	Racines adventives chez d' <i>Allium sp</i>	35
30	Schéma récapitulatif de l'extraction des polysaccharides	44
31	Formule chimique du Glutathion réduit	47
32	Réaction d'Ellman	48
33	Effet de l'extrait polysaccharidiques sur le taux du MDA hépatique.	51
34	Influence de l'administration de l'extrait polysaccharidiques sur la concentration hépatique en GSH	52
35	Effet de l'extrait polysaccharidiques, du paracétamol et du NAC sur l'activité de la GPx hépatique	53
36	L'effet hépatoprotecteur de l'extrait polysaccharidiques sur la fonction hépatique.	54
37	l'effet de l'extrait polysaccharidiques, du paracétamol et de la NAC sur l'activité de PAL	55
38	Résultats de l'examen histopathologique des coupes hépatiques de rats, (A) Groupe témoin (x100 ; x400) ; (B) Groupe traité par la N-acétylcystéine (100 mg/kg) (x100 ; x400); (C, D) Groupe paracétamol (3 g/kg) (x100 ; x400); (E) Groupe prétraité avec l'extrait polysaccharidiques (600 mg/kg) (x100 ; x400).	57

Liste des tableaux

N°	Titre du tableau	page
01	Propriétés physicochimiques du paracétamol	9
02	La classification classique de l'espèce d' <i>Allium sp</i>	33
03	La classification phylogénétique de l'espèce d' <i>Allium sp</i>	33
04	Les acides aminés identifiés dans 100g d' <i>Allium sp</i> cru	37
05	Les appareils et produits chimiques utilisés durant la manipulation	42

INTRODUCTION

Introduction

Le foie joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme. Organe clé du métabolisme, de la détoxification et de la régulation de nombreuses voies biochimiques, il est toutefois vulnérable à divers agents toxiques, notamment les médicaments. Bien que le foie dispose d'une remarquable capacité de régénération, certains composés pharmaceutiques, tels que le paracétamol, peuvent provoquer des lésions hépatiques graves lorsqu'ils sont administrés à des doses excessives. La toxicité hépatique du paracétamol résulte principalement de l'accumulation de métabolites réactifs, notamment le NAPQI (N-acétyl-p-benzoquinone imine), qui épouse les réserves de glutathion (GSH) et induit un stress oxydatif majeur (Prescott, 2000 ; Lee, 2004).

Face à cette problématique, l'intérêt scientifique s'est tourné vers les molécules naturelles dotées de propriétés antioxydantes capables de prévenir ou d'atténuer les effets toxiques des xénobiotiques. Parmi ces molécules, les polysaccharides naturels ont démontré un potentiel significatif dans la modulation du stress oxydatif et la protection cellulaire, notamment au niveau hépatique (Zhao *et al.*, 2014). Ces biopolymères se distinguent par une large gamme d'activités biologiques, telles que l'activité antioxydante, qui consiste à neutraliser les radicaux libres et inhiber la peroxydation lipidique ; l'activité anti-inflammatoire, à travers la régulation de médiateurs pro-inflammatoires ; et l'activité immunomodulatrice, via la stimulation des cellules immunitaires comme les macrophages et les lymphocytes. Ces effets combinés permettent de renforcer les mécanismes de défense naturelle de l'organisme et de limiter les dommages cellulaires induits par des agents toxiques (Wang *et al.*, 2019 ; Li *et al.*, 2020).

Dans ce contexte, une plante médicinale d'usage ancestral suscite un intérêt particulier : *Allium sp.* Reconnu pour ses vertus thérapeutiques, il contient de nombreux composés bioactifs, notamment des dérivés soufrés (comme l'allicine) et des polysaccharides qui contribuent à ses effets protecteurs. Plusieurs études ont souligné l'efficacité de l'*Allium sp* dans la réduction des dommages hépatiques induits par des substances toxiques, dont le paracétamol, en améliorant les marqueurs biochimiques hépatiques et en réduisant le stress oxydatif (Amagase *et al.*, 2001 ; Bayan *et al.*, 2014 ; Lin *et al.*, 2018).

Sur la base de ces données, notre étude vise à évaluer l'effet hépatoprotecteur d'un extrait polysaccharidique issu d'*Allium sp.* Contre la toxicité induite expérimentalement par le paracétamol chez le rat *Wistar albino*.

Ce travail est structuré en deux grandes parties :

- La première partie est une revue bibliographique divisée en trois chapitres :

Le premier chapitre est consacré à l'anatomie et aux fonctions du foie ainsi qu'à la toxicité hépatique du paracétamol.

Le deuxième chapitre explore les polysaccharides naturels, leurs sources, structures, et rôles biologiques, notamment leur activité antioxydante.

Le troisième chapitre est dédié à l'*Allium sp*, en mettant l'accent sur ses constituants actifs, ses activités biologiques et son potentiel hépatoprotecteur.

- La seconde partie est expérimentale. Elle décrit la méthodologie adoptée, les conditions expérimentales et l'ensemble des résultats obtenus, incluant l'évaluation biochimique, enzymatique et oxydative. Elle vise à démontrer l'impact protecteur potentiel du polysaccharide d'ail contre les lésions hépatiques induites par le paracétamol.

Ce travail ambitionne ainsi de contribuer à la valorisation des composés naturels issus de plantes médicinales, comme alternative ou complément dans la prévention des atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse.

PARTIE THÉORIQUE

CHAPITRE 01:

HÉPATOTOXICITÉ INDUIITE PAR LE PARACÉTAMOL

1. Le foie

1.1 Définition

Le foie est le plus grand organe solide du corps humain, la plus grande glande et l'un des organes les plus vitaux. Il joue un rôle central dans le métabolisme des nutriments et l'élimination des déchets métaboliques (Ozougwa et Eyo, 2014). Sa fonction principale est de réguler le flux et la qualité des substances absorbées par le système digestif avant leur distribution dans la circulation systémique (Allen, 2002).

1.2 Anatomie

Le foie est positionné à droite, sous le diaphragme, et présente une couleur brun-rouge. Il est entouré et protégé par une capsule fibreuse appelée capsule de Glisson. Il est constitué de deux lobes distincts, séparés par le ligament falciforme, qui le relie également à la paroi abdominale antérieure. Le hile hépatique, situé sur la face inférieure du foie, constitue la zone de passage des éléments vasculaires port aux et artériels, ainsi que des conduits biliaires. L'innervation hépatique comprend des fibres sympathiques et parasympathiques, qui forment des plexus avant de pénétrer dans le foie (Lacour et Belon, 2015) (Figure 01).

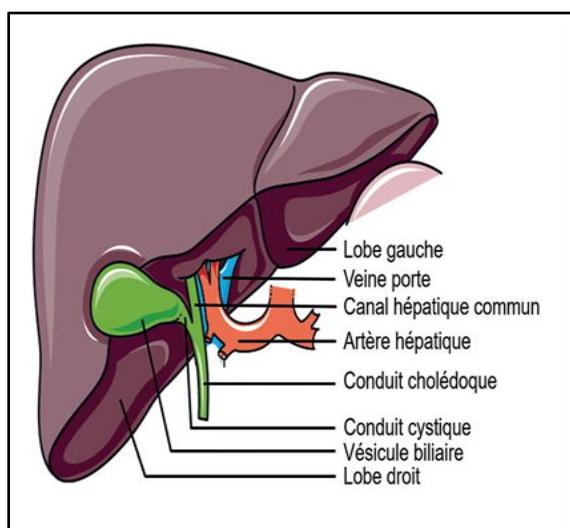


Figure 01: L'anatomie du foie (Bessaguet et Desmoulière, 2021)

La vascularisation hépatique est particulière du fait de la présence d'un double réseau veineux: le portail et la voûte. Le foie, qui reçoit 25 à 30 % du débit cardiaque, est l'un des organes vasculaires les plus riches. La majeure partie du flux sanguin provient de la veine porte, mais également de l'artère hépatique. Le sang de ces deux entités atteint le niveau des sinusoides hépatiques qui sont des capillaires en contact étroit avec les hépatocytes, formant une importante zone d'échanges. Les sinus se jettent ensuite dans les veines centrales pour former les veines hépatiques qui rejoignent la veine cave inférieure (Desmoulière, 2007 ; Lacour et Belon, 2015)

Les hépatocytes qui constituent le foie sont disposés en travées autour des sinusoides. Les lobules hépatiques constituent l'unité fonctionnelle du foie grâce à sa double irrigation sanguine (artère hépatique et veine porte), qui se termine par un grand nombre de capillaires, il échange principalement. Avec le reste de l'organisme (Jackson *et al.*, 1995). Chaque lobule est formé d'un ensemble de cellules différentes : les hépatocytes, les cellules de Kupffer, les cellules sinusoidales et les cellules stellaires (Kierszenbaum, 2006) (Figure 02)

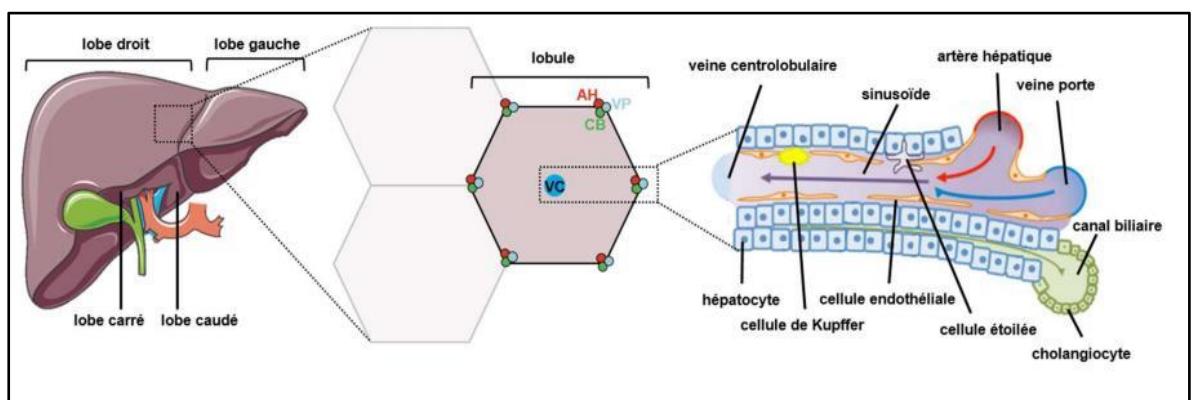


Figure 02: la structure du foie (Trefts *et al.*, 2017)

1.3 Tissu hépatique

Il existe deux groupes principaux de cellules qui composent le foie :

1.3.1 Cellules parenchymateuses

Représentant environ 60% à 70% des cellules du foie, les hépatocytes assurent la majorité des fonctions métaboliques et de détoxicification dans le foie. Le cytoplasme de l'hépatocyte est composé de plusieurs organites, parmi lesquels :

La mitochondrie, le réticulum endoplasmique rugueux pour la synthèse des protéines plasmatiques, le réticulum endoplasmique lisse contenant des enzymes cytochromes P450 et des enzymes de conjugaison, jouant un rôle important dans le métabolisme des médicaments, l'appareil de Golgi qui permet l'excrétion des protéines dans le plasma, les lysosomes contenant des enzymes de dégradation cellulaire, des ribosomes libres participant à la synthèse des protéines ou du glycogène (Demiot, 2019 ; Musso, 2020).

1.3.2 Les cellules non parenchymateuses

1.3.2.1 Les cellules endothéliales

Les cellules endothéliales sinusoïdales tapissent les parois des sinusoïdes hépatiques et assurent une fonction de filtration grâce à la présence de fenestrations (Butura, 2008). Elles présentent également une grande capacité d'endocytose, leur permettant d'internaliser des composants de la matrice extracellulaire ainsi que des complexes immuns. En général, ces cellules englobent des particules de petite taille et participent à la clairance de certains virus, bien qu'elles ne possèdent pas de véritable fonction phagocytaire (Breiner *et al.*, 2001). Par ailleurs, elles sont capables de présenter des antigènes et de sécréter certaines cytokines ainsi que des éicosanoïdes (Kmiec, 2001).

1.3.2.2 Cellules de Kupffer

Dans le foie, il existe de grandes cellules phagocytaires appelées cellules de Kupffer. Ces cellules, d'origine embryonnaire, se situent à l'intérieur des sinus hépatiques. Elles sont responsables de la phagocytose des globules rouges âgés et des micro-organismes entrant dans le foie via la veine porte. Elles jouent un rôle clé dans les mécanismes de défense de l'organisme (Baba, 2022).

1.3.2.3 Cellules de ITO

Au début, ces cellules étaient appelées Lipocytes en raison de leur contenu riche en vacuoles graisseuses. Elles se trouvent dans l'espace de dix, qui sépare les hépatocytes des cellules endothéliales. Elles représentent environ 5 à 8 % des cellules hépatiques et stockent la majeure partie de la vitamine A dans leur gouttelette lipidique. Lors d'une blessure aiguë ou

chronique, elles perdent leur contenu en vitamine A et acquièrent un phénotype myofibroblastique (Gilgenkrantz, 2023).

1.3.2.4 Pit cells

Les cellules lymphocytaires Natural Killer (NK) se trouvent dans l'endothélium et leur rôle réside dans la défense immunitaire à travers l'activité de cytotoxicité cellulaire (Daniel, 2021).

1.4 Fonctions physiologiques du foie

Le foie est l'un des organes les plus importants du corps, remplissant jusqu'à 500 fonctions différentes. Il métabolise la plupart des substances ingérées et détoxifie les substances toxiques (Almeer *et al.*, 2018).

1.4.1 Métabolisme des nutriments

1.4.1.1 Graisses

Les graisses sont synthétisées à partir des guides et des lymphatiques principalement sous forme de triglycérides. Dans le foie les triglycérides peuvent être hydrolysés en glycérol et en acides gras libres et être utilisés pour produire de l'énergie métabolique, l'adénosine triphosphate ou ils peuvent être libérés dans la (ATP) circulation sanguine sous forme de lipoprotéines son transportées par le sang vers les cellules adipeuses pour y être stockées le foie synthétise également phospholipides et le cholestérol, qui sont nécessaires à la production hépatique de sels biliaires; d'hormones sels biliaires d'hormones stéroïdiennes de composants membranes plasmiques et d'autres molécules spéciales (Ozougwu, 2017).

1.4.1.2 Glucides

Le foie contribue activement à la régulation de la glycémie. En cas d'hypoglycémie, il libère du glucose dans la circulation sanguine, tandis qu'en cas d'hyperglycémie, il absorbe le glucose en excès et le stocke sous forme de glycogène ou de graisses. Lorsque les réserves de glycogène sont épuisées, le foie est capable de produire du glucose à partir des acides aminés (néoglucogenèse), du glycérol issu des lipides, et dans une moindre mesure, d'autres composés (Ozougwu, 2017).

1.4.1.3 Protéines

Les protéines ne peuvent pas être stockées dans les cellules hépatiques, mais elles sont rapidement décomposées en acides aminés, qui subissent ensuite un processus métabolique les convertissant en d'autres composés, tels que l'ammoniac. Ce dernier est une substance toxique pour l'organisme, mais le foie joue un rôle crucial dans sa conversion en urée, un composé non toxique, excrété ensuite dans l'urine via le cycle de l'urée.

Le foie intervient également dans la synthèse et la sécrétion de la majorité des protéines plasmatiques, notamment le fibrinogène, la prothrombine, l'albumine et certains facteurs de coagulation (Pham, 2016 ; Penhoat, 2023).

1.4.2 Détoxification hépatique

La capacité hépatique de détoxification est due principalement à la capacité enzymatique à faire perdre les propriétés toxiques et biologiques des différentes xénobiotiques et médicaments. Le processus de détoxification passe par trois phases (Figure 03). La première phase d'élimination se déroule au niveau des microsomes, dont les mono-oxygénases catalysent les réactions d'oxydation et d'hydroxylation qui nécessitent le cytochrome P-450 comme transporteur d'électrons. Dans la deuxième phase de détoxification les métabolites de la phase 1 où la substance mère se conjugue avec une substance hydrophile afin d'augmenter leur solubilité ce qui facilite leur élimination. La troisième phase consiste à pomper les composés nocifs conjugués avec le glucuronide, le glutathion et le sulfate dans la bile ou dans le sang. (Sendensky *et al.*, 2011).

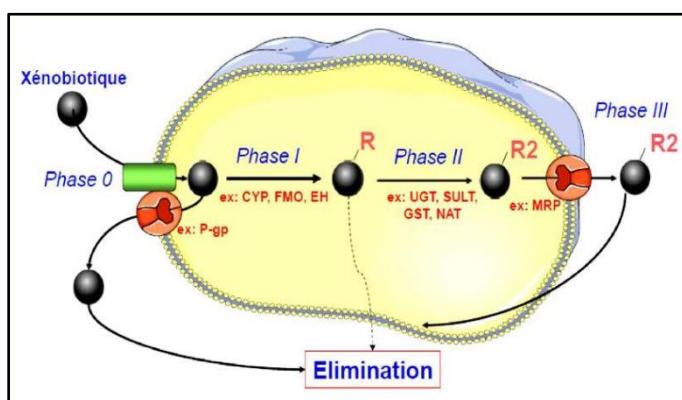


Figure 03: Processus de détoxification cellulaire (Decleves *et al.*, 2011)

1.4.3 Production de la bile

Le foie contribue à la digestion intestinale en sécrétant entre 700 et 1200 ml de bile par jour. La bile est un liquide alcalin, au goût amer, de couleur vert jaunâtre, qui contient principalement des sels biliaires, du cholestérol et de l'eau. Elle est produite par les hépatocytes et sécrétée dans les canalicules biliaires.

Les sels biliaires, qui sont des acides biliaires conjugués, sont essentiels à l'émulsification et à l'absorption intestinale des graisses. La majorité de ces sels sont activement réabsorbés dans l'iléon terminal, puis renvoyés vers le foie via la circulation portale pour être resécrétés, dans un processus appelé circulation entérohépatique (Ozougwu, 2017).

1.4.4 Stockage des nutriments

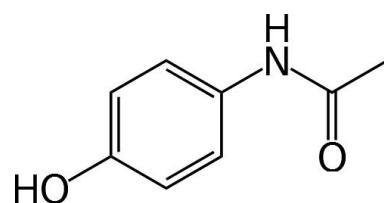
Le foie stocke certaines vitamines et certains minéraux y compris le fer et le cuivre, pendant les périodes d'apport excessif et les libère en cas de besoin le foie peut stocker les B12 et D pendant plusieurs mois et la vitamine A et pendant plusieurs années. Le foie stocke également les vitamines E et K le fer est stocké dans le foie sous forme de ferritine, un complexe ferprotéine, et est libéré en fonction des besoins pour la production de globules rouges (Ozougwu, 2017).

2. Le paracetamol

2.1. Généralité

Le paracétamol ou encore appelé l'acétaminophène, ce médicament possède des propriétés analgésiques et antipyrrétiques qui se comparent à celles des salicylés mais il est dépourvu d'activité anti-inflammatoire (Ellenborn *et al.*, 1988). Il s'agit d'un dérivé phénolique dont la structure se compose d'un cycle benzénique substitué par un groupe hydroxyle et un groupe acétamide (Figure 04), ce dernier est dépourvu de carbone asymétrique et de stéréoisomères. (Clayden *et al.*, 2003).

La posologie thérapeutique du paracétamol est de 4 g/jour avec une dose efficace 50 (DE50) de 45 mg/kg/24h, tandis que sa dose toxique 50 (DT50) est de 150mg/kg/24h et sa dose létale 50(DL50) de 2,4g/kg (Reichl, 2004).

**Figure 04 :** Structure chimique du paracétamol (Ellenborn *et al.*, 1988)

2.2. Propriétés physico-chimiques

Tableau 01 : Propriétés physicochimiques du paracétamol (Driad, 2009; Européenne, 2008).

Nom chimique	N-(4-Hydroxyphényl) acétamide
Formule chimique brute	C ₈ H ₉ NO ₂
Formule chimique développée	
Masse molaire	151,2 g/mol
PK _a	9,5 à 25°C
Point de fusion	168 °C à 172 °C
Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, inodore, de saveur amère.
Solubilité	Assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, très peu soluble dans l'éther et le chloroforme.
Absorption dans l'U.V	une maximum absorption en solution acide à la longueur d'onde de 245 nm et en solution alcaline 257nm

2.3. Données pharmacocinétique

La pharmacocinétique est la relation quantitative qui existe entre une dose administrée d'un produit et l'évolution des concentrations plasmatiques et tissulaires dans le temps (Wittebole et Hantson, 2002).

2.3.1. Absorption

Après avoir administré le paracétamol, l'absorption se fait rapidement, sans tenir compte de la dose, par diffusion passive, ceci est lié à ses propriétés physicochimiques (Bannwarth *et al.*, 1992 ; Depré *et al.*, 1992 ; Grattan *et al.*, 2000).

Un tiers de processus d'absorption se déroule au niveau gastrique et colique tandis que les deux autres tiers sont absorbés au niveau intestinal. Chez l'Homme, le pic plasmatique du paracétamol varie en fonction de la voie d'administration et la forme galénique, il peut être rapide, 15-60 min, alors qu'il peut également être plus lent, 2-3h, (Rawlins *et al.*, 1977; Bannwarth *et al.*, 2003).

2.3.2. Distribution

La distribution du paracétamol s'effectue de manière rapide et uniforme dans tous les tissus, il propage dans tous les milieux liquidiens et la liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible (15 à 20%) (Gazzad *et al.*, 1973). De manière intéressante, les niveaux de concentrations constatées dans le liquide céphalorachidien et dans le plasma sont similaires, reflétant la diffusion rapide au travers de la barrière hémato-encéphalique (Depré *et al.*, 1992), ce qui affirme le potentiel d'action centrale du paracétamol. (Bannwarth *et al.*, 1992).

2.3.3. Métabolisme et élimination

Le paracétamol est activement métabolisé au niveau du foie sous l'influence du système enzymatique microsomial (Hammond *et al.*, 1981). Les deux voies hépatiques majeures du catabolisme de paracétamol sont: la glucuroconjugaaison qui représente de 50% à deux tiers du métabolisme du paracétamol, et La sulfococonjugaaison (sulfatation) qui représente 20-40% du métabolisme du paracétamol (Aronoff *et al.*, 2006). Ces deux voies conduisent à des métabolites inactifs, non toxiques qui sont éliminés par voie urinaire en 24 heures, ces derniers possèdent une

demi-vie plasmatique entre 4 à 5 heures, pouvant atteindre 8 à 10 heures selon les conditions physiologiques. Une autre forme mineure (<5 %), catalysée par le cytochrome P450 (essentiellement la CYP2E1, 1A2, 3A4 et 2D6) (Dong, 2000), conduit à la formation d'un métabolite réactif instable, le N-acétyle-p-benzoquinone-imine (NAPQI) qui est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercapturique (Poletti, 1996 ; Graham et Scott, 2005)(figure 05).

En cas de surdosage massif cette réaction devient importante et induit une déplétion en glutathion à l'origine d'un stress oxydatif pouvant entraîner une nécrose centrolobulaire hépatique. La toxicité hépatique impliquerait également une production de peroxynitrites à l'origine d'un stress nitrosant (Knight, 2003).

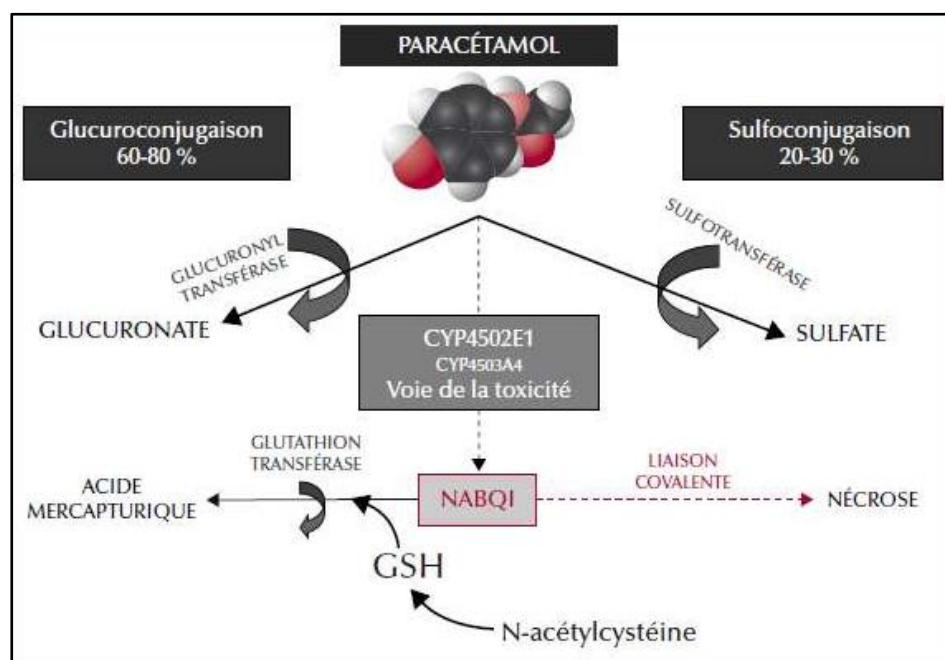


Figure 05: Voies métaboliques impliquées dans la dégradation du paracétamol (Louvet *et al.*, 2010).

2.4. Mécanisme d'action du paracétamol au niveau hépatique

Les COX ou encore PGHS (Prostaglandine H₂ synthétase) sont les enzymes essentielles pour la synthèse des prostaglandines(PG), médiateurs lipidiques dérivés de l'acide arachidonique (AA) qui jouent un rôle central dans l'inflammation, la fièvre et la douleur (Funk, 2001). Les

COX existent sous deux isoformes appelés COX-1 (PGHS-1), consécutive et COX-2 (PGHS-2), inducible (Smith *et al.*, 2000).

Plusieurs études ont démontré que le paracétamol était capable d'inhiber la génération de la COX 2 dans le système nerveux central (SNC) (Muth-Selbach *et al.*, 1999 ; Graham et Scott, 2005 ; Anderson, 2008).

Le paracétamol est en moyenne un analgésique plus faible que les AINS ou les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, mais il est souvent préféré en raison de sa meilleure tolérance gastrique. Malgré les similitudes avec les AINS, le mode d'action du paracétamol n'est pas complètement élucidé, mais il est désormais généralement admis qu'il inhibe la cyclooxygénase de type 1 (COX-1) et la COX-2 par métabolisme par la fonction peroxydase de ces isoenzymes. Cela se traduit par l'inhibition de la formation de radicaux phénoxyle, à partir d'un résidu tyrosine, essentiel pour l'activité de synthèse de COX-1 et COX-2 et de prostaglandine (PG) (Figure 05) (Tittarelli *et al.*, 2017).

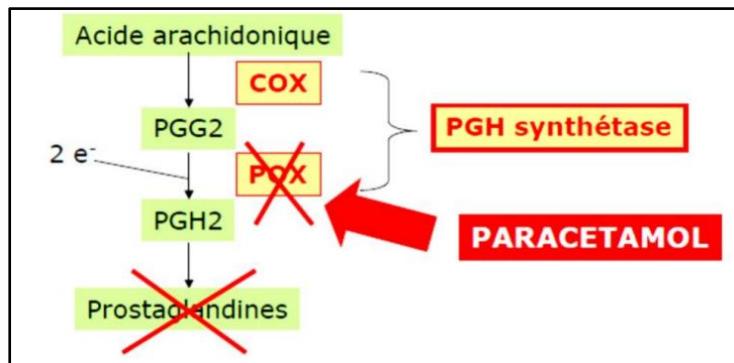


Figure 06 : Implication des cyclooxygénases dans le mécanisme d'action du paracétamol (Vuillet *et al.*, 2013)

2.5. Hépatotoxicité induite par le paracétamol

2.5.1. Mécanisme de toxicité hépatique

Dans le contexte d'une surdose, lorsque l'ingestion de paracétamol dépasse 8 à 10 grammes par jour, les voies de glucuronidation, et surtout les voies de sulfatation, sont saturées. Cela entraîne une production excessive de NAPQI, responsable de la toxicité hépatique induite par le paracétamol (Penhoat, 2023).

La saturation du système des uridine-diphosphate-glucuronosyl transférases (UGT) et des sulfotransférases (SULT) entraîne une augmentation de la quantité de paracétamol absorbée par les cytochromes CYPs, ce qui conduit à l'épuisement du glutathion et à la formation de NAPQI (N-acétyl-para-benzoquinoneimine), qui s'accumule à l'intérieur des hépatocytes. Ces produits sont responsables du stress oxydatif en favorisant l'accumulation de l'oxydation réactive. Ils causent également des dommages à la chaîne respiratoire en endommageant l'ADN mitochondrial. Ainsi, un cercle vicieux se crée entre le dysfonctionnement mitochondrial et la formation d'oxydation réactive. Le stress oxydatif induit par une surdose de paracétamol active la jun-N-terminal kinase (JNK), dont la phosphorylation dépend d'ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1), un régulateur des signaux de mort cellulaire programmée. L'oxydation des thioredoxines 1 et 2 (Thiorédoxines) engendre également des réactions de phosphorylation. La phosphorylation de JNK conduit aussi à l'inhibition des cellules B anti-apoptotiques, et à travers un ensemble de réactions de phosphorylation, cela ouvre les PTPM, entraînant un afflux massif d'ions Ca^{2+} dans le cytosol, ce qui stimule l'activation des protéases hydrosolubles. Cela provoque la rupture de la membrane externe des mitochondries et la libération des enzymes internes telles que apoptosis-inducing factor (AIF) et endonuclease G, qui se déplacent vers le noyau. Tant AIF que endonuclease G participent à la dégradation de l'ADN mitochondrial et à la mort hépatocytaire par nécrose (figure 07) et (figure 08) (Penhoat, 2023).

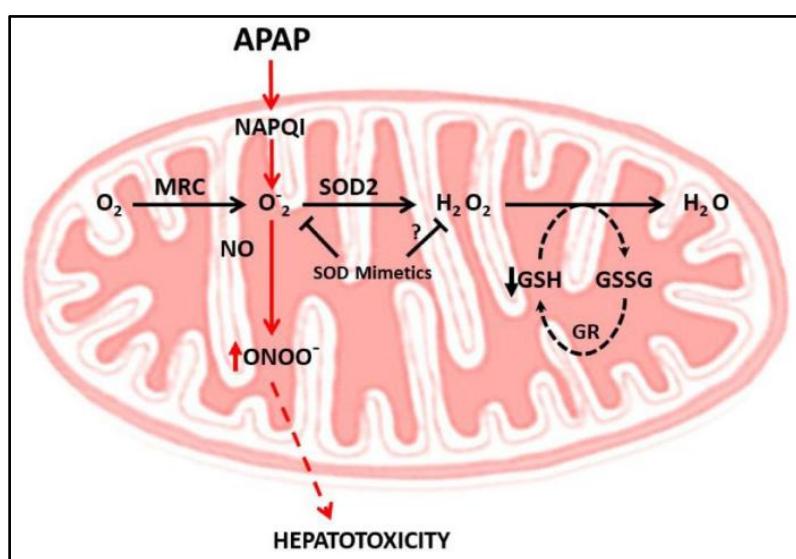


Figure 07 : Lésions mitochondrielles et stress oxydant induits par le NAPQI (Moles *et al.*, 2018)

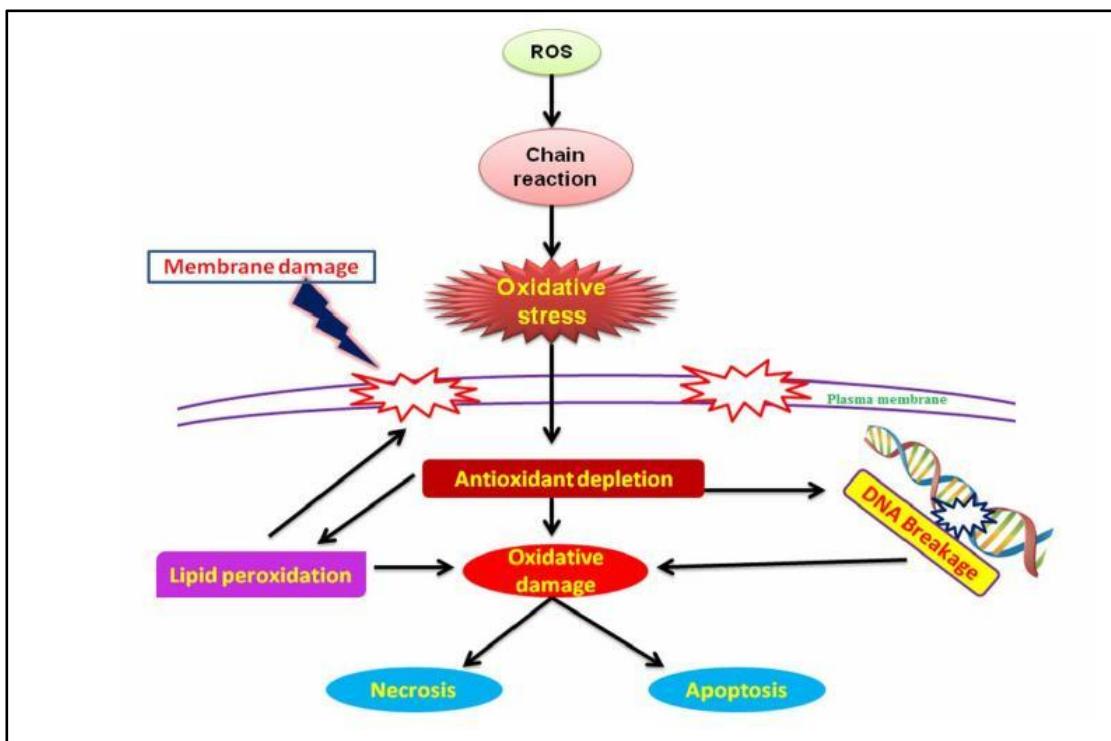


Figure 08 : Dommages cellulaires induits par le stress oxydatif (Finosh et Jayabalan, 2013)

2.5.2. Les symptômes de l'intoxication

On peut diviser l'évolution de l'intoxication en quatre phases ; dans les premières 24 heures qui suivent l'overdose, la symptomatologie commence avec de légers maux d'origine digestive, comme la perte d'appétit, des nausées, des vomissements, une pâleur, et des douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen. Après les 24 h, on peut détecter les indices d'une lésion hépatique grâce à un bilan enzymatique ; on observe une forte élévation des amino-transférases ASAT, ALAT, traduisant une nécrose des cellules hépatiques, une diminution de facteurs de coagulation, ce qui augmente le temps de prothrombine, et une augmentation de bilirubinémie. Vers le 3^e et 4^e jour, on décrit un ictere, une acidose métabolique, une hypoglycémie, des hémorragies et une encéphalopathie hépatique. Après le ce jour, les fonctions hépatiques sont soit rétablies soit il y a eu apparition de nécroses hépatiques et dans les cas graves, des convulsions, des défaillances cardiovasculaires, Une dépression respiratoire suivie du décès peut survenir dans un contexte de coma hépatique avancé, conséquence ultime d'une insuffisance hépatique fulminante induite par le paracétamol (Reichel *et al.*, 2004).

2.6. N-acétylcystéine comme antidote

Bien que la N-acétylcystéine (NAC) soit largement reconnue pour son efficacité en tant qu'antidote dans les cas d'intoxication aiguë au paracétamol, plusieurs études soulignent ses limites thérapeutiques dans d'autres contextes médicaux. Par exemple, son utilisation dans la prévention des néphropathies induites par les produits de contraste a été remise en question par des essais cliniques récents, qui n'ont démontré aucun bénéfice significatif (Weisbord *et al.*, 2018). Par ailleurs, dans le traitement des hépatites fulminantes non liées au paracétamol, bien que certains résultats suggèrent une amélioration modérée de la survie sans greffe, son efficacité demeure conditionnée au stade précoce de la maladie et reste sujette à débat (Lee *et al.*, 2009). En outre, la NAC est associée à des effets indésirables notables, notamment des réactions anaphylactoïdes lors de l'administration intraveineuse, en particulier chez les patients asthmatiques, ce qui limite son utilisation chez certains groupes à risque (Buckley *et al.*, 2013). Enfin, de nombreuses utilisations hors AMM (autisme, maladies neurodégénératives, troubles métaboliques, etc.) n'ont pas été validées par des données cliniques robustes et sont considérées comme expérimentales (Healthline, 2021 ; MedlinePlus, 2023).

CHAPITRE 02:

Les polysaccharides et leurs activités biologiques

1. Les polysaccharides

1.1. Définition

Les polysaccharides sont des polymères d'unités de monosaccharides et leurs nombre, et degré de polymérisation, varient selon la source. Plusieurs facteurs influencent la structure des polysaccharides. La nature des unités de base (monosaccharides), la liaison glycosidique, les groupements fonctionnels (carboxyle, sulfate, etc.) et le poids moléculaire influencent directement les propriétés des polysaccharides.

Les polysaccharides sont retrouvés dans les algues, les plantes ou synthétisés par des microorganismes qui produisent respectivement l'alginate, l'amidon et la gomme xanthane. Les B-glucanes sont une famille de polysaccharides retrouvées dans plusieurs sources différentes (plante, champignon, levure, etc.) qui sont largement étudiées. Ces derniers possèdent tous la même caractéristique structurale soit d'être majoritairement composés de 3-D-glucose mais le type de liaison glycosidique et leurs poids moléculaires diffèrent grandement (Rioux, 2010).

1.2. Classification des polysaccharides

1.2.1. Classification des polysaccharides selon leurs structures

1.2.1.1. Homopolysaccharides

Ne comportent qu'un seul type de monosaccharides (homogène)(Moussard, 2006). Ils peuvent être classés en fonction de la nature de leur unité monosaccharide (Voet et Voet, 2005).

- Les glucanes sont des monomères de D-glucose
- Les galactanes sont des monomères de D-galactose
- Les xylanes sont des monomères de D-xylose
- Les chitosanes sont des monomères de D-glucosamine (Moussard, 2006).

1.2.1.2. Hétéropolysaccharides

Les hétéropolysaccharides sont formés par la répétition ordonnée d'un disaccharide formé par deux monosaccharides différents (ou, ce qui est pareil, par l'alternance de deux monosaccharides). Certains hétéropolysaccharides participent avec des polypeptides (chaines d'acides aminés) de divers polymères mixtes appelés peptidoglycane. (Delgado et Masuelli, 2019). Ces substances essentiellement végétales entrent dans la composition des

gommes et des mucilages et participent à la constitution des enveloppes cellulaires bactériennes et des capsules.

- Galactose + arabinose = galactoarabane
- Xylose + arabinose = hémicellulose (Moussard, 2006)

1.2.2. Classification des polysaccharides selon leurs sources

Les polysaccharides sont produits à partir d'une grande variété de ressources renouvelables provenant de la biomasse, c'est-à-dire les végétaux, les animaux, les bactéries, les champignons et levures. Il a essayé de répartir les polysaccharides selon leur origine (Hadrich, 2019).

1.2.2.1. Polysaccharides d'origine animale

Les glycosaminoglycans constituants de la substance fondamentale on trouve des molécules formées de 50 à 1000 unités disaccharidique dont les propositions varient selon le tissu et l'espèce. Les plus répandues de ces substances sont données ci-dessous : glycogène, acide hyaluronique kératine sulfate, dermatan sulfate, chondritine sulfate, héparine sulfate (Voet *et al.*, 1998).

a. Glycogène

C'est la forme de stockage du glucose chez les animaux et chez certains organismes unicellulaires comme les levures (Weil, 2009). Le glycogène s'accumule temporairement comme réserve énergétique dans les muscles squelettiques et dans le foie (Blecher , 2014).

Il est formé de sous unités de glucose unirent par des ponts α (1→4) osidiques portant des branchements toutes les quatre sous unités par pont α (1→6) (figure 09). Ses chaînes sont plus courtes et plus ramifiées que celle de l'amyolectine. Son extrémité réductrice est fixée à une protéine, la glycogénine ; il constitue le polyoside (Kessous, 2006).

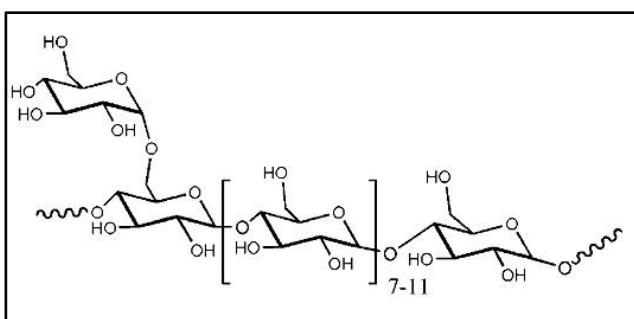


Figure 09: Structure du glycogène (Pal *et al.*, 2015)

b. Acide hyaluronique

Il s'agit d'une longue chaîne constituée de la répétition d'environ 5000 unités disaccharidique ; ce motif unitaire est constitué par l'acide glycuronique lié par une liaison β ($1 \rightarrow 4$) à une N-acetyl hexosamine ; la β -D-acétyl-glycsamine chaque unité disaccharidique est reliée à la suivante par une liaison β ($1 \rightarrow 4$). L'acide hyaluronique est une molécule riche en charges électriques négatives lui conférant un étirement important. Elle occupe donc un grand volume dans l'espace extracellulaire (Sablonnière, 2006).

c. Chitine

La chitine est un homopolysaccharide linéaire. Les unités de N-acétylglucosamine sont unies par des liaisons β ($1 \rightarrow 4$). La chitine a donc la même structure que la cellulose (figure 10), à l'exception du C-2 substitué non par un groupement hydroxyle, mais par un groupement aminé acétylé (Moussard, 2006).

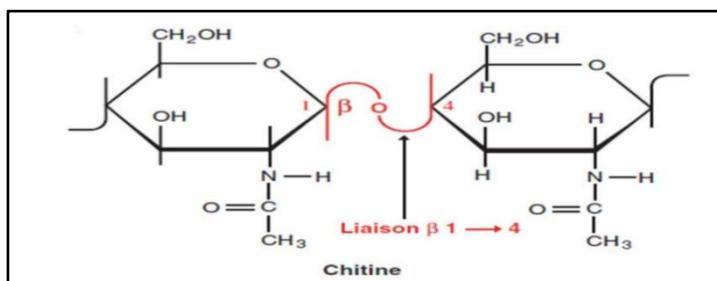


Figure 10 : Structure de la chitine (Weinman, 2004)

d. Le kératane sulfate

Le kératane sulfate est un glycosaminoglycane largement retrouvé dans les matrices extracellulaires de certains tissus, tels que la cornée, les cartilages et les os. Le kératane sulfate est composé d'une chaîne principale sulfatée de poly-N-acétyle lactosamine. Sa structure est formée par une alternance d'unités β -galactose 3-liées et de 4-liées N-acétyl- β -glucosamine (figure 11). Bien que les deux unités puissent avoir un groupe sulfurique sur O-6, cette modification se produit plus souvent dans les unités N-acétyl- β -glucosamine (Pomin, 2015).

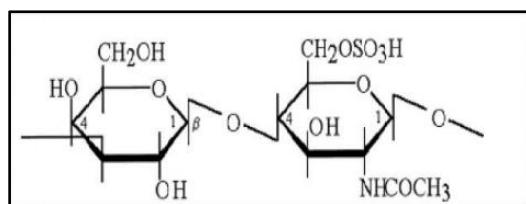


Figure 11: Structure du kératane sulfate (Fancis *et al.*, 2000)

e. Dermatane sulfate

Ainsi appelé car il est très répondu dans la peau, défère de la chondroitine-4-sulfate par l'inversion de configuration du C5 des résidus de β -4-glucuronate ce qui donne l' α L induronate, cela résulte de l'épimérisation enzymatique de ces résidus après la formation de la chondroitine ; l'épimérisation est généralement incomplète d'où la présence de résidus glucuronate (Voet *et al.*, 1998).

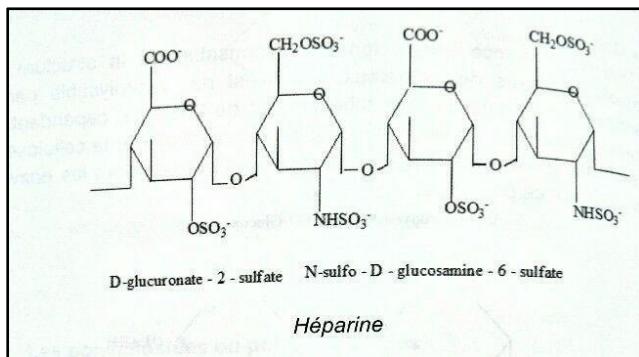
f. Chondritine sulfate

On la trouve dans le cartilage et dans les os en voie de croissance la présence de groupement sulfates porteurs de deux charges négative permet à cette molécule de retenir les cations calcium Ca^{2+} et donc de participer a la calcification osseuse. C'est une molécule très étirée qui occupe un volume important ; présentant une grande résistance mécanique. Elle forme une liaison covalente avec une protéine ; donc un protéoglycane. La structure de ce protéoglycane se fait en goupillon ; la protéine formant l'axe central (Beomont, 2015).

g. Héparine

L'héparine découverte dès 1916 par Mac Lean, est un glycosaminoglycane hautement sulfaté, et elle est la molécule biologique qui possède la plus haute densité connue de charges négatives. L'héparine un mélange hétérogène de polysaccharides sulfatés de charge négative composés de résidus d'acide glucuronique et d'acide uronique (Hirsh *et al.*, 2000). L'héparine fait de D-glucuronate 2-sulfate et de N-sulfo-D-glucosamine-6-sulfate réunis par liaison α (1→4) est de distribution plu restreinte (Figure 12). On la retrouve dans des grains de sécrétion de cellules présentes à la surface vasculaire et abondante dans les poumons le foie et la peau (Hennen, 2006). L'héparine est naturellement produite par les basophiles et les mastocytes (cellules de l'immunité non spécifique) lors de la réponse immunitaire (Marshall *et al.*, 2004); en médecine, il est principalement utilisé comme un anticoagulant très puissant, pour traiter et prévenir la formation des caillots de sang dans les veines et les artères (la thrombose) (Pereira *et al.*, 2002; Streusand *et al.*, 1995).

L'héparine peut induire des maladies chez les mammifères, telles que la grippe aviaire et l'encéphalopathie spongiforme bovine (Karaki *et al.*, 2013).

**Figure 12 :** structure chimique de l'héparine (Hons, 2012)

1.2.2.2. Polysaccharides végétaux

a. Polysaccharides de réserve

La mise en réserve du D-glucose, source d'énergie principe pour les cellules, est une nécessité vitale, devant ses considérables concentrations intracellulaires (Farjanel *et al.*, 2012).

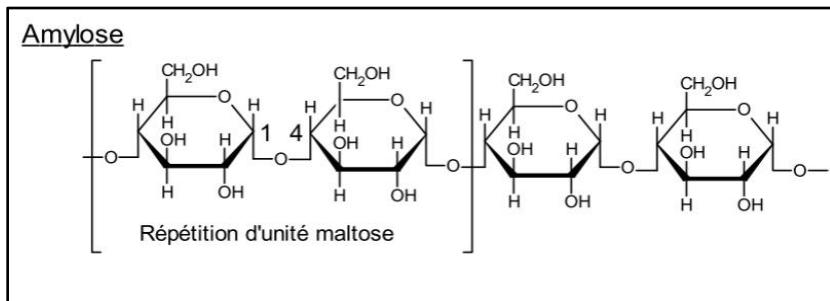
➤ Gomme

Les gommes sont des produits végétaux glucidiques s'écoulant soit naturellement, soit à la suite d'une blessure de l'écorce. Les gommes ont la propriété de gonfler au contact de l'eau et de former des masses gélatineuses ou des solutions colloïdales visqueuses (Marouf *et al.*, 2009).

➤ Amidon

L'amidon est la forme principale de réserve carbonée chez les végétaux. Il est stocké en grande quantité sous forme de grains dans les organes de réserve dont la taille et la forme diffèrent selon les espèces végétales considérées. L'amidon est constitué d'amylase et d'amyolectine (Figure 13) (Hennen, 2001 ; Gaël, 2005; Marouf et Reynaud, 2007 ; Merghem, 2009 ; Weil *et al.*, 2009).

- L'amylase (20%).
- L'amyolectine (80%) (Bellota, 2013).



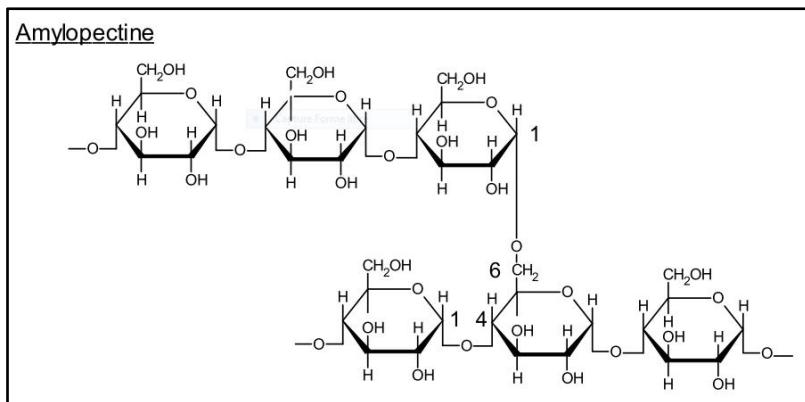


Figure13 : La structure chimique de deux constituants d'amidon «Amylose et Amylopectine»
(Weinman et Méhul, 2004)

➤ L'inuline

C'est la réserve glucidique de végétaux n'accumulant pas l'amidon ; comme le topinambour, le dahlia, l'artichaut, la patate douce. Il s'agit en effet de levanes constituées de chaînes non ramifiées assez courtes de, en moyen, 30 à 35 résidus de montrant (la figure 14) un résidu glucose est présent au début de la chaîne (glycosidopoly fructoside). Une molécule de saccharose serait le « noyau initiateur », sur lequel une levane sucrase transfère un résidu de fructose pris à une autre molécule de saccharose (Alais *et al.*, 2008).

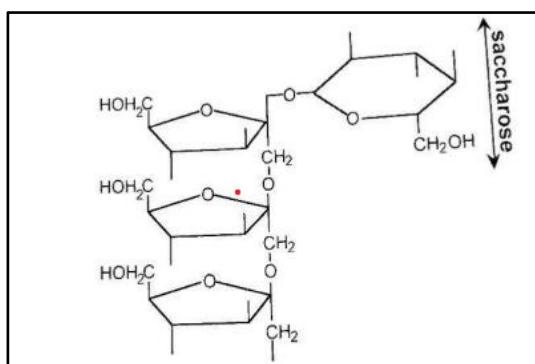


Figure 14: structure chimique d'inuline (Alais *et al.*, 2008)

b. polysaccharides de structure

Les polysaccharides de structure constituent la paroi des cellules végétales, sont très stables et très rigides et ne sont pas assimilables par l'être humain. Ils jouent cependant un rôle important dans l'alimentation humaine : ce sont les fibres alimentaires, dont les plus connues sont la cellulose et la pectine (Yves, 2008).

➤ La cellulose

La cellulose est le polysaccharide le plus abondant dans la nature. Il est principalement végétal même si certaines bactéries telles que *Gluconacetobacter xylinus* sont capables de le produire comme exopolysaccharide. C'est un polymère non ramifié constitué de résidus de D-glucose unis exclusivement par des liaisons β -(1→4). L'unité élémentaire de la cellulose est le cellobiose constitué de deux molécules de D-glucopyranose unies par une liaison β -(1→4) (β -D-glucopyranosyl- (1→4)- α -D-glucopyranose) (figure 15) (Chouana, 2017).

La cellulose est un des polysaccharides les plus exploité dans différents domaines tels que l'agroalimentaire, l'industrie chimique, la pharmacie, les biocarburants et pour la production de matières plastiques telles que la cellophane (Chouana, 2017).

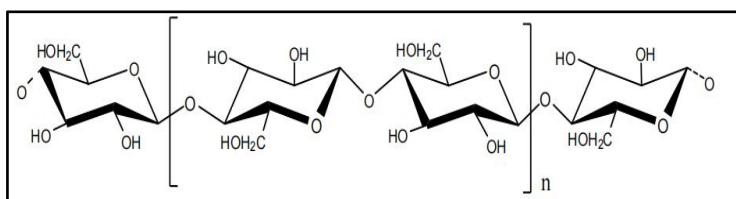


Figure 15: Structure de la cellulose (Petera, 2016)

➤ Les hémicelluloses

Les hémicelluloses constituent un groupe diversifié de polysaccharides pariétaux insolubles dans l'eau, mais solubles dans les solutions alcalines. Elles s'associent avec les microfibrilles de cellulose pour former un réseau cohésif dans l'architecture de la paroi végétale. Elles représentent entre 20 et 30 % de la masse sèche du bois et jusqu'à 50 % de la masse sèche des graines de céréales (Chouana, 2017). Les hémicelluloses constituent une famille très diversifiée de molécules, qui ont en commun avec la cellulose la liaison glycosidique β (1,4). Comme dans la cellulose, la structure générale (figure 16) est celle d'une hélice étirée à deux résidus (β (1,4)-Dpyranose), par tour (Wertz, 2011).

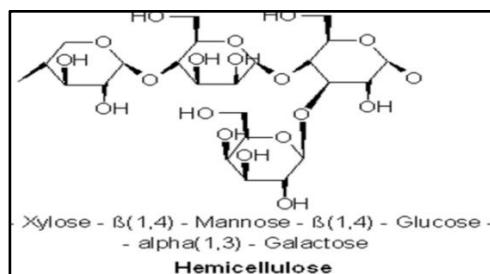


Figure 16: Structure de l'hémicellulose (Ummartyotin et Manuspiya, 2015)

➤ Les pectines

Les pectines représentent un groupe de polysaccharides contenant de l'acide galacturonique (GalA) très présent dans les parois cellulaires de nombreuses plantes et plusieurs taxons d'algues (Chouana, 2017).

Les pectines se présentent sous forme de sels (calcium, magnésium) de l'acide pectique ; celui-ci est un polymère linéaire des unités (30 à 50) d'acide D-galacturonique liées par des liaisons $\alpha 1 \rightarrow 4$, auxquelles sont associées à certains oses (L-rhamnose, D-galactose, L arabinose et D-xylose). Les groupements carboxyles peuvent être libres ou estérifiés par le méthanol (figure 17) (Percheron *et al.*, 1980).

Les pectines jouent un rôle important dans la physiologie végétale, y compris en termes de défense, de morphogenèse et de signalisation (Chouana, 2017).

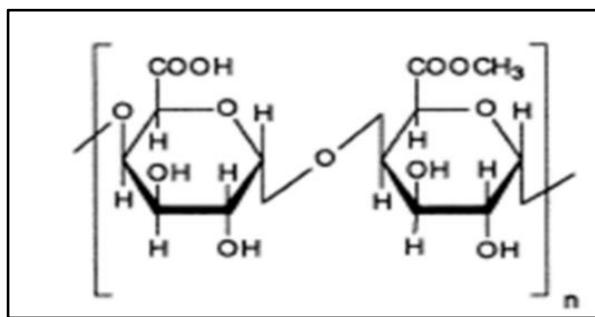


Figure 17: Structure des Pectines (Percheron. *et al.*, 1980)

➤ Les gommes

Il s'agit de polysaccharides qui au contact de l'eau forment des gels ou des solutions colloïdales et que l'on regroupe parfois sous le vocable d'hydrocolloïdes. Les gommes sont des substances qui exsudent des végétaux traumatisés et qui colmatent la paie. Les gomme sont insolubles dans les solvants organiques ce qui les différencie des résines. Elles sont fréquemment formées chez les rosales et les légumineuses (Merghame, 2009).

- ✓ **Gomme glucuronique :** gomme arabique et gomme mesquite qui sont obtenues à partir des légumineuses.
- ✓ **Gomme galacturonique :** gomme adragante (peut être retrouvée dans les legumineuse) et la gomme de sterculia qui peut être retrouvée dans les sterculiacees (Jani *et al.*, 2009).

➤ Les mucilages

Ce sont des polymères ramifiés qui peuvent être acides (acide galacturonique), ils peuvent aussi être neutres (galactose + mannos) , ces mucilages sont des constituants cellulaires normaux des végétaux (principalement les graines) (Jani *et al.*, 2009).

1.2.2.3. Polysaccharides des algues

De nombreuses espèces d'algues sont utilisées comme nourriture et, elles ont également trouvé une utilisation dans la médecine traditionnelle en raison de leurs avantages perçus pour la santé. Les algues sont riches en polysaccharides sulfatés, dont certains sont devenus des additifs de valeur dans l'industrie alimentaire en raison de leurs propriétés rhéologiques comme agents gélifiants et épaisseurs. En outre, des polysaccharides sulfatés possèdent un certain nombre d'activités biologiques, dont des activités anticoagulantes, antivirales, et immuno-inflammatoires qui peuvent trouver un intérêt dans les aliments (nutritifs) et des applications cosmétiques et pharmaceutiques (Jiao *et al.*, 2011).

a. Carraghénanes

Les carraghénanes sont des substances extraites des certaines algues rouges, ou rhodobiontes, ils sont des constituants des parois cellulaires, localisés dans la matrice amorphe. On les trouve dans les cellules corticales et médullaires de tous les tissus des thalles (Reis *et al.*, 2006).

Les carraghénanes sont D-galactanes sulfatés de poids moléculaires élevés, composés d'unités disaccharidiques répétitives avec une alternance de 3- β -D-galactopyranose et 4- α -galactopyranose ou 3,6-anhydro- α -galactopyranose (Jiao *et al.*, 2011). Selon la quantité et la position du groupe de SO₃⁻, les carraghénanes sont classés en λ (Lambda), κ (Kappa), ι (Iota), ν (Nu), μ (Mu), θ (Thêta) et ξ (Ksi), tous contenant environ 22 à 35% des groupes sulfates (Prajapati *et al.*, 2014). Toutes ces familles correspondent à une unité de répétition majoritaire présente dans la structure du polysaccharide. Ainsi un carraghénane λ est composé principalement d'unités de répétition λ mais peut comporter d'autres disaccharides ainsi que quelques substituants méthyle ou pyruvate. Les unités ν et μ sont les précurseurs des unités κ - et ι . La réaction est catalysée par des sulfatases ou galactose-6-sulfurylases (EC 2.5.1.5.) qui convertissent des unités galactose sulfatées en C-6 en résidus 3,6-anhydrogalactose. Cette réaction peut également être effectuée par traitement alcalin. La présence de résidus 3,6-anhydrogalactoses donne au polysaccharide des propriétés gélifiantes. Ainsi, les κ - et ι -

carraghénanes forment des gels en présence de cations. Ils sont utilisés industriellement comme gélifiants alimentaires. La présence d'unités μ et ν dans les κ - et ι - carraghénanes diminue leur pouvoir gélifiant; car le taux de sulfatation influence défavorablement la stabilité des gels (figure 18) (Chouana, 2017).

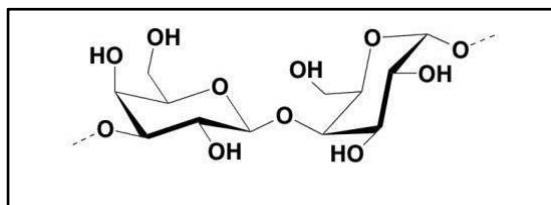


Figure 18: Structure des carraghénanes (Bruneton, 2009).

b. Agar-agar

Agar -agar est un polysaccharide extrait de la matrice extracellulaire de la paroi de certaine algues rouges, c'est un polymère d'un sucre en C6, le galactose. L'agar est une agarose très pur (figure 19) (Tourte, 2005).

L'agar _agar est inscrit dans la catégorie des agents autorisés et utilisé par l'industrie agroalimentaire (brunton, 2009).

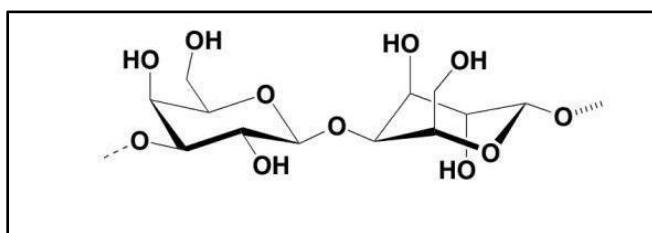


Figure 19 : Structure de l'agar-agar (brunton, 2009).

c. Alginate

Les alginates proviennent des algues brunes ; leur structure est différente ; ils sont moins utilisés que les précédents en raison de leur précipitation en milieu acide, et également en présence de calcium.

Les alginates sont des polyuronides , comme les pectines, on observe la formation d'un réseau moléculaire en « boite d'œufs » lié à l'association de séquences de polyuronates par chélation de Ca^{2+} ils ont comme composants soit l'acide D-mannuronique avec la liaison $\alpha(1 \rightarrow 4)$, soit l'acide L-guluronique avec la liaison $\alpha(1 \rightarrow 4)$ (Figure 20), soit deux ensembles

(copolymères). Il n'y a substitution, en dehors de la présence usuelle d'ion sodium, secondairement, potassium (Alais *et al.*, 2008).



Figure 20: Structure chimique de l'alginate (Garon, 2004)

d. Ulvane

Les ulvanes sont des hétéropolysaccharides hydrosolubles hautement sulfatés extraits de la paroi cellulaire de certaines algues vertes appartenant au genre *Ulva*. Ils sont constitués de rhamnose, de xylose, d'acides iduroniques et glucuroniques et de groupes sulfates. Ces polysaccharides sulfatés sont de structure complexe et hétérogène (Jiao *et al.*, 2011).

Les principaux constituants de l'ulvane sont des unité disaccharidique de type 4- β -D-glucuronosyl- (1 \rightarrow 4)- α -L-rhamnose-3-sulfate-(1 \rightarrow), appelé acide aldobiouronique (figure 21)

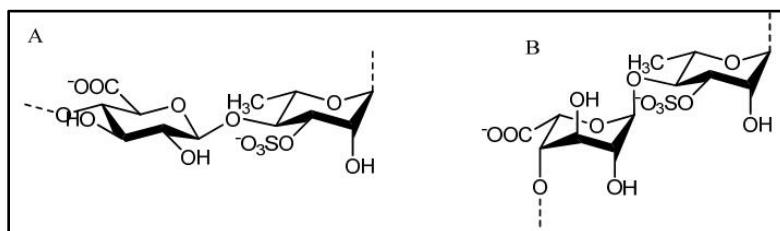
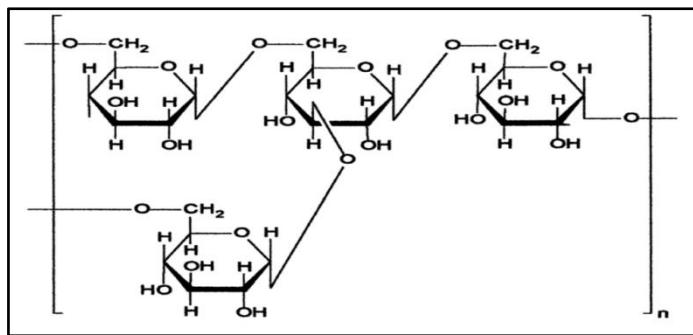


Figure 21: Structure des principales unités disaccharidiques répétitives d'ulvane: A: [\rightarrow 4 - β -D-GlcP- (1 \rightarrow 4) - α -LRhap3S- (1 \rightarrow .)] n; B: [(\rightarrow 4) - α -L-IdoP - (1 \rightarrow 4) - α -LRhap3S- (1 \rightarrow)] n (Jiao *et al.*, 2011).

e. Fucoidane

Le fucose est le désoxy galactose ($C_6H_{12}O_5$). C'est la sous-unité fondamentale de fucoïdane. Le fucoïdane est un type de polysaccharide sulfaté complexe, trouvé principalement dans la matrice de la paroi cellulaire de diverses espèces d'algues brunes. Il contient des pourcentages importants de L-fucose et d'ester sulfate (Wijesinghe et Jeon, 2012). Sa structure montre qu'il contient principalement des résidus (1 \rightarrow 2) fucopyranose 4-O- sulfate. Toutefois, les groupes 4-sulfate sont signalés présents sur certains résidus de fucose (figure 22) (Jiao *et al.*, 2011).

**Figure 22:** Structure du fucanes (Wijesinghe et Jeon., 2012).

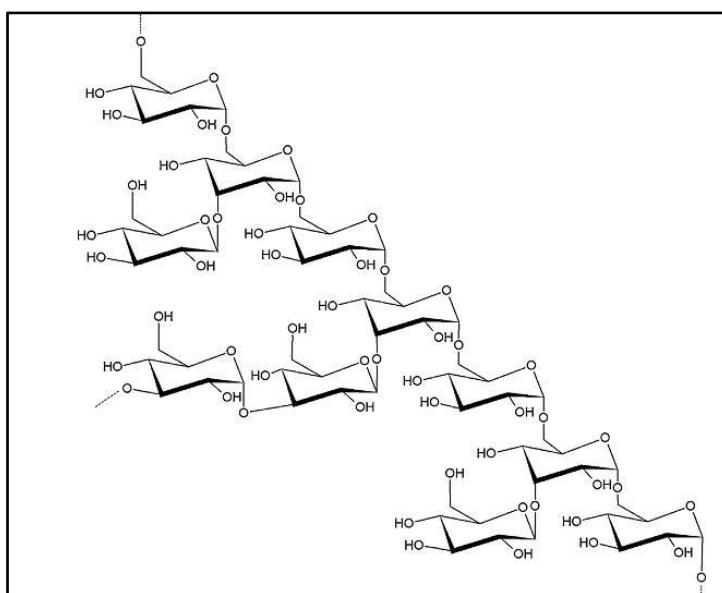
1.2.2.4. Polysaccharides bactériens et fongiques

Les micro-organismes produisent une grande variété d'exopolysaccharides ayant des caractéristiques physiques et chimiques uniques. Ces exopolysaccharides peuvent être des homopolysaccharides ou des hétéropolysaccharides (Singh *et al.*, 2015).

a. Dextrane

Les dextrans sont des polymères de glucosede longues chaînes (Zohra *et al.*, 2013).

Ils sont composés de chaînes principales qui ne contiennent que des unités D glucopyranose répétées avec des liens α (1→6). Ils peuvent avoir des branches de chaîne latérale qui impliquent d'autres liens différents α (1→2); α (1→3) ou α (1→4) (figure 23). Ces polymères sont produits par des souches appartenant aux genres Lactobacillus, Leuconostoc, Streptococcus et Weisella (Nacher-Vazquez *et al.*, 2015).

**Figure 23:** Structure du dextrane (Pleszczynska *et al.*, 2015)

b. Xanthane

Cette gomme est un hétéropolysaccharide ayant une structure primaire constituée d'unités pentasaccharidiques répétées. La structure chimique (figure 24) de la chaîne principale est identique à celle de la cellulose (β -D-(1 \rightarrow 4)-glucopyranose). Les chaînes latérales trisaccharidiques contiennent une unité d'acide α -D-glucuronique entre deux unités D-mannose liées à la position 3 de tous les résidus de glucose de la chaîne principale. Près de la moitié des résidus D-mannose terminal contient un résidu d'acide pyruvique lié aux positions 4 et 6, avec une distribution inconnue. Le D-mannose lié à la chaîne principale contient un groupe acétyle en position 6. La présence d'acides acétique et pyruvique, produit un type de polysaccharide anionique (Garcôâa-Ochoa *et al.*, 2000). Environ 50% des résidus mannose terminaux sont liés au pyruvate et le résidu non-terminal porte habituellement un groupe acétyle en C-6 (Palaniraj et Jayaraman., 2011).

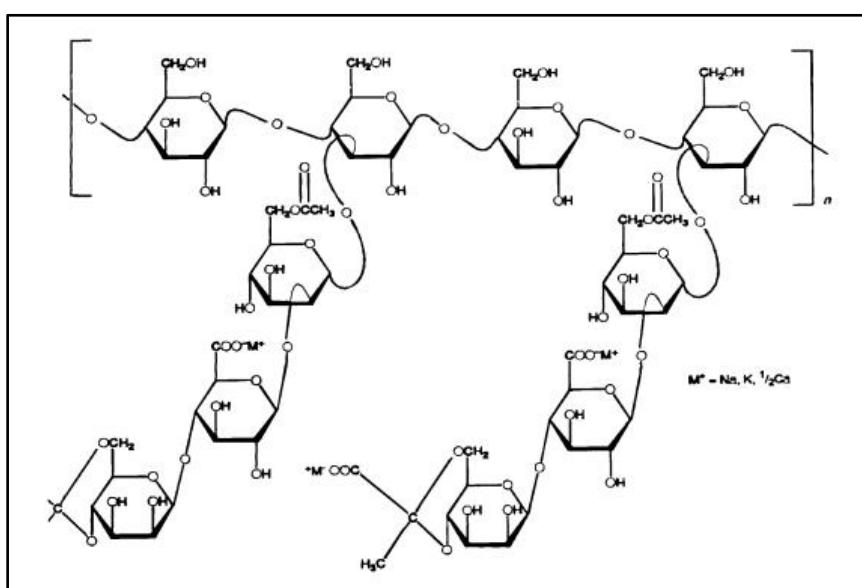


Figure 24: Structure de la gomme xanthane (Garcôâa-Ochoa *et al.*, 2000)

c. Pullulane

Le pullulane est un exopolysaccharide hydrosoluble produit par *Aureobasidium pullulans* (Dothideaceae) (Lotrakul *et al.*, 2009).

La structure du pullulane (figure 25) a une caractéristique unique marquée par la coexistence des liens α (1 \rightarrow 4) et α (1 \rightarrow 6). Les segments dimères caractéristiques de pullulane sont $[(x \rightarrow) - \alpha\text{-D-glucopyranosyl}-(1 \rightarrow 4) - \alpha\text{-D-glucopyranosyl}-(1 \rightarrow)]$ et $[\rightarrow 4) - \alpha\text{-D-glucopyranosyl}-(1 \rightarrow 6) - \alpha\text{-D-glucopyranosyl}-(1 \rightarrow)]$, où x peut être soit C-4 ou C-6 (Singh *et al.*,

2008). La coexistence de liaisons glucosidiques α ($1\rightarrow4$) et α ($1\rightarrow6$) dans la structure de pullulane peut être souvent considérée comme un intermédiaire entre les structures d'amylose et de dextrane (Singh *et al.*, 2015).

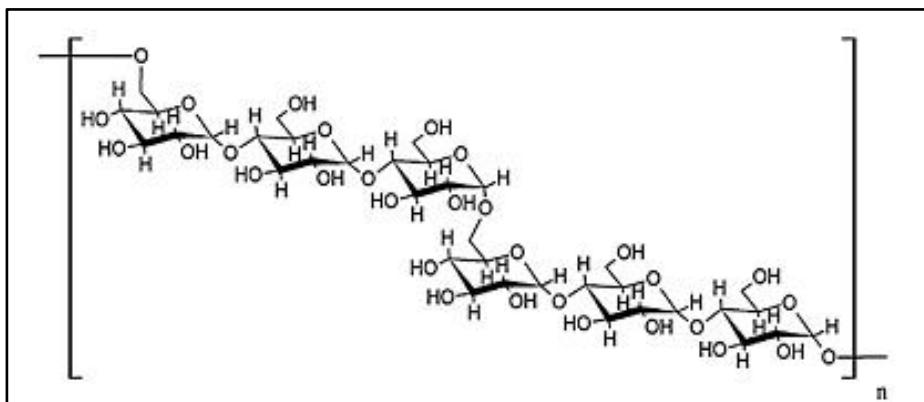


Figure 25: Structure de pullulane (Singh *et al.*, 2015)

d. Chitine

C'est un polymère de la N-acétyl glucosamine dont les molécules sont unies en enchainements linéaires par des liaisons β ($1\rightarrow4$) (Figure 26). Associée à des sels minéraux et à des protéines, elle constitue l'exosquelette des *Arthropodes* (Weil, 2009).

On le trouve aussi dans les parois cellulaires des champignons et nombreuses algues. Son importance pour la biomasse approche celle de la cellulose (Hennen, 2006).

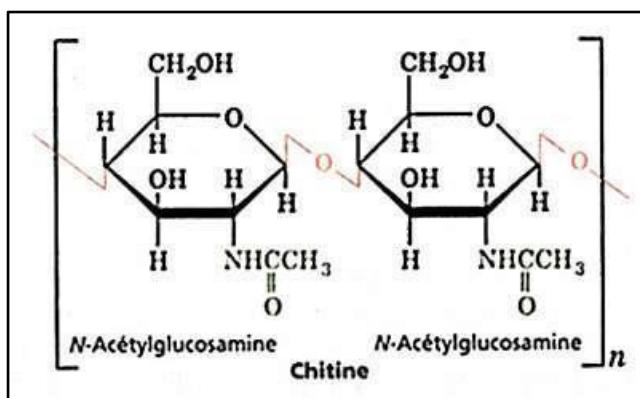


Figure 26: structure chimique de la chitine (Weinman *et al.*, 2004)

2. Les activités biologiques des polysaccharides

Les sucres jouent un rôle important dans diverses activités biologiques (Heinze *et al.*, 2006).

2.1. Activité anticoagulante

Parmi les diverses propriétés des polysaccharides, leur activité anticoagulante a été largement étudiée. Les héparines non fractionnées et de bas poids moléculaire sont des polysaccharides sulfatés utilisés comme agents anticoagulants. Cependant, elles présentent des effets secondaires tels que des hémorragies et une thrombopénie (Costa *et al.*, 2010).

Quatre classes distinctes de polysaccharides sulfatés (héparine, dermatane-sulfate, chondroïtine sulfate fucosylé et fucoidane des algues) ont toutes une activité anticoagulante, due à leur interaction avec les enzymes et les inhibiteurs du système de la coagulation. Leurs effets anticoagulants dépendent d'un modèle exact de substitution sulfurique (Mulloy *et al.*, 2000). Certains SPS peuvent également inhiber l'interaction entre la thrombine et les plaquettes sanguines humaines (Faggio *et al.*, 2015).

2.2. Activité antioxydante

Les antioxydants sont des substances capables de protéger l'organisme contre les effets du stress oxydatif (Ouibrahim, 2015).

Les propriétés structurelles des polysaccharides jouent un rôle important dans la détermination de leur activité antioxydante. Bien que les sucres ne contenant qu'un seul atome d'oxygène ne possèdent pas d'activité antioxydante significative, les polysaccharides sulfatés sont parmi les principaux dérivés présentant une forte activité antioxydante et offrant une protection contre la peroxydation lipidique.

Les polysaccharides sulfatés extraits de *Corallina officinalis* ont montré un potentiel antioxydant supérieur à celui des formes désulfatées. Il est également bien établi que les polysaccharides associés aux polyphénols contribuent de manière significative à l'activité antioxydante (Boris *et al.*, 2019).

2.3. Activité immunodulatrice

Les polysaccharides sont considérés comme des antigènes cellulaires T-indépendantes classiques qui ne provoquent pas de réponses immunitaires à médiation cellulaire mais ils provoquent une immunité humorale. Les effets thérapeutiques des polysaccharides végétaux surviennent via la modulation du système du complément et la stimulation des macrophages. Cette dernière est également rapportée pour moduler l'expression de divers récepteurs de la surface cellulaire, y compris ceux qui reconnaissent les polysaccharides végétaux (Schepetkin et Quinn, 2006).

2.4. Activité anti tumorale et anticancéreuse

Le cancer représente un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale, avec un taux élevé de morbidité et de mortalité. Parmi les approches thérapeutiques naturelles explorées, les polysaccharides issus des champignons médicinaux ont suscité un intérêt croissant en raison de leurs propriétés immunomodulatrices et antitumorales. Des espèces comme *Grifola frondosa* et *Cordyceps militaris* ont démontré une capacité à stimuler les cellules immunitaires (macrophages, cellules NK, lymphocytes T) et à induire l'apoptose des cellules cancéreuses (Zhao *et al.*, 2019 ; Zhang *et al.*, 2020). Ces biopolymères agissent également en synergie avec les agents chimiothérapeutiques, en réduisant leurs effets secondaires tout en améliorant leur efficacité (Wang *et al.*, 2018). Par ailleurs, les polysaccharides marins montrent aussi des propriétés antinéoplasiques prometteuses grâce à leurs structures uniques et à leur capacité à moduler la réponse immunitaire (Li *et al.*, 2021).

2.5. Activité anti-inflammatoire

L'inflammation est une réaction de défense de l'organisme à diverses agressions qui peuvent être d'origine physique, chimique, biologique (réponse immunitaire) ou infectieuse (Ndiaye *et al.*, 2006).

L'effet anti-inflammatoire des polysaccharides est expliqué par l'inhibition du cyclooxygénase ou lipo-oxygénase, et ainsi par l'inhibition de l'adhérence des leucocytes qui est l'une des premières étapes dans l'initiation de la réponse inflammatoire et pour l'accumulation des cellules immunitaires actives au niveau des sites inflammatoires (Wu *et al.*, 2007).

CHAPITRE 03:

Allium SP

1. Présentation du genre *Allium sp*

Le genre *Allium sp*, appartenant à la famille des Amaryllidacées, regroupe plus de 700 espèces, dont certaines sont d'une importance médicinale et alimentaire majeure. Parmi elles, *Allium sp*, communément appelé *Allium sp*, est largement utilisé à la fois comme condiment et comme plante médicinale depuis l'Antiquité. Originaire d'Asie centrale, l'*Allium sp* s'est répandu dans le monde entier en raison de ses propriétés thérapeutiques, notamment ses effets antimicrobiens, antioxydants et cardioprotecteurs (Block, 2010).

Outre son utilisation culinaire, *Allium sp* a fait l'objet de nombreuses études scientifiques mettant en évidence ses composants bioactifs, notamment les composés soufrés tels que l'allicine, la principale molécule responsable de ses effets pharmacologiques (Iciek *et al.*, 2009)

2. Origine

L'*Allium sp* provient à l'origine d'Asie centrale (Garnier *et al.*, 1961). Il y a environ 10000 ans, il s'est répandu progressivement en Extrême-Orient, en Arabie, en Égypte et dans le Bassin méditerranéen, transporté par les marchands au gré des routes commerciales. Ce bulbe est sans doute l'un des légumes les plus anciennement cultivés par l'homme qui l'utilisait autant pour son alimentation que pour sa santé (Dufresne et Ouellet, 2009).

Allium sp ne dérive pas directement des espèces sauvages, mais plutôt d'une très lente évolution génétique issue d'un travail de sélection par l'homme (Dufresne et Ouellet, 2009).

3. Culture

L'*Allium sp* est cultivé sur presque tout type de sol. Il préfère les sols argileux, profonds, riches en humus et en nutriments, situés dans des endroits ensoleillés (Teuscher *et al.*, 2005). Les sols lourds ne sont pas recommandés et les sols sableux et trop légers exigent une régulation de culture plus rigoureuse (Dufresne et Ouellet, 2009). Sa multiplication se fait par voie végétative grâce à ses cailleux (Teuscher *et al.*, 2005).

4. Classification

Allium sp est une plante monocotylédone. Il appartient à l'ordre des Liliales, à la famille des Liliacées et au genre *Allium sp*. Le nom botanique de l'ail commun est *Allium sp* (Girre, 1980). La classification botanique d'*Allium sp* est récapitulée dans le (tableau 02)

Tableau 02 : La classification classique de l'espèce *Allium sp* (Ghesquiere, 2016).

Règne	Plantae
Sous-Règne	<i>Tracheobionta</i> (= Végétaux vasculaires)
Embranchement	<i>Magnoliophyta</i> (= Spermaphytes)
Sous embranchement	<i>Magnoliophytina</i> (= Angiospermes)
Classe	<i>Liliopsida</i> (= Monocotylédones)
Sous classe	<i>Liliidae</i>
Ordre	Asparagales
Famille	<i>Liliaceae</i>
Genre	<i>Allium</i>
Espèce	<i>Allium sp</i>

Tableau 03: La classification phylogénétique de l'espèce *Allium sp* (Douaouya, 2017).

Ordre	Asparagales
Famille	<i>Alliaceae</i>
Nom scientifique	<i>Allium sp</i>
Nom commun	Ail, ail cultivé, ail à tige tendre, thériaque des pauvres.
Nom en arabe	ثوم
Nom en kabyle	Thicherthe
Nom en anglais	Garlic

5. Description botanique

D'un point de vue botanique, l'ail cultivé ou l'*Allium sp* commun est appelé en latin *Allium sp* (Figure 27), est une petite plante de la famille des *Alliaceae*, herbacée, monocotylédone, vivace avec une tête bulbeuse formée de caïeux (gousses d'ail, bulbilles) (Dethier, 2010).

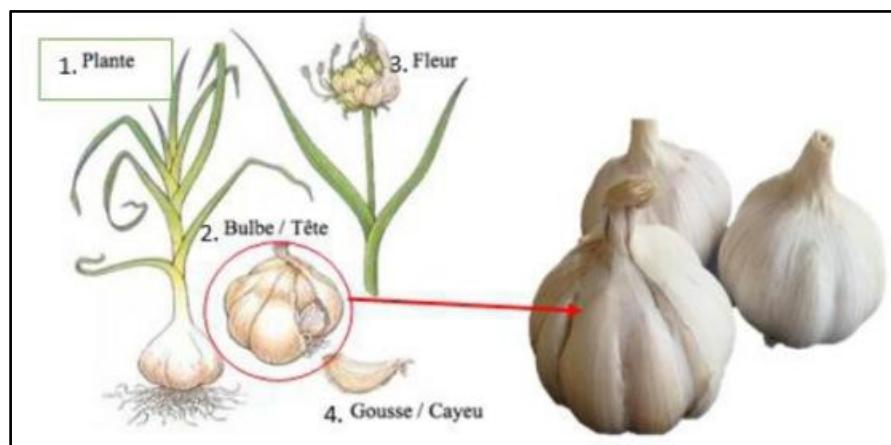


Figure 27: Présentation d'*Allium sp* (Dethier, 2010)

5.1. Appareil végétatif

5.1.1. Le bulbe

L'*Allium sp* possède la capacité de passer la mauvaise saison enfouie dans le sol grâce à ses bulbes (Figure 28) qui sont sous une tige entourée de nombreuses feuilles appelées le plateau du bulbe. Ces feuilles possèdent des bourgeons axillaires à leur aisselle. Plus on s'éloigne de cette base est plus les feuilles sont desséchées, minces et âgées. Elles ont un rôle protecteur. On parle donc d'un bulbe tuniqué (Colin, 2016).

Un bulbe renferme en moyenne une douzaine de caïeux. L'ensemble de ces caïeux est enveloppé dans une fine pellicule blanche ou rose.

La multiplication végétative se fait par la division du bulbe qui génère des caïeux à partir des bourgeons axillaires (Colin, 2016 ; Boukeria, 2017).



Figure 28: Bulbe d'*Allium sp* et ses caïeux (Colin, 2016).

5.1.2. Racines, tige et feuilles

Les racines sont des racines adventives qui prennent naissance sous le bulbe (Figure 29). La tige sorte de la partie haute de bulbe, elle mesure 30 à 60 cm de hauteur selon les espèces (Bourgoin *et al.*, 2017). Les feuilles sont engainantes, linéaires, planes et lisses. On en compte entre 2 et 10 feuilles (Colin, 2016 ; Bourgoin *et al.*, 2017).



Figure 29 : Racines adventives chez *Allium sp* (Colin, 2016).

5.2. Appareil reproducteur

5.2.1. L’inflorescence

Il s’agit d’une ombelle sphérique, protégée par deux spathes. Ces spathes sont membraneuses, elles enveloppent l’inflorescence avant la floraison puis s’ouvre sur un côté (Colin, 2016).

5.2.2. Les fleurs

Les fleurs sont régulières et hermaphrodites de couleur blanche à rose. Le périanthe est à 6 tépales libres : 2 verticilles de 3 tépales, 6 étamines libres répartis sur deux verticilles pour chaque fleur (Colin, 2016).

5.2.3. Le fruit

Le fruit *d’Allium sp* est une capsule loculicide à trois loges (Colin, 2016).

6. Compositions biochimique

L'*Allium sp* est une plante saine et complète qui jouit de propriétés médicinales très intéressantes. Il est utilisé autant en prévention de maladies que pour en guérir, il est composé en moyenne de 65 % d'eau (contre plus de 85% pour la plupart des légumes frais), 27,5 % de glucides, 2 % de protéines (Banfitebiyi *et al.*, 2018a) et de 4,7 % de fibres et en contient des principes actifs tels que les composants soufrés. D'autre part, il regorge des vitamines A, B ou C, d'oligo-éléments tels que le sélénium, le cuivre, le fer et le magnésium et des acides aminés (Banfitebiyi *et al.*, 2018).

6.1. Les composés soufrés

2,3% de composés soufrés. Alliine, allicine ($C_6H_{10}OS_2$) et les dérivés d'allicine (trisulfures divers, les ajoènes, disulfure de diallyl). Ils sont à l'origine de la plupart des vertus pharmacologiques. Les principaux composés organosulfrés présents dans le bulbe de l'ail sont : l'alliine (S-allylcystéine sulfoxide), la γ -glutamyl-S-allylcystéine, la méthiin (S-méthylcystéine sulfoxyde), l'isoalliin (S-trans-1-propenylcystéine sulfoxyde) (Anton, 2016).

6.2. Les composés non soufrés

6.2.1. L'eau

Un bulbe d'*Allium sp* (100g) contient en moyenne 60 à 65% d'eau (Bourgoin *et al.*, 2017)

6.2.2. Les protéines et les acides aminés

Un bulbe d'*Allium sp* contient 2% de protéines (les protéines de transport, de stockage, de défense dont essentiellement des enzymes (allinase, peroxydase) et des anticorps) et de 1,2% d'acides aminés.

d'*Allium sp* apporte au total dix-huit acides aminés (Tableau 04) dont tous sont indispensables (Colin, 2016; Bourgoin *et al.*, 2017).

Tableau 04 : Les acides aminés identifiés dans 100g d'*Allium sp* cru (Colin, 2016).

Acide aminé essentiel	Contenu (mg/100g)	Acide aminé non essentiel	Contenu (mg/100g)
Tryptophane	58	Cystine	318
Lysine	549	Tyrosine	592
Thréonine	376	Arginine	1964
Valine	1040	Alanine	722
Méthionine	116	Aspartate	1560
Phénylalanine	534	Glutamate	2456
Leucine	737	Glycine	563
Isoleucine	404	Proline	318
Histidine	318	Serine	477

6.2.3. Les glucides

Sont composés des monosaccharides (fructose, glucose), des disaccharides (saccharose, lactose), des trisaccharides (raffinose), des tétrasaccharides (tétrafructose, scorodose), des polysaccharides (l'amidon, dextrine, inuline, fructosane), et autres comme le D-galactane, larabinose, pectines, D-fructane (Gambogou *et al.*, 2019).

6.2.4. Les lipides

La concentration en lipides dans l'*Allium sp* est trop faible pour agir dans le corps. Il s'agit des acides gras (acide linoléique, acide linolénique, acide oléique, acide palmitique), des triglycérides, des phospholipides (phosphatidylcholine, phosphatidylsérine, phosphatidyléthanolamine), des prostaglandines (prostaglandine A, prostaglandine E, prostaglandine F) (Gambogou *et al.*, 2019).

6.2.5. Les protides

Les protides regroupent les protéines et les acides aminés (la lysine, la thréonine, la valine, la méthionine, l'isoleucine, le tryptophane, la phénylalanine, la leucine, l'histidine, l'arginine, l'acide aspartique, la sérine, la glutamine, la proline, la glycine, l'alanine et la cystéine). (Banfitebiyi *et al.*, 2018).

6.2.6. Fibres alimentaires

Les fibres alimentaires sont les parties d'origine végétale non transformées par les enzymes de la digestion. Ce sont des substances résiduelles provenant de la paroi cellulaire ou le cytoplasme des végétaux, constituées de mélanges complexes de glucides. (Banfitebiyi *et al.*, 2018).

6.2.7. Les minéraux et oligo-éléments

Le phosphate, le potassium, le magnésium, le cuivre, le fer, le manganèse, le zinc et le sélénium. L'ail possède une grande quantité de sélénium contrairement aux autres légumes : diméthylsélénide, acide méthyle-ster-méthane-sulféno-sélénioïque, diméthyldisélénide, bi-(méthylthio)-sélénide, allylméthylsélénide, acide méthylester-2-propènesulfénosélénioïque, acide propylester-1-propènesulfénosélénioïque, allylthiométhylthiosélénide (Anton, 2016).

6.2.8. Les vitamines

L'ail contient des vitamines du groupe B indispensables à notre organisme. La consommation d'ail permet ainsi d'apporter la vitamine B1, B2, B3, B5, B6 et B9 et contient aussi des petites quantités de vitamine C, vitamine E et de vitamine A (Colin, 2016).

6.2.9. Quelques traces de pigments :

Comme de la chlorophylle, des caroténoïdes, des anthocyanes (ce sont des pigments hydrosolubles qui donnent une coloration rouge violette ou bleue). Les quantités des pigments sont faibles dans l'ail, il n'est pas coloré (Banfitebiyi *et al.*, 2018)

Autres composés divers : des acides comme l'acide phénol, l'acide organique, les saponosides, les flavonoïdes, les phytohémagglutinines, les gibberellines A3 et A7 (Banfitebiyi *et al.*, 2018).

7. Utilisations et propriétés d'*Allium sp*

L'ail est l'un des légumes à bulbe les plus importants qui a une saveur piquante et largement utilisé tous dans le monde entier comme épice et agent aromatique, thérapeutiques avec plusieurs activités biologiques (Gaber *et al.*, 2020).

7.1. Activité antibactérienne

L'*Allium sp* possède un large spectre d'activité antibactérienne et ceci contre des germes Gram positif et négatif, notamment les espèces appartenant aux genres *Bacillus*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella sonne* (Kumar et Berwal, 1998). L'effet inhibiteur maximal fut observé contre *E. coli* (Elgayyar *et al.*, 2001).

Le principe actif responsable est l'allicine (Feldberg *et al.*, 1988). Mirelman *et al.*, 1987 ont montré que l'allicine présentait un large spectre d'action (Chowdhury *et al.*, 1991) dont le mécanisme d'action consiste à un changement du profil lipidique de la membrane cellulaire bactérienne (Feldberg *et al.*, 1988).

7.2. Activité antioxydante

Les composés comme la S-allyl cystéine et les flavonoïdes neutralisent les radicaux libres, protégeant ainsi les cellules du stress oxydatif. Cette activité est essentielle pour prévenir le vieillissement cellulaire et les maladies dégénératives. (Iciek *et al.*, 2009).

7.3. Activité anti-inflammatoire

L'ail inhibe la production de médiateurs pro-inflammatoires tels que TNF- α , IL-6, et COX-2. Ceci contribue à la réduction des inflammations chroniques, notamment dans les pathologies articulaires ou cardiovasculaires. (Amagase, 2006).

7.4. Activité anticancéreuse

La prise régulière d'*Allium sp* dans l'alimentation quotidienne semble avoir un rôle dans la prévention des cancers. Le principe actif impliqué dans cette propriété serait l'allicine, qui a montré une action inhibitrice sur des tumeurs (Goetz et Ghedira, 2012). La S-allylcystéine inhiberait le processus de cancérogénèse et les saponines ont également montré une activité antitumorale. (Séverine, 2005). Le mécanisme de la suppression du cancer entraîne la mort cellulaire par apoptose et diminution du taux de la prolifération cellulaire (Nakagawa *et al.*, 2001). L'ajoéne pourrait contribuer à l'apoptose (Hassan, 2004).

7.5. Activité antifongique

L'allicine est le principal composant responsable de l'inhibition de la croissance des champignons pathogènes tels que *Trichophyton verrucosum*, *T. mentagrophytes*, *Candida*... Les

extraits d'*Allium sp*, aqueux, éthanolique, méthanolique et l'ajoène ont agi en affectant la paroi cellulaire fongique et en provoquant des modifications ultrastructurales irréversibles qui entraînent une perte d'intégrité structurelle et affectent la capacité de germination et peut aussi inhiber la formation des mycotoxines comme l'aflatoxine dans l'*Aspergillus parasiticus* (Ghesquiere, 2016 ; Gaber *et al.*, 2020).

7.6. Activité antivirale

Les différents extraits d'*Allium sp* possèdent l'activité antivirale contre le cytomégalovirus, l'influenzinum B, l'herpès de type 1 et 2, la parainfluenza virus de type 3 et le rhinovirus de type 2 (Ghesquiere, 2016).

7.7. Activité antiplaquettaire

Les constituants majoritaires ayant des effets antiplaquettaires sont l'allicine, l'ajoène, le DATS et le DADS. Le DATS limite l'accumulation des plaquettes sanguines responsable de la thrombose, le DATS et DADS inhibent la formation des thromboxanes, alors que l'ajoène inhibe l'acide arachidonique (Dethier, 2010; Ghesquiere, 2016).

7.8. Activité hypcholestérolémiant et antihypertensive

L'*Allium sp* réduit les taux de cholestérol LDL et de triglycérides, tout en augmentant le HDL. Il favorise aussi la vasodilatation en stimulant la production de NO (oxyde nitrique) (Banerjee et Maulik, 2002).

7.9. Activité hypoglycémiant

L'*Allium sp* améliore la tolérance au glucose et augmente la sécrétion d'insuline, contribuant à la gestion du diabète de type 2. (Eidi et Eidi, 2006).

7.10. Activité hypotensive

L'*Allium sp* produit une hypotension grâce à leur capacité de diminuer la pression artérielle systolique et diastolique. Le sulfure de diallyle (DAS) protège le système cardiaque et permet un maintien de la pression artérielle (Ghesquiere, 2016).

8. Toxicité d'*Allium sp*

8.1. Dose recommandée

Les doses recommandées d'*Allium sp* pour les personnes âgées dans un état normal sont de 4g d'ail cru ou un comprimé de poudre d'ail séché 2 à 3 fois par jour (Gaber *et al.*, 2020).

8.2. Effets indésirables

L'effet indésirable le plus commun de la consommation d'*Allium sp* est sans conteste l'odeur conférée à l'haleine et à la sueur.

La consommation d'ail à fortes doses peut causer:

- Une agitation gastrique surtout pour les personnes sensibles.
- L'insomnie, vomissements, brûlures d'estomac, étourdissements, diarrhée, tachycardie, nausées, ballonnement, rougeurs, maux de tête, hypotension.
- Des réactions allergiques liées à l'inhalation de poudre d'*Allium sp* (asthme), l'ingestion ou le contact cutané (Gaber *et al.*, 2020; Colin, 2016).
- Déformations aigues dans le foie et les tissus pulmonaires (Gaber *et al.*, 2020).

PARTIE PRATIQUE

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Matériel d'étude

1.1. Matériel biologique

➤ Matériel végétal

Le matériel végétal utilisé dans ce travail est la poudre des feuilles *d'Allium sp*

1.2. Matériel non biologique

Le matériel utilisé est reporté dans le tableau 06. Au cours de notre étude, nous avons utilisé des produits chimiques, et appareils, indispensables pour la réalisation de nos expériences.

Tableau 06: Les appareils et produits chimiques utilisés durant la manipulation

Équipements d'appareillage	Produits chimiques
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Balance de précision (ENTRIS822-1S) ➤ Réfrigérateur (beko) ➤ Centrifuger (OHAUS) ➤ bain-marie (memmet) ➤ Broyeur (WARING) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ethanol (96%) (CLCM Labs) ➤ TCA (Fluka chemika 91233) ➤ DTNB (ALDRICH) ➤ H₂O₂(SIGMA) ➤ GSH (SIGMA) ➤ ALT, AST, ALP (SPINREACT) ➤ n-butanol (PROLAB, MERK EUROLAB)

2. Méthodes

2.1. Extraction des polysaccharides

2.1.1. Préparations de la poudre végétale

Après la récolte, les feuilles *d'Allium sp* ont été soigneusement débarrassées des impuretés, puis soumises à un séchage dans un environnement contrôlé, à l'abri de l'humidité, de la poussière et de la lumière directe du soleil, afin de préserver l'intégrité des composés phytochimiques sensibles.

Une fois le séchage complet, les feuilles ont été broyées à l'aide d'un homogénéisateur électrique, puis la poudre obtenue a été tamisée pour assurer une granulométrie homogène.

2.1.2. Procédé d'extraction des polysaccharides

➤ Extraction des polysaccharides par la méthode de l'eau chaude

Une quantité de 50 g de l'échantillon végétal a été pesée, puis ajoutée à 500 ml d'eau distillée. Le mélange a été placé dans un bain-marie pendant 3 heures à une température de 95°C.

Après extraction, le mélange a été filtré, puis laissé au réfrigérateur pour favoriser la précipitation ou la clarification à froid.

➤ Précipitation des polysaccharides à l'éthanol

Un volume de 3 fois supérieur à celui du filtrat d'éthanol absolu a été ajouté pour précipiter les polysaccharides. Le mélange a été conservé au réfrigérateur pendant 48 heures à 4°C.

Par la suite, une centrifugation a été effectuée à 5000 tr/min pendant 15 minutes afin de séparer l'éthanol du précipité riche en polysaccharides. Le précipité obtenu a été ensuite laissé sécher à l'étuve à 37 °C.

➤ élimination des protéines à l'aide du TCA

Le précipité sec obtenu a été pesé, puis dissous dans une quantité déterminée d'eau distillée sous agitation continue jusqu'à dissolution complète.

Un volume égal de solution de TCA (acide trichloroacétique) à 20 % a ensuite été ajouté. Le mélange a été placé dans un bain de glace pendant 1 heure, provoquant la précipitation des protéines. Ces dernières ont été séparées du surnageant (contenant les polysaccharides) par centrifugation. Le précipité final a été laissé sécher.

➤ Représécification des polysaccharides et récupération de l'éthanol du surnageant

Un volume de quatre fois supérieur à celui du surnageant contenant les polysaccharides a été ajouté sous forme d'éthanol absolu.

Le mélange a été conservé au réfrigérateur pendant 48 heures à 4°C.

Une centrifugation a ensuite été réalisée à 5000 tr/min pendant 15 minutes, ce qui a permis la précipitation des polysaccharides. Le précipité a été laissé sécher. Quant au surnageant, l'éthanol y a été récupéré.

2.1.3. Un bref schéma du procédé d'extraction des polysaccharides

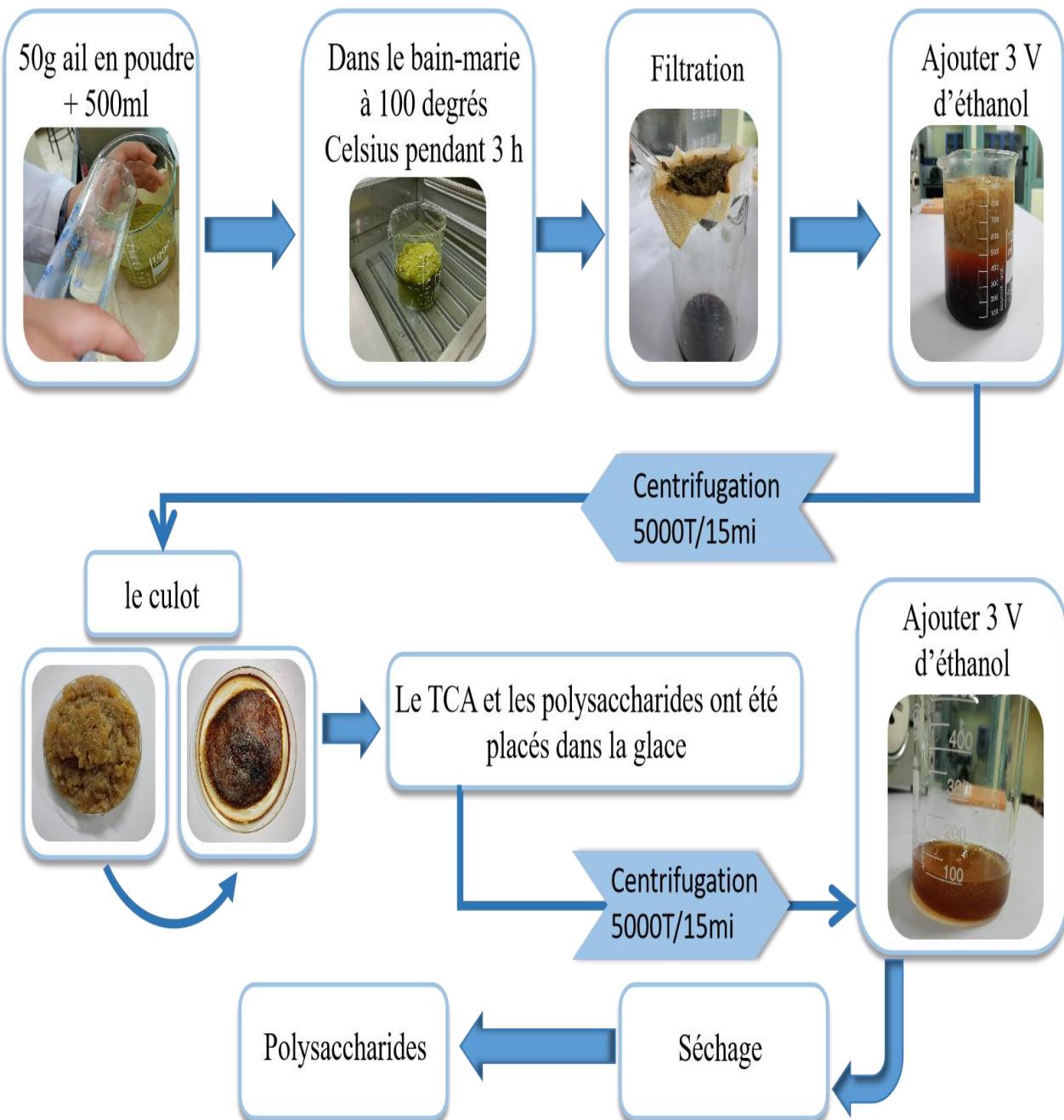


Figure 30: Schéma récapitulatif de l'extraction des polysaccharides

2.1.4. Calcul du rendement

Les rendements de l'extraction des polysaccharides bruts sont calculés selon (Li *et al.*, 2015) par la formule suivante :

$$\text{Rendement (\%)} = (\text{Poids de la poudre sèche de plante}/\text{Poids des polysaccharides extraits}) \times 100$$

2.2. Évaluation de l'activité hépatoprotectrice

2.2.1. Préparation des animaux expérimentaux

20 rats mâles, pesant entre 200 et 250 grammes, ont été sélectionnés. Ils ont été répartis aléatoirement en quatre groupes et placés dans des cages en plastique. Les animaux ont été laissés en période d'acclimatation pendant une semaine, à une température ambiante contrôlée de 21 à 24 °C, avec un accès libre à la nourriture et à l'eau.

2.2.2. Traitement des animaux expérimentaux

Les rats ont été répartis aléatoirement en quatre groupes de cinq animaux chacun :

- **Groupe 1:** traité par voie orale avec une solution physiologique (NaCl 0,9 %) à une dose de 10 mL/kg pendant 10 jours consécutifs.
- **Groupe 2:** a reçu également la solution physiologique pendant 10 jours, et au 10^e jour, une dose unique de paracétamol (3000 mg/kg) a été administrée par voie orale afin d'induire une hépatotoxicité.
- **Groupe 3 :** traité par voie orale avec la N-acétylcystéine (100 mg/kg) pendant 10 jours. Le 10^e jour, une dose de 3000 mg/kg de paracétamol a été administrée.
- **Groupe 4 :** traité pendant 10 jours avec extrait polysaccharidique à une dose de 600 mg/kg. Le 10^e jour, une dose de 3000 mg/kg de paracétamol a été administrée.
- Prélèvement des échantillons biologiques :

Après 48 heures suivant la dernière administration, les animaux ont été anesthésiés. Une fois les animaux complètement anesthésiés, un prélèvement sanguin a été réalisé à partir de la veine porte à l'aide d'une seringue stérile.

Le sang a été recueilli dans des tubes contenant un anticoagulant (Héparine), puis immédiatement centrifugé à 3000 tours/min pendant 15 minutes. Le plasma obtenu a été utilisé pour le dosage des enzymes hépatiques.

- Prélèvement des échantillons hépatiques :

Après le prélèvement sanguin, une dissection a été réalisée afin d'extraire le foie avec précaution. Celui-ci a été immédiatement lavé à l'aide d'une solution saline froide afin d'éliminer les résidus sanguins, puis découpé en plusieurs portions en fonction des analyses prévues:

Une portion a été immédiatement congelée à -20°C pour les dosages biochimiques, notamment ceux relatifs au stress oxydatif (dosage du MDA, GSH et GPx).

Une autre portion a été fixée dans du formol à 10% pendant 48 heures en vue de l'étude histopathologique. Après fixation, les échantillons seront inclus en paraffine, coupés en fines tranches à l'aide d'un microtome, puis colorés à l'hématoxyline-éosine (H&E) pour l'examen microscopique des altérations tissulaires.

2.2.3. Méthodes de dosage des marqueurs du stress oxydatif

2.2.3.1. Préparation de l'homogénat hépatique

Un gramme de tissu hépatique a été soigneusement pesé, puis broyé dans 10 mL de solution de chlorure de potassium (KCl) à 1,15 %, à l'aide d'un homogénéisateur. Le mélange obtenu a été centrifugé à 3000 tours/min pendant 15 minutes à 4 °C. Le surnageant (homogénat) a été récupéré et utilisé pour les analyses biochimiques des marqueurs du stress oxydatif.

2.2.3.2. Dosage du malondialdéhyde (MDA)

➤ Principe du dosage du MDA

La concentration hépatique en malondialdéhyde (MDA), un marqueur majeur de la peroxydation lipidique des acides gras polyinsaturés (PUFA) induite par les radicaux libres, a été déterminée selon la méthode des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) décrite par Ohkawa et al. (1979).

Cette méthode repose sur la formation, en milieu acide et à haute température (100 °C), d'un complexe coloré entre le MDA et deux molécules d'acide thiobarbiturique (TBA). Le complexe formé, de couleur rose, est mesurable par spectrophotométrie à 532 nm, et peut être extrait à l'aide d'un solvant organique tel que le butanol.

➤ Méthode de dosage du MDA

On a prélevé 0,5 mL d'homogénat, auquel on a ajouté 0,5 mL d'acide trichloroacétique (TCA) à 20% et 1 mL de solution d'acide thiobarbiturique (TBA) à 0,67%. Après un mélange homogène, le mélange a été incubé dans un bain-marie à 100 °C pendant 15 minutes, puis laissé refroidir. Ensuite, 4 mL de n-butanol ont été ajoutés, et le mélange a été centrifugé à 3000 tours/min pendant 15 minutes. L'absorbance a été mesurée à une longueur d'onde de 532 nm.

2.2.3.3. Dosage du glutathione (GSH)

Le glutathion se trouve dans la cellule sous deux formes : une forme oxydée « GSSG » et une forme réduite « GSH » représentant plus de 99% de la quantité totale.

La glycine, glutamique et la cystéine sont les trois acides aminés qui composent le glutathion réduit (GSH) (figure 31). C'est un antioxydant puissant intracellulaire qui protège les cellules contre les dommages oxydatifs en fournissant des électrons aux radicaux libres.

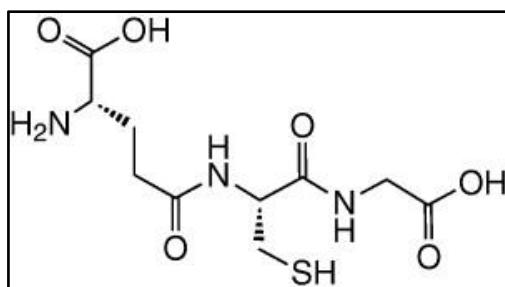


Figure 31: Formule chimique du Glutathion réduit

➤ Principe de dosage du GSH

Pour le dosage du glutathion, la méthode colorimétrique par le réactif d'Ellman (DTNB) est la méthode la plus employée (Ellman, 1959). La concentration de GSH est déterminée par une réaction spécifique avec l'acide 5,5-dithiobis-(2-nitrobenzoïque) (DTNB), où les groupes

thiols (-SH) du GSH réagissent avec le DTNB pour former un complexe jaune dont l'absorbance est mesurée à 412 nm.

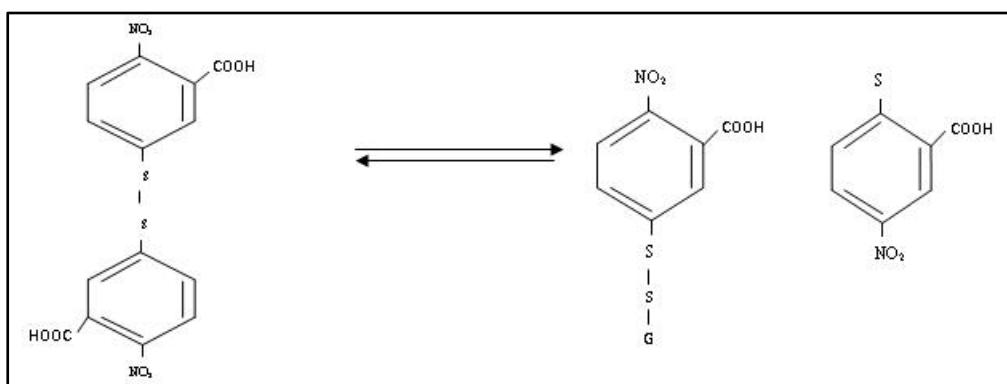


Figure 32: Réaction d'Ellman

➤ Méthode de dosage du GSH

On a prélevé 0,5 mL d'homogénat auquel on a ajouté 0,5 mL d'acide trichloroacétique (TCA) à 5%. Après agitation, le mélange a été incubé pendant 15 minutes, puis centrifugé à 2000 tours/min pendant 15 minutes. Ensuite, 200 µL du surnageant ont été prélevés et ajoutés à 1,8 mL de tampon phosphate. On a ensuite ajouté 100 µL du réactif spécifique au dosage du GSH. Après 5 minutes de réaction, l'absorbance a été mesurée à 412 nm.

2.2.3.4. Dosage Glutathion Peroxydase (GPx)

Le glutathion peroxydase (GPx) est une enzyme antioxydante qui joue un rôle crucial dans la réduction des hydroperoxydes organiques et du peroxyde d'hydrogène en composés moins toxiques, en utilisant le glutathion réduit (GSH) comme donneur d'électrons.

L'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GSH- Px) a été mesurée par la méthode de Flohe et Gunzler (1984).

2.2.3.5. Dosage des protéines tissulaire

La concentration des protéines est déterminée selon la méthode de Bradford (1976) qui utilise le bleu de coomassie comme réactif. Ce dernier réagit avec les groupements amines (-NH₂) des protéines pour former un complexe de couleur bleue (l'apparition de la couleur bleue

réflète le degré d'ionisation du milieu acide et l'intensité correspond à la concentration des protéines)

2.2.4. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques du sang

2.2.4.1. Dosage des transaminases

➤ ALT

L'ALT catalyse la réaction entre la L-alanine et le 2-oxoglutarate. Le pyruvate formé est réduit par le NADH, dans une réaction catalysée par la lactate-déshydrogénase (LDH). Pour former du L-lactate et du NAD⁺.

Le pyridoxal phosphate agit comme une coenzyme dans la transamination. Il garantit une activation enzymatique complète.



La vitesse initiale de formation du NADH est directement proportionnelle à l'activité catalytique de l'ALT. Elle est déterminée par photométrie en mesurant la diminution de l'absorbance.

➤ AST

L'AST de l'échantillon catalyse le transfert du groupement amine entre le L-aspartate et le 2-oxoglutarate pour former de l'oxaloacétate et du L-glutamate. L'oxaloacétate réagit ensuite avec le NADH, en présence de malate-déshydrogénase (MDH), pour former du NAD⁺. Le pyridoxal phosphate agit comme une coenzyme dans la transamination. Il garantit une activation enzymatique complète.



La vitesse d'oxydation du NADH est directement proportionnelle à l'activité catalytique de l'AST. Elle est déterminée par photométrie en mesurant la diminution de l'absorbance.

➤ **PAL**

En présence d'ions magnésium et zinc, le p-nitrophénylphosphate est scindé par la phosphatase alcalines en phosphate et p-nitrophénole



La quantité de p-nitrophénol libéré est proportionnelle à l'activité de la phosphatase alcaline. Elle est déterminée en mesurant l'augmentation de l'absorbance.

2.2.5. L'étude histologique

Les coupes histologiques ont été réalisées au service d'anatomie pathologique de l'EPH Houari Boumediene, wilaya de Mila, selon la méthode décrite par Houlot (1984), en suivant les étapes suivantes :

- Examen macroscopique
- Déshydratation
- Inclusion en paraffine
- Microtomie (réalisation des coupes)
- Coloration des coupes
- Montage des lames
- Lecture microscopique des lames

2.2.6. Évaluation statistique

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm écart-type (SD). Les données obtenues ont été analysées à l'aide d'une analyse de la variance à un facteur (ANOVA one-way) suivie du test post-hoc de Tukey. Les différences ont été considérées comme statistiquement significatives pour une valeur de $p < 0,05$.

RÉSULTA

1. Résultat

1.1. Calcul du rendement

$$\text{Rendement} = (9,81 / 50) \times 100 = 19,62\%$$

1.2. L'effet de l'extrait polysaccharidiques sur les paramètres du stress oxydant

1.2.1. Effet sur la concentration du molonydialdéhyde (MDA)

La figure 33 présente les variations de la concentration hépatique en MDA, mesurée dans la fraction cytosolique du foie, chez les rats traités par le paracétamol seul ou en association avec l'extrait polysaccharidique, en comparaison avec le groupe témoin.

Chez les rats traités uniquement à une dose de 3000 mg/kg de paracétamol, une hépatotoxicité marquée a été observée, caractérisée par une augmentation hautement significative ($P<0,001$) du taux hépatique de MDA a été observée par rapport au groupe témoin, traduisant une forte peroxydation lipidique induite par le stress oxydatif.

En revanche, le prétraitement avec l'extrait polysaccharidique ainsi qu'avec NAC a entraîné une diminution hautement significative ($P<0,001$) du taux hépatique de MDA a été observée chez les rats prétraités, comparativement au groupe ayant reçu uniquement le paracétamol, indiquant un effet hépatoprotecteur notable contre les dommages oxydatifs.

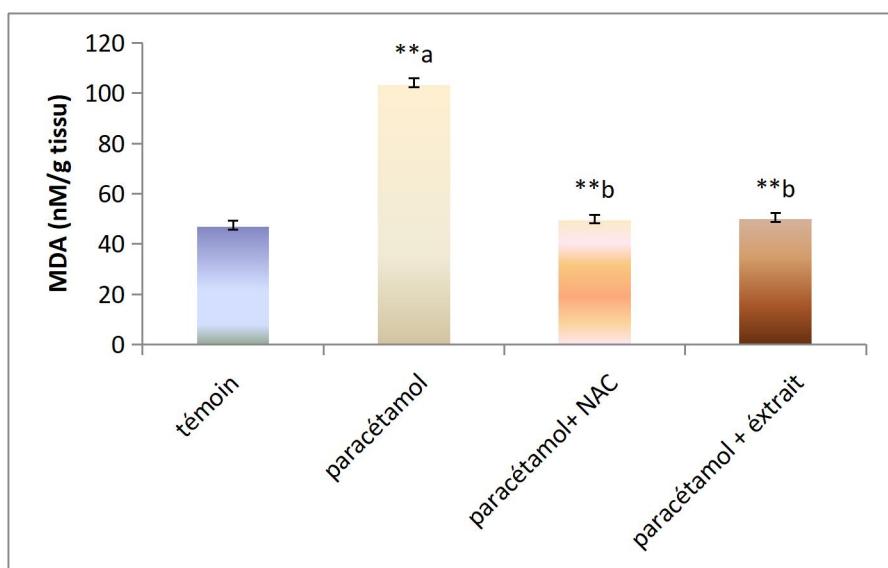


Figure 33: Effet de l'extrait polysaccharidiques sur le taux du MDA hépatique.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type, n = 5

****a** : p<0,001 par rapport au témoin

****b** : p<0,001 par rapport au groupe Paracétamol

1.2.2. Variation de taux hépatique en glutathion réduit (GSH)

Les résultats de l'étude de l'influence d'un traitement 10 jours par l'extrait d'ail riche en polysaccharides sur le taux hépatique du GSH sont rassemblés dans la figure 34.

Le traitement au paracétamol à une dose de 3000 mg/kg a induit une réduction hautement significative du taux hépatique de GSH par rapport au groupe témoin ($P < 0,001$).

En revanche, la déplétion du GSH hépatique induite par le paracétamol a été significativement restaurée par l'administration de l'extrait de polysaccharide pendant 10 jours, entraînant une augmentation hautement significative du taux de GSH ($P < 0,001$) par rapport au groupe traité uniquement avec le paracétamol.

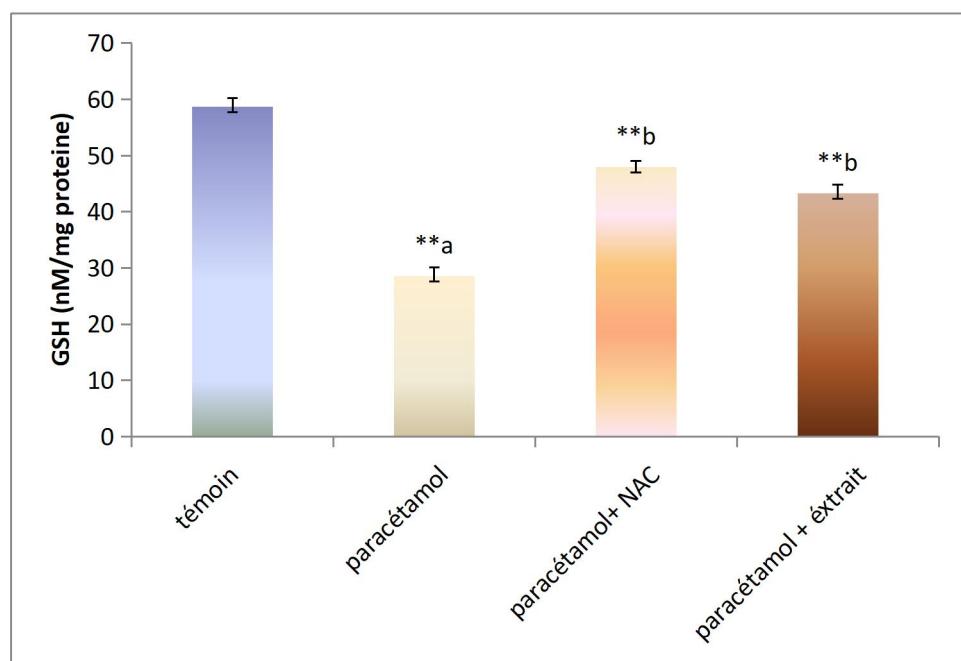


Figure 34: Influence de l'administration de l'extrait polysaccharidiques sur la concentration hépatique en GSH

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type, n = 5

****a** : p<0,001 par rapport au témoin

****b** : p<0,001 par rapport au groupe Paracétamol

1.2.3. Évaluation de l'effet de l'extrait d'*Allium* sp, du paracétamol et de la N-acétylcystéine sur l'activité de (GPx) hépatique

Les résultats obtenus dans notre étude montrent que l'administration de 3000 mg/kg de paracétamol chez les rats a induit une diminution hautement significative ($P < 0,001$) de l'activité hépatique de la GPx par rapport au groupe témoin. En revanche, un traitement préalable avec l'extrait d'ail riche en polysaccharides ou avec la N-acétylcystéine a entraîné une augmentation hautement significative ($P < 0,001$) de l'activité de la GPx comparativement au groupe traité uniquement avec le paracétamol. Ces résultats suggèrent un effet protecteur potentiel des deux traitements contre les dommages oxydatifs induits par le paracétamol.

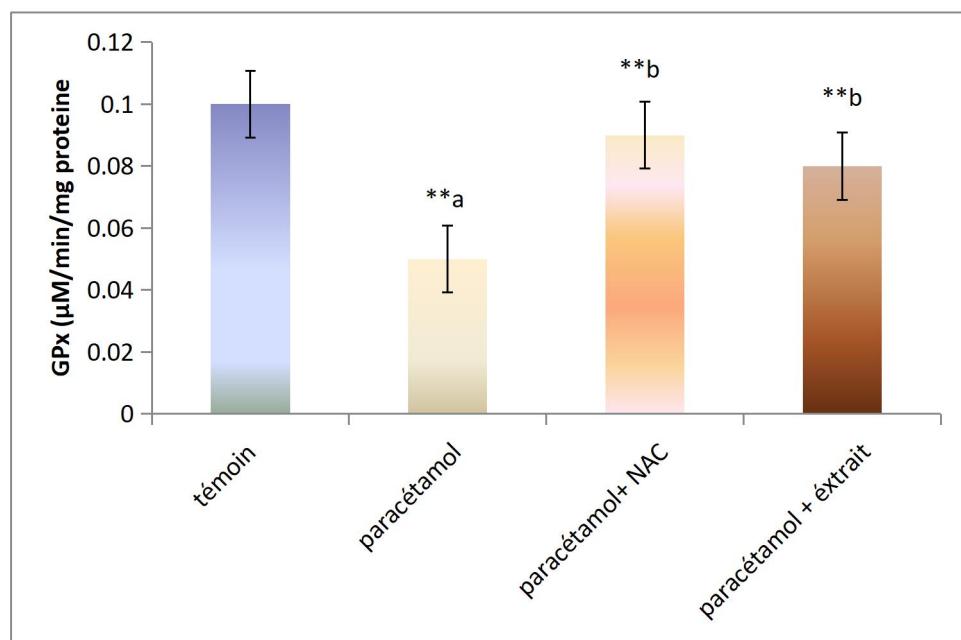


Figure 35: Effet de l'extrait polysaccharidiques, du paracétamol et du NAC sur l'activité de la GPx hépatique

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type, $n = 5$

**a : $p < 0,001$ par rapport au témoin

**b : $p < 0,001$ par rapport au groupe Paracétamol

1.3. Effet de l'extrait polysaccharidiques sur les paramètres biochimiques du sang

1.3.1. Évaluation de l'effet de l'extrait d'*Allium* sp, du paracétamol et de la N-acétylcystéine sur l'activité de AST et ALT

Les résultats de l'influence d'un traitement de 10 jours par l'extrait d'ail riche en polysaccharides sur les transaminases chez des rats atteints d'une hépatotoxicité par l'administration de paracétamol sont rassemblés dans la figure 36.

Le traitement au paracétamol seul a induit une augmentation hautement significative ($P<0.001$) de l'activité des enzymes hépatiques ALAT et ASAT par rapport au groupe témoin, traduisant une atteinte hépatique sévère.

En revanche, l'administration concomitante du NAC ou de l'extrait polysaccharidique de l'ail a permis de réduire hautement significativement ($P<0.001$) les niveaux de ces enzymes, indiquant un effet hépatoprotecteur notable.

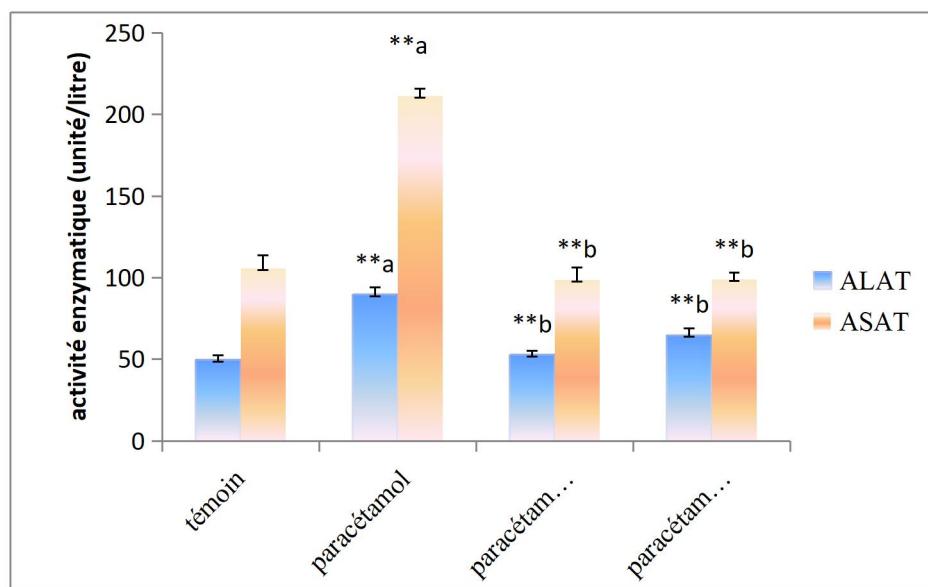


Figure 36 : L'effet hépatoprotecteur de l'extrait polysaccharidiques sur la fonction hépatique.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type, $n = 5$

**a : $p<0,001$ par rapport au témoin

**b : $p<0,001$ par rapport au groupe Paracétamol

1.3.2. Évaluation de l'effet de l'extrait d'*Allium* sp, du paracétamol et de la N-acétylcystéine sur l'activité de PAL

Le traitement au paracétamol seul a provoqué une augmentation hautement significative ($P<0.001$) de l'activité de PAL hépatique, par rapport au groupe témoin, traduisant une altération cellulaire hépatique.

En revanche, l'administration concomitante du NAC ou de l'extrait polysaccharidique a permis une réduction hautement significative ($P<0.001$) de cette activité, suggérant un effet protecteur hépatique contre la toxicité induite par le paracétamol.

Bien que les niveaux ne soient pas complètement normalisés, l'effet bénéfique des deux traitements reste clair, en particulier pour l'extrait naturel polysaccharidiques.

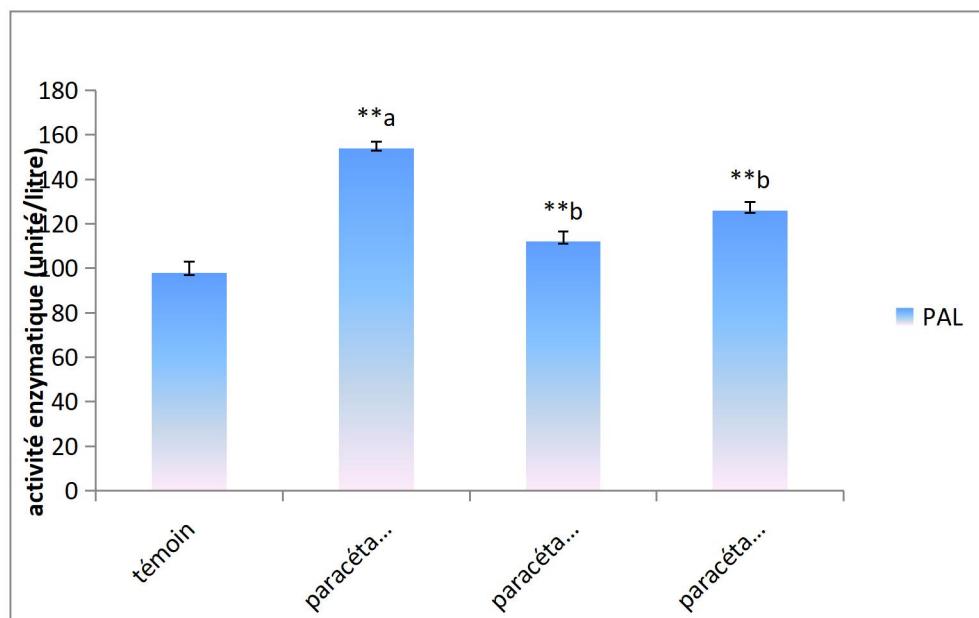


Figure 37 : l'effet de l'extrait polysaccharidiques, du paracétamol et de la NAC sur l'activité de PAL

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type, $n = 5$

**a : $p<0,001$ par rapport au témoin

**b : $p<0,001$ par rapport au groupe Paracétamol

1.3.3. Influence du traitement sur les variations histologiques

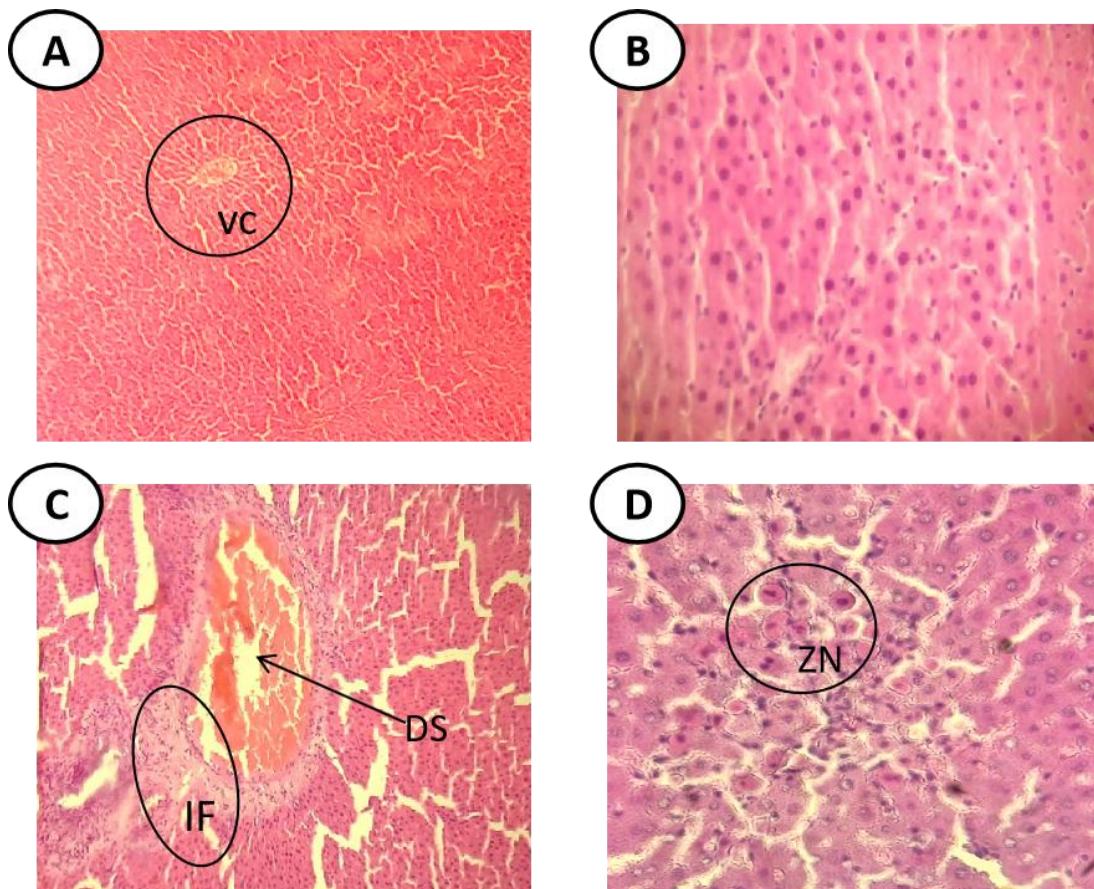
L'analyse histologique des coupes hépatiques colorées à l'hématoxyline-éosine (H&E) a révélé des différences marquées entre les groupes expérimentaux (Figures A–E). Chez le groupe

RÉSULTATS

témoin, le parenchyme hépatique présentait une architecture normale, avec une structure cellulaire conservée et aucune anomalie histopathologique notable (Figure A). De même, le groupe traité par la N-acétylcystéine à la dose de 100 mg/kg a montré une organisation hépatique intacte, sans signes de lésions apparentes (Figure B).

En revanche, les coupes hépatiques des rats traités par le paracétamol à raison de 3 g/kg ont mis en évidence des altérations sévères, caractérisées par une nécrose hépatocellulaire modérée, une dilatation marquée des sinusoides, ainsi qu'une infiltration inflammatoire intense, notamment autour de la veine centrale (Figures C, D), indiquant une hépatotoxicité importante induite par le paracétamol.

Notamment, les rats prétraités avec l'extrait d'ail riche en polysaccharides (600 mg/kg) avant l'administration du paracétamol ont présenté une amélioration histologique significative par rapport au groupe paracétamol. Les coupes hépatiques ont révélé un parenchyme partiellement préservé, avec une dilatation sinusoïdale légère à modérée, de légers foyers hémorragiques, et une présence très limitée de cellules nécrotiques (Figure E). Ces observations suggèrent un effet protecteur de l'extrait d'ail, capable d'atténuer les dommages histopathologiques induits par le paracétamol.



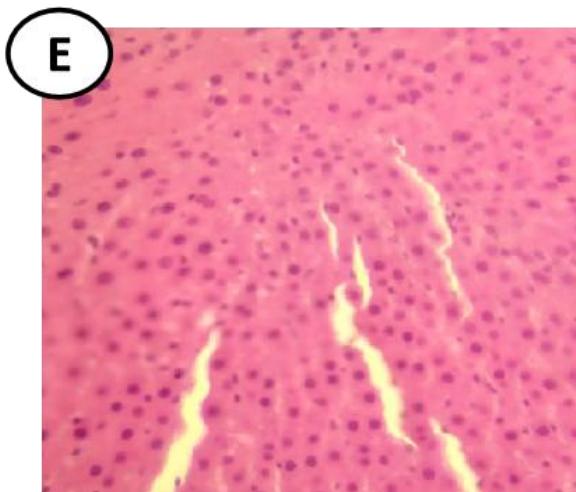


Figure 38: Résultats de l'examen histopathologique des coupes hépatiques de rats , (A) Groupe témoin ($\times 100$; $\times 400$) ; (B) Groupe traité par la N-acétylcystéine (100 mg/kg) ($\times 100$; $\times 400$); (C, D) Groupe paracétamol (3 g/kg) ($\times 100$; $\times 400$); (E) Groupe prétraité avec l'extract polysaccharidiques (600 mg/kg) ($\times 100$; $\times 400$).

Coloration réalisée à l'hématéine-éosine.

Légendes : **ZN** (zone nécrosée), **IF** (infiltrat inflammatoire)



DISCUSSION

Discussion

Le foie constitue un organe vital impliqué dans une multitude de fonctions biologiques essentielles, telles que la synthèse des protéines plasmatiques, la régulation du métabolisme énergétique, ainsi que la neutralisation et l'élimination des substances toxiques. Cette activité métabolique intense le rend particulièrement vulnérable à l'exposition aux xénobiotiques, y compris certains médicaments comme le paracétamol (Ghabril *et al.*, 2010). Bien que largement utilisé pour ses propriétés antalgiques et antipyrétiques, le paracétamol devient potentiellement hépatotoxique lorsqu'il est administré à fortes doses. Cette toxicité est liée à la formation excessive d'un métabolite réactif, le NAPQI (N-acétyl-p-benzoquinone imine), qui en l'absence de quantités suffisantes de glutathion, s'accumule dans les cellules hépatiques, entraînant des dommages oxydatifs majeurs et la mort cellulaire (Jaeschke et Bajt, 2006).

L'hépatotoxicité induite par le paracétamol constitue l'une des principales causes d'insuffisance hépatique aiguë dans plusieurs pays développés. En situation de surdosage, le métabolisme hépatique du paracétamol est dérouté vers la voie de bioactivation par les enzymes CYP450, générant ainsi le NAPQI, un composé hautement réactif. Ce métabolite est normalement neutralisé par conjugaison avec le glutathion, mais lorsque les réserves en glutathion sont épuisées, le NAPQI se lie aux protéines et lipides cellulaires, déclenchant un stress oxydatif et une peroxydation lipidique sévère (Ramachandran et Jaeschke, 2018). Ce mécanisme est à l'origine d'une dégénérescence cellulaire hépatique pouvant évoluer vers une nécrose massive.

Les principaux mécanismes d'hépatotoxicité médicamenteuse sont un stress oxydant, une peroxydation des lipides et des altérations de la perméabilité des membranes mitochondrielles qui induiront la mort cellulaire par nécrose, ou apoptose. Un médicament peut également altérer les fonctions mitochondrielles en inhibant directement l'oxydation mitochondriale des acides gras, ou indirectement par inhibition de la chaîne respiratoire.

A partir de ces données, nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

- L'étude de l'hépatotoxicité induite par le paracétamol chez le rat de type *Albinowistar*.
- L'étude de l'effet hépatoprotecteur et antioxydant de l'extrait des polysaccharides après un traitement de 10 jours en concomitance avec le paracétamol par mesure de l'activité l'ALT, l'AST et l'ALP dans le plasma, du taux du MDA du GSH du GPx.

Dans notre étude, nous avons observé que l'administration aiguë de paracétamol chez le rat, à une dose unique de 3000 mg/kg administrée au dixième jour, induit une hépatotoxicité manifeste. Cette toxicité hépatique se traduit par une élévation hautement significative ($p < 0,01$) des activités sériques des enzymes ALT, AST et ALP, qui sont des marqueurs biochimiques classiques de l'intégrité hépatocytaire. Leur libération dans la circulation sanguine reflète une altération de la membrane des cellules hépatiques, souvent causée par un stress oxydatif sévère ou par une action cytotoxique directe du médicament.

Les résultats obtenus dans notre étude confirment les données de la littérature concernant l'hépatotoxicité induite par le paracétamol. Bien que certaines études antérieures, telles que celle de (Lin *et al.*, 2018), aient rapporté une toxicité hépatique significative dès une dose de 230 mg/kg, la dose élevée de 3000 mg/kg utilisée dans notre modèle expérimental a induit une atteinte hépatique aiguë manifeste, traduite par une augmentation très significative des niveaux sériques des enzymes ALT et AST.

Ces enzymes sont des biomarqueurs classiques de l'intégrité hépatocytaire. L'ALT, plus spécifique du foie, est présente en forte concentration dans les hépatocytes, tandis que l'AST, bien que moins spécifique, reste utile pour évaluer l'ampleur des lésions. Leur élévation simultanée suggère une altération de la membrane cellulaire des hépatocytes, généralement associée à un stress oxydatif sévère ou à un effet cytotoxique direct du paracétamol.

Nos observations rejoignent celles de (Henneh *et al.*, 2022), qui ont montré que le métabolite toxique NAPQI (N-acétyl-p-benzoquinone imine), produit majoritairement par les isoformes du cytochrome P450 (CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4), est responsable de l'épuisement du GSH hépatique, rendant les cellules hépatiques vulnérables à une accumulation des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Cette situation entraîne une peroxydation lipidique intense, favorisant la nécrose hépatique.

Par ailleurs, des études telles que celles de (Jaeschke *et al.*, 2012; et Yoon *et al.*, 2016) ont confirmé que des doses élevées de paracétamol (2000 à 3000 mg/kg) provoquent rapidement une perturbation des paramètres biochimiques hépatiques, accompagnée d'une diminution des protéines totales et de l'albumine, ce qui traduit un dysfonctionnement de la capacité synthétique du foie.

Enfin, les résultats rapportés par (Al-Harbi *et al.*, 2020) soutiennent les nôtres : une dose de 3 g/kg de PCM chez le rat entraîne une élévation significative des transaminases sériques, en lien avec des lésions hépatiques aiguës causées par un stress oxydatif et un déséquilibre du système antioxydant endogène.

Par ailleurs, une autre enzyme hépatique importante à considérer est l'ALP. Produite principalement par les cellules des canaux biliaires, l'ALP voit ses concentrations plasmatiques augmenter en cas de cholestase ou de lésion hépatobiliaire. Cette élévation est souvent associée à une congestion des voies biliaires ou à une altération des fonctions d'excrétion hépatique. Dans notre étude, une élévation enzymatique hautement significative du taux d'ALP a été observée chez les animaux traités par le paracétamol, ce qui suggère une atteinte hépatobiliaire associée à la toxicité induite (Henneh *et al.*, 2022).

Ces altérations enzymatiques sont donc en parfaite cohérence avec l'état de stress oxydatif et de dommage hépatique mis en évidence par l'augmentation du MDA et la diminution du GSH, confirmant ainsi le mécanisme de toxicité du paracétamol par génération de ROS et peroxydation lipidique.

Certains médicaments, dont le paracétamol, peuvent induire un stress oxydatif par la production excessive du (ROS), capables d'épuiser les défenses antioxydantes de l'organisme et de réagir directement avec les biomolécules (Abdel-Raheem *et al.*, 2010).

Dans notre étude, les rats traités par le paracétamol ont présenté une augmentation hautement significative du taux MDA, un biomarqueur classique de la peroxydation lipidique, reflétant ainsi une altération importante des membranes cellulaires. Parallèlement, une diminution marquée du GSH, principal antioxydant intracellulaire, a été observé.

L'élévation du MDA est un indicateur direct de l'intensité de la peroxydation lipidique au niveau hépatique. Elle témoigne des dommages oxydatifs subis par les lipides membranaires, provoquant une désorganisation de l'architecture cellulaire et une perte d'intégrité des membranes. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés dans la littérature, notamment par (Younes et Siegers, 1985; Katyare et Satav, 1991; Katikova, 2002; et Lahouel *et al.*, 2006), qui ont tous démontré une augmentation significative du MDA hépatique suite à une intoxication au paracétamol.

Ces modifications biochimiques traduisent un stress oxydatif hépatique sévère, causé par l'accumulation du NAPQI, un métabolite toxique généré par le métabolisme du paracétamol. En

cas de surdosage, la voie de conjugaison au glutathion devient prédominante en raison de la saturation des autres voies de biotransformation, ce qui entraîne un appauvrissement rapide des réserves hépatiques en GSH. Lorsque celles-ci tombent en dessous d'un seuil critique (20 à 30 % du niveau normal), le NAPQI non conjugué s'accumule, intensifiant le stress oxydatif cellulaire (Aouacheri *et al.*, 2009).

Le NAPQI résiduel peut alors se lier aux protéines mitochondrielles, perturbant leur fonctionnement et induisant une surproduction de ROS. Ce processus favorise la fragmentation de l'ADN et conduit à des lésions hépatiques sévères. La peroxydation lipidique (POL), induite par ces radicaux libres, est considérée comme l'un des mécanismes centraux dans la cytotoxicité hépatique induite par le paracétamol (Lin *et al.*, 2018).

Dans le cadre de notre étude, bien que l'administration du paracétamol n'ait été réalisée qu'une seule fois au 10^e jour à une dose unique de 3000 mg/kg, les coupes histologiques hépatiques ont révélé des lésions marquées. Ces lésions se traduisent principalement par une nécrose hépatocytaire, un infiltrat inflammatoire sévère, ainsi que des dilatations sinusoïdales prononcées. Ces altérations histopathologiques sont cohérentes avec les résultats rapportés par (Eschke *et al.*, 2012), qui ont démontré que le paracétamol est métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 (principalement CYP2E1) en NAPQI, un métabolite hautement réactif. En cas d'épuisement du GSH, ce métabolite se lie de manière covalente aux protéines cellulaires, ce qui induit un stress oxydatif sévère. Ce mécanisme engendre une peroxydation lipidique des membranes, une libération de cytochrome C mitochondrial, une activation des caspases, et aboutit finalement à une nécrose hépatique. Par ailleurs, une activation des facteurs de transcription pro-inflammatoires, ainsi qu'une production accrue de cytokines pro-inflammatoires, ont également été observées, contribuant à une inflammation hépatique aiguë (Gérard, 2017 ; Michel et Leclerc, 2020).

À l'inverse, les coupes histologiques des rats du groupe témoin ont révélé une architecture hépatique normale, avec une structure parenchymateuse bien conservée, ce qui confirme l'absence de toute atteinte histologique. Ces résultats corroborent les données de (Gérard, 2017), qui a souligné que, dans des conditions physiologiques normales, l'équilibre entre les ROS et les antioxydants endogènes (tels que le glutathion, le superoxyde dismutase et la catalase) est maintenu, ce qui protège le foie des dommages oxydatifs.

En ce qui concerne les rats traités par NAC, l'analyse histologique a mis en évidence une préservation quasi complète de l'architecture hépatique, avec une absence notable de lésions tissulaires. Ces observations sont soutenues par les travaux de (Michel et Leclerc, 2020), qui ont démontré que la NAC, en tant que précurseur du glutathion, renforce les défenses antioxydantes cellulaires. Elle permet ainsi de rééquilibrer les niveaux de GSH intracellulaire, facilitant la neutralisation du NAPQI avant sa liaison aux protéines hépatiques. Cela limite la peroxydation lipidique, les dégâts à l'ADN, ainsi que l'activation des voies apoptotiques impliquant les caspases, contribuant à la protection des hépatocytes contre l'apoptose et la nécrose.

L'analyse de nos résultats révèle que la pré-administration de l'extrait polysaccharidique issu de l'*Allium sp.* A permis d'atténuer significativement l'élévation des enzymes hépatiques ALT et AST induite par le paracétamol. Cette diminution significative ($p < 0,01$) reflète une amélioration de l'intégrité membranaire des hépatocytes, suggérant un effet hépatoprotecteur potentiel de l'extrait, probablement en lien avec ses propriétés antioxydantes et stabilisatrices des membranes cellulaires.

Ce potentiel hépatoprotecteur de l'*Allium sp* est attribué à la richesse de son extrait en composés bioactifs, notamment les polysaccharides, qui possèdent une capacité antioxydante reconnue, et qui agissent en neutralisant les radicaux libres générés par le métabolisme toxique du paracétamol via le NAPQI. Ces résultats corroborent ceux de (Lin *et al.*, 2018), qui ont démontré que le traitement par les polysaccharides isolés de Dendrobium officinale inhibe efficacement l'élévation des ALT et AST sériques, tout en préservant la structure histologique du foie. De plus, les travaux de (Wang *et al.*, 2020) et (Zhang *et al.*, 2022) ont confirmé que les polysaccharides extraits de l'*Allium sp* exercent une action antioxydante en activant les systèmes enzymatiques endogènes comme le GPx, contribuant ainsi à la diminution du stress oxydatif et à la prévention des lésions hépatiques.

Il est évident que l'ail exerce une action protectrice sur les membranes cellulaires, modulant l'activité enzymatique du foie et stimulant les mécanismes de régénération tissulaire.

Au niveau des indicateurs de stress oxydatif, l'administration de l'extrait d'*Allium sp* a permis de restaurer l'équilibre redox hépatique. Une baisse significative des taux de MDA a été observée, reflétant une réduction de la peroxydation lipidique dans les membranes cellulaires hépatiques. Parallèlement, les niveaux de GSH ont été significativement augmentés, ce qui témoigne d'une amélioration de la capacité antioxydante endogène du foie.

Le glutathion joue un rôle central dans la neutralisation du NAPQI, métabolite réactif du paracétamol, et sa préservation grâce à l'extrait d'*Allium sp* suggère une inhibition de la consommation excessive de GSH par les radicaux libres. Ces effets ont été également observés dans d'autres études, telles que celles (d'El-Sayed *et al.*, 2011) et (Amagase, 2006), qui ont montré que les composants soufrés et polysaccharidiques de l'ail modulent favorablement le stress oxydatif hépatique en activant les systèmes enzymatiques antioxydants tels que la GPx.

Concernant les études histologiques les résultats observés dans les coupes des rats traités par l'extrait polysaccharidiques par une dose de 600 mg/kg sont pratiquement pareil avec les résultats notés des rats témoins et les rats traités par l'acétylcystéine. Ces résultats indiquent que le tissu hépatique d'aspect conservé et aucun signe évident d'inflammation ou de nécrose. . Ces résultats sont pareils avec ceux rapportés par les études de (Amagase, 2006) ; Michel et (Leclerc, 2020) qui ont indiqué que l'absence des lésions est résulté par l'augmentation de l'activité antioxydante, la réduction de la peroxydation lipidique, et l'inhibition des voies pro-inflammatoires. Et l'extrait polysaccharidiques est aussi reconnu par son effet régulateur de l'expression enzymatique du cytochrome P450, notamment le CYP2E1 qui réduit la formation du NAPQI toxique.

Ces résultats démontrent que l'extrait polysaccharidiques non seulement comme un piègeur de radicaux libres, mais aussi comme un régulateur du système antioxydant cellulaire, ce qui renforce son rôle en tant qu'agent hépatoprotecteur naturel dans les situations de toxicité induite par les médicaments.

| CONCLUSION

Conclusion

En Algérie, la médecine traditionnelle occupe une place importante dans la prise en charge de nombreuses affections, notamment à travers l'utilisation de plantes médicinales locales. L'hépatotoxicité médicamenteuse, en particulier celle provoquée par le paracétamol, demeure un problème de santé publique majeur, ce qui souligne la nécessité de découvrir de nouvelles substances naturelles à potentiel hépatoprotecteur.

Dans ce contexte, notre étude a montré que l'administration aiguë du paracétamol à une dose de 3000mg/kg chez le rat *Wistar* entraîne une hépatotoxicité manifeste, traduite par une élévation significative des transaminases (ALT, AST et ALP), une augmentation du stress oxydatif (MDA) et une diminution notable des défenses antioxydantes GSH et GPx.

En revanche, l'administration orale et quotidienne de l'extrait polysaccharidiques pendant 10 jours a permis une amélioration significative de ces paramètres. En effet, on observe une réduction marquée des taux sériques de l'ALT, de l'ALP et de l'AST, une diminution du taux de MDA et une restauration du taux du GSH et GPx, ce qui témoigne des propriétés antioxydantes et hépatoprotectrices de l'extrait.

Ces résultats suggèrent que les polysaccharides extraits de l'*Allium sp* possèdent un fort potentiel dans la prévention des lésions hépatiques induites par des agents toxiques comme le paracétamol. Des investigations complémentaires s'avèrent nécessaires pour identifier précisément les composés bioactifs responsables et pour élucider les mécanismes moléculaires impliqués dans cet effet protecteur.

Les perspectives:

À la lumière des résultats obtenus dans cette étude, nous proposons les recommandations suivantes :

- Étendre les études à d'autres biomarqueurs biochimiques et hépatiques (tels que albumine, γ-GT, bilirubine) pour une évaluation plus complète de la fonction hépatique.
- Identifier, isoler et caractériser les polysaccharides de l'effet hépatoprotecteur dans l'extrait d'*Allium sp*, en vue de leur éventuelle utilisation pharmaceutique.
- Promouvoir l'utilisation raisonnée et scientifiquement validée des plantes médicinales dans la prévention des hépatotoxicités d'origine médicamenteuse.

RÉFÉRENCES

Références

A

Abdel-Raheem, I. T., Abdel-Ghany, A. A., & Mohamed, G. A. (2010). Protective effect of quercetin against paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 18(4), 199–206.

Alais, C., Linden, G. et Miclo, L. (2008). *Biochimie alimentaire* (6e éd.). Dunod.

Allen, S. (2002). *The liver: Anatomy, physiology, disease and treatment*. BIO4161, Human Anatomy & Physiology, Northeastern University.

Almeer, R. S., Alarifi, S., Alkahtani, S., Ibrahim, S. R., Ali, D. & Moneim, A. (2018). The potential hepatoprotective effect of royal jelly against cadmium chloride-induced hepatotoxicity in mice is mediated by suppression of oxidative stress and upregulation of Nrf2 expression. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, 149031498.

Al-Saadi, M. H. N. (2013). In vitro study of the anticoagulant activity of some plant extracts. *Indian Journal of Applied Research*, 3, 120–122.

Amagase, H. (2006). Clarifying the real bioactive constituents of garlic. *The Journal of Nutrition*, 136(3 Suppl), 716S–725S.

Amagase, H., Petesch, B. L., Matsuura, H., Kasuga, S. & Itakura, Y. (2001). Intake of garlic and its bioactive components. *The Journal of Nutrition*, 131(3), 955S–962S.

Anderson, B. J. (2008). Paracetamol (Acetaminophen): Mechanisms of action. *Pediatric Anesthesia*, 18(10), 915–921.

Aouacheri, W., Saka, S., Djafer, R. et Lefranc, G. (2009). Effet protecteur du diclofénac contre le stress oxydatif induit par la toxicité du paracétamol chez le rat. *Annales de Biologie Clinique*, 67(6), 619–627.

Aronoff, D. M., Oates, J. A. & Boutaud, O. (2006). New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H₂ synthases. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 79(1), 9–19.

B

Baba, I. (2022). *Rôles des cellules de Kupffer dans la physiopathologie hépatique* (Thèse de doctorat). Sorbonne Université.

Badoud, R. & Löliger, J. (2010). *Science et technologies des aliments: Principales données de constitution et de technologie des procédés.* PPUR Presses polytechniques universitaires romandes.

Bannwarth, B. et Péhourcq, F. (2003). Pharmacologic basis for using paracetamol: Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues. *Drugs*, 63(Spec No 2), 5–13.

Bannwarth, B., Netter, P., Lapicque, F., Gillet, P., Péré, P., Boccard, E., Royer, R. J. & Gaucher, A. (1992). *British Journal of Clinical Pharmacology*, 34(1), 79–81.

Batiha, G. E. S., Beshbishi, A. M., Wasef, L. G., Elewa, Y. H. A., Al-Sagan, A. A., Abd El-Hack, M. E., Taha, A. E., Abd-Elhakim, Y. M. & Devkota, H. P. (2020). Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L): A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Publication date: March 24, 2020.

Bayan, L., Koulivand, P. H. & Gorji, A. (2014). Garlic: A review of potential therapeutic effects. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 4(1), 1–14.

Beumont, S. (2015). *Biochimie. UA1 : 1ère année santé* (4e éd.). Ediscience.

Bellosta, V. (2013). *Chimie organique : Tous les cours en fiches, licence.* Paes.Capes.

Bennoune, S., Bouhaddad, W. et Taabouche, H. (2020). *Intoxication par le paracétamol : Mécanisme de toxicité et rôle du système enzymatique du glutathion* (Mémoire de Master).

Bessaguet, F. et Desmoulière, A. (2021). Le foie. *Actualités Pharmaceutiques*, 60(605), 57–61.

Bleicher-Bardeletti, F., Duclos, B. et Vamecq, J. (2014). *Biochimie : Tout le cours en fiches.* Dunod.

Boris, V., Nemzer, D., Diganta, K., Yashin, A. Y., Nifantiev, N. et Yakov, Y. (2019). In vitro antioxidant activities of natural polysaccharides: An overview. *Journal of Food Research*, 8(6), 80.

Boual, Z., Kemassi, A., Hamid, A., Michaud, P. et Ould El Hadj, M. (2013). Caractérisation partielle des polysaccharides hydrosolubles des feuilles de *Malva parviflora* L. (Malvaceae) : activité prébiotique. *Lebanese Science Journal*, 14(2), 41–51.

Boukeria, S. (2017). *Étude de l'effet de la variabilité génétique de l'espèce Allium cepa L. et Allium sativum L. sur la production et l'accumulation des huiles essentielles et sur leurs effets antibactériens* (Thèse de doctorat en sciences). Université 8 mai 1945 de Guelma.

Bourgoin, M.-A., Garza Guajardo, R., Philippe, G. et Souchet, S. (2017). Étude des propriétés antimicrobiennes de l'extrait d'ail (*Allium sativum* L.). École Supérieure d'Agricultures, Angers, France.

Bousbia, N. (2011). *Extraction des huiles essentielles riches en antioxydants à partir de produits naturels et de coproduits agroalimentaires* (Thèse de doctorat). École Nationale Supérieure Agronomique.

Brebion, J. (2013). *Statistical analysis of the influence of extraction parameters on the extraction yields, extract and polysaccharide compositions and prebiotic activities of seaweed extracts from Ascophyllum nodosum* (Doctoral dissertation), pp. 98–100.

Breiner, K. M., Schaller, H. & Knolle, P. A. (2001). Endothelial cell-mediated uptake of a hepatitis B virus: A new concept of liver targeting of hepatotropic microorganisms. *Hepatology*, 34(4), 803–808.

Bruneton, J. (2009). *Pharmacognosie : Phytochimie, plantes médicinales* (4e éd.). Tec & Doc.

Buckley, N. A., Whyte, I. M., O'Connell, D. L. et al. (2013). Oral or intravenous N-acetylcysteine: Which is the treatment of choice for acetaminophen (paracetamol) poisoning. *Journal of Toxicology*, 2013, Article ID 803792.

Butura, A. (2008). *Drug and alcohol induced hepatotoxicity*. Karolinska Institutet, Sweden.

C

Chouana, T. (2017). *Caractérisation structurale et activités biologiques des polysaccharides d'Astragalus gombo Bunge* (Thèse de doctorat). Université Clermont Auvergne, pp. 27–28.

Chowdhury, A. K., Ahsan, M., Islam, S. N. & Ahmed, Z. U. (1991). Efficacy of aqueous extract of garlic and allicin in experimental shigellosis in rabbits. *Indian Journal of Medical Research*, pp. 33–36.

Clayden, J., Waren, S., Greeves, N. & Wothers, P. (2003). *Chimie organique* (2e éd.). De Boeck.

Colin, L. (2016). *L'ail et son intérêt en phytothérapie* (Thèse de doctorat en pharmacie). Université de Lorraine.

Costa, L. S., Fidelis, G. P., Cordeiro, S. L., Oliveira, R. M., Sabry, D. A., Câmara, R. B. G. et al. (2010). Biological activities of sulfated polysaccharides from tropical seaweeds. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 64, 21–28.

D

Daniel, Y. (2021). *Biomarqueurs et nouvelles approches thérapeutiques ciblant les cellules souches cancéreuses dans le carcinome hépatocellulaire* (Thèse de doctorat). Université de Rennes.

De Bari, B., Pointreau, Y., Rio, E., Mirabel, X. & Mornex, F. (2010). Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : le foie. *Cancer/Radiothérapie*, 14(4–5), 344–349.

Delgado, L.-L. & Masuelli, M. (2019). Polysaccharides: Concepts and classification. *Evolution in Polymer Technology Journal*.

Demiot, C.-E. (2019). *Médicaments et hépatotoxicité : Conseils et suivi à l'officine*, p. 120.

Depré, M., Hecken, A., Verbesselt, R. & Gerin, M. (1992). Tolerance and pharmacokinetics of propacetamol, a paracetamol formulation for intravenous use. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 6, 259–262.

Desmoulière, A. (2007). Hepatic stellate cells: The only cells involved in liver fibrogenesis? A dogma challenged. *Gastroenterology*, 132(5), 2059–2062.

Dethier, B. (2010). *Contribution à l'étude de la synthèse de l'alline de l'ail* (Mémoire de bio-ingénierie en chimie). Université de Liège.

Dong, H., Haining, R. L. & Thummel, K. E. (2000). Involvement of human cytochrome P450 in the bioactivation of acetaminophen. *Drug Metabolism and Disposition*, 28(12), 1397–1400.

Douaouya, L. (2017). *Investigation phytochimique et étude des activités biologiques d'une variété locale de l>Allium sativum L.* (Thèse de doctorat en biochimie). Université Badji Mokhtar – Annaba.

Driad, Y. (2009). *Stabilité du paracétamol : application à un sachet produit en industrie pharmaceutique* (Thèse de doctorat). Université Henri Poincaré.

Dufresne, C. & Ouellet, C. (2009). *Filière des plantes médicinales biologiques du Québec (Allium sativum)*. Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec (MAPAQ), pp. 5–7.

E

Elgayyar, M., Draughon, F. A., Golden, D. A. & Mount, J. R. (2001). Antimicrobial activity of essential oils from plants against selected pathogenic and saprophytic microorganisms. *Journal of Food Protection*, pp. 1019.

Ellenborn, M. J. & Barceloux, D. G. (1988). Paracetamol. In *Medical Toxicology* (pp. 156–166). Elsevier.

El-Sayed, E. M. et al. (2011). Protective effect of garlic oil against hepatotoxicity induced by paracetamol in rats. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 18(2), 173–180.

Eschke, A. et al. (2012). Mechanisms of paracetamol-induced hepatotoxicity in different mouse strains. *Toxicology*, 291(1–3), 80–89.

Européenne, P. (2008). 6e édition. Conseil de l'Europe.

2

Farjanel, J., Perret, F. & Borg, J. (2012). Chapitre 6 : Macromolécules, édifices moléculaires biologiques de la structure à la fonction. In *Chimie médicale : cours et QCM* (pp. 215–225). Éditions Ellipses.

Feldberg, R., Chang, S., Kotik, A. & Nadler, M. (1988). In vitro mechanism of inhibition of bacterial cell growth by allicin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, pp. 1763.

Finosh, G. T. & Jayabalan, M.(2013). Reactive oxygen species control and management using amphiphilic biosynthetic hydrogels for cardiac applications. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 4, 1134–1146.

Francis Suh, J. K. & Matthew, H. W. T.(2000). Application of chitosan-based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: A review. *Biomaterials*, 21, 2589–2598.

G

García-Ochoa, F., Santos, V. E., Casas, J. A. & Gómez, E.(2000). Xanthan gum: Production, recovery, and properties. *Biotechnology Advances*, 18, 549–579.

Garnier, G., Bezanger-Beauquesne, L. & Debraux, G. (1961). *Ressources médicinales de la flore française*. Vigot-Paris.

Garon-Lardière, S. (2004). Étude structurale des polysaccharides pariétaux de l'algue rouge *Asparagopsis armata* (Thèse de doctorat en biochimie). Université de Bretagne Occidentale, pp. 46–47.

Gazzard, B. G., Ford, H. A. W. & Smith, M. W. R.(1973). The binding of paracetamol to plasma proteins of man and pig. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 25, 964–967.

Gérard, A. (2017). Stress oxydatif et foie : mécanismes moléculaires des atteintes hépatiques induites par les médicaments. *Revue Francophone des Laboratoires*, (494), 55–62. (Consultable sur ScienceDirect)

Gérard, A. (2017). Toxicité hépatique du paracétamol : mécanismes cellulaires et moléculaires. *Revue Francophone de Pharmacologie*, 29(3), 145–152.

Ghabril, M., Chalasani, N. & Björnsson, E. (2010). Drug-induced liver injury: A clinical update. *Current Opinion in Gastroenterology*, 26(3), 222–226.

Ghesquière, C. (2016). *Les bienfaits de l'ail dans les maladies cardiovasculaires* (Thèse de doctorat en pharmacie). Université de Picardie Jules Verne.

Girre, L. (1980). *Connaître et reconnaître les plantes médicinales*. Rennes : Ouest France, p. 333.

Goetz, P. & Ghedira, K. (2012). *Phytothérapie anti-infectieuse*. Springer-Verlag France, Université de Monastir, Paris, p. 216.

Graham, G. G. & Scott, K. F. (2005). Mechanism of action of paracetamol. *American Journal of Therapeutics*, 12(1), 46–55.

Grattan, T., Hickman, R., Darby-Dowman, A., Hayward, M., Boyce, M. & Warrington, S. (2000). A five-way crossover human volunteer study to compare the pharmacokinetics of paracetamol following oral administration of two commercially available paracetamol tablets and three development tablets containing paracetamol in combination with carbonate. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 49, 225–229.

\mathcal{H}

Hadrich, A. (2019). *Nouveaux hydrogels à base de polysaccharide obtenus par voie biomimétique ou par photoréticulation* (Thèse de doctorat). Université de Rouen Normandie, 339 p.

Hammond, P. M., Scawen, M. D. & Paice, C. P. (1981). Enzyme-based paracetamol estimation. *The Lancet*, 8216, 391–392.

Hassan, H. T. (2004). Ajoene (natural garlic compound): A new anti-leukaemia agent for AML therapy. *Leukemia Research*, pp. 667–671.

Healthline. (2021). *NAC: Uses, benefits, and side effects*.

Henneh, I. T., Ahlidja, W., Alake, J., Kwabil, A., Ahmed, M. A., Kyei-Asante, B., Adinortey, M. B., Ekor, M. & Armah, F. A. (2022). *Ziziphus abyssinica* root bark extract ameliorates paracetamol-induced liver toxicity in rats possibly via the attenuation of oxidative stress. *Toxicology Reports*, 9, 1929–1937.

Hennen, G. (2006). *Biochimie : Approche bioénergétique et médicale* (4e éd.). Dunod, pp. 17–18.

Hirsh, J., Warkentin, T. E., Shaughnessy, S. G., Anand, S. S., Halperin, J. L. & Raschke, R. (2001). Heparin and low-molecular-weight heparin: Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, 119(Suppl. 1), 64S–94S.

Hons. (2012). *Une introduction à la biochimie*. Cétal, pp. 108–109.

\mathcal{J}

Jackson, A., Ten Haken, R., Robertson, J., Kessler, M., Kutcher, G. & Lawrence, T.(1995). Analysis of clinical complication data for radiation hepatitis using a parallel architecture model. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 31(4), 883–891.

Jaeschke, H. & Bajt, M. L. (2006). Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen-induced liver cell death. *Toxicological Sciences*, 89(1), 31–41.

Ramachandran, A. & Jaeschke, H. (2018). Mechanisms of acetaminophen hepatotoxicity and their translation to the human pathophysiology. *Journal of Clinical and Translational Research*, 4(1), 1–15.

Jaeschke, H., McGill, M. R. & Ramachandran, A. (2012). Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: Lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity. *Drug Metabolism Reviews*, 44(1), 88–106.

Jani, G., Shahd, S., Prajapati, V. D. & Jain, V. (2009). Gums and mucilages: Versatile excipients for pharmaceutical formulations. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4, 308–322.

Jaulneau, V., Lafitte, C., Jacquet, C., Fournier, S., Salamagne, S., Briand, X., Esquerre-Tugaye, M. T. & Dumas, B. (2010). Ulvan, a sulphated polysaccharide from green algae, activates plant immunity through the jasmonic acid signaling pathway. *Journal of Biomedical Biotechnology*, 2010, Article ID 1–11.

Jiao, G., Yu, G., Zhang, J. & Ewart, H. S. (2011). Chemical structures and bioactivities of sulfated polysaccharides from marine algae. *Marine Drugs*, 9, 196–223.

K

Karaki, N., Sebaaly, C., Chahine, N., Faour, T., Zinchenko, A., Rachid, S. & Kanaan, H. (2013). The antioxidant and anticoagulant activities of polysaccharides isolated from the brown algae *Dictyopteris polypodioides* growing on the Lebanese coast. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3, 043–051.

Katikova, O. Y. (2002). Free radical lipid peroxidation and liver damage induced by paracetamol. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 133(6), 590–592.

Katyare, S. S. & Satav, J. G. (1991). Effect of paracetamol on oxidative phosphorylation in rat liver mitochondria. *Biochemical Pharmacology*, 41(12), 1781–1786.

Kessous, C. (2006). Chapitre 2 : Glucides. In *Biochimie structurale* (pp. 56–80). Office des publications, Alger.

Kierszenbaum, L. (2006). *Histologie et biologie cellulaire : Une introduction à l'anatomie pathologique* (1ère éd.). De Boeck, Paris, pp. 457–495.

Kmiec, Z. (2001). *Cooperation of liver cells in health and disease.* (Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology, Vol. 161). Berlin: Springer.

Knight, T. R., Fariss, M. W., Farhood, A. & Jaeschke, H. (2003). Role of lipid peroxidation as a mechanism of liver injury after acetaminophen overdose in mice. *Toxicological Sciences*, 76(1), 229–236.

Kumar, M. & Berwal, J. S. (1998). Sensitivity of food pathogens to garlic (*Allium sativum*). *Journal of Applied Microbiology*, p. 213.

L

Lacour, B. & Belon, J. (2015). Physiologie du système digestif. In *Physiologie*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, pp. 225–258.

Lotrakul, P., Deenarn, P., Prasongsuk, S. & Punnapayak, H. (2009). Isolation of *Aureobasidium pullulans* from bathroom surfaces and their antifungal activity against some *Aspergilli*. *African Journal of Microbiology Research*, 3, 253–257.

Louvet, A., Cannesson, A., Colin, M., Mathurin, P. & Dharancy, S. (2010). Paracétamol : risque hépatique (dose thérapeutique et surdosage). *Hépato-Gastro & Oncologie Digestive*, 17(5), 437–443.

M

Margham, R. (2009). Chapitre 1 : Les glucides des végétaux. In *Éléments de la biochimie végétale* (pp. 13–40). Éditions Bahaeddine, Constantine.

Marouf, A. & Gérard, T. R. (2009). *Abrégé de biochimie appliquée*. Éditions EDP Sciences, pp. 20–21.

Marshall, J. S. (2004). Mast-cell responses to pathogens. *Nature Reviews Immunology*, 4, 787–799.

MedlinePlus. (2023). *N-acetylcysteine – Supplement information*. U.S. National Library of Medicine.

Michel, B. & Leclerc, C. (2020). Inflammation hépatique et nécrose cellulaire induites par le paracétamol : Rôle des cytokines et des voies de signalisation intracellulaire. *Journal de Toxicologie Expérimentale et Clinique*, 40(2), 89–9

Michel, C. & Leclerc, T. (2020). Le rôle du glutathion et de la N-acétylcystéine dans la protection hépatique contre les substances toxiques. *Journal de Pharmacologie et de Thérapeutique*, 30(3), 205–213.

Mississauga, Ontario. (2019). ACÉTYLCYSTÉINE INJECTABLE : Solution d'acétylcystéine USP 200 mg/mL. Solution pour injection, inhalation ou administration orale. Mucolytique, antidote du surdosage de l'acétaminophène, p. 30.

Mohammed, A. S. A., Mohammed, A. S. A., Naveed, M. & Jost, N. (2021). Polysaccharides: Classification, chemical properties, and future perspective applications in pharmacology and biological medicine. *Journal of Polymers and the Environment*, 29(8), 1–13.

Moles, A., Torres, S., Baulies, A., Garcia-Ruiz, C. & Fernandez-Checa, J. C. (2018). Mitochondrial–lysosomal axis in acetaminophen hepatotoxicity. *Frontiers in Pharmacology*, 9.

Moussard, C. (2006). Biochimie structurale et métabolique (3e éd.). De Boeck, Université de Paris, pp. 57–60.

Mulloy, B., Mourao, P. A. S. & Gray, E. (2000). Structure/function studies of anticoagulant sulphated polysaccharides using NMR. *Journal of Biotechnology*, 77, 123–135.

Musso, O., Aninat, C., Loyer, P. & Corlu, A. (2020). Structure et fonctions des hépatocytes. EMC - Hépatologie.

Muth-Selbach, U. S., Tegeder, I., Brune, K. & Geisslinger, G. (1999). Acetaminophen inhibits spinal prostaglandin E2 release after peripheral noxious stimulation. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 91(1), 231–239.

N

Nacher-Vazquez, M., Ballesteros, N., Canales, A., Rodriguez Saintjean, S., Perez-Prieto, S. I., Prieto, A., Aznar, R. & Lopez, P. (2015). Dextrans produced by lactic acid bacteria exhibit antiviral and immunomodulatory activity against salmonid viruses. *Carbohydrate Polymers*, 124, 292–301.

Nakagawa, H., Tsuta, K., Kiuchi, K., Senzaki, H., Tanaka, K., Hioki, K. & Tsubura, A. (2001). Growth inhibitory effects of diallyl disulfide on human breast cancer cell lines. *Carcinogenesis*, pp. 891–892.

Ndiaye, M., Sy, G. Y., Dièye, A. M., Touré, M. T. & Faye, B. (2006). Évaluation de l'activité anti-inflammatoire de feuilles d'*Annona reticulata* (Annonaceae) sur l'œdème aigu de la patte de rat induit par la carragénine. *Pharm. Méd. Trad. Afr.*, 14, 179–186.

O

Ouibrahim, A. (2015). Évaluation de l'effet antimicrobien et antioxydant de trois plantes aromatiques (*Laurus nobilis* L., *Ocimum basilicum* L. et *Rosmarinus officinalis* L.) de l'Est algérien (Thèse de doctorat). Université Badji Mokhtar – Annaba.

Ozougwa, J. & Eyo, J. (2014). Hepatoprotective effects of *Allium cepa* (onion) extracts against paracetamol-induced liver damage in rats. *African Journal of Biotechnology*, 13(26).

Ozougwu, J. C. (2017). Physiology of the liver. *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences*, 4(8), 13–24.

P

Pal, A., Das, D., Kumar Sarkar, A., Ghorai, S., Das, R. & Pal, S. (2015). Synthesis of glycogen and poly(acrylic acid)-based graft copolymers via ATRP and its application for selective removal of Pb²⁺ ions from aqueous solution. *European Polymer Journal*, 66, 33–46.

Palaniraj, A. & Jayaraman, V. (2011). Production, recovery and applications of xanthan gum by *Xanthomonas campestris*. *Journal of Food Engineering*, 106, 1–12.

Patterson, C. A., Ph D, P. A. G. (2008). Polysaccharides (d'origine végétale) pour la santé de l'intestin. *Agriculture et Agroalimentaire Canada*.

Penhoat, C. (2023). *Rôle des acides gras dans l'induction du cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) hépatique : implication dans la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et dans l'hépatotoxicité du paracétamol* (Thèse de doctorat en médecine humaine et pathologie). Université de Rennes, p. 240.

Percheron, F., Perles, R. & Fogliett, M. (1980). *Abrégé de biochimie : Tome 1. Bioénergétique : Protides, enzymologie, acides nucléiques*, 272 p.

Pereira, M. S., Melo, F. R. & Mourão, P. A. S. (2002). Is there a correlation between structure and anticoagulant action of sulfated galactans and sulfated fucans? *Glycobiology*, 12, 573–580.

Pham, S. (2016). *Rôle de LECT2 dans le cycle de division de l'hépatocyte et son implication dans le métabolisme lipidique* (Mémoire en biologie cellulaire), p. 45.

Pleszczyńska, M., Wiater, A., Janczarek, M. & Szczodrak, J. (2015). (1→3)-α-D-Glucan hydrolases in dental biofilm prevention and control: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 79, 761–778.

Poletti, V. (1996). *Les intoxications médicamenteuses aiguës chez les carnivores domestiques : présentation des données épidémiologiques du CNITV d'Alfort et analyse des intoxications les plus fréquentes* (Thèse vétérinaire). ENVA, Thèse n° 045, 129 p.

Pomin, V. H. (2015). Sulfated glycans in inflammation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 92, 353–369.

Prajapati, V. D., Maheriya, P. M., Jani, G. K. & Solanki, H. K. (2014). Carrageenan: A natural seaweed polysaccharide and its applications. *Carbohydrate Polymers*, 105, 97–112.

Prescott, L. F. (2000). Paracetamol: Past, present, and future. *American Journal of Therapeutics*, 7(2), 143–147.

R

Rawlins, M. D., Henderson, D. B. & Hijab, A. R. (1977). Pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) after intravenous and oral administration. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 11, 283–286.

Reichel, P. (2004). *Guide pratique de toxicologie* (Vol. 317), p. 74.

Reichl, F. X. (2004). *Guide pratique de toxicologie* (1ère éd.). De Boeck & Larcier, Bruxelles, pp. 3–8.

Reis, D., Vian, B. & Bajou, C. (2006). *Le monde des fibres*. Éditions Belin, p. 305 ; *Biochimie alimentaire*, 6e éd. abrégée : Dunod, p. 40.

Rioux, L. (2010). Caractérisation structurale et évaluation de l’activité biologique de polysaccharides extraits de *Saccharina longicurvis* (Thèse de doctorat). Université Laval, pp. 4–41.

S

Sablonnière, B., avec des enseignants de médecine et le Collège National des Facultés. (2006). *Biochimie et biologie moléculaire*. Omniscience, pp. 78–79.

Schepetkin, I. E. & Quinn, M. (2006). Botanical polysaccharides: Macrophage immunomodulation and therapeutic potential. *International Immunopharmacology Review*, 6, 317–333.

Sendensky, A. & Dufour, J.-F. (2011). Liver physiology. In *Chronic Liver Failure* (pp. 33–45).

Séverine, J. (2005). *Apport des drogues végétales dans la prévention des maladies cardiovasculaires liées à l’hypercholestérolémie* (Thèse de doctorat). Université Henri Poincaré – Nancy 1, p. 36.

Singh, R. M., Kaur, N. & Kennedy, J. F. (2015). Pullulan and pullulan derivatives as promising biomolecules for drug and gene targeting. *Carbohydrate Polymers*, 123, 190–207.

Singh, R. S., Saini, G. K. & Kennedy, J. F. (2008). Pullulan: Microbial sources, production and applications. *Carbohydrate Polymers*, 73, 515–531.

Smith, W. L., DeWitt, D. L. & Garavito, R. M. (2000). Cyclooxygenases: Structural, cellular, and molecular biology. *Annual Review of Biochemistry*, 69(1), 145–182.

Souza, R. O. S., Madeira, J. C., Chagas, F. D. S., Parreiras, L. A., Santos, G. R. C., Assreuy, A. M. S., Mourão, P. A. S. & Pereira, M. G. (2015). Purified polysaccharides of *Geoffroea spinosa* barks have anticoagulant and antithrombotic activities devoid of hemorrhagic risks. *Carbohydrate Polymers*, 124, 208–215.

Sternér, O. (1999). *Chemistry, Health and Environment*. Wiley-VCH.

T

Teuscher, E., Anton, R. & Lobstein, A. (2005). *Plantes aromatiques. Épices, aromates, condiments et huiles essentielles*. Lavoisier, Paris, p. 361.

Tittarelli, R., Pellegrini, M., Scarpellini, M. G., Marinelli, E., Bruti, V., Di Luca, N. M., Busardo, F. B. & Zaami, S. (2017). Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21(1), 95–101.

Tonon, F., Grassi, G. & Dapas, B. (2015). Polysaccharides for the delivery of bioactive agents.

Tourte, Y., Bordonnean, M., Henry, M. & Tourt, C. (2005). *Le monde des végétaux : Organisation, physiologie et génomique*. Dunod, Paris, pp. 49–50.

Trefts, E., Gannon, M. & Wasserman, D. H. (2017). The liver. *Current Biology*, 27, R1147–R1151.

V

Ummartyotin, S. & Manuspiya, H. (2015). A critical review on cellulose: From fundamental to an approach on sensor technology. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 41, 402–412.

V

Voet, D. et Voet, J. G. (1998). *Biochimie*. Hermann Éditeurs des Sciences et des Arts, p. 75.

Voet, D. et Voet, J. G. (2005). Chapitre 11 : Sucre de polysaccharides. In *Biochimie* (2e éd., pp. 356–380). Paris.

Vuillet-A-Ciles, H., Buxeraud, J. et Nouaille, Y. (2013). Les médicaments de la douleur : Les antalgiques de palier I. *Actualités Pharmaceutiques*, 52(527), 21–26.

W

Wang, J., Zhang, L. & Yu, Y. (2019). Polysaccharides from natural resources: Structural features and bioactivities. *Food Hydrocolloids*, 94, 315–319.

- Wang, K., Jin, X., Li, Q., Sawaya, A. C. H. F., Le Leu, R. K. & Conlon, M. A. (2018).** Mushroom polysaccharides: Chemistry and anti-tumor potential. *International Journal of Biological Macromolecules*, 120, 1266–1273.
- Wang, K., Li, M., Wen, X., Chen, X., He, Z. & Ni, Y. (2018).** Optimization of ultrasound-assisted extraction of okra (*Abelmoschus esculentus* (L.) Moench) polysaccharides based on response surface methodology and antioxidant activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, 114, 1056–1063.
- Wang, Y., Li, X., Zhang, Y. & Liu, C. (2020).** Antioxidant and hepatoprotective effects of garlic polysaccharides against carbon tetrachloride-induced liver injury in mice. *International Journal of Biological Macromolecules*, 151, 494–502.
- Weil, J. (2009).** *Biochimie générale* (11e éd.). Dunod, pp. 213–215.
- Weinman, S. & Méhul, P. (2004).** *Toute la biochimie*. Dunod, pp. 70–73.
- Weisbord, S. D., Gallagher, M., Kaufman, J., et al. (2018).** N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 378(7), 603–614.
- Wertz, L. (2011).** *Les hémicelluloses* (Document Valbiom). Gembloux Agro-Bio Tech, Université de Liège.
- Wijesinghe, W. A. J. P. & Jeon, Y. J. (2012).** Biological activities and potential industrial applications of fucose-rich sulfated polysaccharides and fucoidans isolated from brown seaweeds: A review. *Carbohydrate Polymers*, 88, 13–20.
- Wittebole, X. & Hantson, P. (2002).** Influence des relations toxicocinétiques-toxicodynamiques sur la prise en charge des patients intoxiqués. *Réanimation*, 11(7), 533–539.
- Wondraczek, H. & Heinze, T. (2015).** Cellulosic biomaterials. In K. G. Ramawat & J.-M. Mérillon (Eds.), *Polysaccharides: Bioactivity and Biotechnology* (pp. 299–322).
- Wu, Y., Cui, S., Tang, J., Wang, Q. & Gu, X. (2007).** Preparation, partial characterization and bioactivity of water-soluble polysaccharides from boat-fruited sterculia seeds. *Carbohydrate Polymers*, 70, 437–443.
- γ**
- Younes, M. & Siegers, C. P. (1985).** Lipid peroxidation as a possible cause of paracetamol-induced hepatotoxicity. *Biochemical Pharmacology*, 34(4), 552–
- Yves, R. (2008).** *Biopolymères dynamiques : oligo et polysaccharides* (Thèse de doctorat). Université Louis Pasteur de Strasbourg.

Z

Zhang, H., et al. (2022). *Allium sativum* polysaccharides mitigate oxidative liver damage through modulation of Nrf2/HO-1 and inflammatory signaling pathways. *Food & Function*, 13(3), 1451–1462.

Zhang, Y., Li, Q., Wang, J. & Xing, Y. (2020). Immunoregulatory and antitumor effects of *Cordyceps militaris* polysaccharides in vivo and in vitro. *Journal of Functional Foods*, 68, 103894.

Zhao, L., Dong, Y., Chen, G., Hu, Q. & Wang, X. (2014). The antitumor and immunomodulatory activities of polysaccharides from traditional Chinese herbs: A review. *Carbohydrate Polymers*, 99, 101–111.

Zhao, R., Zhang, T., Zhao, H., Cai, Y. & Zheng, X. (2019). Immunomodulatory effects of *Grifola frondosa* polysaccharides on macrophages and lymphocytes. *International Journal of Biological Macromolecules*, 134, 845–854.

Zohra, R. R., Aman, A., Zohra, R. R., Ansari, A., Ghani, M. & Ul Qader, S. A. (2013). Dextranase: Hyper production of dextran degrading enzyme from newly isolated strain of *Bacillus licheniformis*. *Carbohydrate Polymers*, 92, 2149–2153.

Zong, A., Cao, H. & Wang, F. (2012). Anticancer polysaccharides from natural resources: A review of recent research. *Carbohydrate Polymers*, 90, 1395–1410.

Zouambia, Y. (2012). Fonctionnalisation des polysaccharides en vue de la préparation des dérivés ampholiques associatifs : Étude comparative des propriétés physicochimiques (Thèse de doctorat). Université Saad Dahlab - Blida, 162 p.

Année universitaire : 2024-2025	Présenté par: LMOURI Amira GHERIES Ines
Évaluation de l'activité hépatoprotectrice de l'extrait polysaccharidique d'<i>Allium sp</i> contre la toxicité induite par le paracétamol	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Toxicologie	
Résumé :	
<p><i>Allium sp</i> est une plante médicinale largement utilisée dans la médecine traditionnelle, et se distingue par une variété de propriétés biologiques, incluant des effets antioxydants, anti-inflammatoires et antimicrobiens, ainsi qu'un rôle potentiel dans la régulation de la pression artérielle, de la glycémie et des lipides sanguins. Une grande partie de cette activité biologique est attribuée à la présence de plusieurs composés actifs, notamment les polysaccharides, qui ont montré, dans de nombreuses études, des propriétés prometteuses dans la prévention de l'hépatotoxicité.</p>	
<p>Cette étude vise à évaluer l'effet hépatoprotecteur de l'extrait de polysaccharides issus de l'<i>Allium sp</i> contre l'hépatotoxicité induite par le paracétamol. Le traitement par voie orale avec l'extrait de polysaccharides a été administré à une dose de 600 mg/kg par jour pendant dix jours. L'hépatotoxicité a été induite le dixième jour par une dose unique de paracétamol à raison de 3000 mg/kg.</p>	
<p>L'intoxication au paracétamol a montré une élévation significative des niveaux des enzymes hépatiques ALT, AST, ALP, ainsi qu'une augmentation de la concentration en MDA, accompagnée d'une diminution de l'activité de la GPx et d'une diminution du contenu en GSH, ce qui indique un dommage hépatique résultant d'un stress oxydatif.</p>	
<p>En revanche, le traitement préalable avec l'extrait de polysaccharides a entraîné une diminution significative des niveaux d'ALT, AST et ALP, ainsi qu'une réduction de la concentration en MDA, une amélioration de l'activité de la GPx et une augmentation du taux de GSH par rapport au groupe traité uniquement par le paracétamol. Les examens histologiques du foie chez les rats traités avec l'extrait de polysaccharides ont montré une conservation totale de la structure histologique normale, sans apparition de signes de lésion ou de modifications pathologiques.</p>	
<p>Ces résultats indiquent que l'extrait de polysaccharides d'<i>Allium sp</i> possède un effet protecteur efficace contre l'hépatotoxicité induite par le paracétamol.</p>	
Mots-clés : Allium sp, hépatotoxicité, paracétamol, polysaccharides, effet protecteur.	
Laboratoires de recherche: Laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire (U Constantine 1 Frères Mentouri).	
Président du jury : AMRANI Amel (Pr - U Constantine 1 Frères Mentouri).	
Encadrant : DEHELI Nedjoua (M.A.A - U Constantine 1 Frères Mentouri)	
Examinateur: kABOUCHÉ Samy (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri)	
Examinateur : BOUBEKRI Nassima (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri).	