



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
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 et Sante*

Intitulé :

---

# Les substances à pouvoir toxique sur le foie

---

Présenté et soutenu par : **BOUKHALFA IMAD**

Le : 05 /06/2016

**BENELMUFTI FATEH**

Jury d'évaluation :

Président du jury : **Mme Zaama Dj.**

Pr à UFM Constantine1

Rapporteur : **Mme Dehili N.**

MAA à UFM Constantine1

Examineurs : **Zouaghi Y.**

MCA à UFM Constantine1

**Bouldjaj R.**

MAA à UFM Constantine1

*Année Universitaire  
2015– 2016*

---

## Sommaire

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
---------------------------	----------

### *Chapitre 1 : le foie*

<b>1. Embryologie .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Anatomie du foie .....</b>	<b>3</b>
2.1 Morphologie .....	4
2.2 Segmentation hépatique .....	5
2.3 Vascularisation hépatique .....	6
2.3.1 Vascularisation afférente .....	6
2.3.2 Vascularisation efférente .....	6
2.4 Voies biliaires .....	7
2.5 Vascularisation lymphatique .....	8
<b>3. histologie .....</b>	<b>8</b>
3.1 Lobule portal .....	8
3.2 lobule .....	9
3.2.1 hépatocytes .....	9
3.2.2 Cellules Endothéliales .....	10
3.2.3 Cellules Kupffer .....	11
3.2.4 Cellules péri- sinusoidales (cellules de Ito) .....	12
<b>4. physiologie : .....</b>	<b>12</b>
4.1 Fonctions métaboliques .....	12

4.1.1 Métabolisme des glucides .....	12
4.1.2 Métabolisme des lipides .....	13
4.1.3 Métabolisme des protéines .....	13
4.1.4 Métabolisme des hormones .....	14
4.2 Fonctions d'épuration et d'élimination .....	14
4.3 Fonctions de stockage .....	14
4.4 Fonction biliaire .....	15
4.5 Fonction immunitaire .....	15
4.6 Fonction de détoxification .....	15

## *Chapitre 2 : les substances qui provoquent une hépatotoxicité*

1. Hépatotoxicité.....	16
2. L'hépatotoxicité médicamenteuse .....	16
2.1 Paracétamol.....	18
2.1.1 Métabolisme du paracétamol.....	18
2.1.1.1 Dose thérapeutique.....	18
2.1.1.2 Dose supratherapeutique : .....	19
2.1.2 Toxicité hépatique .....	20
2.2 L'acide valproïque : .....	22
2.2.1 Structure.....	22
2.2.2 Métabolisme de l'acide valproïque.....	23
2.2.3 Toxicité hépatique de l'acide valproïque.....	25
2.3. Isoniazide .....	25
2.3.1 Métabolisation.....	26

---

2.3.2 Mécanisme d'action.....	27
<b>2.4. Le thiabendazole (Mintezol<sup>MD</sup>) .....</b>	<b>28</b>
2.4.1 Généralités .....	28
2.4.2 Hépatotoxicité.....	28
<b>3. L'hépatotoxicité des Produits industriels (Le solvant ).....</b>	<b>29</b>
3.1 Tétrachlorure de carbone.....	29
3.1.1 Hépatotoxicité.....	30
3.1.2 Manifestations cliniques.....	30
3.2 Dimethyl formamide (DMF) .....	31
3.2.1 Sources d'exposition.....	31
3.2.2 Manifestations cliniques.....	31
<b>4. Hépatotoxicité des substances récréatives.....</b>	<b>32</b>
<b>5. Hépatotoxicité des métaux lourds .....</b>	<b>33</b>
5.1 L'Arsenic .....	33
5.2 Le Plomb.....	34
<b>Conclusion .....</b>	<b>35</b>
<b>Résumé .....</b>	<b>36</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>37</b>
<b>ملخص .....</b>	<b>38</b>

## **Introduction**

Le foie est une glande vitale pour le corps, car il assure de la sécrétion exocrine et endocrine à de nombreuses substances à la fois. Beaucoup des substances sécrétées par le foie, qu'elles soient intrinsèques (bilirubine et hormones stéroïdiennes par exemple) ou extrinsèques (médicaments, alcool et toxines...) sont trop peu solubles dans l'eau pour être éliminées dans l'urine. Les hépatocytes doivent d'abord les rendre hydrosolubles (biotransformation, métabolisme des médicaments) par incorporation dans leur molécules de groupes chimiques réactifs, comme l'hydroxyle OH, qui permettent leur conjugaison avec des acides comme l'acide glycuronique. Les métabolites hydrosolubles sont injectés par les hépatocytes soit dans la bile (pour être excrétés par voie biliaire) ou dans le sang (pour être excrétés dans les reins)(1).

Comme notre vie est menacée par l'exposition à plusieurs substances toxiques (métaux lourds ,médicaments ,produits industriels...) le foie reste un organe cible pour son toxicité. Selon Organisation Mondiale de Santé, les substances toxiques sont des produits qui comprennent une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, le principe actif et le plus souvent, une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients. Les médicaments présentent comme possédant des propriétés préventives ou curatives à l'égard des maladies humaines ou animales lorsque la quantité ou la puissance des métabolites toxiques dépasse les capacités métaboliques du foie, il attaque et détruit les cellules hépatiques : c'est l'hépatite toxique. Selon cette étiologie plusieurs maladies hépatiques : cirrhose, stéatose, tumeur du foie et nécrose hépatique... sont détectées suite à une intoxication médicamenteuse. Près de 1 000 médicaments sont répertoriés comme susceptibles de provoquer une hépatite toxique. Si la fréquence dépasse une hépatite pour 100 malades, le médicament est retiré du marché (2).

En générale, la santé du foie est essentielle parce que tout ce qui l'affecte se transmet très rapidement aux autres organes. Heureusement, l'organisme est doté d'un système antioxydant qui nous protège en détruisant les radicaux libres et/ou les métabolites toxiques de médicaments.

Dans cette étude nous voulons donner une recherche bibliographique récente et riche à fin d'apporter des éclaircissements sur notre thème, pour cela nous avons répartie notre mémoire en deux chapitres :

- **Le foie.**
- **Les substances qui provoquent une hépatotoxicité.**

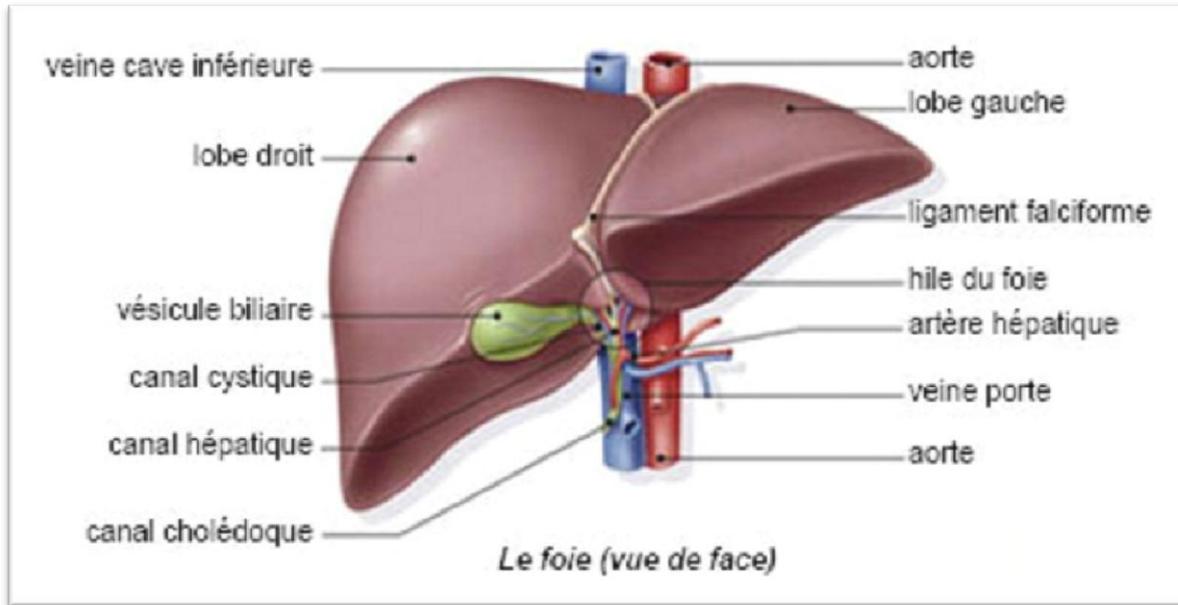
## 1. Embryologie

Le foie se développe embryologiquement comme une excroissance de la paroi de l'intestin, située sur le trajet de la veine vitelline. Le foie est déjà visible au stade 10 (environ 28 jours) sous la forme d'un épaissement épithélial endodermique à la transition entre les parties intra et extra-embryonnaires de la vésicule vitelline, sous l'ébauche cardiaque. La structure embryonnaire précoce du foie est encore loin de la structure du foie adulte. Ce n'est qu'avec la formation du système vasculaire avec le développement de la veine porte que la structure définitive de l'organe sera établie. Cependant, dès la 4<sup>ème</sup> semaine le foie assure une fonction hématopoïétique, les cellules souches sanguines se développant dans le mésenchyme environnant (3).

## 2. Anatomie

Avec 1500g, le foie est la plus grande glande du corps, sa masse se compose, à raison de 80% de cellules épithéliales hépatiques ou hépatocytes (1). Le foie est un organe thoraco-abdominale, la majeure partie de cette glande est logée sous la très profonde coupole diaphragmatique droite qui le sépare du poumon droit et d'une partie du cœur. C'est un organe rougeâtre, riche en sang et très malléable, qui s'adapte, se moule sur les parois de l'abdomen et les viscères voisins (4).

Il est enveloppé par une capsule conjonctive, ou capsule de Glisson, qui s'invagine profondément en formant plusieurs sillons permettant de définir les quatre lobes (5) (1). Parmi ces derniers, le lobe droit, le plus grand, est visible sur toutes les faces du foie, il est séparé du lobe gauche, plus petit, par une profonde fissure, le lobe caudé, le plus postérieur, et le lobe carré, situé sous le lobe gauche, sont visibles lorsqu'on examine le foie de dessous .. Etant un organe essentiel à la vie, le foie possède toutes les caractéristiques d'une glande exocrine d'une part, en étant responsable de la sécrétion de la bile, et d'une glande endocrine d'autre grâce à sa situation sur le courant sanguin et à la disposition particulière de sa vascularisation. Il se singularise par rapport à la plupart des autres organes par son double apport sanguin : l'artère hépatique lui apporte le sang de la circulation générale, tandis que la veine porte lui apporte le sang de la rate, de l'estomac, du pancréas et surtout de l'intestin, ce qui lui permet de recevoir les nutriments absorbés par l'intestin avant leur passage dans la circulation générale (6).



**Figure 01** : Anatomie du foie (7).

## 2.1 Morphologie

Macroscopiquement, le foie est rouge brun. Il a une surface lisse et brillante, une consistance molle. Sa face sous-diaphragmatique est convexe ; c'est la face diaphragmatique ; la face inférieure, concave, en rapport avec les viscères, c'est la face viscéral (figure 2).

Le foie mesure en moyenne 28 centimètres dans le sens transversal, 16 centimètres dans le sens antéropostérieur et 8 centimètres d'épaisseur .Il est divisé en deux lobes, un lobe droit et un lobe gauche. Le lobe droit est plus volumineux que le lobe gauche. La subdivision suit sur la face convexe. Falciforme, sur la face viscérale, une ligne imaginaire passant entre la fissure. Rond et la fissure. Veineux (9) (10).[Figure02].

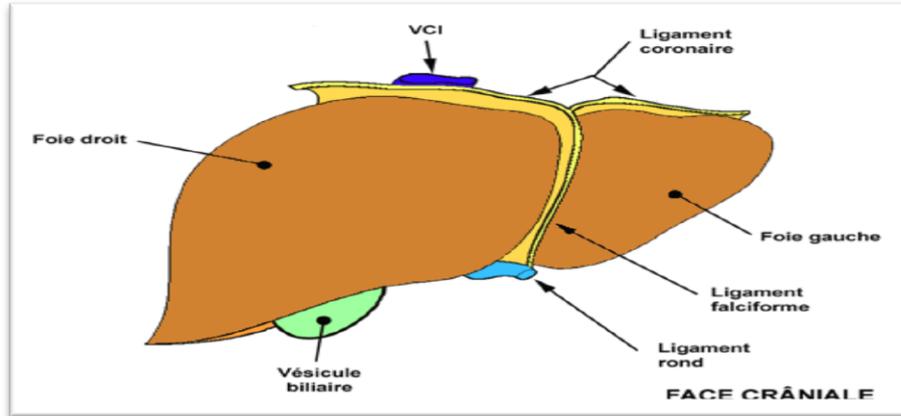


Figure 02 : Morphologie du foie (8).

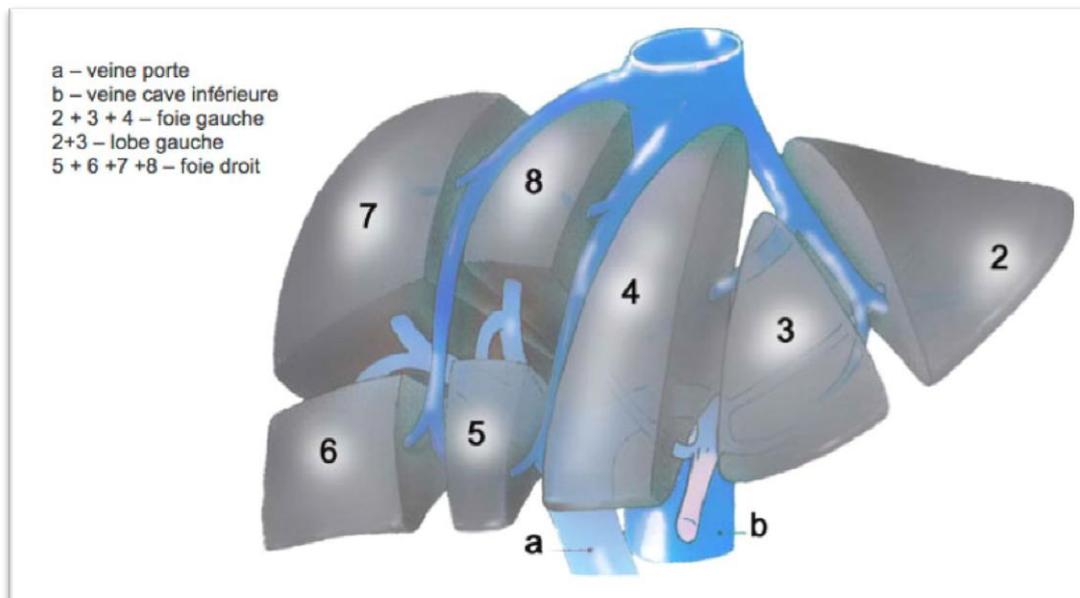
## 2.2 La segmentation hépatique

La segmentation hépatique est une segmentation fonctionnelle basée sur la distribution intra-hépatique des éléments du pédicule hépatique, dont la veine porte constitue l'élément directeur. Elle peut être portale ou sus-hépatique.

✓ **Segmentation portale** : c'est une division du foie en plusieurs territoires parenchymateux correspondant aux ramifications de la veine porte.

✓ **Segmentation sus-hépatique** : basée sur la disposition des veines sus-hépatiques(11).

Les tranches de division de la veine porte délimitent les secteurs du foie en huit segments numérotés de I à VII sur la face inférieure du foie dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (12).



**Figure:3:** Segments hépatiques (13).

## 2.3 Vascularisation hépatique

Le foie est un organe richement vascularisé, 25% du débit cardiaque étant dévolu au foie. La vascularisation est double, vascularisation afférente et vascularisation efférente (14)(15).

### 2.3.1 Vascularisation afférente

Le volume sanguin hépatique est considérable puisque le foie contient 14% du volume sanguin total de l'organisme. La particularité de la vascularisation du parenchyme hépatique tient à sa double irrigation : celle de la veine porte et celle de l'artère hépatique. En effet, le foie est situé en dérivation de la circulation générale, pour pouvoir filtrer les éléments qui arrivent de la circulation digestive (16).

- ✓ L'artère hépatique commune, approvisionne le foie en sang oxygéné provenant des branches du tronc cœliaque issu de l'aorte et contient les métabolites destinés à y être pris en charge. En pénétrant le foie, elle se divise en branches progressivement plus petites (17).
- ✓ La veine porte hépatique, transporte le sang oxygéné du tractus digestif est riche en acides aminés, en lipides et en glucides absorbés par l'intestin. et destinés à être traités et stocké (17).

Dans le foie, les deux circulations afférentes libèrent leur sang dans un système commun de petits conduits vasculaires, les capillaires sinusoides (vaisseaux de 10 à 30  $\mu\text{m}$  de diamètre) qui sont en contact intime avec les hépatocytes (18).

### 2.3.2 Vascularisation efférente

Le sang qui a traversé le parenchyme hépatique pénètre dans les veinules hépatiques qui se fusionnent en veines intercalaires puis en branche de la veine sus-hépatique. Les veines sus-hépatique sont dépourvues de valvules et se jettent séparément dans la veine cave inférieure lorsqu'elle traverse le foie en direction de l'oreillette droite (18).[Figure 04 ].

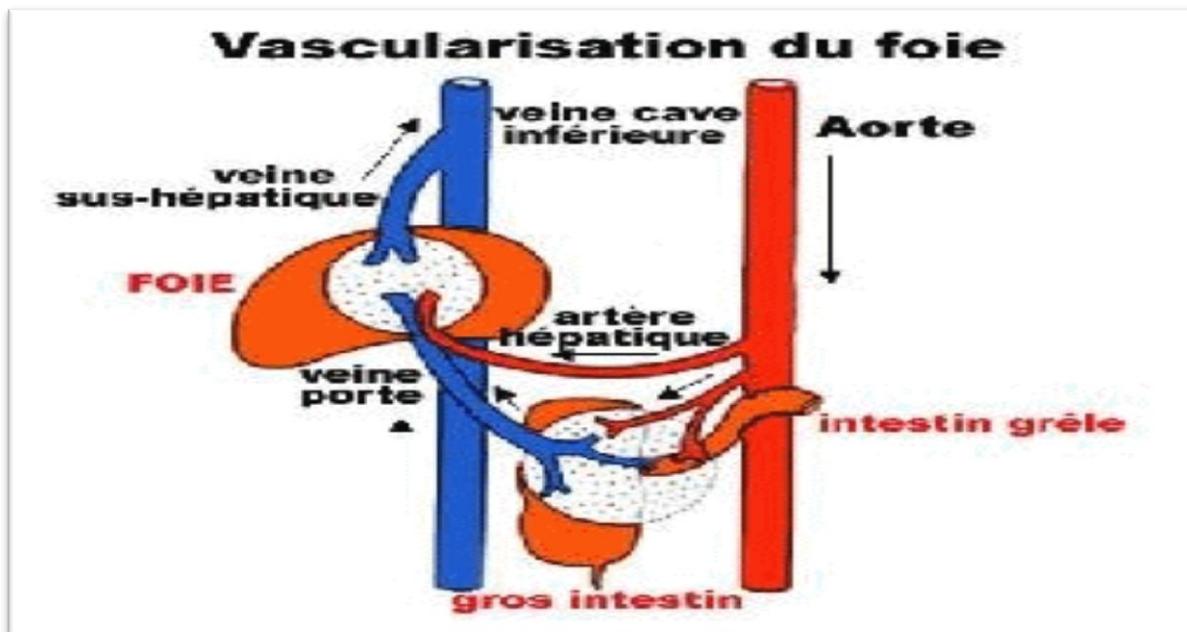


Figure 04 : Vascularisation du foie (19).

### 2.4 Voies biliaires

Le foie produit de 500 à 1000 ml de bile par jour, et cette production s'accroît lorsque le tube digestif contient un chyme gras. La bile est une solution aqueuse jaune verdâtre, alcaline, qui résulte d'une filtration

osmotique d'eau et d'électrolytes, en réponse d'une part à sécrétion active des sels biliaires, et d'autres part probablement à une sécrétion active de sodium, parmi les substances éliminées dans la bile, la bilirubine, car l'élévation de sa concentration plasmatique est responsable d'un symptôme spectaculaire (6). La bile est sécrétée par les cellules du foie et s'écoule dans le duodénum via le cholédoque, la couleur jaune dorée de la bile est due aux glucuronide des pigments biliaires, bilirubine et biliverdine, la formation de ces pigments qui sont des produits de la dégradation de l'hémoglobine. Le stockage de la bile se fait au niveau de la vésicule biliaire. Cette dernière est un réservoir placé sous la face inférieure du foie, ayant une forme allongée de 8 à 10 cm de longueur. Les principales fonctions de la vésicule sont le stockage, la concentration et la libération de la bile (5), la bile possède quatre fonctions principales (1)

- ✓ Excrétion du cholestérol, de phospholipides et de sels biliaires.
- ✓ Contribution à l'absorption des graisses dans la lumière intestinale.
- ✓ Transport d'IgA.
- ✓ Excrétion de produits métaboliques des médicaments et des métaux lourds.

## 2.5 Vascularisation lymphatique

Le foie produit une importante quantité de lymphes riches en protéines, la lymphe est probablement collectée par filtration à partir des capillaires sinusoides au niveau de l'espace de Disse, elle rejoint ensuite le tissu conjonctif péri portal (espace de Mall) pour passer dans les capillaires lymphatiques puis dans les vaisseaux collecteurs qui sortent par l'hile et se dirigent ensuite dans le thorax en empruntant le plus souvent un trajet proche de la veine cave inférieure (5) (20).

## 3. Histologie

Lorsque l'on examine une coupe histologique du foie on constate que cet organe est constitué essentiellement de lames de cellules épithéliales, orientées de façon radiaire vers un espace généralement arrondi (6). Le tissu hépatique est divisé en lobules, chacun d'entre eux étant parfois entouré d'une couche de tissu conjonctif contenant des fibres élastiques disséminées. Ces gaines sont en continuité avec le revêtement conjonctif superficiel du foie, constituant la capsule de Glisson. Le lobule classique hépatocytaire représente une notion morphologique théorique qu'il est difficile de retrouver sur les coupes d'organes, il est possible

de distinguer d'autres types d'organisation hépatique reposant sur les mêmes éléments morphologiques que le lobule mais dont la définition est purement fonctionnelle (5).

### 3.1. Lobule portal

Le lobule portal représente la partie du parenchyme hépatique centrée par un espace porte, de forme triangulaire et dont les sommets sont occupés par veinule sus-hépatique (5). Le lobule portal inclut les portions de lobules dont les canalicules biliaires se drainent dans le même canal biliaire. Les limites d'un lobule portal sont les veines centrales de trois lobules classiques. Le centre du lobule portal est le canal biliaire collectent la bile de tous les canalicules. L'espace porte délimite la périphérie du lobule hépatique. Il est formé par expansion et divisions successives du pédicule hépatique et de son contenu entouré par un fin réseau conjonctif (21). Les zones ou au niveau desquels on distingue, pour chacun d'entre eux, une branche de l'artère hépatique, une branche de la veine porte et un petit canalicule biliaire (22).

### 3-2 Lobule

Les lobules hépatiques classiques sont centrés sur les veines centrales chaque lobule comprend des hépatocytes et des sinusoides et une veine centrale (1). Le lobule est l'unité fonctionnelle du foie, c'est un hexagone d'hépatocytes dont le centre est occupé par la veine Centro-lobulaire. Les 6 angles externes sont occupés par un rameau de la veine porte, un rameau de l'artère hépatique et un canalicule biliaire. L'unité morphologique du foie est le lobule à veine Centro-lobulaire, long de 1.5 à 2 mm et large de 1 à 1.2 mm. il est de forme polyédrique en coupe transversale. La veine centrale n'est entourée que de quelques fibres de collagène, sa paroi mince ne contient pratiquement pas de myocyte lisse et elle est parsemée d'embouchures de sinusoides (1).

#### 3.2.1 Hépatocytes

C'est une volumineuse cellule de 20 à 30 microns et le polyédrique environ 6 à 8 faces, la surface de chaque hépatocyte et d'une part séparé de la paroi du capillaire sinusoides par l'espace Disse et d'autre part en rapport avec les surfaces d'une autre hépatocyte, délimitent entre eux un canalicule biliaire, elle possède les fonctions exocrine et endocrine. Les hépatocytes présentent des microvillosités de taille

variable, pénétrant dans l'espace Disse, L'hépatocyte comme toute cellule renferme plusieurs organites (23).

### Membrane plasmique

La membrane plasmique présente du fait de la situation de la cellule par trois types assurant une intégrité structurale et fonctionnelle (4) (6) (24) : un pôle vasculaire (Cette partie de la membrane est en regard de la capillaire sinusoïde, riche en phosphatases alcalines), un pôle biliaire (est délimité par les faces des deux hépatocytes en regard d'un d'autre ils délimitent une petite lumière ou canalicule d'environ 0.5  $\mu\text{m}$  de diamètre c'est dans ce canalicule qu'est excrétée la bile produit par l'hépatocyte). Finalement une face intercellulaire (Elles sont séparées par un espace de 100Å les deux surfaces de contact apparaissent comme deux lignes parallèles et régulières sauf en certain endroit où sont réalisées de sortes d'engrenages et des joints plus ou moins serrés, les désossâmes le calcium semble nécessaire à la préservation de ces joint intercellulaire).

### Mitochondries

Les mitochondries sont des organites de forme arrondie ou ovalaire dont le diamètre de 0.5 à 1.5  $\mu\text{m}$ , quand elles sont ronds, leur nombre été estime par morphométrie a environ 1600 par hépatocyte. On estime que les mitochondries des hépatocytes sont renouvelées tous les 10 jours (6). Elles contiennent (4).

- ✓ Des granules : de 300 à 400 Å dont on connaît mal la nature : lipide, ferritine, calcium.
- ✓ Des ribosomes et des filaments d'ADN.
- ✓ Des enzymes localisées par histochimie, à la membrane interne.

### Réticulum endoplasmique

On trouve un réticulum endoplasmique abondant, lisse et rugueux (25)

- Le réticulum endoplasmique granulaire (REG)

C'est le plus abondant autour du noyau et près du pôle vasculaire. Ces relations spatiales avec les mitochondries sont manifeste (26), les membranes du réticulum granuleux sont en continuité avec le feuillet externe de la caryothèque et avec les membranes du réticulum lisse et par leur intermédiaire avec

l'appareil Golgi, le REG ou ergastoplasme est formé de canaux et des sacs ou citernes dont les parois sont tapissées de grains d'ARN ou ribosomes de 100 à 150 Å (4) (6).

- Le réticulum endoplasmique lisse (REL)

Le réticulum lisse est formé de membranes sans ribosomes limitant de petites vésicules quelque fois anastomosées (4). Le REL intervienne dans la libération du glucose hépatique vers le sang et aussi dans le métabolisme des drogues, et dans le métabolisme des hormones stéroïdes, et contient des enzymes responsables de conjugaison de la bilirubine (6).

### **Peroxisomes**

Les peroxysomes en micro bodies sont plus nombreux que les lysosomes et voisinent avec le réticulum endoplasmique lisse et le glycogène .Les peroxysomes contiennent des enzymes qui effectuent, en deux étapes la réduction de l'oxygène moléculaire en eau, dans la première étape une oxydase élève les électrons de substrats variés (RH<sub>2</sub>), acide urique ou acide aminé. Dans la seconde étape, la catalase produit une molécule d'eau à partir du peroxyde d'hydrogène produit dans la première (26).

### **Lysosomes**

Ce sont des vésicules de 0.3 à 0.7 micron de diamètre, la cellule expulse lentement ces corps denses dans le hile, le lysosome s'attaque à des substances ayant appartenu ou nom à l'hépatocyte, les vacuoles de pinocytose on ne sait si ces vacuoles de pinocytose se chargent des enzymes lytiques nécessaire on délivre leur matériel a des vésicules de lysosomes préformées (4).

### **Noyau**

Les constituants cytoplasmiques habituels consistent en un noyau central ayant un nucléole volumineux, occasionnellement les cellules sont binucléés (23). la chromatine est constituée de grains de 100 à 200Å, le nucléole composé de granules et de filaments de ARN entourés d'une matrice protéique, le noyau limité par une membrane ou caryothèque (4).

### **Appareil de Golgi**

Les hépatocytes on de multiples appareil de Golgi de petit taille situé leur périphérie près des canalicules biliaires, l'appareil de Golgi intervient dans la formation des lysosomes et la sécrétion des protéines plasmatique des glycoprotéines et des lipoprotéines (27) .

### **3.2.2 Cellules endothéliales**

Les cellules endothéliales, contrairement aux cellules des autres capillaires ne reposent pas sur une lame basale mais sur un matériel peu abondant qui les séparent de la face vasculaire des hépatocytes et délimite un espace Disse

(23). Les cellules endothéliales qui bordent les sinusoides ont une structure particulière dans leur cytoplasme, il existe de nombreux pores de 100nm de diamètre ; groupés en amas et donnant à la cellule comme le montre la microscopie électronique à balayage (6), les noyaux de cellules endothéliales sont petits et sombres et leur cytoplasme constitue un film mince de long des limites des sinusoides, entre l'endothélium du sinusoides et les cellules hépatiques s'entend un espace laminaire « l'espace Disse » (4).

### 3.2.3 Cellules Kupffer :

- Les parois des sinusoides contiennent des macrophages du foie ou cellules Kupffer, ces cellules ont une forme irrégulière et sont situées soit au-dessus des cellules endothéliales soit entre ces cellules (6) (28) (29). Des cellules faisant saillie dans la lumière elles sont pourvus de prolongement cytoplasmique et peuvent varier de forme, (exercent une importante activité d'épuration sanguine, grâce à leur pouvoir phagocytaire et certaines activités métaboliques) (30).

### 3.2.4 Cellules péri- sinusoidales (cellules de Eto)

Les cellules stellaires (appelées aussi cellules étoilées du foie, lipocytes, cellules péri sinusoidales ou cellules de Eto) sont de petite taille et représentent moins de 15% des cellules hépatiques (23). On trouve dans l'espace péri-sinusoidal de grandes cellules contenant de grosses gouttelettes lipidiques. On les a aussi appelées cellules accumulant les lipides. Leur fonction principale est le stockage de la vitamine A. elles perdent leur capacité de stockage de la vitamine A et produisent en quantité abondante des différents composants de la matrice extracellulaire, collagène, fibronectine, laminine... cette activation est responsable de l'accumulation de matrice extracellulaire dans l'espace de Disse qui est l'une des étapes clés de la fibrose hépatique (23). Les cellules péri-sinusoidales jouent un rôle dans l'augmentation du tissu conjonctif observée en cas de cirrhose hépatique (1).

## 4. Physiologie

Les principales fonctions du foie peuvent être groupées en deux grands groupes : les fonctions de synthèse et les fonctions d'excrétion (6). Le foie occupe une position centrale dans le métabolisme général (Figure 5). Il effectue des sécrétions exocrines (bile) et il synthétise de nombreuses substances passant dans le sang,

comme les protéines sériques, des facteurs de coagulation ou des lipoprotéines (1). Cet organe vital accomplit aussi beaucoup d'autres fonctions vitales.

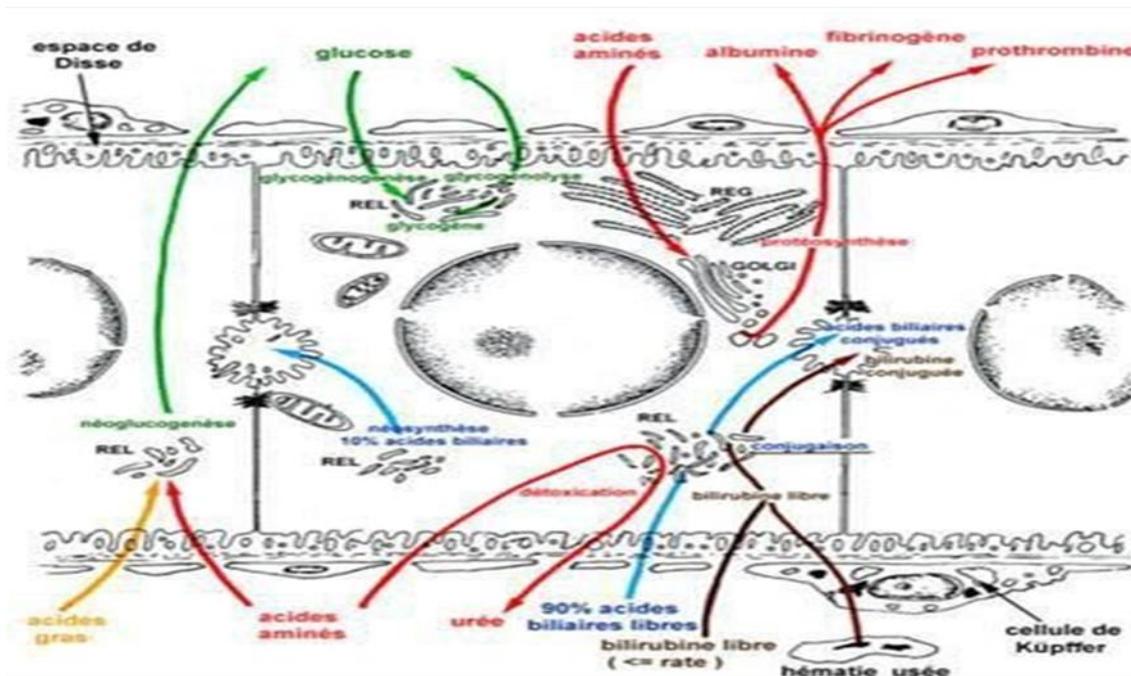
#### 4.1 Fonctions métaboliques

##### 4.1.1 Métabolisme des glucides

Le foie joue un rôle particulièrement important dans le maintien de la glycémie normale

1/ Quand le temps du glucose est bas, il peut transformer le glycogène en glucose et libérer ce dernier dans la circulation, il peut aussi convertir en glucose, certain acide aminés, l'acide lactique et d'autres sucres tels que le fructose et le galactose.

2/ Quand le taux de glucose est élevé, juste après un repas par exemple, le foie convertit le glucose en glycogène et en triglycérides pour les mettre en réserve. Le maintien de la glycémie normale passe par le stockage des sucres d'origine alimentaire sous une forme de réserve, le glycogène réserve qui peut être redistribuée selon les besoins. Le glycogène apparait sous forme de petites particules intracytoplasmiques denses aux électrons(5) .



**Figure 5** : les principales fonctions hépatiques ( 05)

#### 4.1.2 Métabolisme des lipides

Les hépatocytes synthétisent du cholestérol à partir de l'acétyl-CoA .Cette synthèse est contrôlé par l'apport alimentaire en cholestérol, le cholestérol en excès présente dans la circulation sanguin et capte par le foie par des récepteurs spécifiques, située sur la membrane sinusoidal des hépatocytes pour trois lipoprotéines plasmatiques chylomicrons , les LDL et les HDL, le cholestérol présent dans l'hépatocyte peut être stocké dans les membranes cellulaires ou sous forme d'esters de cholestérol , utilisé pour la synthèse des sels biliaires , utilisé pour la synthèse des sels biliaires , incorporé dans les lipoprotéines HDL ou VLDL ou éliminé directement dans la bile. Enfin les acides gras libères sont utilisable par l'hépatocyte comme substrat énergétique par béta-oxydation mitochondrial (31).

#### 4.1.3 Métabolisme des protéines

Le foie fût une place centrale dans le métabolisme des protéines et des acides aminés, le foie synthétise en particulier la plupart des protéines nécessaires dans le sang dont les plus importantes sont : L'albumine et de nombreuse autres protéines sanguins (globines).

#### 4.1.4 Métabolisme hormonal

Le foie effectue la synthèse de différentes hormones ou prohormones telles que les IGF (insuline lie grwthfactors) ou l'angiotensinogènes .Il inhibe un certain nombre d'hormones circulantes : Certains stéroïdes ,tels que les corticostéroïdes.

Des œstrogènes et les progestérones sont également métabolisés ,conjugués et rejetés aux deux pôles vasculaires et biliaires de la cellule. La testostérone et les androgènes sont aussi réduits puis glycuconjugués dans l'hépatocyte de même pour la thyroxine qui serait probablement en partie détruite par le foie (32) (33).

#### 4-2 Fonction d'épuration et d'élimination

Le foie est le principal organe d'épuration. Pour cela le foie dispose de nombreux enzymes qui permettent la dégradation et l'épuration selon deux voies principales :

- ✓ Elimination rénale : les produits de dégradation du métabolisme facilement hydrosolubles seront rejetés par les hépatocytes dans les capillaires sinusoides .Delà, ils parviennent par la circulation générale au niveau des reins et quittent l'organisme dans les urines.
- ✓ Elimination biliaire : les produits de dégradation peu hydrosolubles, et donc peu solubles dans le sang, seront rejetés dans les canalicules biliaires par la face des hépatocytes opposée aux capillaires sinusoides. Grâce à l'action émulsifiante des acides biliaires, ils peuvent être mis en solution dans la bile et parvenir dans l'intestin avec cette dernière .Ils seront alors éliminés dans les selles (34).

### 4-3 Fonction de Stockage

La capacité de stockage de foie, est d'une grande importance car elle permet de fournir à l'organisme l'énergie nécessaire en dehors des périodes de repas (35).

Le foie permet le stockage d'une multitude de substances : 20 à 30% du fer de l'organisme (stocké) forme liée à l'apoferritine (feritine) ,retrouvé dans le cytoplasme des hépatocytes est des cellules de kupffer. Et 57% de cuivre total à la naissance ,17%à l'âge adulte. Le foie est avec la rate ,l'organe de réserve de la vitamine B12 qui se trouve liée à une B globuline (36) (37). L'hépatocyte est aussi le lieu de transformation de l'acide folique en folates actifs (38) (39) (40).

### 4.4 Fonction biliaire :

Les cellules hépatiques sécrètent quotidiennement de 800 à 1000 ml de bile , liquide jaunâtre et légèrement alcalin composé essentiellement d'eaux , d'ions , d'acides et de sels biliaires , de cholestérol et de la bilirubine (pigment provenant surtout de la dégradation des Hématies) (41).

L'excrétion de la bilirubine, illustre bien la fonction excrétoire de l'hépatocytes .la bilirubines dérivée de l'hème des globules rouges, est absorbée par le foie à partir du sang et est sécrétée dans la bile. La plus grande partie de la bilirubine est métabolisée dans les intestins par des bactéries, puis éliminée dans les faces (42).

### 4.5 Fonction immunitaire

Grace à l'activité microphagique des cellules de Kupffer, le foie possède un rôle de filtre qui s'exerce sur les particules mais aussi sur les bactéries acheminées par le sang portal. Les hépatocytes semblent eux-

mêmes capable d'ingérer et de transformer certaines substances étrangères dans une proportion moindre que les cellules de Kupffer, mais avec une efficacité accrue par le rapport du nombre des cellules. Le foie joue un rôle important dans recirculation des IgA d'origine intestinale en créant un cycle entéro-hépatique (5) (21).

#### **4.6 Fonction de détoxification**

Beaucoup des substances sécrétées par le foie, qu'elle soit intrinsèques (bilirubine et hormones stéroïdes par exemple) ou extrinsèques (médicaments et toxiques) sont trop peu solubles dans l'eau pour être éliminées dans l'urine. La détoxification peut également avoir lieu par transformation enzymatique au niveau du réticulum lisse, il s'agit plus souvent d'une oxydoréduction suivi d'une conjugaison avec l'acide glucuronique ou avec un ion sulfate et encore avec des groupements acétyle ou méthyle. En fin, le foie peut inactiver certaines substances en les conjuguant à des acides aminés (glycocolle, cystéine...)(5).

## 1. Hépatotoxicité

L'Hépatotoxicité est définie comme le pouvoir d'une substance (comme les médicaments les métaux lourds et les produits industriels....) de provoquer des dommages au foie. La toxicité du foie se manifeste sous forme d'inflammation (on parlera d'hépatite) ou encore de Nécrose (mort des cellules du foie), dans les cas plus sévères. La stéatose Hépatique survient lorsqu'il y a accumulation des acides gras dans le foie. Le Foie est un organe important car il permet à notre organisme d'éliminer les Substances nuisibles aux quelles nous sommes quotidiennement exposés (43).

## 2. L'hépatotoxicité médicamenteuse :

Le foie exerce un rôle central dans le métabolisme et l'élimination des médicaments. De ce fait, l'hépatotoxicité des xénobiotiques qui incluent les médicaments, et les agents chimiques, qui provoquent des maladies hépatiques (44).

En dépit des progrès importants en toxicologie et de la qualité croissante des essais cliniques en matière de sécurité, la fréquence des hépatites médicamenteuses n'a pas diminué au cours des dernières années et constitue la principale cause de mortalité liée aux médicaments et de retrait du marché. Cela s'explique en partie par l'augmentation d'espérance de vie avec une population plus âgée ayant plus de consommation médicamenteuse. À l'inverse, les progrès de la néonatalogie ont permis de maintenir en vie des personnes plus fragiles, requérant plus de soins donc plus d'exposition aux médicaments (45,46).

La cellule a plusieurs dispositifs de défense pour se protéger contre des métabolites réactifs potentiellement toxiques. La production d'un métabolite réactif peut entraîner une inactivation suicidaire du CYP450, et le processus est interrompu. La production de conjugués au glutathion, puis leur transport dans la bile, et l'hydrolyse d'époxydes réactifs sont de tels mécanismes de détoxification. Les métabolites oxydés réactifs, qui s'accumulent après métabolisme de plusieurs médicaments, peuvent être inactivés par des superoxydes dismutases et glutathion peroxydases (46).

Bien que ce système accomplisse bien leur tâche la plupart du temps, il est également responsable de nombreux effets indésirables hépatotoxiques de médicaments. Le système P450 peut fabriquer des bombes réactives moléculaires qui attaquent les lipides insaturés, les protéines et l'ADN. Les radicaux libres produits lors de la métabolisation des xénobiotiques, peuvent être absorbés par la vitamine E, l'acide ascorbique et d'autres capteurs de radicaux, avant que le dégât se propage à toute la cellule. Et il y a finalement des mécanismes de réparation de l'ADN endommagé (47).

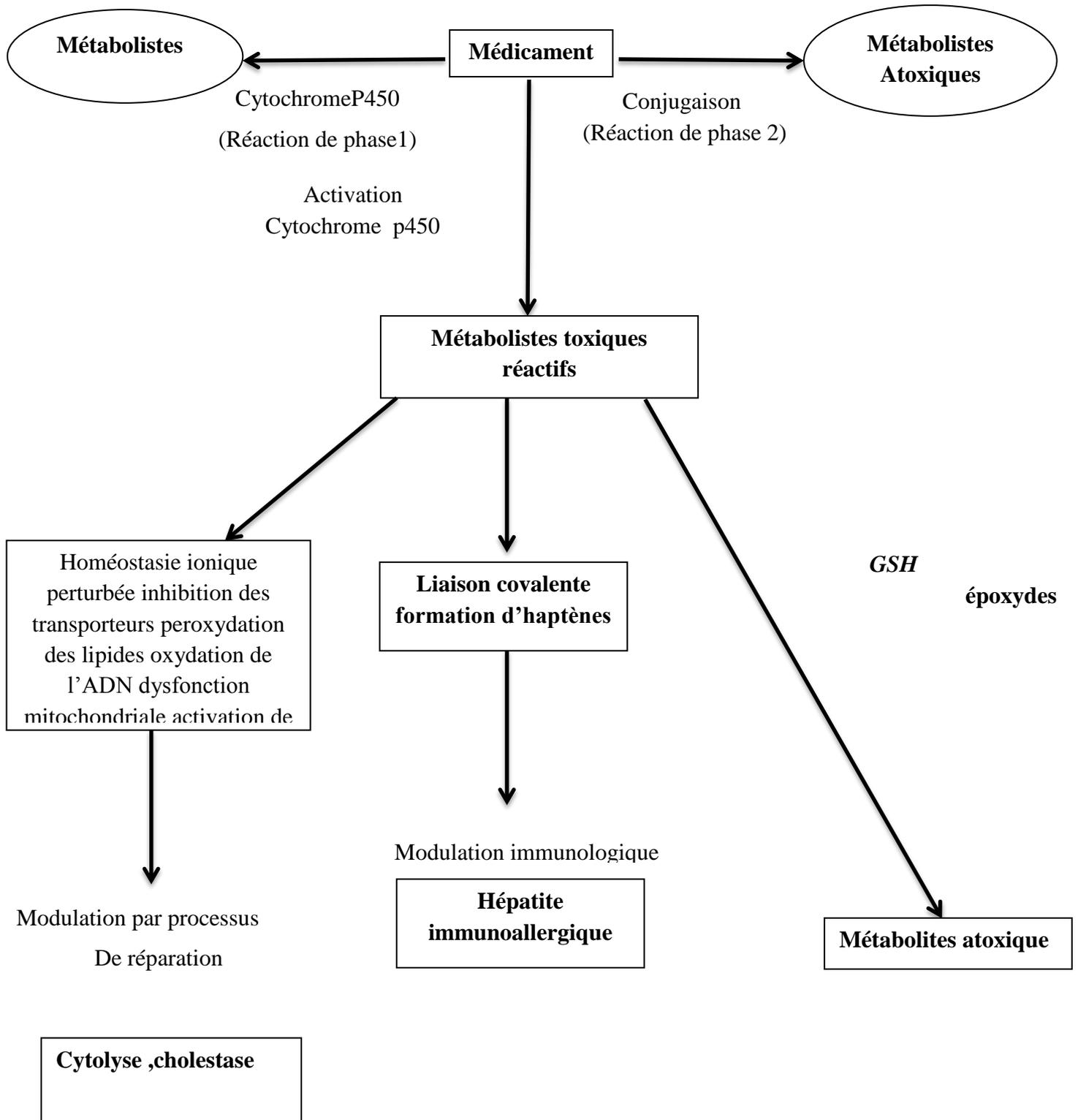


Figure 6 : l'hépatotoxicité médicamenteuses (48)

## 2.1 Paracétamol

Le paracétamol (N-acétyl-para-aminophénol APAP) est l'analgésique/l'antipyrétique le plus communément utilisé de par le monde depuis sa mise en vente libre vers les années 1950. Malgré son utilisation longtemps et largement reconnue comme sans danger à dose thérapeutique (jusqu'à 4 g/jour pour les adultes), les cas d'hépatotoxicité sévère sont plus fréquents chaque année, de sorte que le paracétamol représente actuellement la première cause d'insuffisance hépato-cellulaire aiguë observée dans les centres d'urgences aux Etats-Unis et en Europe.(49).

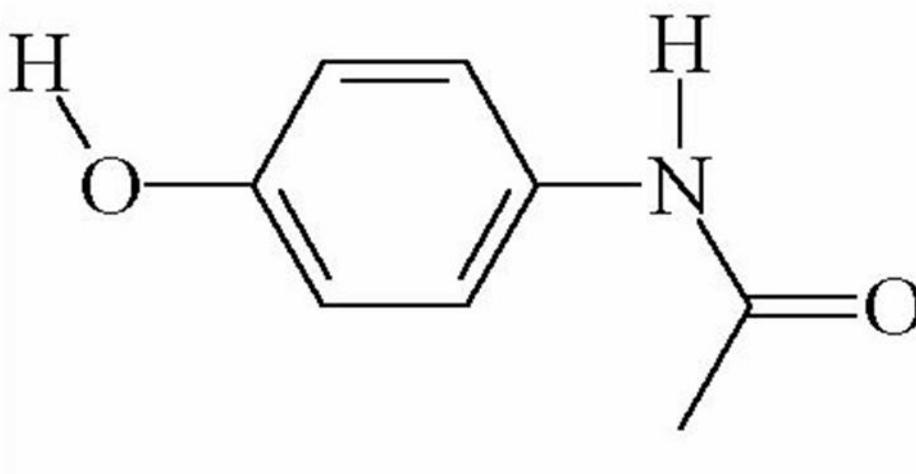


Figure 7 : Formule développée du paracétamol (49)

### 2.1.1 Métabolisme du paracétamol

#### 2.1.1.1 Dose thérapeutique

Le point essentiel est que le métabolisme du paracétamol dépend de la dose administrée. A dose «thérapeutique» (1 3 g/jour), plus de 85% du paracétamol administré sera gluco- ou sulfo-conjugué, générant ainsi des métabolites hydrosolubles excrétés dans les urines (figure 8).(50) Une fraction minime (5-8%) sera métabolisée via le cytochrome P-450 (surtout l'isoforme CYP-2E1, accessoirement les isoformes CYP-1A2 et CYP-3A4) en un intermédiaire électrophile hautement réactif et toxique : le N-acétyl p-benzoquinone-imine (NAPQI). Celui-ci, produit en quantité infime à dose thérapeutique, est cependant conjugué au glutathion hépatique donnant lieu à des conjugués de mercaptate, avant élimination dans l'urine.

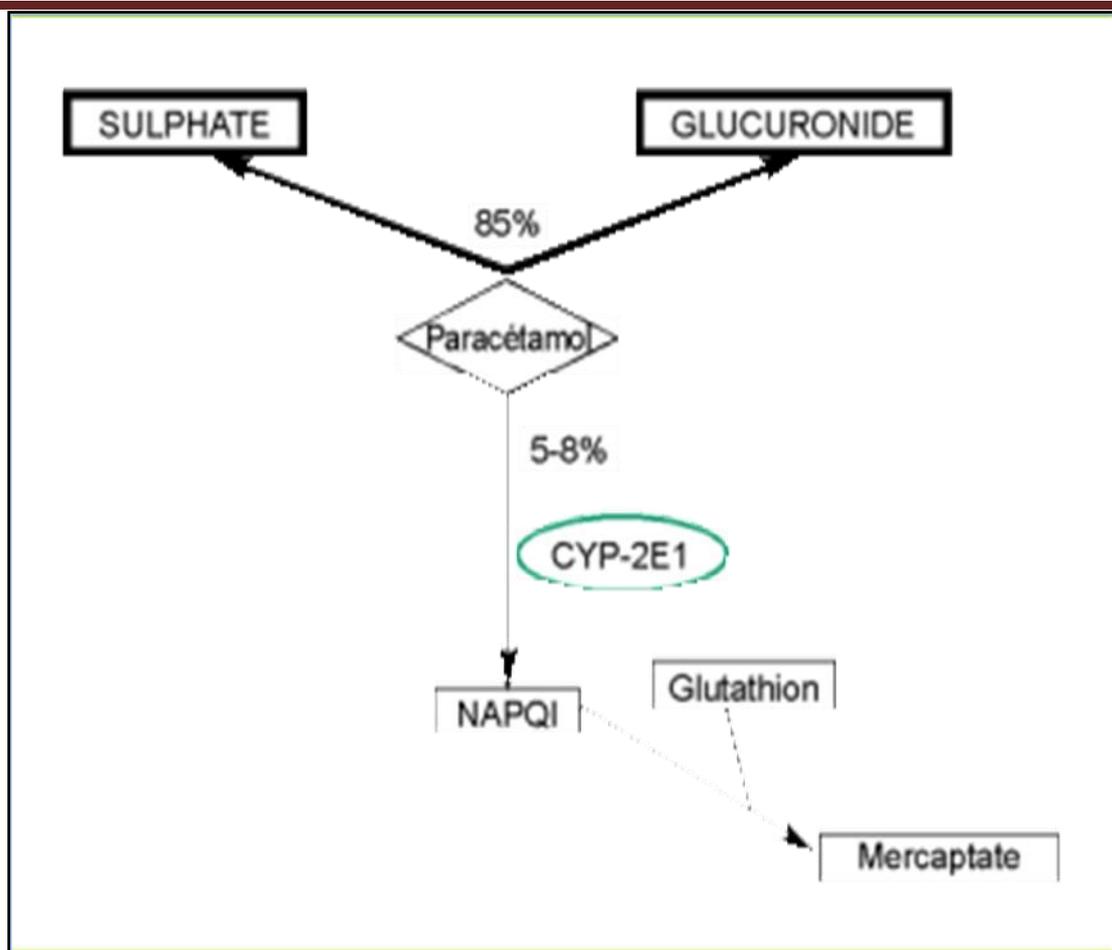
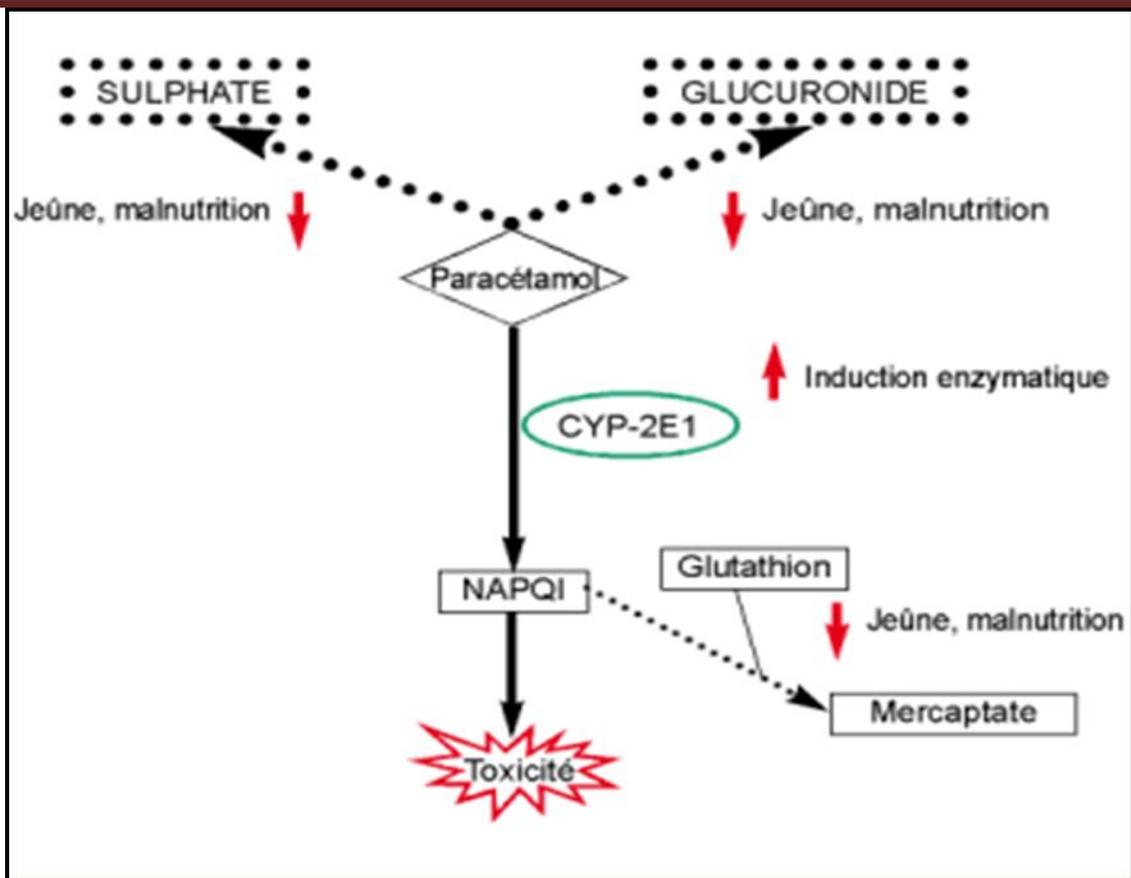


Figure 8 : métabolisme du paracétamol a dose thérapeutique (6)

### 2.1.1.2 Dose suprathérapeutique:

A dose «suprathérapeutique» (figure 9), il se produit une saturation des voies de glucuronidation et de sulfation, de telle sorte qu'une fraction beaucoup plus importante de paracétamol est dérivée vers la voie du cytochrome P-450, donnant lieu à une production accrue de dérivé toxique NAPQI. La concentration de ce métabolite actif dépasse alors les capacités de prise en charge par le glutathion. Le NAPQI, hautement réactif, forme des liaisons covalentes avec le groupe cystéine des protéines hépatocytaires, donnant lieu à des lésions oxydatives et à une nécrose centro-lobulaire (nécrose de zone 3 du lobule hépatique).



**Figure 9** : métabolisme du paracétamol a Dose supra thérapeutique (50)

### 2.1.2 Toxicité hépatique

Dans les conditions normales d'utilisation le paracétamol est un produit bien toléré (51). Comme il a été déjà évoqué précédemment, son métabolite toxique la N-acétyl p-benzoquinone imine (qui peut provoquer une nécrose des hépatocytes), est neutralisé par le glutathion hépatique, un antioxydant naturel. Aux doses thérapeutiques recommandées, la N-acétyl p-benzoquinone imine (NAPQI) est éliminée par l'organisme et ne représente pas un danger [51].

En revanche, l'hépatotoxicité du paracétamol lorsqu'il y a un surdosage provoquant une saturation du processus de détoxification hépatique. Notamment une déplétion des réserves en glutathion. Le foie subit alors des dommages plus ou moins importants selon la quantité de paracétamol absorbée. L'intoxication au paracétamol peut entraîner une hépatite avec de graves lésions du foie (cytolyse hépatique), qui peut conduire à une nécrose dans les cas plus graves. Ainsi, la NAPQI entraîne la fixation aux protéines hépatiques, la dégradation des lipides membranaires et la perturbation de l'homéostasie calcique, provoquant une hépatite cytolitique et une nécrose (destruction de cellules hépatiques dont le signe essentiel est

l'augmentation des transaminases (ASAT et ALAT) , la PAL et la diminution des du taux des protéines totales, de l'albumine) (52).

La nécrose hépatique implique la mort des hépatocytes qui se produit par la rupture de la membrane plasmique. Les modifications morphologiques précoces sont caractérisées par les œdèmes cytoplasmiques, le gonflement du réticulum endoplasmiques et la désagrégation des polysomes, puis l'accumulation de triglycérides sous forme des gouttelettes lipidique dans les cellules. Les changements biochimiques sont complexes, la N-acétyl p-benzoquinone imine se lie de façon covalente avec des protéines et des lipides insaturés et induit une peroxydation lipidique Les personnes ayant pris une dose importante de paracétamol passe par plusieurs phases symptomatologiques. Durant la première phase qui dure environ 24 heures, aucun symptôme n'apparaît.

Ensuite des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales surviennent puis s'estompent en 48 heures. Les signes cliniques de la défaillance hépatique se manifestent seulement au bout de trois à quatre jours : ictère, fois palpable et une élévation des transaminases qui témoigne d'une hépatite cytolytique qui peut évoluée vers une insuffisance hépatique puis le coma. La mort survient dans 2 à 10 % des cas (53).

Un risque accru de toxicité est provoqué par un manque de glutathion qui peut être dû à la malnutrition des patients, à une anorexie ou éventuellement à des maladies du foie. La N-acétylcystéine est l'antidote. Elle agit en réparant les dommages oxydatifs entraînés par le métabolite, soit directement, soit en générant du glutathion au niveau mitochondrial et cytoplasmique. Une transplantation du foie est souvent nécessaires si les dommages sont sévères (54).

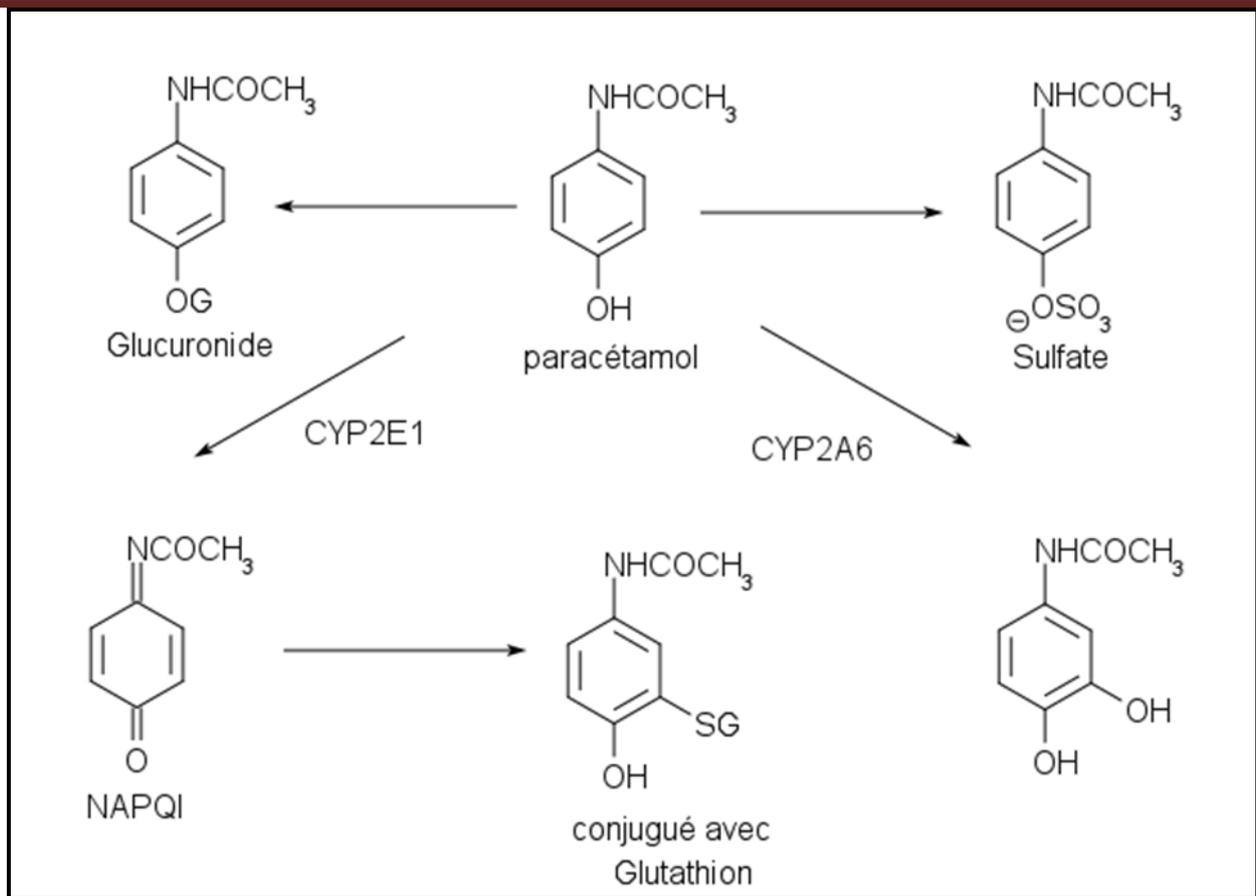


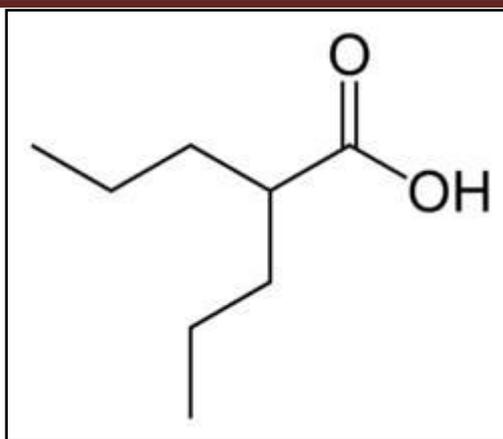
Figure 10 : Métabolisme du paracétamol (50)

## 2.2 L'acide valproïque:

L'acide valproïque (VPA) est un anti-épileptique majeur utilisé dans le traitement de formes variées d'épilepsies généralisées, focalisées, simples ou complexes. Il agit en activant la neurotransmission GABAergique (neurotransmetteur inhibiteur) intracérébrale (55).

### 2.2.1 Structure

L'AVP est un acide gras ramifié à huit atomes de carbone (acide-2-propylpentanoïque), très proche de la configuration moléculaire des acides gras à chaîne moyenne. Du fait de cette configuration, le médicament entre en compétition avec les acides gras à chaîne moyenne pour son transport intracellulaire et son catabolisme.



**Figure 11** : Structure chimique de l'acide valproïque (56)

### 2.2.2 Métabolisme de l'acide valproïque

Il suit exactement le même processus que les AG, tel que décrit ci-dessus, et interfère donc avec eux au niveau du transport, de la métabolisation et de l'élimination .

La dégradation de l'AVP par la  $\beta$ -oxydation utilise les quatre premières étapes enzymatiques de celle des acides gras (Fig12), telles que décrites par Li et al. [57].

La dernière étape, de découverte récente, aboutit à deux métabolites terminaux : le propionyl coenzyme A et le pentanoyl coenzyme A [58].

La présence d'AVP va induire une diminution de la synthèse de carnitine par un blocage de la butyrobétaine-3-hydroxylase , et un déficit en carnitine libre d'où une difficulté de transport à travers la membrane mitochondriale des autres AG le métabolisme est alors dévié vers une  $\alpha$  ou une  $\omega$ -oxydation à l'intérieur des microsomes, à l'origine de dérivés dicarboxyliques hépatotoxiques [59,60]. Cette déviation entraînera des troubles mineurs, voire pas de troubles, lors d'un traitement par l'AVP, sauf en cas de maladie métabolique ou d'intoxication.

Les produits de dégradation de l'AVP sont très nombreux, parmi lesquels:

- Dérivés produits par la  $\beta$ -oxydation : 2-en-VPA, 3-OH- VPA, 3-céto-VPA
- Dérivés produits par l' $\alpha$ -oxydation : 5-OH-VPA, PGA, 4-en-VPA.
- Dérivés produits par l' $\omega$ -oxydation : 4-OH-VPA, 4-céto-VPA, 3-en-VPA.

L'AVP est éliminé dans les urines sous forme de valproyl- carnitine (61)(62) Environ 0,1 % de la dose ingérée d'AVP est éliminée sous forme de valproyl-carnitine, ce qui représente 1 % de la quantité d'acyl-carnitine éliminée dans les urines(63) L'élimination de l'AVP par cette voie métabolique semble faible, et n'est pas suffisante pour induire une déplétion en carnitine chez les patients correctement nourris

et traités par l'AVP(64), même si l'on note une diminution de la réabsorption tubulaire d'acylcarnitine lors de ce traitement (65).

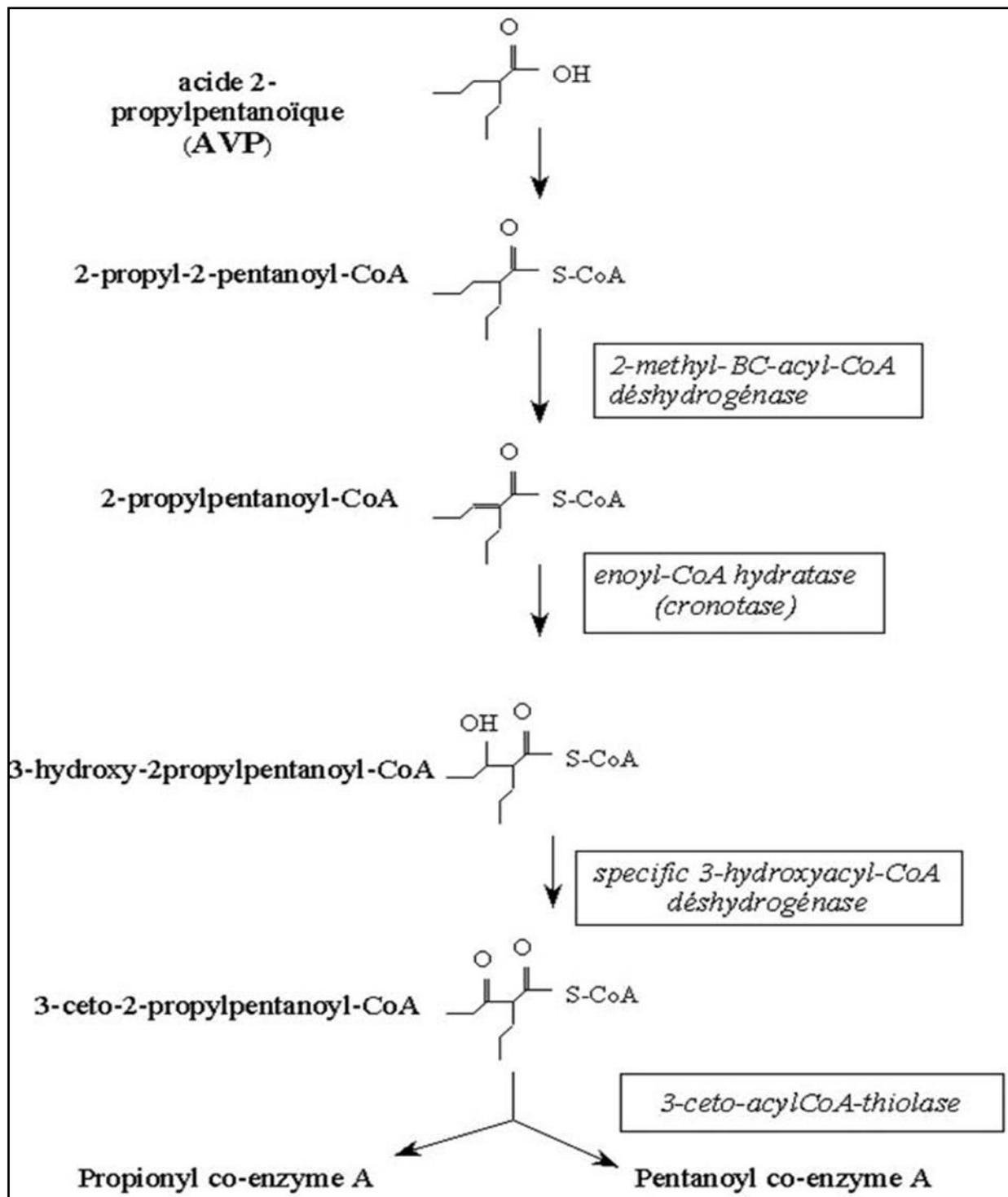


Figure 12 : B-oxydation de VPA dans la mitochondrie de foie de rat d'après (57) (58)

### 2.2.3 Toxicité hépatique de l'acide valproïque

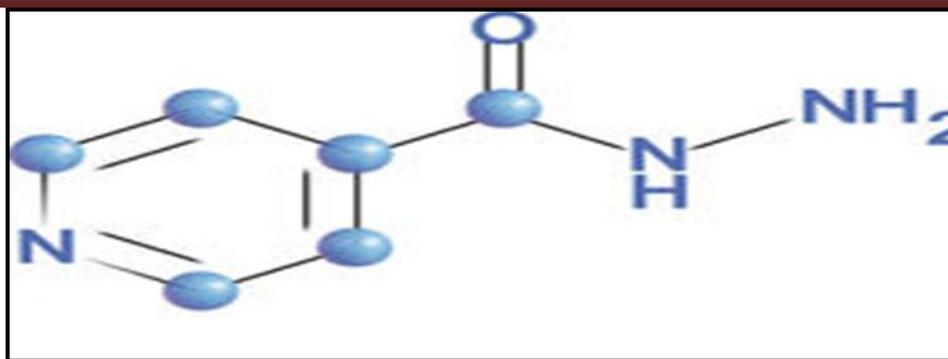
Valproïque (acide gras ramifié à chaîne moyenne) vers une  $\beta$ -oxydation microsomale avec formation de métabolites dicarboxy- liques hépatotoxiques, est à l'origine de cette toxicité.

Cette déviation est rendue possible par une concentration intracellulaire élevée d'acide valproïque qui bloque la butyrobétaine-3-hydroxylase, enzyme responsable de la synthèse de l-carnitine, nécessaire à son transport au travers de la membrane mitochondriale pour y subir une  $\beta$ -oxydation. Les patients présentant un déficit en l-carnitine, une anomalie de la chaîne respiratoire ou du cycle de l'urée (déficit en ornithine carbamyltransférase) sont particulièrement vulnérables à cet effet toxique de l'acide valproïque. Les tableaux cliniques les plus graves associent coma hypotonique ou convulsif, élévation des lactates sériques et de l'amoniémie, dépression respiratoire et défaillance circulatoire. Une concentration plasmatique d'acide valproïque supérieure à 850 g/ml est associée à une sévérité clinique accrue [66]. Un traitement par l-carnitine (50—100 mg/kg/j) a été utilisé avec succès dans plusieurs cas cliniques d'intoxication grave, en association au traitement symptomatique et à l'administration de doses répétées de charbon activé [67]. Son efficacité clinique reste cependant très discutée, malgré un intérêt théorique certain pour réduire la lactacidémie et l'amoniémie [68].

### 2.3 Isoniazide :

L'INH est l'un des traitements les plus importants du premier ligne. Il est un pro-médicament qui doit être dans les espèces myco-bactériennes qui y sont sensibles l'activation de l'INH produit un certain de composés fortement réactifs capables de léser la paroi des cellules mycobactériennes ,Il est impliqué dans l'inhibition de la biosynthèse des acides mycolitiques qui sont les constituants importants de la paroi cellulaires mycobactérienne .Comme les acides mycolitiques ne se retrouvent que dans les mycobactéries,cette action pourrait expliquer le degré élevé de sélectivité de l'activité antimicrobienne de l'isoniazide .L'association entre cette enzyme et l'activation de l'INH a été démontrée quand le gène de la catalase-peroxydase Mycobactérienne (kat G) a été cloné et séquencé .Des mutations de ce gène ont été observées dans 70 à 80 % des isolats cliniques hautement résistants à l'INH (69).

L'INH a des effets toxiques, principalement hépatiques et neurologiques. Cette fréquence est évaluée à 5 % (70) Son hépatotoxicité est potentiellement mortelle, elle est majorée par l'association à la RMP (71).

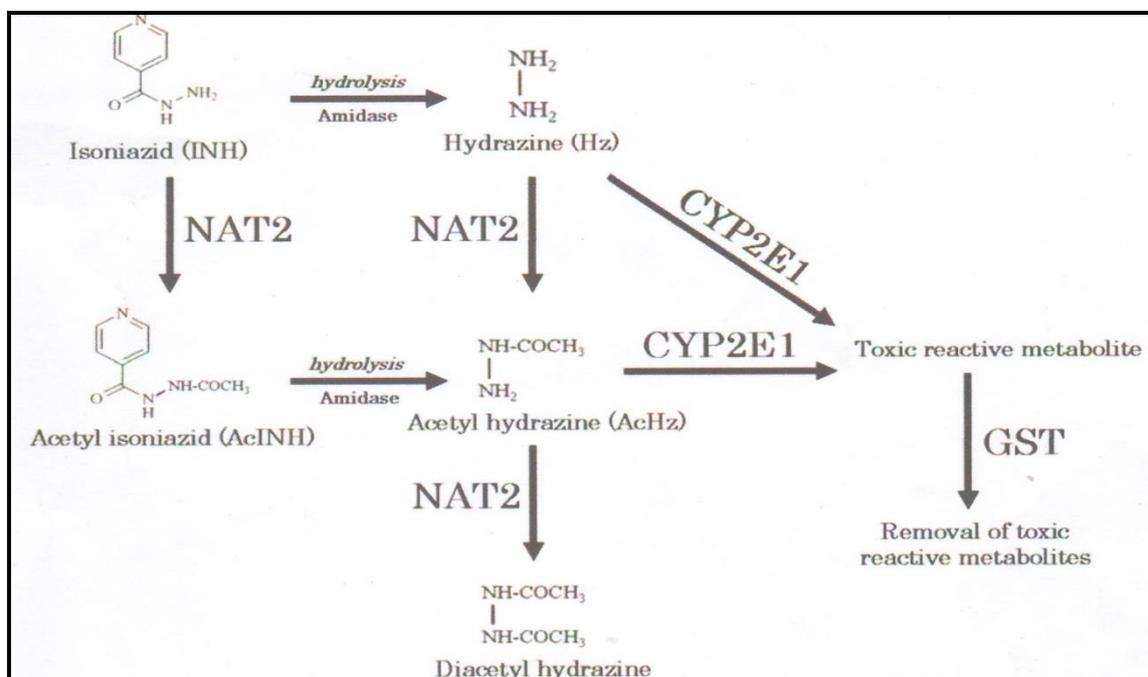


**Figure 13 :** Structure chimique de l'isoniazide (70)

### 2.3.1 Métabolisation

Elle est réalisée dans différents organes mais essentiellement au niveau du foie par acétylation de l'isoniazide. L'acétyl-isoniazide est inactif. L'acétylation est variable selon chaque individu et dépend du polymorphisme des N-acétyltransférases (NAT). Ces enzymes sont une famille unique d'enzymes de la phase 2 de biotransformation

des xénobiotiques qui acétylent les composés arylamines, arylhydrazines et arylhydroxylamines, en utilisant l'acétylcoenzyme A (acétylCoa) comme cofacteur. Deux isoenzymes, NAT1 et NAT2, ont été identifiées chez l'homme. Elles agissent comme des enzymes importantes dans la voie métabolique des amines primaires, des hydrazides, des hydrazines (72). Le polymorphisme des N-acétyltransférases représente l'un des exemples de variation pharmacogénétique décrits les plus documentés, depuis sa découverte au début des années 1950, en même temps que celle de la grande efficacité de l'INH dans le traitement de la tuberculose (73).



**Figure 14 : Métabolisme hépatique de l'Isoniazide**

### 2.3.2 Mécanisme d'action

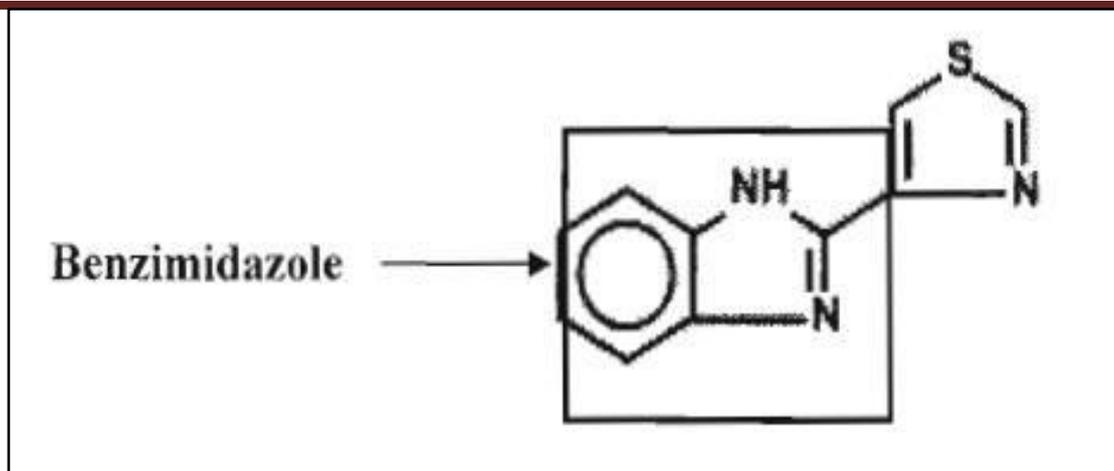
L'isoniazide est une prodrogue qui, pour être efficace, nécessite d'être activée par une enzyme bactérienne catalase peroxydase, appelée mtCP codée par le gène KatG chez *Mycobacterium tuberculosis* (74). La protéine mtCP couple l'acyl isonicotinique avec le NADH pour former un complexe acyl-NADH isonicotinique (75). Ce complexe se lie étroitement à la  $\beta$ -N-éthyl-4-aminobenzoyl-[acyl-carrier-protein] réductase (NADH) codé par le gène InhA, bloquant ainsi le substrat naturel  $\beta$ -N-éthyl-4-aminobenzoyl-AcpM et l'action de l'Acide gras synthase. Ce processus inhibe la synthèse des acides mycoliques, qui sont des composants essentiels de la paroi cellulaire mycobactérienne. L'activation de l'isoniazide par KatG produit également une gamme de radicaux comme le monoxyde d'azote (76) (77) ce dernier a un rôle important dans l'activation d'un autre promédicament antimycobactérien : le pretomanid. L'isoniazide est une molécule bactéricide pour les mycobactérie à division rapide, mais elle est en revanche bactériostatique si les mycobactéries sont à croissance lente (78). Cette molécule inhibe le système du cytochrome P450 et agit comme une source de radicaux libres (79).

## 2.4 Le thiabendazole (Mintezol<sup>MD</sup>)

### 2.4.1 Généralités:

Le **Mintezol<sup>MD</sup>** est un antiparasitaire antihelminthique délivré uniquement sous prescription médicale, et utilisé pour le traitement des infestations par les vers chez les animaux et l'humain. De plus, il sert de fongicide en agriculture suite à la récolte des fruits et des légumes, et d'agent de conservation dans l'industrie alimentaire. Son principe actif est le thiabendazole (Tbz), un dérivé benzimidazole (benzimidazole 2-substitué) ayant pour nom chimique 2-(4'-thiazolyl)-1H-benzimidazole (80).

Thiabendazole utilisés dans les maladies infectieuses et parasitaires comme par exemple : association amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporine, pénicilline, rifampicine, roxithromycine, stavudine, sulfamides, ritonavir, tétracycline (81).



**Figure 15 :** Formule structurale du thiabendazole. Le principe actif du mintezol<sup>MD</sup>  
Est un dérivé du benzimidazole ( 80 ).

#### 2.4.2 Hépatotoxicité

Également, la dose maximale recommandée pour ce médicament est de 3g par jour, ou une seule dose de 50 mg/kg de masse corporelle et le DL 50 est égale 1300 mg / kg . Bien que considéré comme un composé généralement sécuritaire , on lui associe de nombreux effets secondaires parmi lesquels certains désordres gastrointestinaux. Également, le Mintezol peut être utilisé avec précaution en présence d'une dysfonction hépatique . Des choléstases intrahépatiques sévères progressant souvent vers des cirrhoses (82)(83) et nécessitant parfois une transplantation hépatique orthotopique (i.e. : remplacement du foie malade d'un patient par le foie sain d'un donneur) (84) ont d'ailleurs été rapportées chez l'humain, bien que le mécanisme exact ne soit pas encore éclair .Il n'existe toute fois que de rares cas de dommages parenchymateux majeurs ayant mené à une insuffisance hépatique irréversible suite à la prise de ce médicament (80).

Chez l'humain, le thiabendazole est métabolisé surtout par le foie ,presque entièrement en composés inactifs excrétés principalement par les reins.mais aussi par la bile.(80)(85).

Par ailleurs, il a été rapporté que le thiabendazole se lie de manière irréversible aux protéines tissulaires par un mécanisme médié par le CYP1A2 , ce qui suggère l'existence d'un intermédiaire réactif électrophile ,toute fois, sa structure n'a pas encore été identifiée. La formation de l'intermédiaire réactif est attribuée à l'activation métabolique du 5 OHTbz en une quinone-imine via l'oxydation par le système du CYP450 ou les peroxydases .En fait, le 5 OHTbz subirait d'abord une oxydation à un électron pour générer des espèces radicales, puis une disproportionation ou une oxydation additionnelle pour donner une

quinone-imine, dans le cas d'un surdosage de MintezolMD, et ceci provoquerait un stress oxydatif et une toxicité hépatique (80)(85).

### 3. L'hépatotoxicité des Produits industriels :

- LE SOLVANT

#### 3.1 Tétrachlorure de carbone

Le tétrachlorure de carbone ou tétrachlorométhane (CCL<sub>4</sub>) est un hydrocarbure halogéné aliphatique, dérivé du méthane. Ce solvant chloré est un liquide incolore et volatil. La voie respiratoire est la voie d'entrée principale, mais l'absorption percutanée peut contribuer à l'hépatotoxicité. (86).

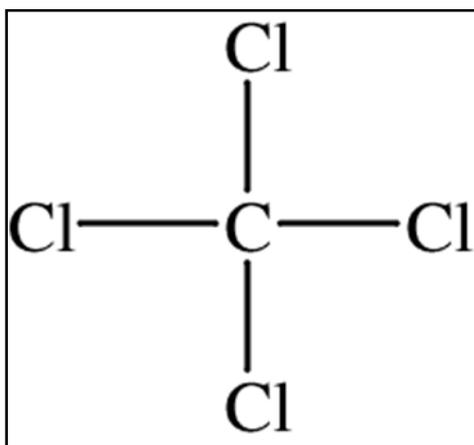


Figure 16 : Formule structurale du tétrachlorure de carbone

#### 3.1.1 Hépatotoxicité

Du fait de sa toxicité qui peut se manifester après simple inhalation, son emploi a été considérablement limité. Il était anciennement utilisé dans les pressings et dans les extincteurs car il est ininflammable. Le danger d'intoxication qu'il présente, particulièrement lorsqu'il est porté à température élevée, a fait interdire son emploi dans les extincteurs (circulaire du 30.06.61 relative à l'interdiction des extincteurs d'incendie chargés en tétrachlorométhane). Actuellement il est employé comme produit intermédiaire dans l'industrie chimique: matières premières des chlorofluorométhanés (fluides réfrigérants, propulseurs d'aérosols), composé donneur de chlore, agent d'extraction. en recherche comme réactif de laboratoire. (87)

Le tétrachlorure de carbone n'est pas directement actif sur les cellules hépatiques. Il y a un clivage du tétrachlorure de carbone aboutissant à la formation de radicaux libres, seuls responsables des phénomènes toxiques. L'hépatotoxicité est dose-dépendante. Les lésions vont prédominer dans la région centro-lobulaire. (88)

### 3.1.2 Manifestations cliniques

L'exposition aiguë se traduit par une atteinte du système nerveux central (excitation puis somnolence, céphalées, troubles de la vue, vertiges, coma) puis par des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées) réalisant des formes digestives pseudo-chirurgicales avec fréquemment fièvre inaugurale suivis 12 à 24 h. après par une atteinte hépatique (cytolyse hépatique par nécrose)(89). Le patient présente habituellement une hépatomégalie sensible, parfois un ictère ou un sub-ictère et des urines foncées. Sur le plan biologique, les transaminases peuvent être très élevées (supérieures à 100 N) et le TP ainsi que le facteur V abaissés de façon variable, témoins d'une insuffisance hépato-cellulaire. L'atteinte hépatique se complique au 2<sup>o</sup> ou 3<sup>o</sup> jour d'une tubulopathie aiguë oligo-anurique (par nécrose des tubules) s'accompagnant d'œdèmes périphériques et d'une hypertension. L'œdème pulmonaire, complication fréquente de l'intoxication est dû à l'insuffisance rénale et aux lésions directes de la paroi alvéolaire. L'éthylisme chronique, à l'origine d'une induction des enzymes microsomaux hépatiques est un facteur aggravant démontré lors d'intoxications collectives où l'exposition était identique. Sa toxicité aiguë est également majorée par le trichloréthylène, les cétones et le phénobarbital. Le traitement proposé est l'administration de N-acétylcystéine (Mucomyst), précurseur du glutathion qui restaure le stock cellulaire de glutathion et neutralise les radicaux libres. Le pronostic de cette intoxication est bon grâce à l'hémodialyse. La guérison se fait en général sans séquelle.(90).

### 3.2 Diméthylformamide (DMF)

C'est un solvant d'odeur désagréable (poison) dont l'absorption est toute aussi importante par voie transcutanée que par inhalation. La plupart des intoxications professionnelles sont dues à des contaminations prolongées ou répétées de la peau, le DMF étant peu volatil. Les gants de latex et de néoprène sont perméables au DMF.

#### 3.2.1 Sources d'exposition

Il est très utilisé comme solvant dans l'industrie des matières plastiques (fibres acryliques) et des cuirs synthétiques. C'est aussi un solvant des pesticides, des colles, peintures, vernis ou encres (utilisé pour le nettoyage des graffitis) et de quelques médicaments à usage vétérinaire.(91).

#### 3.2.2 Manifestations cliniques

Le DMF peut provoquer une cytolyse hépatique habituellement bénigne après un contact unique ou répété sur plusieurs jours. Les effets observés sont des dermites d'irritation, parfois sévères, des

kératoconjunctivites, un syndrome douloureux abdominal, une dépression du système nerveux central, une hépatite cytolytique et un effet antabuse.(92)

L'hépatite survient habituellement 24 h. à 3 jours après la contamination par le DMF. Les transaminases ne sont que modérément augmentées dans la majorité des cas. Histologiquement l'atteinte hépatique est d'abord une stéatose, puis une nécrose centro-lobulaire. La sévérité des lésions est dose-dépendante. L'atteinte peut-être sévère quand la prise de DMF est importante (un cas mortel a été publié), cependant dans la majorité des cas l'évolution se fait vers la guérison sans séquelle. L'atteinte est d'autant plus retardée que la contamination a été importante (l'inhibition par le DMF de son propre métabolisme explique probablement cette particularité). Le syndrome douloureux abdominal se manifeste par des crampes généralement épigastriques, ainsi que par des nausées et des vomissements.(93) Le syndrome antabuse survient après une prise d'alcool car le DMF est un puissant inhibiteur des aldéhydes déshydrogénases. Il se manifeste par une vasodilatation périphérique prédominant à la face et à la partie supérieure du tronc, par une tachycardie sinusale, une hypotension, des céphalées, des vertiges, des sueurs, des vomissements. L'effet déprimeur du système nerveux central entraîne asthénie, céphalées, vertiges, somnolence.

Les intoxications professionnelles par le DMF ne sont pas rares. Elles sont rendues possibles par la signalisation inconstante du DMF sur l'étiquetage dans les préparations commerciales, ainsi que par le port de protections cutanées inadaptées.(92).

#### **4. Hépatotoxicité des substances récréatives :**

Le cannabis n'est pas impliqué dans la survenue d'une hépatopathie aiguë ou chronique. En revanche, d'autres substances récréatives sont de plus en plus souvent responsables d'atteintes toxiques aiguës en particulier hépatiques. Les circonstances d'utilisation et les différents produits pris sont variés. Il peut s'agir de substances utilisées de façon illégale comme la cocaïne ou les amphétamines (Ecstasy) .ou de médicaments dont l'usage est détourné comme la buprénorphine Pour l'ecstasy (94). l'hépatotoxicité peut survenir après l'ingestion d'un ou deux comprimés ou après une utilisation régulière pendant plusieurs semaines ou mois. On distingue deux formes d'hépatotoxicité:

1/ La première est directement liée au produit qui supprime la sensation De fatigue

2/ Le besoin de sommeil. Il en résulte que la personne consommatrice peut faire des efforts physiques très importants sans ressentir le besoin de repos ou de réhydratation. On peut alors observer une hépatite de type ischémique, dans un délai court, de l'ordre de 48 heures le plus souvent après la prise . Ce type de

complication se voit fréquemment au décours d'une « rave-party ». Le second type d'hépatotoxicité avec l'Ecstasy résulte de la contamination du produit utilisé par un autre agent potentiellement hépatotoxique .

Dans ce cas, l'atteinte hépatique est souvent plus tardive, une à deux semaines plus tard après la prise avec des manifestations d'hépatite aiguë cytolytique qui peuvent s'associer à des phénomènes allergiques ,l'hépatotoxicité liée à la prise d'Ecstasy représentait la deuxième cause d'hépatite aiguë sévère chez les moins de 25 ans ,Le traitement était symptomatique et la résolution totale de l'hépatite était obtenue en trois à 12 mois . Quelques cas de recours à la transplantation hépatique ont été décrits dans la littérature En pratique ,une hépatotoxicité induite par l'Ecstasy doit être évoquée systématiquement chez un sujet jeune devant un ictère inexplicable associé à une hépatomégalie et une altération de la fonction hépatique (95).

## **5. Hépatotoxicité des métaux lourds**

### **5.1 l'Arsenic :**

L'arsenic a été utilisé dans le secteur agricole pendant longtemps. Depuis l'avènement des pesticides organochlorés et organophosphorés, l'emploi d'arsenic comme insecticide a diminué. Mais l'utilisation de préparations arsenicales comme herbicides subsiste .L'arsenic en intoxication aiguë chez l'animal provoque des cytolyses hépatiques . Une fibrose hépatique entraînant une hypertension portale mais n'évoluant pas vers la cirrhose a été observée lors d'intoxication chronique chez des souris . En ce qui concerne la cancérogénèse, son étude est rendue difficile du fait de l'absence de modèle animal validé et reproductible Les intoxications aiguës par l'arsenic sont le fait d'ingestions, soit accidentelles ,soit criminelles, de dérivés de l'arsenic. L'atteinte hépatique de type cytolytique y est le plus souvent modérée et survient dans le cadre d'une atteinte multiviscérale avec troubles digestifs sévères, insuffisance rénale, et encéphalopathie. Il s'agit d'une cytotoxicité directe sur les cellules hépatiques (96) une augmentation de l'activité mitotique hépatique à la biopsie de foie pourrait être un élément de bonne valeur diagnostique. En cas de survie, ont été décrites une dermatite exfoliatrice et une polynévrite sensitivomotrice douloureuse. Les intoxications chroniques professionnelles par l'arsenic ne sont que très exceptionnellement observées du fait de la prévention mise en place. La plupart des données actuelles concernent les expositions d'origine environnementale, par consommation d'eau contaminée par des dérivés de l'arsenic ou lors de traitement par la liqueur de Fowler. (97)

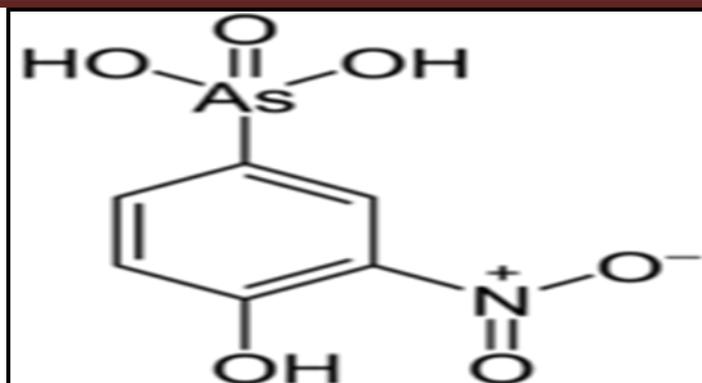


Figure 17 : Structure de l'arsenic (97)

## 5.2 Le Plomb

Le plomb était traditionnellement utilisé dans le secteur de l'imprimerie. De nouvelles applications existent comme pigments et stabilisants de certaines matières plastiques. Chez l'homme, les observations d'atteinte hépatique liée à l'intoxication au plomb sont très rares, du fait des mesures de prévention prises. Elles sont pour la majorité ancienne. Ainsi, en 1984, Carton et al. ont décrit 10 cas d'atteintes hépatiques parmi 134 personnes ayant eu une intoxication aiguë aux sels de plomb par ingestion de pain contaminé. En 1995, a été rapporté un cas d'hépatite aiguë cytolytique au cours d'un saturnisme. Il s'agissait d'un homme de 27 ans, sans antécédents, ayant été exposé au plomb pendant un mois, lors de la fabrication artisanale de soldats avec des opérations d'ébarbage, de limage, de moulage avec procédure de fonte du plomb dans des locaux dépourvus de ventilation. Il présentait des douleurs abdominales et une fièvre qui ont conduit à une appendicectomie. Le bilan hépatique était perturbé avec une augmentation des transaminases : ASAT à 6 fois la normale et ALAT à 14 fois la normale. Quinze jours après, devant la réapparition des symptômes, un bilan exhaustif sérologique a été réalisé (hépatites A, B, C, Epstein Barr, CMV, Herpes, leptospirose...) et s'est avéré négatif. L'imagerie (échographie et examen tomodensitométrique) et l'histologie hépatique étaient sans particularité. Un nouveau bilan hépatique a montré une diminution des ALAT à 3 fois la normale. Le dosage de la plombémie à 629 Ug/L a permis de poser le diagnostic de saturnisme

Généralement, le délai d'apparition des symptômes après exposition au plomb est de 2 jours à 2 mois. L'atteinte hépatique serait dose-dépendante. La normalisation du bilan hépatique survient le plus souvent avant le début du traitement, mais la chélation pourrait réduire la durée d'évolution de l'hépatite. L'atteinte histologique n'est pas spécifique (98)

## **CONCLUSION**

La liste des substances chimiques susceptibles d'être toxiques pour le foie, soit chez l'animal, soit chez l'homme, est longue. Cependant, seuls quelques produits ont fait la preuve de leur réelle toxicité hépatique.

Des substances et des procédés industriels nouveaux sont introduits régulièrement dans le milieu du travail. La liste des substances hépatotoxiques évolue donc en permanence, ce qui implique la nécessité d'actualiser périodiquement les données sur le sujet. Le foie est attaqué quotidiennement par différentes substances médicamenteuses et/ou des substances industrielles ou chimiques ou bien des métaux lourds ...., le foie intervient en plusieurs étapes pour transformer la substance initialement toxique en un dérivé soluble, qui sera éliminé par les urines ou les matières fécales.

Le foie va éliminer ces substances à travers plusieurs étapes complexes, dont le bon fonctionnement dépend du niveau d'exposition aux substances toxiques mais également de la prédisposition génétique et du statut nutritionnel. Par ses fonctions de biotransformation, le foie est susceptible de produire des métabolites cliniquement instables (métabolites réactifs) à même de provoquer des lésions cellulaires (nécrose, apoptose) et une sensibilisation des tissus à l'action des cytokines de l'inflammation. La recherche doit être poursuivie afin de mieux évaluer ces risques et de mettre au point des marqueurs fiables de détection précoce des lésions hépatiques.

Finalement, tout ce que vous ingérez exerce un effet sur le foie. Soyez donc conscient de ce que vous mangez et buvez ainsi que des médicaments et des suppléments que vous prenez.

## *Abréviations*

**APAP** : N-acétyl-para-aminophénol

**Acétyle-COA** : l'acétyle-coenzyme A

**ARN** : Acide Ribonucléique

**ALT** : Alanine Amino-Transférase.

**AST** : Aspartate Amino-Transférase.

**AVP** : L'acide Valproïque

**CCL4** : Tétrachlorure De Carbone

**CYP450** : Cytochrome P450.

**DMF** : Dimethyl Formamide

**GSH** : Glutathion

**HDL** : Lipoprotéine de forte densité

**IgA** : Immunoglobuline A

**INH** : Isoniazide

**LDL** : Lipoprotéine de faible densité

**NADH**: Nicotinamide Adénine Di nucléotide

**NADPH** : Nicotinamide Adénine Di nucléotide Phosphate.

**NAPQI** : N-acétyl p- benzoquinone imine

**NAT** : N-acétyltransférases

**OH°** : Hydroxyle d'Hydrogène.

**REL** : Réticulum Endoplasmique Lisse

**REG** : Réticulum Endoplasmique Granuleux

**TBZ** : Thiabendazole

**VLDL** : Lipoprotéine de très faible densité

## *Liste des Figures*

**Figure 1 :** Anatomie du foie

**Figure 2 :** Morphologie du foie

**Figure 3 :** Segments hépatiques

**Figure 4 :** Vascularisation du foie

**Figure 5:** Les principales fonctions hépatiques

**Figure 6 :** L'hépatotoxicité Médicamenteuses

**Figure 7 :** Formule développée du paracétamol

**Figure 8 :** Métabolisme du paracétamol a dose thérapeutique

**Figure 9 :** Métabolisme du paracétamol a Dose supra thérapeutique

**Figure 10 :** Métabolisme du paracétamol

**Figure 11 :** Structure chimique de l'acide valproïque

**Figure 12 :** B-oxydation de VPA dans la mitochondrie de foie de rat

**Figure 13 :** Structure chimique de l'isoniazide

**Figure 14 :** Métabolisme hépatique de l'isoniazide

**Figure 15 :** Formule structurale du thiabendazole. Le principe actif du mintezol<sup>MD</sup>

Est un dérivé du benzimidazole

**Figure 16 :** Formule structurale du tétrachlorure de carbone

**Figure 17 :** Structure de l'arsenic

## *Liste des références*

### *Référence :*

- (1) **Lullmann – Rauch R. (2008)**. Histologie De boeck supérieur. P :404.
- (2) **Loichot C ,Grima M ,(2004)** .introduction à la pharmacocinétique passage transmembranaire, strasbourg
- (3) **leber. (2002)**.embryologie humaines.organogènes.foie.vésicule et voie biliaires.P:7-19.
- (4) **Paraf A, Rautureau J. (1973)**.Foie, voies biliaires pancréas JB. baillère.Paris.p :19-3
- (5) **Dadoune J ,siffroi J ,hadjik P .(2000)** .Histologie 2 éme édition. flammarion(Ed).Paris,330
- (6) **Myer P. (1982)** .Physiologie humaine .Masson. Paris.p :113-118.
- (7) **Fortin J.( 2002)**. Les Guides de la connaissance – Le Corp Humain – Comprendre notre organisme et son fonctionnement ; Québec Amérique. P :111 .
- (8) **Alain R, Théron S.( 2009)**. Anatomie et physiologie. Elsevier Masson P : 213-215.
- (9) **Rouvier H, Delmas A.( 1992)**.Anatomie humain Descriptive. Topographie et fonctionnelle. Ed.Masson,13 e édution, paris P ; 432-449.
- (10) **Bommas T .( 2008)**. Cours d’anatomie. De boeck P :269-278.
- (11) **Mellal A. (2010)**. application pratique de l'anatomie humaine. publibook.p :.174-181.
- (12) **Casting D, Adam R, Azonlay P. (2006)**. Chirurgie du foie et de l’hypertension portale. ISBN 22940-14979
- (13) **Deugnier Y. (2005)**. Anatomophysiologie du foie. Univ-Rennes1-Doy copié médecine M2. Sémiologie du foie et des voies biliaires.P : 153.

- (14).**Labiyale D.**( 2000). Hépto Gastro :l'infirmières en hépto-gastro-entérologie.  
Groupe liaisons SA P : 111-171.
- (15) **Guénard H.** (2001). Physiologie humaine. 3<sup>eme</sup> Edition P :421.
- (16) **Aurières P , Asper J , Aveline L.**( 1999). Gastro -entérologie – Hépatologie, de boeck Secondaire , P :8 ;350 .
- (17) **Lokhart A, Molotchnikoff S .**( 2006). Physiologie humaine sherwood . De boeck,  
2<sup>eme</sup> Edition P : 489.
- (18) **Steven A, Low E.J.**(1993).Histologie . Edisem(ED) .Paris ,P : 378.
- (19) **Sherwood L .**(2006).Physiologie humaine . 2<sup>EME</sup> Edition . De boeck :489.
- (20) **Kierszenbaum A.L** (2006) .Histologie et biologie cellulaire ,l'anatomie pathologique.De boeck P :459-473
- (21) **Bedossa A.**(1996) . Foie et médicaments .Thérapie. P :34-40
- (22) **Germain T .**(2013) . La segmentation hépatique,Journal de radiologie diagnostique,134-138
- (23) **Bedossa P.**( 1999).Aspects morphologiques du foie normale et pathologique.  
Path Bio 47(9) .p :879-885.
- (24) **Benhamou J-P, (1993).**Hépatologie clinique, Masson .Paris .p521-562.
- (25) **Singh I.**(2011).Anatomy and Physiology for Physiotherapists, Jaypee Brothers Publishers .P :89-90
- (26) **Caroli J, Ribet A, Paraf A .**( 1975) .Précis des maladies du foie du pancréas et de voies biliaires .Masson.et C<sup>IE</sup> .Editeurs .Paris VI<sup>e</sup>.p :12-23.
- (27) **Fawcett N , Jench P ,**( 2002) .Histologie l'essentiel.Maloine.Paris. P : 331-339.
- (28) **Kuhnel W .**(2003) .Color atlas of cytology, Histology , and microscopic

Anatomy ;Thieme P : 318

(29) **Merieb .E,( 2005).** Anatomie et physiologie humaine. Éditions du Renouveau pédagogique. Inc. Paris. P :237-241.

(30) **Kuhnel W.(1995)** .Atlas de poche d'histologie :cytologie,histologie et anatomie microscopique à l'usage des étudiants. Flammarion . Paris. P : 300-306

(31) **Ader L.(2006).** Anatomie et physiologie. Masson .Bruxelles . P :256-260

(32) **Kolb E . (1975)** . Physiologie des animaux domestiques . Vigot (ED). Paris.P :947

(33) **Baulanger P ,Perlona J,Isert G,(1981).** Biochimie médicale-métabolisme et régulation.

(34) **Schaiffer A ,Nicole M .(2004).**Anatomie physiologie.ED.Maloine.Paris. P : 454

(35) **Junqueira L.C, Carneiro J , Kelly R.O.(2001)** .Histologie.Padoue-Italie p :319-332.

(36) **Mannuelle C.(2008)** .Les 5 fonctions vitales du corps humain :anatomo-physiopathologie. Ed. Lamarre, Paris. P : 265-270

(37) **Hemmings H.C,Egan T.D.(2013).** Pharmacology and Physiology for

Anesthesia :foundations and Clinical Application :Expert Consult-Online and Print,Elsevier Health sciences,P :476

(38) **Theret C,Gilale G,Alliet P.(1985).**Cytologie .ED.Copyright.Paris.P : 655-656

(39) **Chikhi A,Bensegui A.(2002).**Biochimie.ED.UMC.Constantine. P :116

(40) **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. P :344-349

(41) **Jacquemin E.(1998).**Sécrétion biliaire. MT Pédiatrie. P : 179-185

(42) **Bennett J.G,Plum F.(1997).**Cecil traité de médecine interne . 1<sup>ère</sup> édition. Médecine-sciences Flammarion (ED) .Paris ,2339.

(43) **Dana G, Benichou C.(1993)** Causality assessment of adverse reactions to drugs\_I.A novel method based on the conclusions of international consensus meetings : aplication to

drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* . P:46 :13-23-30

(44) **Ostapowicz G,(2000)** Lee WM. Acute hepatic failure: a western perspective. *J Gastroenterol Hepatol* .P ;15: 480–8.

(45) **Kaplowitz N.(2000)**, Mechanisms of liver cell injury. *J Hepatol* . P;32:39– 47.

(46) **Lee WM.(1995)**. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* p ;333:1118– 27.

(47) **Pessayre D, Haouzi D, Fau D, Robin MA, Mansouri A, Berson A.(1999)**, Withdrawal of life support, altruistic suicide, fratricidal killing and euthanasia by lymphocytes: different forms of drug-induced hepatic apoptosis. *J Hepatol* P ;31:760– 70.

(48) **Fromenty B, Berson A, Pessayre D.(1997)** Microvesicular steatosis and steatohepatitis:

role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation. *J Hepatol* P ;26:13–22

(49) **Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al.(2005)** Acetaminophen-induced acute liver failure results of a US multicenter, prospective study. *Hepatology* P:42: 1364-72.

(50) **Zimmerman HJ, Maddrey WC.( 1995)** Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol : Analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* .P 22:767-73.

(51) **James LP, Mayeux PR, Hinson JA (2003)**. Acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Dispos* .P 31:1499-1506

(52) **Dahlin DC, Miwa GT, Lu AY, Nelson SD (1984)** N-acetyl-p-benzoquinone imine: a cytochrome P-450-mediated oxidation product of acetaminophen. *Proc Natl Acad Sci U S A* P 81:1327-1331

(53) **Prescott LF.(2000)** Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol* P ;49:291—301.

(54) **Jones AL.(1998)** Mechanism of action and value of N-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: A critical review. *J Toxicol*

Clin Toxicol . P ;36:277—85.

- (55) **Bolanos,J.P,Medina,J.M.(1997)**. Mini review .Effect of valproate on the metabolism of the central nervous system.life Sici,P :60,1993-1942
- (56) **Bédry,R. Parrot,F .(2004)**. Intoxication graves par l'acide valproïque. Service de réanimation. P :13 ,324-333
- (57) **Li J. Norwood DL. Mao LF. Schulz H.(1991)**. Mitochondrial metabolism of valproic acid. Biochemistry 1991;30:388–94.
- (58) **Silva MF, Ruiter JP, Overmars H, Bootsma AH, Van Gennip AH, Jacdos C, et al. (2002)**. Complete beta-oxydation of valproate: cleavage of 3-oxovalproyl-CoA by a mitochondrial 3-oxoacyl-CoA thiolase. Biochimie P;262:755–60.
- (59) **Murakami K, Sugimoto T, Nishida N, Kobayashi Y, Kuhara T,(2004)**. Matsu-motoAbnormal metabolism of carnitine and valproate in a case of acute encephalopathy during chronic valproate therapy. Brain Dev.P;14:178–81.
- (60) **Sugimoto T, Muro H, Woo M, Nishida N, Murikami K .(1996)** Metabolite profiles in patients on high-dose valproate monotherapy. Epilepsy Research .P ;25:107–12.
- (61) **Coulter DL.(1991)**. Carnitine, valproate, and toxicity. J Child Neurol ..P;6: 7–14.
- (62) **Hiraoka A, Arato T, Tominaga I.(1997)** Reduction in blood free carnitine levels in association with changes in sodium valproate (VPA) dispo- sition in epileptic patients treated with VPA and other anti-epileptic drugs. Biol Pharm Bull .P;20:91–3
- (63) **Sugimoto T, Muro H, Woo M, Murakami K, Nishida N, SasT.(1995)**Significance of the administration of L-carnitine with valproate therapy: determination of urinary valproylcarnitine. No To Hattats.P ;27(suppl):S129
- (64) **Hirose S, Mitsudome A, Yasumoto S, Ogawa A, Muta Y, Tomoda Y.(1998)**

Valproate therapy does not deplete carnitine levels in otherwise healthy children.

*Pediatrics* .P;5:1–5.

**(65) Camina MF, Rozas I, Castro-Gago M, Paz JM, Alonso C, Rodriguez- Segade S.**

**(1991)** .Alteration of renal carnitine metabolism by anticonvulsant treatment. *Neurology*

.P ;41:1444–8

**(66) Spiller HA, Krenzelok EP, Klein-Schwartz W, Winter ML, Weber JA,**

**Sollee DR, et al.(2000)** Multicenter case series of valproic acid ingestion: Serum

concentrations and toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* .P ;38:755—60.

**(67) Bohan TP, Helton E, McDonald I, Konig S, Gazitt S, Sugimoto T, et al.(2001)**

Effect of l-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology*

P;56:1405—9.

**(68) Kaplowitz N.(2002)**, Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver

injury. *Semin Liver Dis*.P :22:137—44.

**(69) Zhang Y, Yew WW. (2009)** .mécanisme de la résistance aux médicaments chez

mycobacteriumtuberculosis.*J.Tuberc.Dis* .P :13(11) :1320-1330

**(70) Yee D, Valiquette C, Pelletier M, et al. (2003)**.Incidence of serious side effects from

first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis *Am J Respir Crit Care Med* ;p ; 167 : 1472-1477 [[cross-ref](#)]

**(71) Blumberg H.M, Burman W.J, Chaisson R(2003)**, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America treatment of tuberculosis *Am J Respir Crit Care Med* .P ; 167 : 603-662

**(72) Benhamou JP.(1998)**.*Hépatologie Clinique* .Flammarion,Paris .P:566-597

**(73) Perriot J,Chambonnet E,Eschalier A.(2011)**.Les effets indésirables des antituberculeux:prise en charge .*Rev.Mal.Resp*.P:542-555

- (74) Suarez J, Ranguelova K, Jarzecki AA, Manzerova J, Krymov V, Zhao V, Yu L, Metlitsky L, Gerfen G, Magliozzos RS,(2009) « *An oxyferrous heme/protein-based radical intermediate is catalytically competent in the catalase reaction of Mycobacterium tuberculosis catalase-peroxidase (KatG)* », *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 284, n° 11,P: 7017-7029 (PMID 19139099, PMCID 2652337, DOI 10.1074/jbc.M808106200)
- (75) Pierattelli R, Banci L, Naja Eady, Bodiguel J,(2009) « *Enzyme-catalyzed Mechanism of Isoniazid Activation in Class I and Class III Peroxidases* », *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 279, n° 37, .P : 39000-39009 (PMID 15231844, DOI 10.1074/jbc.M402384200)
- (76) Bodiguel J, Nagy il, Brown kl et Jamart-Grégoire B.(2001) « *Oxidation of isoniazid by manganese and Mycobacterium tuberculosis catalase-peroxidase yields a new mechanism of activation.* », *Journal of the American Chemical Society*, vol. 123, n° 16, .P : 3832-3833 (PMID 11457121)
- (77) Timmins Gs, Master S, Rusnak F et Deretic V .(2001) « *Nitric oxide generated from isoniazid activation by KatG: source of nitric oxide and activity against Mycobacterium tuberculosis.* », *Antimicrobial agents and chemotherapy*, vol. 48, n° 8, P. 3832-3833 (PMID 15273113, PMCID 478481, DOI 10.1128/AAC.48.8.3006-3009.2004)
- (78) Ahmad Z, Klinkenberg LG, Pinn ML, Fraig MM, Peloquin CA .(2009) « *Biphasic Kill Curve of Isoniazid Reveals the Presence of Drug-Tolerant, Not Drug-Resistant, Mycobacterium tuberculosis in the Guinea Pig* », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 200, n° 7,:P. 1136-1143 (PMID 19686043, DOI 10.1086/605605)
- (79) Meyer H et Mally L,(1991) « *On hydrazine derivatives of pyridine carbonic acids* », *Monatshefte Chemie verwandte Teile anderer Wissenschaften*, vol. 33, n° 4, 1912, p. 393-414 (DOI 10.1007/BF01517946, lire en ligne [archive])
- (80) **Dalvie D., Smith E., Deese A., Bowlin S.( 2006)**. «In vitro metabolic activation of thiabendazole via 5- hydroxythiabendazole: identification of a glutathione conjugate of 5hydroxythiabendazole». *Drug Metab Dispos.*, vol. 34, P :709-717
- (81) **KIM SH, LEE KM, CHAE HB, PARK SM, YOUN SJ.(2006)**. Clinical experience of 48 acute toxic hepatitis patients. *Korean j hepatol* ; 12(1)P : 74-81.
- (82) **Bounous G(200)**. Whey protein concentrate (WPC) and glutathione modulation in cancer treatment. *Anticancer Res.*, , 20(6C)P : 4785-92.

- (83) **Crane F.L., and Bottger M. (2001).** Plasma membrane redox systems.  
*Protoplasma* 217P : 1-2.
- (84) **Gueniche K. (2002).**L 'énigme de la greffe:leje, de l'hôte à l'autre. Paris:  
L'Harmattan,P 233
- (85) **Coulet M., Eeckhoutte C., Larrieu G., Sutra J. F., Alvinerie M., Mace K., Pfeifer A. M. A., Zucco F.,Stammati A. L., De Angelis L, et al. 2000.** «Evidence for cytochrome P450IA2 mediated protein covalent binding of thiabendazole and for its passive intestinal transport: use of human and rabbit derived cells». *Chem Biol Interact.*,vol. 127,P : 109-124.
- (86) **Lauwerys RR.(1999)** Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles  
4<sup>e</sup> ed. Paris : Masson,
- (87) **Bourguignon-Ricolfi C, Garnier R, Efthymiou ML, Fournier E.( 1987)**  
Intoxication aiguë par le tétrachlorure de carbone. Nouvelles propositions  
thérapeutiques.*Arch Mal Prof .P ;48 :131-3.*
- (88) **Tomenson JA, Baron CE, O'Sullivan JJ, Edwards JC, Stonard MD, Walker RJ et al.(1995)**Hepatic function in workers occupationally exposed to carbon  
tetrachloride. *Occup Environ Med .P :52:508-14.*
- (89) **Doutrelot-Philippon C, Haguenoer JM, Capron JP.(1993)**  
Affections hépatiques professionnelles dues à des agents  
chimiques. *Gastroenterol Clin Biol .P ;17:66-78.*
- (90) **Manno M, Rezzadore M, Grossi M, Sbrana C.(1996)**  
Potentiation of occupational carbon tetrachloride toxicity by ethanol  
abuse. *Hum Exp Toxicol ;P :15(4):294-300.*
- (91) **Garnier R, Chataigner D, Perez-Trigalou B, Efthymiou ML.(1992)**  
Intoxications professionnelles par lediméthylformamide.

Arch Mal Prof .P ;53:111-20.

**(92) Bismuth C, Baud F, Conso F, Dally S, Fréjaville JP, Garnier R et al.(2000)**

Toxicologie clinique.5<sup>e</sup> ed. Paris : Médecine-Sciences, Flammarion,

**(93) Redlich CA, West AB, Fleming L, True LD, Cullen MR, Riely CA.(1990)**

Clinical and pathological characteristics of hepatotoxicity associated with occupational exposure to dimethylformamide.Gastroenterology P;99(3):748-57.

**(94) Peyriere H, Tatem L, Bories C, Pageaux GP, Blayac JP, Larrey D.(2009)** Hepatitis after intravenous buprenorphine (Subutex) misuse in heroin addict patients, infected for hepatitis C virus: report of two cases with disappearance of viral replication after acute hepatitis. Ann Pharmacother P ;43:973-7.

**(95)Larrey D. Hepatotoxicity of psychotropic drugs and drug abuse. In: Kaplowitz N, DeLeve LD,(2007) editors. Drug- induced liver disease. Informa Healthcare. London: New-York; . p. 507-26.**

**(96) Lauwerys RR.(1999)** Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 149 4e ed. Paris : Masson,

**(97) Brenard R, Laterre PF, Reynaert M, Hantson P, Mahieu P, Buchet JP et**

**al.(1996)** .Increased hepatocytic mitotic activity as a diagnostic marker of acute arsenic intoxication. A report of two cases. J Hepatol.P ;25(2):218-20.

**(98) D'Alteroche L, Picon L, Dorval ED, Fimbel B, Raabe JJ, Metman EH.(1995)**

Hépatite aiguë par exposition au plomb. Gastroenterol Clin Biol .P ;19:962-3.

## ***Résumé***

Le foie représente l'organe interne le plus volumineux du corps humain et formé de deux lobes principaux, le droit et le gauche. Les cellules hépatocytes sont les plus nombreuses du foie. Ils s'avèrent responsables de la biotransformation des composés potentiellement toxiques, C'est en fait principalement le système enzymatique mono- oxygénase du cytochrome P450 qui permet la conversion des substances, ces substances qui ont des pouvoirs toxiques sur le foie.

Parmi ces substances, nos exemples dans ce message de la substance médicamenteuse et des produits industriels chimiques et des métaux lourds et des substances récréatives ceci provoqueraient une toxicité hépatique, qui est la conséquence de la manifestation du foie sous forme d'inflammation (on parlera d'hépatite) ou encore de nécrose comme le paracétamol (mort des cellules du foie), dans les cas plus sévères. La stéatose hépatique survient lorsqu'il y a accumulation de gras dans le foie.

Le foie intervient en plusieurs étapes pour transformer la substance initialement toxique en un dérivé soluble, qui sera éliminé par les urines ou les matières fécales. Le foie va éliminer ces substances à travers plusieurs étapes complexes (la voie de conjugaison ...), dont le bon fonctionnement dépend du niveau d'exposition aux substances toxiques mais également de la prédisposition génétique et du statut nutritionnel.

**Mots clés :** Hépatotoxicité , substance à pouvoir toxique , hépatotoxicité médicamenteuse, foie, métabolite toxique

## ***ABSTRACT***

The liver is the organ most voluminous internal human body and consists of two main lobes, the right and the left. Hepatocyte cells are the most numerous of the liver. They prove responsible for the metabolism of potentially toxic compounds, it is primarily mono- oxygenase enzyme system of cytochrome P450 which allows the conversion of materials, these substances were toxic powers on the liver.

Among these substances, our examples in this message to the drug and chemical industrial products and heavy metals and recreational substances this will cause liver toxicity, which is the consequence of the liver manifestation form of inflammation (referred to hepatitis) or necrosis such as paracetamol (death of liver cells), in the most severe cases. Fatty liver occurs when there is accumulation of fat in the liver

The liver is involved in several stages to transform the initially toxic substance into a soluble derivative, which will be eliminated in the urine or feces. The liver will eliminate these substances through several complex steps with the help cytochrome P450 and GSH, whose functioning depends on the level of exposure to toxic substances but also genetic predisposition and nutritional status.

**Key words** : Hépatotoxicité , substance a pouvoir toxique , hépatotoxicité médicamenteuse, foie, métabolite toxique

## ملخص

يعد الكبد العضو الداخلي الأكثر حجم فسي جسم الإنسان و متكون من فصين رئيسين الفص الأيمن و الفص الأيسر، الخلايا الكبدية هي الأكثر عددا في الكبد، وهي المسؤولة على إستقلاب الحيوي للمركبات السامة و هي في المقام الأول أحادية نظام الأنزيمي أوكسجيناز من CYTP 450 ، التي تسمح بتحويل المواد السامة.

و من بين هذه المواد التي تطرقنا إليها مثل المخدرات و الأدوية ، المعادن الثقيلة و المنتجات الصناعية التي تؤدي إلى تسمم كبدي عند الجرعات المفرطة و هي نتيجة الالتهابات الكبدية أو نخز كبدي مثل ما تسببه الجرعات المفرطة من البراسيتامول .

يتدخل الكبد في عدة مراحل لتحويل المادة السامة إلى مواد مشتقة قابلة للذوبان في البول أو البراز عبر العديد من الخطوات المعقدة ( مسار الإقتران) .

***Thème: Les substances à pouvoir toxique sur le foie***

**Résumé**

Le foie représente l'organe interne le plus volumineux du corps humain et formé de deux lobes principaux, le droit et le gauche. Les cellules hépatocytes sont les plus nombreuses du foie. Ils s'avèrent responsables de la biotransformation des composés potentiellement toxiques, C'est en fait principalement le système enzymatique mono- oxygénase du cytochrome P450 qui permet la conversion des substances, ces substances qui on pouvoirs toxique sur le foie.

Parmi ces substances, nos exemples dans ce message de la substance médicamenteuse et des produits industriel chimiques et des métaux lourd et des substances récréatives ceci provoquerait une toxicité hépatique, Qui est la conséquence de la manifestation du foie sous forme d'inflammation (on parlera d'hépatite) ou encore de nécrose comme le paracétamol (mort des cellules du foie), dans les cas plus sévères. La stéatose hépatique survient lorsqu'il y a accumulation de gras dans le foie

Le foie intervient en plusieurs étapes pour transformer la substance initialement toxique en un dérivé soluble, qui sera éliminé par les urines ou les matières fécales. Le foie va éliminer ces substances à travers plusieurs étapes complexes (la voie de conjugaison ...), dont le bon fonctionnement dépend du niveau d'exposition aux substances toxiques mais également de la prédisposition génétique et du statut nutritionnel.

**Jury d'évaluation :**

Président du jury : Mme Djemila ZAAMA (Professeur à l'université Constantine 1)

Rapporteur : Mme NEDJEW A DHILI (M.A.A. l'université Constantine 1)

Examineur :Mr YUCEF ZOUAGHI (M.C.A. l'université Constantine 1)

Examineur :Mr BOULDJAJE REDOUANE (M.A.A. l'université Constantine 1)

