



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 عاوم 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 :

Nécrose hépatocytaire induit par le paracétamol

Présenté et soutenu par : **BEZAZ HADJER**

Le : **05 /06/2016**

EUTAMENE IMANE

MENAZEL SIHEM

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mme AMEDAH S.

Professeur a UFM Constantine

Rapporteur : Mr BOULKANDOUL R.

Maitre assistant UFM Constantine

Examineurs : Mr BENRABAI M.

Maitre confèrent UFM Constantine

Mme BENCHABEN S.

Maitre assistante UFM Constantine

*Année universitaire
2015- 2016*

Remerciements

Nous remercions tout d'abord Dieu, le tout puissant de nous avoir accordé santé, courage et foi.

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur Mr:

BOULKANDOUK RAMZI, son précieux conseil et son aide durant toute la période du travail.

Nous remercions l'ensemble des membres du jury pour avoir accepté

de juger ce travail, notamment : Mme AMADEH SOUAD

(Président), Mr BENREBAJ MOUAD (Examineur) et Mme

BENCHAABENE S (Examinatrice).

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont

participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Tout d'abord louange à **Allah** qui m'a guidé sur le droit chemin tout au long de mes études et m'a inspiré les bons pas

À ma colonne mon père **Rachid**

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.
Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

À ma très chère mère **Saliha**

Affable, honorable, aimable : tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte

À mes très chère frères : **Billelet Adel**

À mes chères et belles sœurs: **Soria, Amina, Marwa** et mon adorable **Nourhane**

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

À mes grandes mères : **Menoubaeet Aicha**

À toute ma famille paternelle et maternelle oncle et tantes et leur enfants cousins et cousines,
Sarah, Saber, Alilou, et surtout **Oussamaet Dellel**

À mes petits anges : **Boutaina, Ritedj, Ibtihal, Selsabil, Ayhem, Aness**, et **Islem**

À mes chers binômes, **Hadjeret Imen**

À mes amies, **Moufida, Sarah, Meriem**, et surtout **Monika**

À mon fiancé **Issam** que nchallah je passe avec vous de bonne vie

À mes chers collègues de la promotion 2016
À tous ceux qui m'aiment et qui ont cru en moi...

SIHEM

Dédicace

À ma famille, mes parents, Mes deux frères et mes sœurs

Maman Yamina

Maman les mots me manquent, ton amour et tes prières m'ont donné la force d'arriver jusqu'au bout de ce travail. Je suis heureuse que tu partages ces moments de joie avec moi. Que Dieu te garde longtemps à nos côtés

Papa said: être fière de ta fille

Mes frères Mokhtar(dani), et Mohamed , son damme fatima et leurs fille Ratil

À mes sœurs Hassina, Hanan, Fouzia et son fils Bahaa eddin ,Khadidja.

Je souhaite vous remercier tout particulièrement car vous m'avez toujours soutenu, tant moralement que financièrement

À mon chère grand pere; djedou omar

À mes amis; meryem, soumia,

Faiza, Sihem, Imen, fati, meryem, rania, ilham, abla

J'adresse, en signe de fraternité, mes remerciements les plus chaleureux

Merci pour votre soutien permanent et vos encouragements

Hadjer

Dédicace

♥ Je remercie en premier lieu 'ALLAH' le Miséricordieux de
ma avoir
donné la force, Volonté, et la patience durant toutes mes années
d'étude.

Je décide ce travail à :

♥ À ma chère mère " Rachida " pour sa tendresse, son amour,
son affection, sa patience, et ses valeureux conseils durant mes
années d'études.

♥ À mon père " Kamel " pour son soutien, sa gentillesse, son aide
et sa confiance et surtout pour sa noblesse infinie.

♥ À me cher grande mère : Heda.

♥ À mes chers frères : Mourad, Fateh, Fouad et Fuozi.

♥ À toute ma famille.

♥ À mes amies : Meriem, Salima, Imen, Ibtissem, Hanen,
Nadia,

Amira, Rokia, Houda, Nawel.

♥ À mon cher binôme : Hadjer et Siham.

A toi qui m'a toujours soutenu, supporté et était toujours
présenté, même
dans les pires moments.

IMANE

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiennes
AM404	N-arachidonyl-phénolamine
APAP	N-acetyl-para-aminophenol
ATP	Adénosine triphosphate
Ca²⁺	Calcium
CAT	Catalase.
COX	Cyclooxygénases
Cu	Cuivre
Cu⁺	Ions cuivreux
CYP450	Cytochromes P450
DILI	Drug-induced liver injury
EOA	Espèces Oxygénées Activées
ERN	Espqces réactives de l'azote
ERO	Espèces réactive de l'oxygène
Fe²⁺	Ions ferreux
Fe³⁺	Ions ferriques
GPX	Glutathion peroxydase

GSH	Glutathion réduit
GSSG	Glutathion Oxydé
H⁺	Proton
H₂O	Eau
H₂O₂	Peroxyde d'hydrogène
HOCl	L'acide hypochlorique
HOO[•]	Hydroperoxyde
LPO	Peroxydation des lipides
MDR	Multi Drug Résistance.
Mn	Manganèse.
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NAPAP	N-acétyl-para-aminophénol.
NAPQI	N-acetyl para-quinon-imin
NO	Monoxyde d'azote
NO[•]	Radical oxyde nitrique
NO₂	Nitrite
NOS	Monoxyde d'azote synthase
[•]NO	Monoxyde d'azot
O₂	Dioxygène
O₂⁻	Superoxyde
O₂^{•-}	L'anion superoxyde

O₃	L'ozone
¹O₂	L'oxygène singulet
[•]OH	Hydroxyl radical
ONOO⁻	Peroxynitrique
PAPS	Phospho Adénosine-5'-PhosphoSulfate
PFG	Produits finaux de glycosylation
PG	Prostaglandines
PGH2	Prostaglandine H2
PTPM	Pores transition perméabilité mitochondriale
R[•]	Radical.
RH	Substrat
RL	Radicaux libres
RNS	Reactive Nitrogen Species
RO[•]	Alkoxyde
RONs	Reactive Oxygen and Nitrogen Species
ROO[•]	Peroxy radical
ROS	Reactive Oxygen Species
SNC	Système nerveux central
SOD	Super Oxyde Dismutase
Tmax	Tempe maximale
TPM	Pore de transition de perméabilité mitochondriale

UGT	UDP-Glucuronosyl Transférase
UV	Ultra-violet
Vit C	Vitamine C
Vit E	Vitamine E
XO	Xanthine oxydase
Zn	Zinc

Liste des figures

Figure 1: Schéma anatomique du foie humain	2
Figure 2: Vue antérieure du foie	3
Figure 3 : Vue inférieure du foie et de la vésicule biliaire.....	4
Figure 4: vue postérieure du foie	5
Figure 5: Lobule hépatique	6
Figure 6 : Représentation d'une portion de sinusoïde hépatique avec les différents types cellulaires présents dans le foie et l'espace de Disse	7
Figure 7 : Le processus de détoxification	10
Figure 8 : Localisation histologique préférentielle au sein du lobule hépatique, de certaines atteintes hépatiques toxiques	13
Figure 9 : Etapes métaboliques et immunologiques des hépatopathies toxiques médicamenteuses	15
Figure 10 : Cellules impliquées dans l'hépatotoxicité des médicaments.....	16
Figure 11 : Déséquilibre de la balance entre pro-oxydant et antioxydant	20
Figure 12 : Pyramide des systèmes de défenses antioxydants	26
Figure 13: Les trois types de la SOD	28
Figure 14: Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leur Cofacteurs métalliques.....	30
Figure 15 : Régénération du tocophérol (vit. E) par l'acide ascorbique (vit. C)	31
Figure 16 : Mécanismes traduisant l'activité antioxydante des caroténoïdes, cas des ROO'	32
Figure 17 : Les réactions impliquant le glutathion	33
Figure 18 : Coopération fonctionnelle entre les antioxydants enzymatiques et non enzymatiques.....	35
Figure 19: Altérations de l'ADN par les attaques radicalaires.....	36
Figure 20 : Réactions en chaîne de la peroxydation lipidique et ses produits terminaux	37
Figure 21 : Oxydation au sens large du glucose ou « Glycosoxydation	38
Figure 22 : structure chimique du paracétamol	39
Figure 23 : Schéma de la réaction d'acylation du para-aminophénol en paracétamol.....	40
Figure 24 : Les principaux métabolites issus de la métabolisation du paracétamol.....	44
Figure 25 : Schéma récapitulatif de la métabolisation du paracétamol	45
Figure 26 : Le métabolisme toxicocinétique du paracétamol	46

Figure 27 : Mécanisme d'hépatotoxicité de l'APAP.....	50
Figure 28 : Schéma de l'hypothèse de l'implication des cellules de Küpffer dans la toxicité du paracétamol.....	51

Liste des tableaux

Tableau 1: Abondance des différents types cellulaires hépatiques	6
Tableau 2: Principales hépatopathies médicamenteuses: Pathogenèse et exemples de Causes	18
Tableau 3 : Principaux radicaux libres et leur structure chimique	21
Tableau 4 : Caractéristiques des isoformes de la SuperoxydeDismutase SOD	28

Sommaire

Remerciement

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction..... 1

chapitre 1: Hépatotoxicité médicamenteuse

I-Le foie 2

I-1-Introduction 2

I-2-Anatomie descriptive 2

I-3 -Les fonctions du foie 8

II-Les intoxications médicamenteuses 11

II-1-Définitions..... 11

II-2-Les différents types d'intoxications..... 11

II-3-Hépatotoxicité..... 12

chapitre 2: Stress oxydatif

I-Stress oxydatif..... 19

I-1-Introduction 19

I-2-Les espèces réactives 20

I-3-Formation des espèces réactives oxydantes (ERO) 21

II-Sources des radicaux libres 24

II-1-Sources endogènes..... 24

II-2-sources exogènes..... 25

III-Systèmes de défenses antioxydants 26

III-1-Généralité..... 26

III-2- Définition..... 27

III-3-Systèmes antioxydants enzymatiques :..... 27

III-4-Systèmes antioxydants non-enzymatiques 30

IV-Conséquences du Stress Oxydant 35

IV-1-Oxydation de l'ADN 35

IV-2-Oxydation des protéines..... 36

IV-3-Oxydation des lipides 36

IV-4-L'oxydation des sucres	37
IV-5-Les maladies liées au stress oxydatif.....	38
<u>chapitre 3: Nécrose induit par le paracétamol</u>	
I-Le Paracétamol	39
I-1-Définition du paracétamol	39
I-2-Structure et Propriétés chimiques	39
I-3-Synthèse.....	40
I-4-Posologies	40
I-5-Effets secondaires	40
I-6-Mécanisme d'action.....	41
II-physiopathologie de l'intoxication au paracétamol	42
II-1-Introduction.....	42
II-2-seuil de toxicité	42
II-3-le risque d'atteinte hépatique.....	42
II-4- pharmacocinétique et hépatotoxicité du paracétamol.....	43
III-Nécrose par le paracétamol	48
III-1-Introduction	48
III-2-mécanisme de nécrose	48
III-3-Nécrose hépatocytaire induit par le paracétamol.....	49
Conclusion et perspectives	52
Résumé.....	53
Références bibliographiques	56

Introduction

Le foie représente l'organe le plus volumineux du corps humain. Il est essentiellement constitué des cellules hépatiques (les hépatocytes) qui représentent environ 60% de la population cellulaire totale [1-2-3]. En raison de sa masse cellulaire et de sa richesse en enzymes dont certaines sont spécifiques, le foie assure de très nombreuses fonctions dont, essentiellement la fonction métabolique et la fonction de détoxification. elle est principalement assuré par les hépatocytes [4-5].

L'hépatotoxicité des xénobiotiques constitue un véritable challenge et problèmes majeur de santé publique [6]. En effet, certains xénobiotiques peuvent être toxiques directement sur les cellules hépatiques, l'hépatotoxicité induite par des médicaments peut revêtir tous les aspects de la pathologie hépatique aiguë et chroniques (Stéatose, Fibrose, Cytolyse, carcinome, Cholestase, Nécrose) [7-8-9]. Ces atteintes hépatiques peuvent être induite à cause d'un phénomène pathologique qui est le stress oxydant, ce dernier est un type d'agression des constituants de la cellule du aux espèces réactives de l'oxygène et aux espèces réactives azotées oxydantes.ces espèces sont, par définition, des radicaux libres [10]. Heureusement l'organisme est doté d'un système antioxydant qui nous protège en détruisant les radicaux libres et/ou les métabolites toxiques de médicaments, Les antioxydants sont des systèmes enzymatiques ou non-enzymatiques [11-12].

Parmi les médicaments qui conduisent à une insuffisance hépatique on sélectionne le paracétamol, Qui est un antalgique et antipyrétique hautement métabolisé au niveau du foie, et celle-ci s'opère essentiellement au niveau des hépatocytes par diverses enzymes en métabolites inactifs (glucuro et sulfato conjugués) et en métabolites réactifs (NAPQI) cytotoxique par une voie métabolique moins importante catalysée par des enzymes du cytochrome P450 [13].

À dose thérapeutique, le NAPQI est rapidement détoxifié par le glutathion et devient un métabolite inactif éliminé par les urines, alors que dans le cas de surdosage on assiste a une production accrue et rapide de NAPQI qui dépasse la capacité du système antioxydant, le NAPQI s'accumule et se lie aux protéines cellulaires hépatiques conduisant à des lésions cellulaires aboutissant à une nécrose hépatocytaire centro-lobulaire [14].

Dans cette étude, nous nous somme intéressées de savoir comment le paracétamol induit une nécrose hépatocytaire.

I-Le foie

I-1-Introduction

Le foie représente l'organe interne le plus volumineux du corps humain et pèse en moyenne 1.5 kg chez l'adulte (2 à 5% du poids corporel). Chez le rat, il se caractérise par un poids moyen de 16 g, soit 4% de la masse corporelle totale. D'aspect rouge-brunâtre et de forme ovoïde, le foie se situe du côté supérieur droit de la cavité abdominale, entre le diaphragme et l'estomac, et s'avère responsable de plusieurs fonctions physiologiques vitales [1-2].

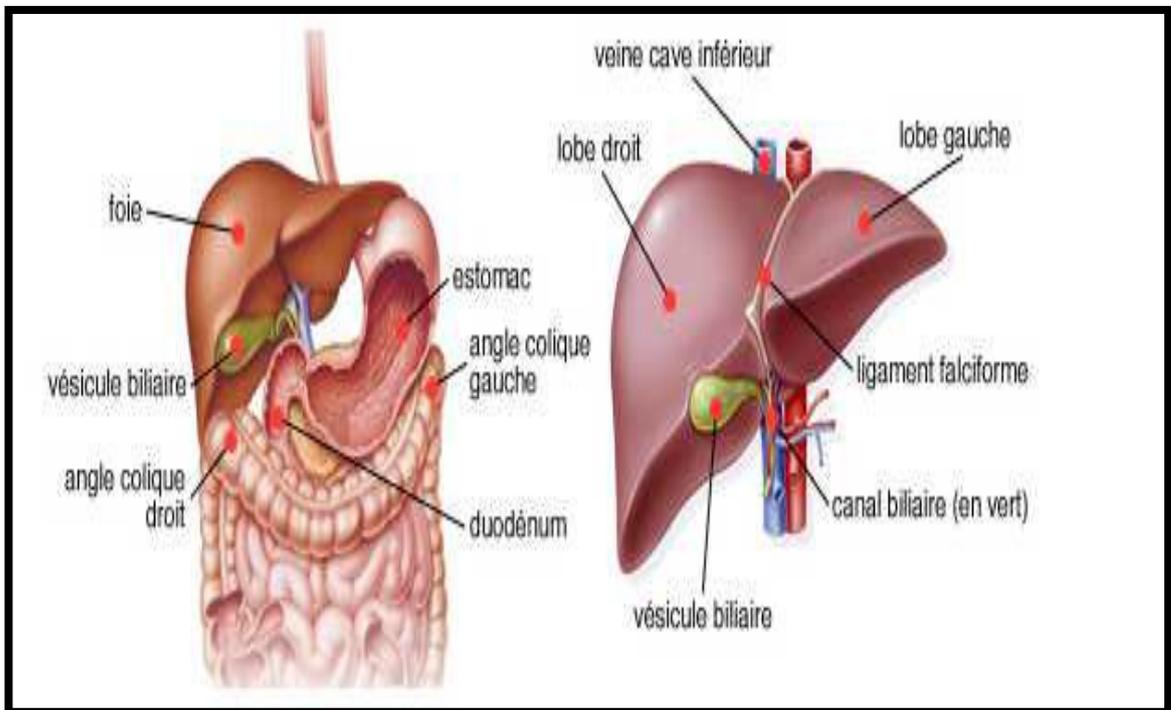


Figure 1: Schéma anatomique du foie humain [15].

I-2-Anatomie descriptive

I-2-1-Morphologie externe

Le foie est un organe volumineux, lisse et souple de couleur rouge brun situé sous la coupole diaphragmatique droite [16]. Le poids moyen du foie d'environ 1500 g chez le cadavre et plus élevé chez le sujet vivant ; il est de 2300g [17]. Il est entouré d'une capsule fibreuse

mince et résistante, la capsule de Glisson, qui se prolonge à l'intérieur du foie par les gaines fibreuses périportales entourant les vaisseaux portaux ou canal biliaire [16].

Il est classique de décrire 3 faces au foie : supérieure, inférieure et postérieure.

- **La face supérieure**

Il est moulé sur le diaphragme, large dans sa partie droite, progressivement effilé vers la gauche, il présente, à l'union de ses deux tiers droites et de son tiers gauche (figure 2), l'insertion du ligament suspenseur ou falciforme repli péritonéal sagittale qui relie le foie au diaphragme [18].

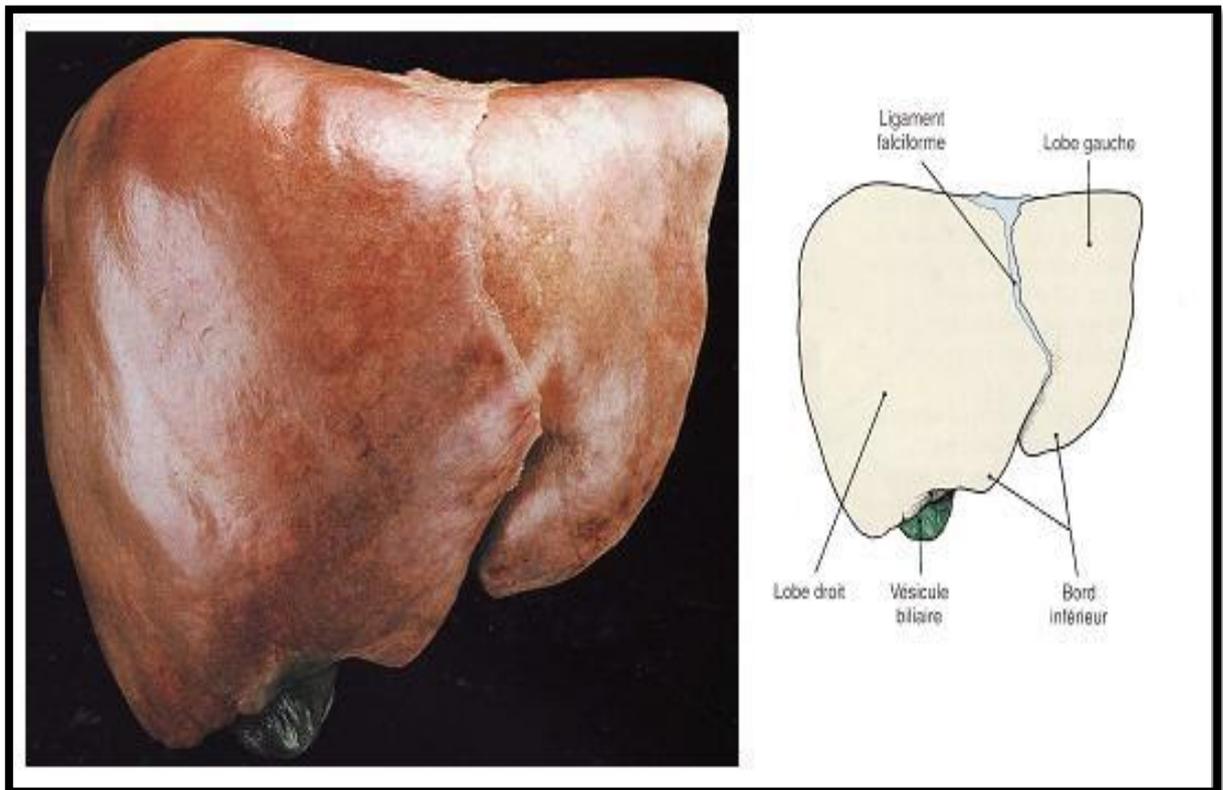


Figure 2: Vue antérieure du foie [19].

- **La face inférieure ou viscérale**

Elle est parcourue par trois sillons qui dessinent grossièrement la lettre H (figure 3), ces trois sillons divisent la face inférieure du foie en quatre zones:

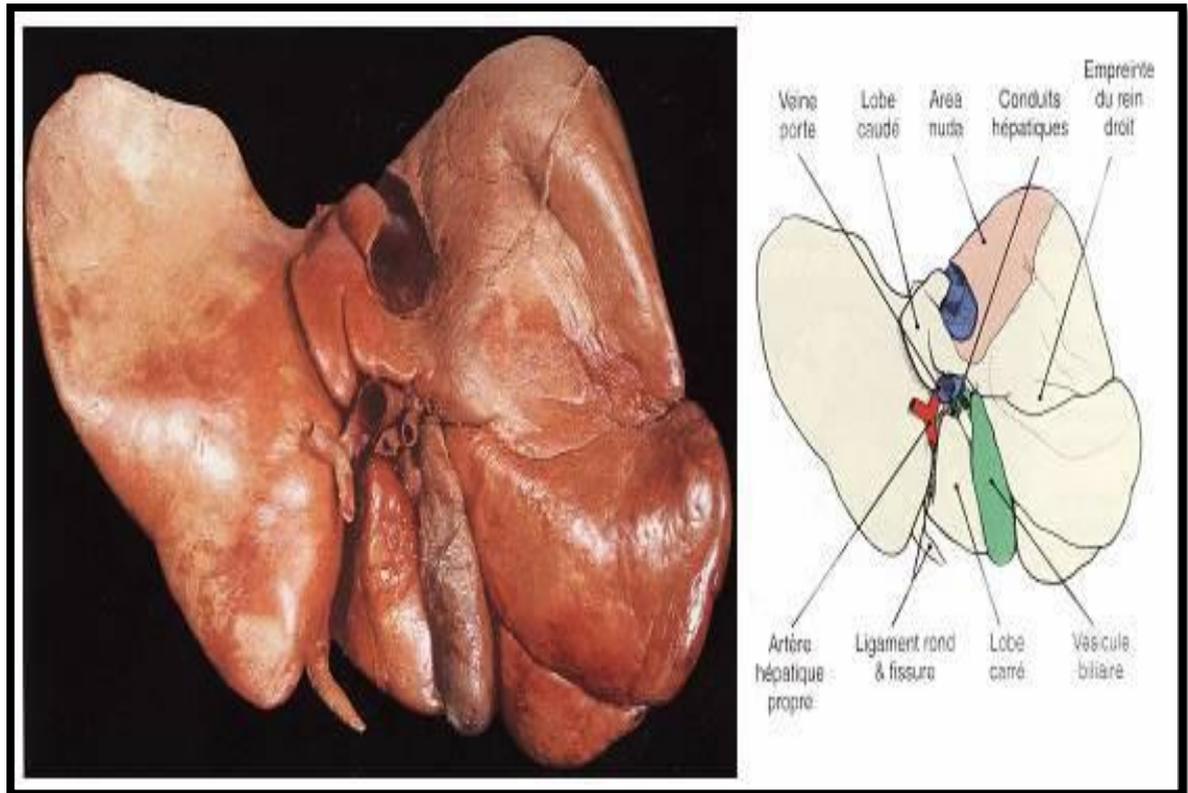


Figure 3 : Vue inférieure du foie et de la vésicule biliaire [19].

- **La face postérieure**

Elle est pratiquement verticale et se moule sur la face antérieure (figure 4) et la veine cave et sur la convexité de la colonne vertébrale [20].elle est marquée par la présence de deux sillons :

- Un sillon vertical droit, où se loge la veine cave inférieure amarrée au foie par les veines sus hépatiques.
- Un sillon vertical gauche, qui prolonge le sillon d'Arantius [17].

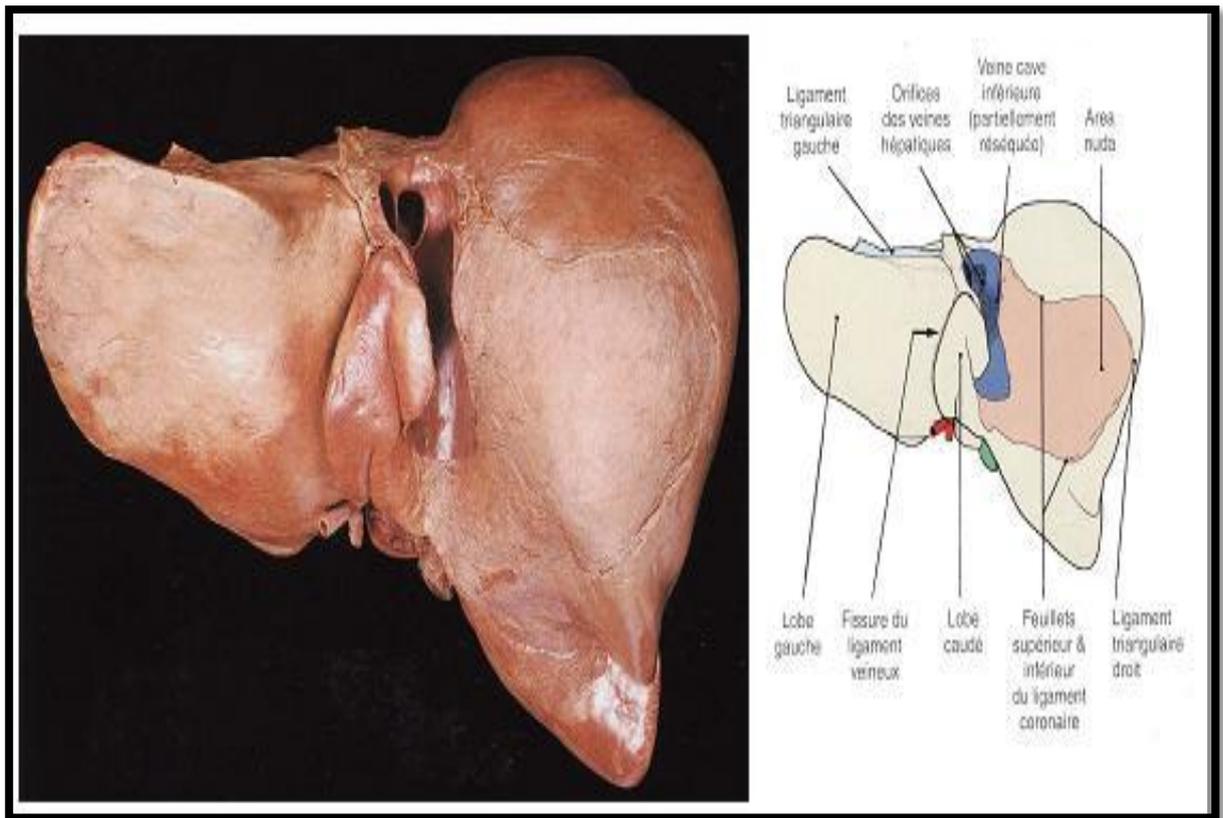


Figure 4: vue postérieure du foie [19].

I-2-2 Structure microscopique

- **Les lobules**

Le lobule hépatique est l'unité anatomique du parenchyme hépatique. Il se présente comme une structure hexagonale, centrée par une veine centrolobulaire et limitée en périphérie par les espaces portes voisins. Les lobules hépatiques sont en effet vascularisés par des capillaires spécialisés, les sinusoides, qui circulent entre les travées hépatocytaires et confluent dans la veine centrolobulaire[16].

La capillaire sinusoides n'est pas directement en contact avec la paroi des hépatocytes mais est séparée de ce dernier par un étroit espace ; c'est l'espace de Disse. Ce n'est qu'à ce niveau que les hépatocytes entrent en contact avec les composants du plasma en émettant des fines expansions en forme de doigts qui passent à travers l'espace de Disse[21]. L'espace de Disse, situé entre les hépatocytes et les sinusoides, permet le transfert de substances dans les deux sens[22-23].

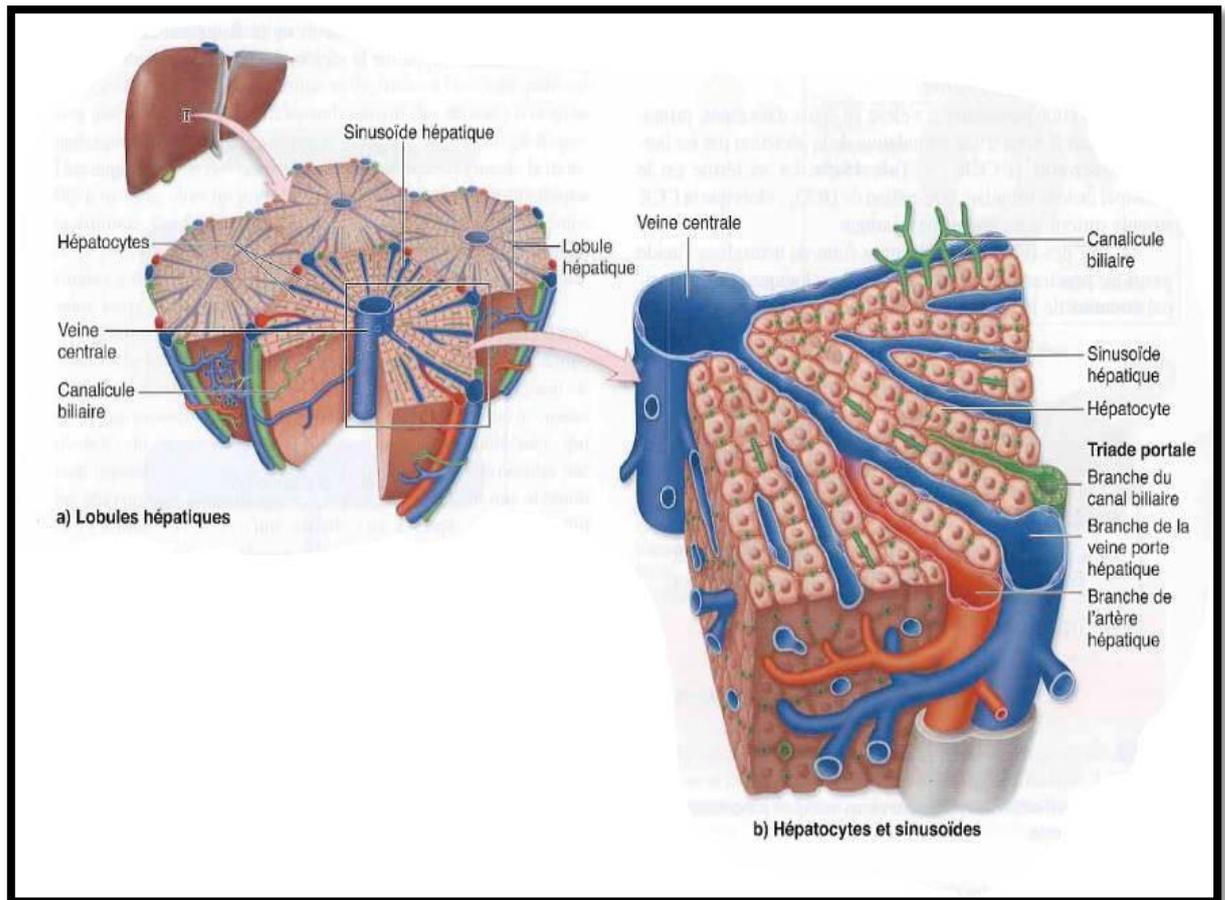


Figure 5: Lobule hépatique [24].

- **Les cellules hépatiques**

Le foie est doté de cellules parenchymateuses ; les hépatocytes ; et de quatre types cellulaires non parenchymateux lui conférant une hétérogénéité cellulaire (tableau1) [25].

Tableau 1: Abondance des différents types cellulaires hépatiques [25-22-26].

Type cellulaire	Nombre(%)	Volume (%)
Hépatocytes	60-65	78
Cellules endothéliales	15-20	2,8
Cellules de kuppfer	8-12	2,1
Cellules de Ito	3-8	1,4
"Pitcell"	<2	-

❖ Les cellules parenchymateuses ou hépatocytes

Ce type de cellule sont le plus abondant dans le foie (environ 60%) et sont le site majeur du métabolisme intermédiaire et du métabolisme des xénobiotiques, ainsi que de stockage. la structure dépourvue de paroi propre puisque formée de l'accolement des membranes de plusieurs hépatocytes contigus [3]. Ils sont en lieu étroit soit avec les sinusoides permettant des échanges avec le sang par l'espace de Disse ou bien forment à une de leurs pôles avec un hépatocytes adjacent le canalicule biliaire [27].

❖ Les cellules non parenchymateuses

Bien que le foie s'avère composé majoritairement de cellules parenchymateuses, la paroi des capillaires sinusoides comprend 4 autres types cellulaires : les cellules endothéliales, les cellules de Küpffer, les cellules d'ito et les cellules de Pit (Figure 6) [1-28]. Ensemble, ces cellules non parenchymateuses représentent environ 40 % de la totalité des cellules du foie mais n'occupent que 6.3 % du volume hépatique total [1-28-2].

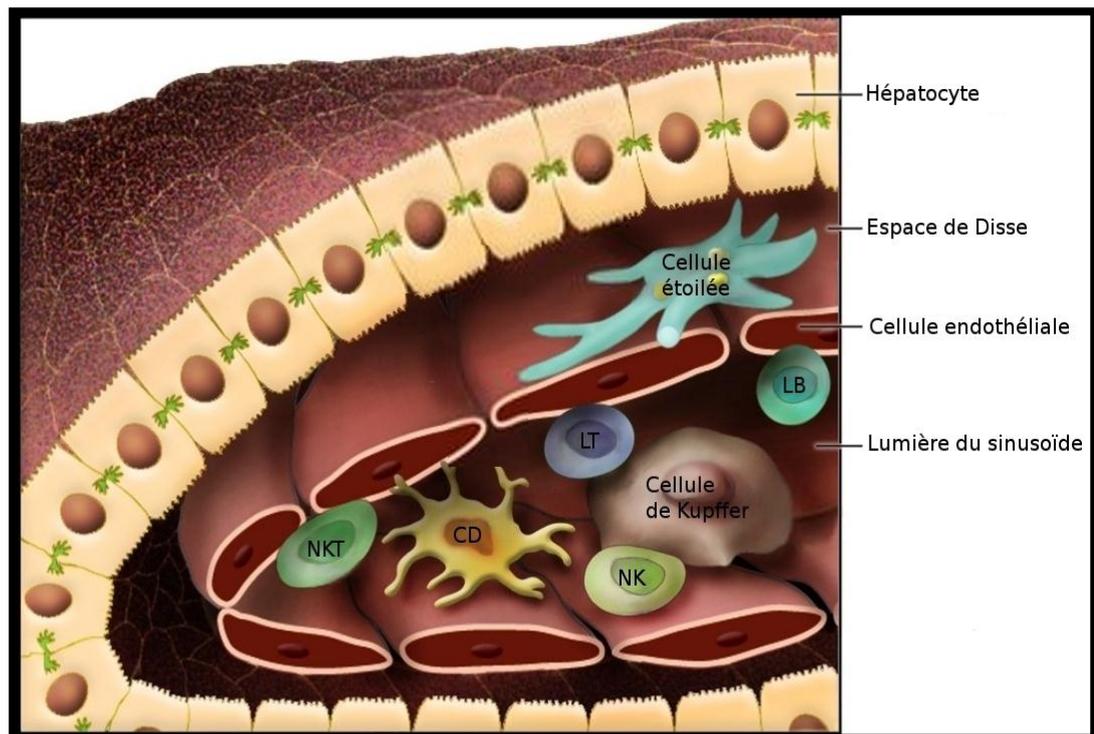


Figure 6 : Représentation d'une portion de sinusioïde hépatique avec les différents types cellulaires présents dans le foie et l'espace de Disse [29].

➤ Les cellules endothéliales

Ces cellules impliquées dans la modulation de la prolifération hépatocytaire (par le Transforming Growth Factor β (TGF β), l'Hépatocyte Growth Factor (HGF) et l'interleukine 6 (IL6) bordent les sinusoides et présentent la particularité d'être fenestrées et dépourvues de membrane basale, ce qui favorise les échanges entre les hépatocytes sous-jacents à la barrière endothéliale et les hépatocytes [30].

➤ Les cellules de Küpffer

Situées à la surface luminale des cellules endothéliales, les cellules de Küpffer (Figure 6) sont des macrophages tissulaires, qui principalement phagocytent les particules étrangères et les hématies usées ou anormales et éliminent certaines bactéries, les endotoxines et d'autres substances nocives [1 -2].

➤ Les cellules étoilées (ou de Ito)

Juxtaposées dans l'espace de Disse entre les hépatocytes et les sinusoides hépatiques, ces cellules stockent de nombreux globules lipidiques riches en vitamine A. Elles jouent un rôle majeur dans le développement de fibroses hépatiques et sont plus généralement impliquées dans la régulation de la croissance hépatique (remaniement de la matrice extracellulaire, synthèse de facteurs de croissance, production de cytokines [30].

➤ Les cellules de Pit

Situées dans la lumière des capillaires, les cellules de Pit sont les moins nombreuses de la paroi sinusoidale. Il s'agit de lymphocytes volumineux et granuleux agissant comme des cellules tueuses naturelles à activités antivirales et anti tumorales [1 -2].

I-3 -Les fonctions du foie

Le foie est le principale site du métabolisme, il produit la bile, qui est stockée dans la vésicule biliaire et de là, au besoin (digestion) amenée au duodénum [31]. Il est à l'origine d'un éventail d'activités métaboliques : transformation (détoxication) des glucides, protides, lipides, régulation, synthèse et stockage des nutriments [32-33-27-25].

I-3-1-La digestion

Le foie joue un rôle important dans la digestion et la transformation des aliments. Les cellules du foie produisent de la bile, ce dernier est acheminé au petit intestin par le biais du canal biliaire, et lorsqu'il n'y a aucun aliment à digérer, le surplus de bile est emmagasiné dans la vésicule biliaire. Les sous-produits provenant de la décomposition de drogues ou de substances toxiques transformées par le foie sont acheminés par la bile et éliminés du corps.

Les cellules du foie transforment également l'hème en bilirubine. Si le foie est endommagé, la bilirubine peut s'accumuler dans le sang et ainsi causer un ictère [34].

I-3-2-rôles métaboliques

- **Métabolisme glucidique**

Les hépatocytes jouent un rôle important dans le métabolisme des glucides en assurant le maintien d'une glycémie normale. Pour cela, lorsque la concentration sanguine en glucose atteint un niveau trop élevé, celui-ci est converti en glycogène (glycogénèse) et emmagasiné dans les hépatocytes; quand au contraire, cette concentration devient trop faible, les cellules hépatocytaires dégradent en glucose les réserves intrahépatiques de glycogène (glycogénolyse) [35].

- **Métabolisme lipidique**

Le foie à une importance capitale dans le métabolisme des lipides du manière intégrée avec les organes et les tissus du corps .Il synthétise un certain nombre de lipides, comme les lipoprotéines, le cholestérol [36].

- **Métabolisme protéique**

Les hépatocytes interviennent à plusieurs niveaux du métabolisme des protéines tel que les protéines plasmatiques fibrinogène et la prothrombine. Et le métabolisme des acides aminés (37-38).Les hépatocytes assurent aussi le traitement des déchets toxiques du catabolisme des protéines ; Ammoniaque et le convertit en urée [39-40].

I-3-3-Le stockage

En plus d'emmagasiner le glycogène, le foie est l'un des principaux sites de stockage de certaines vitamines (A, B12, D, E et K) et de certains minéraux (fer et cuivre). Les hépatocytes libèrent ces substances à mesure qu'elles sont requises dans d'autres parties du corps [41].

I-3-4-Détoxication

Le foie joue un rôle principal dans la détoxication des substances qui sont nuisibles pour le corps, notamment l'alcool, les drogues, les solvants, les pesticides et les métaux lourds [34]. Les systèmes de détoxication assurent une biotransformation des substances étrangères (xénobiotiques) pour diminuer leur lipophilie, augmenter leur polarité et favoriser leur élimination [42].

Le réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes, et dans une moindre mesure des cellules Kupffer, contient un grand nombre d'enzymes d'hydroxylation comme les cytochromes P450 [43].

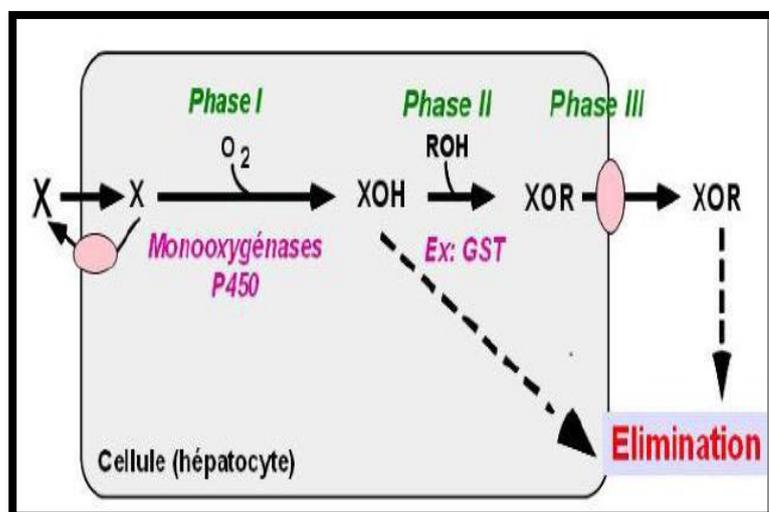


Figure 7 : Le processus de détoxication [42].

Phase I : Fonctionnalisation.

Phase II : Conjugaison (+ hydrophile).

Phase III : Expulsion de conjuguées ou du produit parent.

 : Expulsion du xénobiotique inchangé ou conjugué.

- Les enzymes de phase I : induisent l'introduction d'une fonction chimique nouvelle qui rend la molécule plus polaire.
- Les enzymes de phase II : permettent le transfert d'un radical hydrophile sur les métabolites « fonctionnalisés » générés par la phase I, pour les rendre hydrophiles ; UDPglucuronyltransférases, Sulfotransférases, Glutathion S transférases, Acétyltransférases.
- Les enzymes de phase III : permettent l'exportation active des conjugués de la phase II hors des cellules (Multi Drug résistance 1, MDR1) [42].

II-Les intoxications médicamenteuses

II-1-Définitions

✓ Toxicité

Caractère des substances chimiques qui, au contact ou après pénétration dans un organisme, ont la propriété de causer un dysfonctionnement à l'échelle moléculaire, cellulaire ou organique [44]. Pour la plus part les composés qui en sont responsable soit n'existent pas physiologiquement dans l'organisme (xénobiotique), soit agissent à des concentrations élevées non physiologiques [45].

✓ Le phénomène de toxicité

On dit qu'une substance est un toxique lorsque, après pénétration dans l'organisme, par quelque voie que ce soit à une dose relativement élevée en une ou plusieurs fois très rapprochées ou par petites doses longtemps répétées, elle provoque, immédiatement ou à terme, de façon passagère ou durables des troubles d'une ou plusieurs fonctions de l'organisme pouvant aller jusqu'à leur suppression complète et amener la mort, cette définition permet déjà de distinguer des phénomènes de toxicité aiguë ou subaiguë et des effets de toxicité à long terme, dit chronique [46].

II-2-Les différents types d'intoxications

➤ Toxicité aiguë

La toxicité aiguë résulte de l'absorption d'une forte quantité de produit en une seule fois ou une plusieurs fois très rapprochées. Les signes cliniques se manifestent rapidement après l'ingestion [47].

➤ Toxicité chronique

Le terme de toxicité chronique est normalisé et implique habituellement que des doses multiples non létales, soient administrées [45].

➤ La toxicité subaiguë :

A la différence de la toxicité aiguë elle permet d'identifier et donc de prévoir les organes cibles sur lesquels un xénobiotique exercera également une action en cas d'intoxication chronique. [48 -49].

II-3-Hépatotoxicité

L'hépatotoxicité est définie comme le pouvoir qu'a une substance de provoquer des dommages au foie. La toxicité au 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 [50].

II-3-1-Mécanismes de l'hépatotoxicité

Généralement, l'hépatotoxicité est dose-dépendante et donc prévisible, apparaissant après un court délai (1-12 semaines) après exposition au toxique [51].

Plus rarement, elle est idiosyncrasique, dose-indépendante et apparaît avec une période de latence plus longue (jusqu'à 12 mois). Le mécanisme des lésions hépatiques n'est pas unique, mais est généralement spécifique du toxique en cause, avec une atteinte régiosélective du lobule hépatique. Il peut être cytolytique, cholestatique ou mixte, Différents mécanismes moléculaires peuvent y conduire (figure 8) [51-52-53].

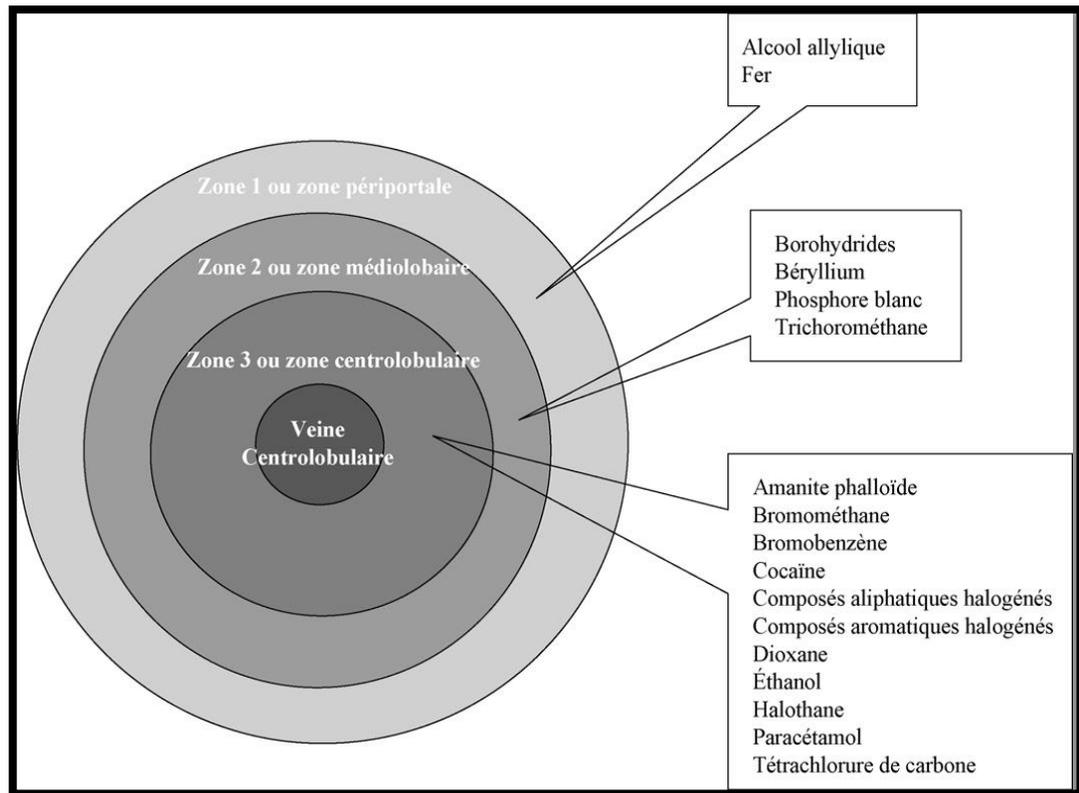


Figure 8 : Localisation histologique préférentielle au sein du lobule hépatique, de certaines atteintes hépatiques toxiques [53].

II-3-2-L'hépatotoxicité médicamenteuse

L'atteinte hépatique du médicament qui se traduit par une hépatotoxicité (en anglais: drug-induced liver injury ou DILI) se dit d'un médicament qui a tendance à détruire les cellules hépatiques (hépatocytes) [54 -55], Ils peuvent être toxiques directement ou par l'intermédiaire de leurs métabolites [56-57].

La liste des médicaments hépatotoxiques est énorme, et une couverture complète et difficile. Ainsi il y a une grande catégorie de médicaments utilisés pour différentes indications thérapeutiques qui sont toxiques pour le foie et doit donc être administré avec prudence; en particulier lorsqu'il est administré à des doses élevées ou utilisé pour l'administration chronique ou à long terme [58].

Les médicaments les plus souvent incriminés dans la survenue d'une atteinte hépatique aiguë sont noté selon l'ordre suivant :

l'isoniazide, la carbamazépine, le paracétamol, la phénytoïne, le pyrazinamide, l'association amoxicilline-acide clavulanique, la névirapine, l'érythromycine, la ticlopidine, le cotrimoxazole, la minocycline, le diclofénac, le flutamide [59].

II-3-3-Les différents types d'hépatotoxicité médicamenteuse

Les médicaments pouvant endommager le foie sont habituellement catégorisés comme des agents hépatotoxiques intrinsèques (ex : acétaminophène) ou des composés idiosyncrasique (ex : pénicilline, chlorpromazine), selon que la toxicité provoquée s'avère respectivement prévisibles ou imprévisible [1-60].

- **la toxicité imprévisible**

Elle est liée à la vulnérabilité particulière de l'hôte et est caractérisé par : une absence de relation avec la dose, une récurrence très rapide après réadministration, une absence de reproductibilité chez l'animale. Deux types de réactions sont envisageables : Toxicité immunoallergique et toxicité à une prédisposition génétique [61-62].

- **La toxicité prévisible**

Elle correspond à une action directe du xénobiotique sur des constituants cellulaires vitaux sans intervention du système immunitaire. Elle présente les caractéristiques suivantes: Elle est dose-dépendante, la réadministration entraîne une récurrence dans un délai comparable à celui de l'atteinte initiale, les lésions sont reproductives chez l'animale [61-62].

II-3-4-Mécanisme d'hépatotoxicité médicamenteuse

Les médicaments induisent des lésions hépatiques par trois mécanismes principaux. Le mécanisme le plus fréquent est la formation de métabolites réactifs. Un deuxième mécanisme implique un dysfonctionnement mitochondrial diminuant l'oxydation des graisses (à l'origine d'une stéatose) et/ou diminuant la production d'énergie (à l'origine d'un dysfonctionnement cellulaire et de la mort cellulaire). Un troisième mécanisme implique l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale (PTPM) entraînant la mort cellulaire par nécrose ou par apoptose. L'ouverture du PTPM peut être induite par le médicament lui-même ou par des métabolites réactifs induisant une toxicité directe ou une réaction immunitaire. Ce dernier mécanisme confère aux mitochondries un rôle central dans la toxicité des métabolites réactifs. Ainsi, la plupart des lésions hépatiques médicamenteuses impliquent initialement ou secondairement une atteinte mitochondriale (figure 9) [63-64-65-66-67].

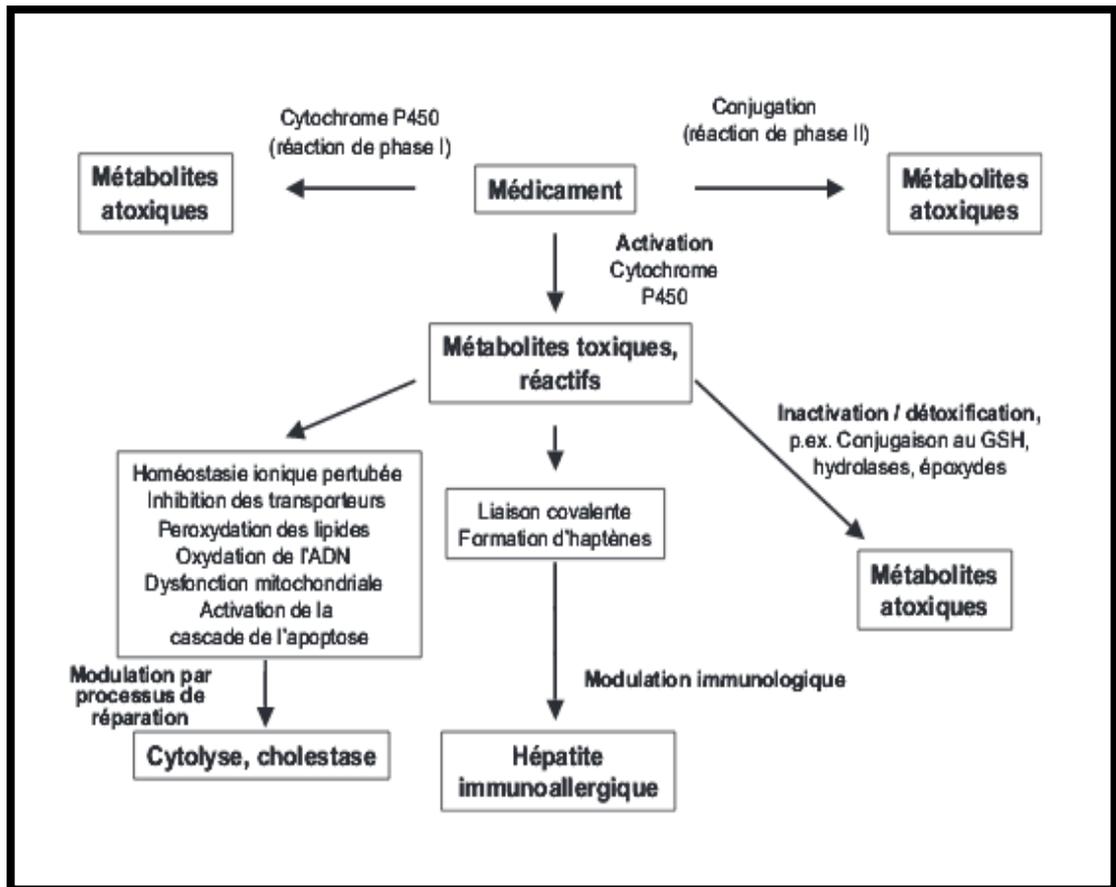


Figure 9 : Etapes métaboliques et immunologiques des hépatopathies toxiques médicamenteuses [68].

II-3-5-Les différentes formes d'hépatopathies médicamenteuses

Les dommages hépatiques mènent à des syndromes aigus ou chroniques. D'une part, les atteintes aiguës peuvent s'avérer cytotoxiques (cytolytiques), c'est-à-dire caractérisées par un dommage important aux hépatocytes, cholestatiques (manifestées par un arrêt du flux biliaire et une jaunisse ou ictère), ou une combinaison des deux. Les lésions cytotoxiques se caractérisent par une nécrose, une stéatose ou les deux.

Les nécroses toxiques hépatiques sont intrinsèques, entraînent une réaction inflammatoire et mènent normalement à une jaunisse hépatocellulaire (tableau 2) [1].

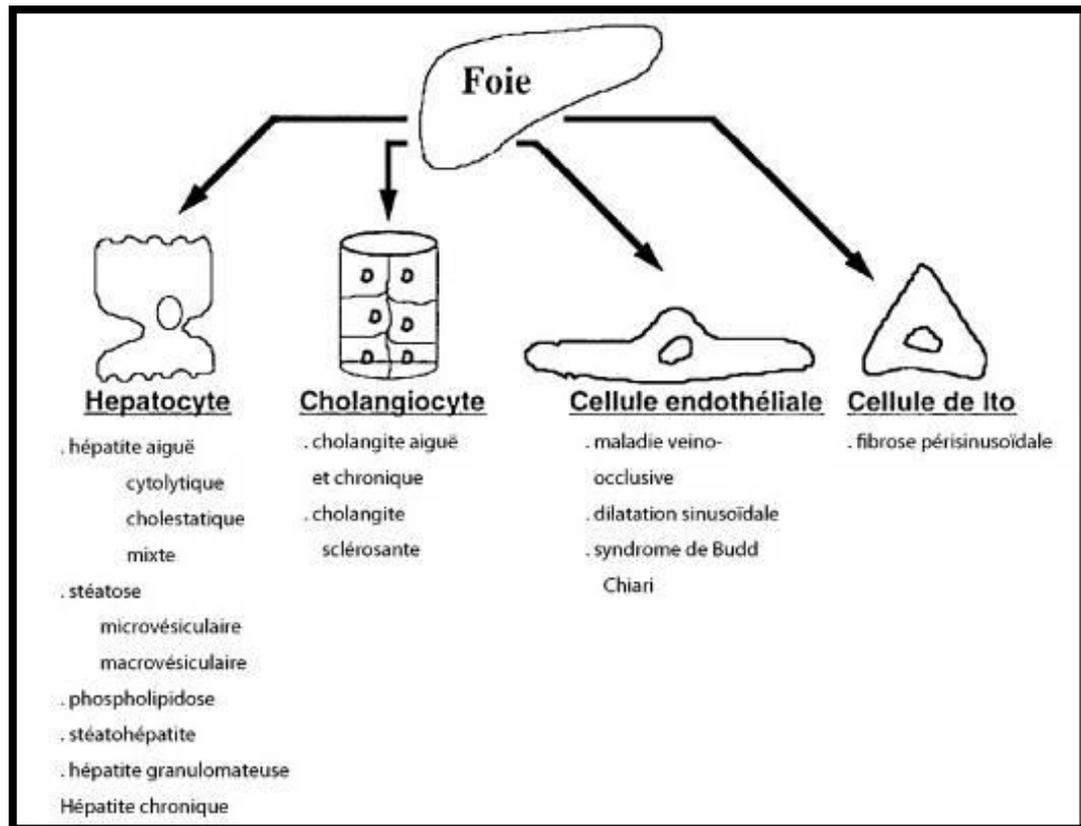


Figure 10 : Cellules impliquées dans l'hépatotoxicité des médicaments [69].

- **Stéatose**

La stéatose est une lésion histologique fréquemment observée et définie par l'accumulation des triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes, se traduisant le plus souvent par de larges vacuoles refoulant le noyau en périphérie. Un foie stéatose contient plus de 5% de lipides [70].

- **Les carcinomes**

Le carcinome hépatocellulaire est la tumeur maligne primitive du foie la plus fréquente, qui se développe le plus souvent dans le cadre d'une cirrhose ou d'une hépatopathie chronique. Le carcinome hépatocellulaire est un des cancers les plus fréquents au monde [71].

- **Cholestase**

C'est la diminution ou arrêt de la sécrétion biliaire (défaut de transport des acides biliaires du foie vers l'intestin). La réduction de l'activité d'excrétion biliaire de la membrane canaliculaire semble être le mécanisme prédominant de la Cholestase [36].

- **La fibrose**

Elle est la conséquence d'une dysplasie des canaux biliaires intrahépatiques, associée à des lésions rénales plus ou moins importantes. La fibrose hépatique peut accompagner toutes les hépatopathies chroniques caractérisées par une agression hépatobiliaire et/ou une inflammation [72].

- **Cirrhose**

La cirrhose est une atteinte diffuse du parenchyme hépatique associant une fibrose et des nodules de régénération avec une désorganisation de l'architecture normale du foie. L'alcool, l'hépatite virale, l'hépatite chronique auto-immune et les maladies des voies biliaires sont les causes les plus connues, plus rarement les maladies du stockage et de cœur. Les manifestations cliniques de la cirrhose sont variables, allant de l'absence de symptômes à l'insuffisance hépatique. La cirrhose est dite compensée lorsqu'aucune des complications classiques n'est présente. La cirrhose est alors découverte lors d'un bilan de la maladie causale [73-74-75].

- **Nécrose**

La nécrose hépatique implique la mort des hépatocytes, elle peut être focale (Centrolobulaire-médiane, ou périphérique) ou généralisée : c'est la plupart du temps une lésion aiguë (mort cellulaire ou tissulaire) [36].

Tableau 2: Principales hépatopathies médicamenteuses: Pathogenèse et exemples de Causes [76-77].

Dommage	Exemple médicament	Pathogenèse
Hépatopathies aiguës		
Lésion hépatocellulaire aigue		
Nécrose toxique	Acétaminophène	-Dommages membranaires; liée à la dose
Stéatose	Tétracycline	-Surcharge en graisse dans les hépatocytes
Cholestase -Inflammation	Ajmaline	-Jaunisse obstructive; inflammation périportale et cholestase
-Pure	Stéroïdes anabolisants	-Jaunisse obstructive; sans inflammation
-Mixte	Sulindac	-Jaunisse obstructive ou hépatite
Hépatopathies chroniques	Exemple	Pathologie
Hépatite chronique	Méthyl dopa	-Idiosyncrasie
Cholestase chronique	Chlorpromazine	-Inconnue, rare
Stéatose chronique	Asparaginase	-Stéatose alcoolique le plus souvent
Fibrose/cirrhose	Méthotrexate	-Liée à la dose; dommages métaboliques toxiques insidieux
Tumeurs: néoplasmes	Contraceptifs oraux	-Inconnue

En cas de l'acétaminophène (le paracétamol) ; lorsqu'il est utilisé a fort dose on assiste à une production accrue et rapide de NAPQI (N-acétylpara-quinone-imine) [78], qui dépasse la capacité du système antioxydant, ce métabolite conduit alors à la production des espèces réactive de l'oxygène(ERO) et a une nécrose hépatocytaire [79].

I-Stress oxydatif

I-1-Introduction

Pour mieux comprendre le phénomène du stress oxydant il faut tout d'abord connaître que signifie les radicaux libres (RL) et qui peuvent être défini autant qu'espèces chimiques (partis de molécules, des molécules ou des atomes) contenant un ou plusieurs électrons non appariés dans leur couche externe [80].

La présence de cette électron non apparié permet à ces molécules d'avoir une grande instabilité, qui est exprimée par une réactivité extrême et une vie très courte et qui leur permet de jouer un rôle d'accepteurs d'électrons en soustrairont les électrons à d'autres molécules, cette perte d'électrons coïncide avec processus de l'oxydation [81-82].

Alors que Le stress oxydatif, dénomme également stress oxydant, résulte d'un déséquilibre de la balance « pro-oxydants/antioxydants » en faveur des oxydants [83] (figure11), ce qui se traduit par des dommages oxydatifs de l'ensemble des constituants cellulaires : les lipides avec perturbations des membranes cellulaires, les protéines avec l'altération des récepteurs et des enzymes, les acides nucléiques avec un risque de mutation et de cancérisation. Le système pro-oxydant comprend les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et De l'azote (ERN). Celles-ci sont composées en grande partie de radicaux libres, et de Molécules non-radicalaires mais néanmoins oxydantes, qui comme les RL sont hautement réactives. Une augmentation de la présence des ERO et ERN est le résultat d'une Augmentation de leur production et/ou d'une diminution du système antioxydant chargé de les neutraliser [84-85].

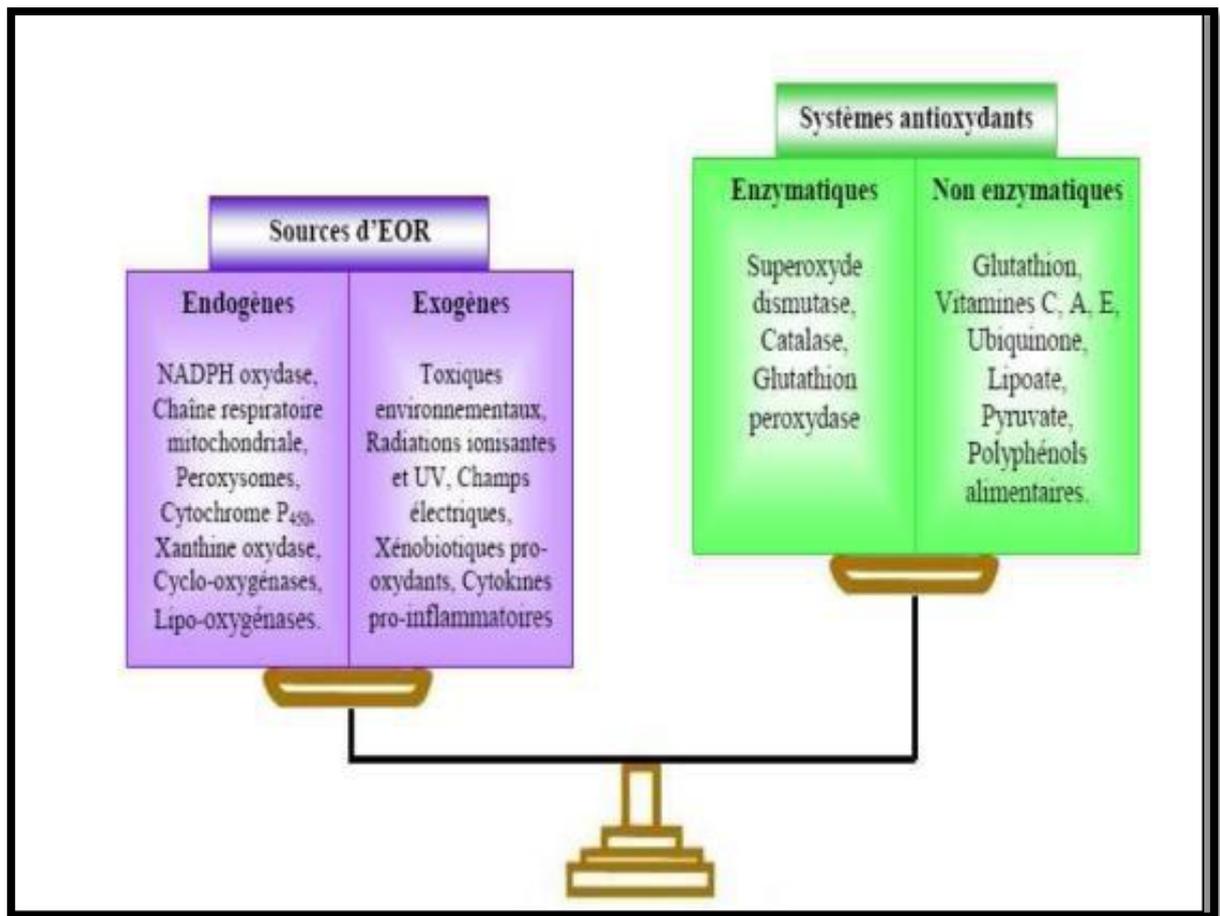


Figure 11 : Déséquilibre de la balance entre pro-oxydant et antioxydant [86].

I-2-Les espèces réactives

Il existe majoritairement deux grandes familles d'espèces réactives :

I-2-1-Les espèces réactives de l'oxygène (ERO ou ROS Reactive Oxygen Species)

Également désignées dans la littérature de dérivés réactifs de l'oxygène ou d'espèces réactives de l'oxygène peuvent être définies comme des molécules qui contiennent de l'oxygène mais qui sont plus réactives que l'oxygène présent dans l'air. Les ERO incluent les radicaux libres comme l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) et le radical hydroxyle ($\cdot OH$) et des composés réactifs oxydants non radicalaires (sans électrons libres dans leur couche externe) comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'oxygène singulet (1O_2) et l'ozone (O_3) [87].

I-2-2-Les espèces réactives de l'azote (ERN ou RNS Reactive Nitrogen Species)

Ont été définies comme un sous groupe d'oxydants dérivés de l'oxyde nitrique ou monoxyde d'azote ($\cdot NO$).

Ceci a poussé certains auteurs à parler de RONS (Reactive Oxygen and Nitrogen Species) au lieu de ROS pour désigner l'ensemble des espèces réactives oxydantes radicalaires ou non radicalaires (Tableau 3) [88] :

Tableau 3 : Principaux radicaux libres et leur structure chimique [89-90].

Radicaux libres (nomenclature)	Structure chimique
· Radical hydroxyle	$\cdot OH$
· Radical alkoxyde	$RO\cdot$
· Radical hydroperoxyde	$HOO\cdot$
· Radical peroxyde	$ROO\cdot$
· Radical oxyde nitrique	$NO\cdot$
· Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2
· Peroxynitrite	$ONOO\cdot$
· Anion superoxyde	$O_2^{\cdot -}$

I-3-Formation des espèces réactives oxydantes (ERO)

I-3-1-ERO radicalaires

❖ L'anion superoxyde ($O_2^{\cdot -}$)

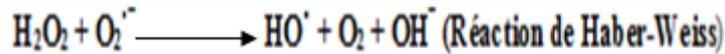
C'est l'une des premières ERO à être formées, l'espèce la plus couramment générée Par la cellule ; l' $O_2^{\cdot -}$ peut provenir de plusieurs sources cellulaires. Il est formé après réduction d'une molécule d' O_2 par un électron [91-92]. Et en présence d'un cofacteur NADPH.



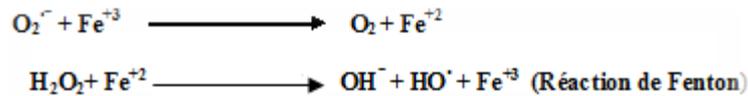
Les différentes enzymes permettant cette réaction sont : la NADPH oxydase, la xanthine oxydase, les cyclo-oxygénases (COX), les lipo-oxygénases, les oxydes nitrique synthases (NOS) (Nitric Oxyde Synthases), les enzymes du réticulum endoplasmique lisse (Cytochrome P450) et celles de la chaîne de transport des électrons dans la mitochondrie [93 -94].

❖ Le radical hydroxyle ($HO\cdot$)

Le radical hydroxyle ($\cdot OH$) peut être induit par la réduction de l' H_2O_2 selon la réaction D'Haber-Weiss engendrant alors un ion OH^- inoffensif et un $\cdot OH$.



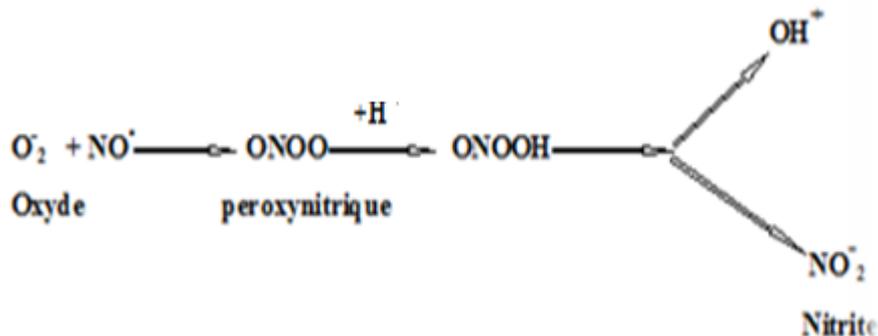
Cette réaction est lente et probablement inopérante dans les tissus vivants. Mais en revanche, en présence de métaux de transition (fer, cuivre), l'H₂O₂ donne naissance *in vivo* via la réaction de Fenton à un radical hydroxyle [•]OH hautement réactif.



Il est certainement l'ERO la plus destructrice pour la cellule et ses composants. Malgré une durée de vie très brève et l'impossibilité pour lui de franchir les membranes, il possède une très grande réactivité liée à un potentiel oxydant très élevé [95-96].

❖ **L'oxyde nitrique (NO[•])**

L'oxyde nitrique est un gaz qui ainsi diffuse bien à travers les membranes. Il est synthétisé par l'enzyme oxyde nitrique synthase (NOS) à partir de l'O₂ et l'acide aminé l'arginine. Il n'est vraiment délétère pour la cellule que lorsqu'il est présent en quantité importante et qu'il génère ainsi une autre ERO : le peroxy nitrite NO₃⁻ [95-97- 98].



❖ **Les radicaux pyroxyles (ROO[•])**

La formation de ce radical fait suite à une réaction d'oxydation d'acides gras polyinsaturés par d'autres ERO formées préalablement.

La partie « R » correspond à un acide gras polyinsaturé. Leur formation comprend 2 étapes principales : la première (réaction 1) correspond à la perte d'un atome d'hydrogène causée notamment par un radical hydroxyle, et la seconde (réaction 2) à la liaison avec une molécule d'oxygène [99-100]:



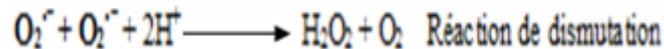
I-3-2-ERO non radicalaires

❖ L'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$)

L'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) correspond à une forme excitée de l'oxygène O_2 , il possède la même structure électronique que l'oxygène mais « agencée » différemment, à savoir que les électrons de la couche externe initialement non appariés se sont appariés. Il n'est donc pas radicalaire. Son état « excité » lui confère un potentiel oxydant supérieur à celui de l'oxygène [95-101].

❖ Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)

Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) est une molécule stable, mais diffusable et avec une durée de vie compatible avec une action à distance de son lieu de production. Il est généré dans le peroxysome, les microsomes et les mitochondries par une réaction de dismutation [102]:



La dismutation d' $\text{O}_2^{\bullet -}$ spontanée ou catalysée par les superoxydes dismutases est la source majeure de l' H_2O_2 , ce dernier n'est pas un radical libre mais a la capacité de générer des radicaux hautement réactifs. En présence de métaux de transition (fer et cuivre), l' H_2O_2 donne naissance via la réaction de Fenton à un radical hydroxyle $^{\bullet}\text{OH}$ hautement réactif [95-103].

❖ Le peroxynitrite (NO_3^-)

Son apparition est extrêmement rapide, et se produit par une réaction entre deux ERO.



A l'instar du radical hydroxyle, NO_3^- est une ERO qui cause beaucoup de dommages aux composants cellulaires [95-104].

❖ L'acide hypochlorique (HOCl)

Il est formé à partir du peroxyde d'hydrogène. Il passe facilement à travers les membranes biologiques, et peut altérer les constituants protéiques de la cellule à cause de son fort pouvoir oxydant [95-105].



I-4-Rôle physiologique des espèces réactives oxydantes

De façon physiologique, les ERO existent dans les cellules et dans les tissus à des concentrations faibles mais mesurables [106-107].

Elles protègent, régulent la cellule et permettent de maintenir une certaine homéostasie de l'état redox de l'organisme. Lorsqu'elles sont produites dans un compartiment cellulaire spécifique, elles peuvent participer au fonctionnement de certaines enzymes, intervenir dans la défense immunitaire (Oxidative Burst ou Flambée Respiratoire), agir en tant que second messenger cellulaire, intervenir dans les voies de transduction du signal et réguler les fonctions Cellulaires [108].

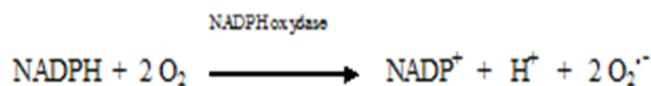
II-Sources des radicaux libres

II-1-Sources endogène

De nombreux systèmes enzymatiques identifiés dans les cellules sont également capables de générer des oxydants [109] :

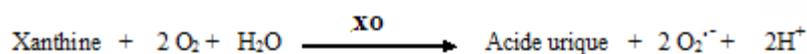
II-1-1-NADPH oxydase

Les NADPH oxydases sont des enzymes présentes dans la paroi vasculaire et qui génèrent $\text{O}_2^{\bullet-}$ en utilisant NADH ou NADPH comme substrat [110].



II-1-2-Xanthine oxydase (XO)

La xanthine oxydase qui joue un rôle très important dans la production des RL tel que l'anion superoxyde et le Peroxyde d'hydrogène lors de la perfusion ou de l'ischémie [109-111].



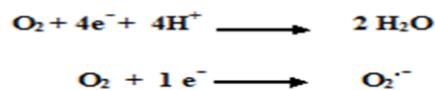
II-1-3-Lipoxygénase et l'acide arachidonique

L'acide arachidonique, provenant de l'hydrolyse des phospholipides par des phospholipases A2, est le substrat de la lipoxygénase pour la synthèse des leucotriènes. Cette

synthèse met en jeu une série d'oxydations qui implique la production des ERO qui pourrait jouer un rôle important dans le cadre de l'initiation de la réponse inflammatoire pulmonaire [109].

II-1-4-la mitochondrie

De plus, au niveau de la mitochondrie la réduction de l'oxygène par les voies enzymatiques permet la formation de l'H₂O qui subit une réduction mono-électronique qui conduit à la production de l'O₂^{•-}, Ce dernier intervient dans d'autres réactions en produisant le [•]OH [112-113-114].



II-1-5-Cytochromes P450

Les cytochromes P450 (CYP) sont des enzymes qui catalysent l'hydroxylation de leur substrat (RH), en utilisant le NADPH comme donneur d'électrons :



La majorité des CYP450 est localisée dans le réticulum endoplasmique alors que d'autres se localisent au niveau de la mitochondrie [115].

Il existe chez l'homme de multiples isoformes des CYP450 qui sont chacune spécifique d'un ou plusieurs substrats. La réaction catalysée par le CYP450 peut parfois conduire à la formation d'O₂^{•-} lorsque l'O₂ subit une réduction monovalente.

II-1-6-les peroxysomes

Le peroxysome est une source importante dans la production cellulaire de H₂O₂ car cet organite contient de nombreuses enzymes générant du H₂O₂. Toute fois ce dernier est utilisé comme substrat par la catalase peroxysomale afin de réaliser des réactions de peroxydation d'autre substrat [12].

II-2-sources exogène

Les ERO sont également générées sous l'effet des stress environnementaux comme la pollution, l'absorption d'alcool ou de médicaments, l'exposition prolongée au soleil, l'effort

intense et prolongé ainsi que le tabagisme. Toutes ces situations provoquent une surproduction d'ERO dans notre organisme [116-117].

Les ultraviolets et les rayonnements ionisants sont responsables de la formation de l' 1O_2 [118].

Les métaux toxiques (chrome, vanadium) ainsi que le fer et le cuivre issus de l'alimentation et certains composés phénolés [119-120].

III-Systèmes de défenses antioxydants

III-1-Généralité

L'organisme est déterminé d'un ensemble de systèmes de défenses antioxydants très efficaces afin de diminuer la concentration des espèces oxydants dans l'organisme. Les antioxydants sont des systèmes enzymatiques ou non-enzymatiques (figure 12) [11- 12- 121- 122].

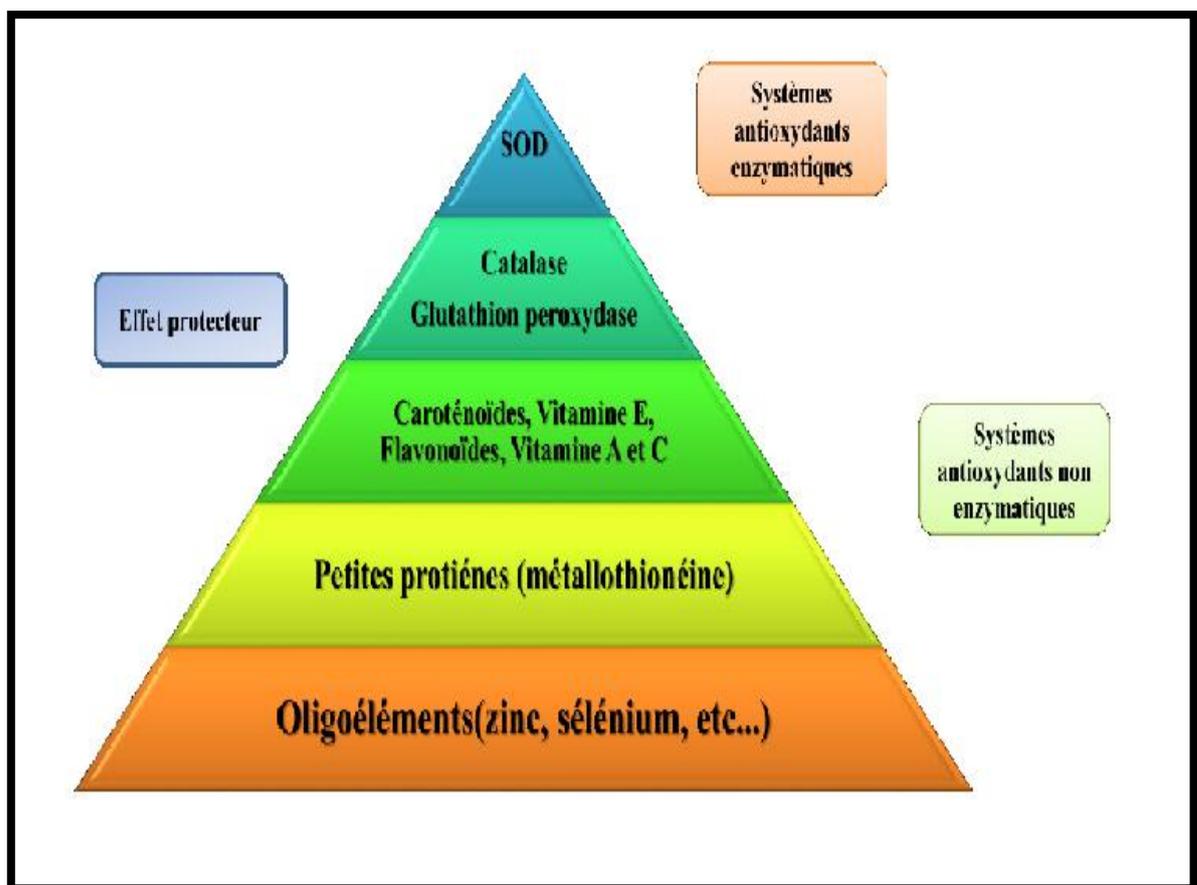


Figure 12 : Pyramide des systèmes de défenses antioxydants [12].

III-2- Définition

Les antioxydants peuvent être définis comme toute substance qui présente à faible concentration par rapport au substrat oxydable, et capable de ralentir ou inhiber l'oxydation de ce substrat. Cette définition fonctionnelle s'applique à un grand nombre de substances, comprenant des enzymes aux propriétés catalytiques spécifiques, mais aussi de petites molécules hydro- ou liposolubles [124].

Un bon antioxydant se devra de respecter quelques critères [120] :

- ✓ Être capable de piéger directement et spécifiquement les radicaux libres.
- ✓ Chélateurs des ions de métaux de transition (Fe^{2+} , Cu^+) d'importance biologique capables de promouvoir la production de radicaux libres par la réaction de Fenton .
- ✓ Interagir avec d'autres antioxydants et dans la mesure du possible les régénérer.
- ✓ Avoir un effet positif sur l'expression génique.
- ✓ Être rapidement absorbé.
- ✓ Avoir une concentration qualifiée de « physiologique » dans les tissus et les fluides biologiques.
- ✓ Être efficace en milieu aqueux et/ou dans le milieu membranaire.

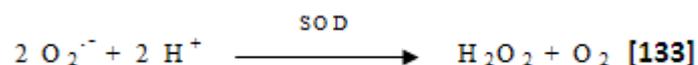
III-3-Systèmes antioxydants enzymatiques :

Les principaux systèmes enzymatiques antioxydants les plus efficaces chez les mammifères ainsi que chez les plantes sont la superoxyde dismutase, la catalase et le glutathion peroxydase [121- 125].

III-3-1- Superoxy de dismutase SOD

La SOD est une des plus importantes enzymes cellulaires possédant une fonction antioxydant. C'est l'enzyme antioxydante la plus importante dans toutes les cellules vasculaires [109-126].

Les (SOD) sont des métalloenzymes [127], qui catalyse la dismutation de l'anion superoxyde en hydrogène peroxyde (H_2O_2) et en Oxygène [128-129-130-131-132].



Ces enzymes sont largement distribuées dans l'ensemble des organismes vivants. Selon le cofacteur métallique présent dans le centre actif et le nombre de sous-unités constituant l'enzyme, on distingue quatre isoformes (tableau 4) : la SOD à cuivre et à zinc (SOD1), la SOD à manganèse (SOD2), la SOD à cuivre et à zinc extracellulaire (SOD3) (figure 13), et la SOD à nickel récemment décrite [134]. Le mécanisme catalytique des SOD a été appelé mécanisme en « ping-pong » impliquant une étape de réduction suivie d'une oxydation de l'atome métallique concomitantes à l'oxydation puis à la réduction de radicaux superoxydes [135].

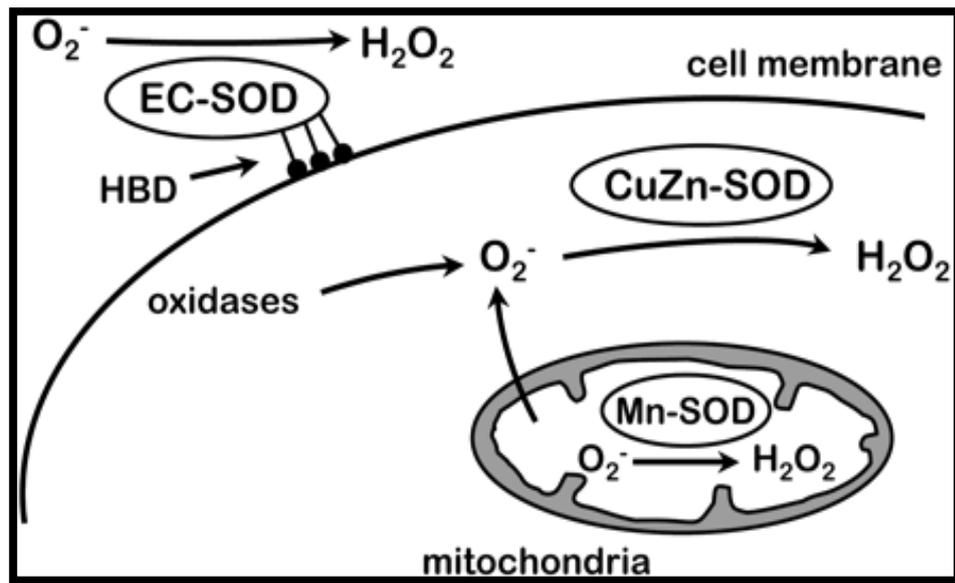


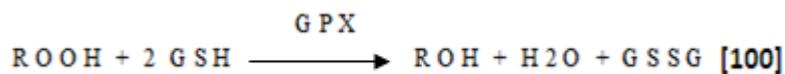
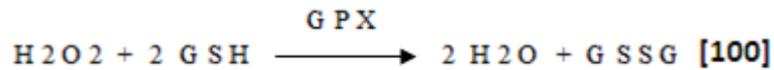
Figure 13: Les trois types de la SOD [131].

Tableau 4 : Caractéristiques des isoformes de la SuperoxydeDismutase SOD [100].

Isoforme	Cofacteurs	Localisation
SOD1 ou Cu,Zn-SOD	Cu, Zn	Cytosolique surtout, nucléaire, mitochondriale
SOD2 ou Mn-SOD	Mn	Mitochondriale
SOD3 ou Ec-SOD	Cu, Zn	Extracellulaire

III-3-2-Glutathion peroxydase GPX

Il s'agit d'une enzymeséléno-dépendantes, dont il existe là aussi plusieurs isoformes, réparties différemment dans la cellule. Elle catalyse la réaction de transformation des peroxydes d'hydrogène (H_2O_2) et lipidiques (ROOH) respectivement en eau et alcool (ROH). Cette réaction met en jeu une molécule antioxydante non enzymatique, le glutathion, sous sa forme réduite GSH. En réalité deux molécules de GSH sont nécessaires et formeront la forme oxydée du glutathion à savoir le glutathion disulfide (GSSG).

**III-3-3-La catalase**

Cette enzyme est localisée essentiellement dans les peroxysomes elle permet de convertir deux molécule de H_2O_2 en H_2O et O_2 [136].



Une molécule de Catalase peut convertir Six million molécules d'hydrogène peroxyde en l'eau et oxygène chaque minute.

D'autres enzymes jouent un rôle non négligeable dans la lutte antioxydant, l'ensemble formant un système complexe : glutathion réductase, thioredoxine réductase, glutathion transférase.....etc. (figure 14) [137].

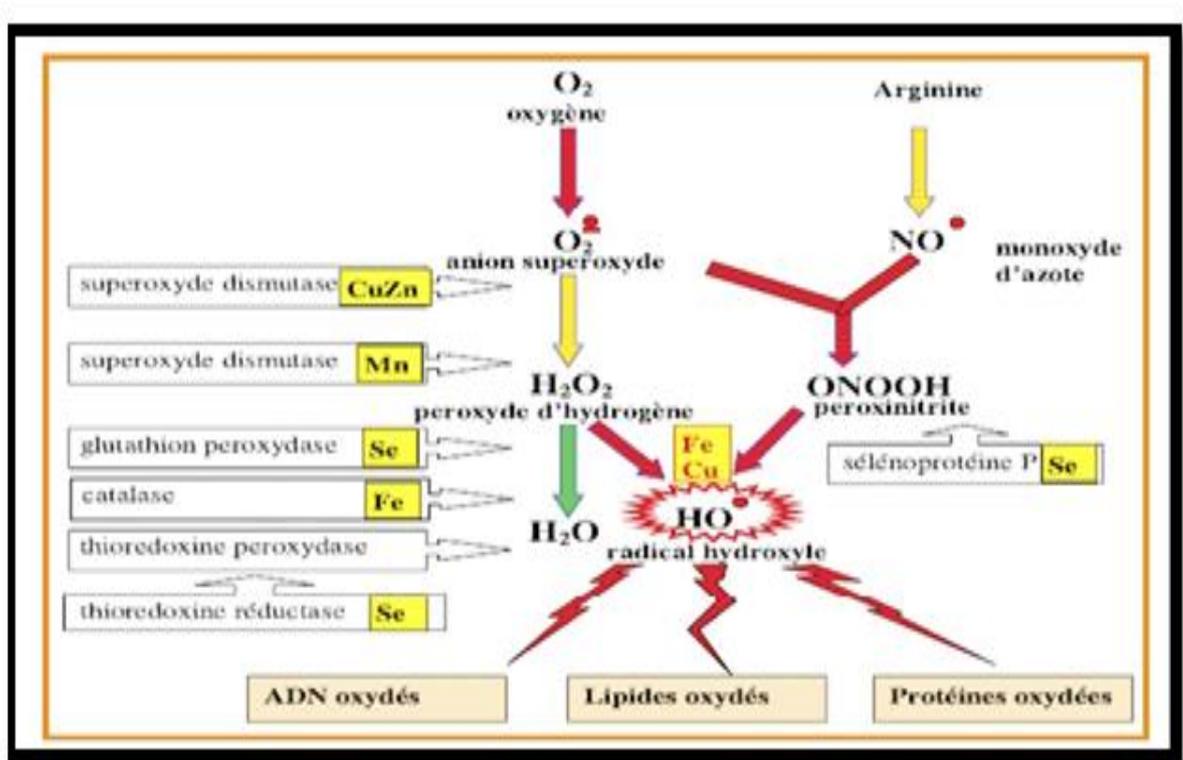


Figure 14: Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leur Cofacteurs métalliques [121].

III-4-Systèmes antioxydants non-enzymatiques

Les protagonistes antioxydants non-enzymatiques ont pour but général de piéger les radicaux libres, en récupérant un électron libre et les transformant en ion stable [138-139].

III-4-1-Les systèmes antioxydants non enzymatiques liposolubles

Etant liposolubles ils se répartissent au sein des membranes cellulaires. On trouve dans cette catégorie : la vitamine E, les caroténoïdes, et l'ubiquinol.

➤ Vitamine E

Antioxydant liposoluble, elle existe sous 8 formes différentes : 4 tocophérols et 4 tocotrienols [140-141].

L' α tocophérols, la vitamine la plus active du premier groupeet antioxydant ; il inhibe la formation des ERO et prévient la peroxydation des acides gras polyinsaturés [142].

Elle joue un rôle protecteur en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par un stress oxydatif. Seuls α et δ tocophérols possèdent les propriétés antioxydantes les plus intéressantes [143].

Lors de la neutralisation des radicaux libres, c'est la vitamine C qui assure la réduction de la vitamine E (figure 15) [144].

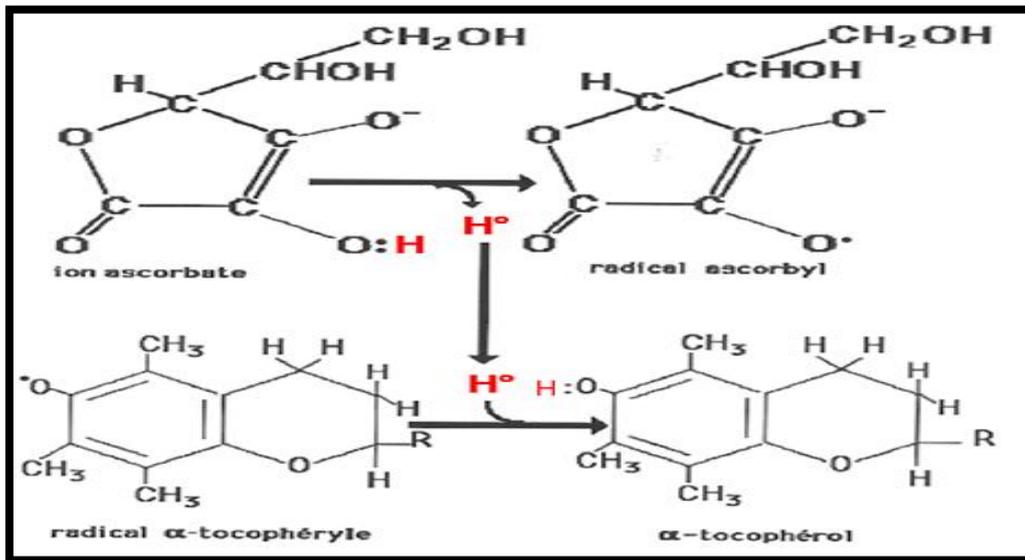


Figure 15 : Régénération du tocophérol (vit. E) par l'acide ascorbique (vit. C) [145].

➤ Caroténoïdes

Les caroténoïdes (Car) sont des pigments issus des plantes et microorganismes, et sont regroupés en deux grandes familles : les carotènes et les xanthophylles. On en dénombre environ 600 présents dans la nature. L'activité antioxydant de ceux-ci est liée à leur longue chaîne polyénique qui leur permet de réagir avec les radicaux ROO^{\bullet} , $^{\bullet}OH$, $O_2^{\bullet-}$, R^{\bullet} par simple addition électrophile et transfert d'électron (figure 16). Ils permettent, en particulier, de neutraliser l'oxygène singulet [120].

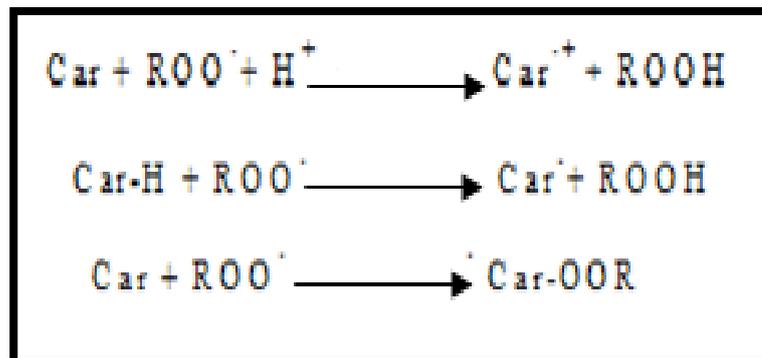


Figure 16 : Mécanismes traduisant l'activité antioxydante des caroténoïdes, cas des ROO^{\bullet}

➤ **Coenzyme Q10 ou ubiquinol**

Le coenzyme Q10 est un transporteur d'électrons présent dans la chaîne oxydative mitochondriale, dans les membranes cellulaires, dans le plasma et dans les lipoprotéines. Il est capable de donner des électrons et permet à ce titre une protection des membranes contre la lipoperoxydation [100].

III-4-2-Les systèmes antioxydants non enzymatiques hydrosolubles

Ces antioxydants sont répartis dans le cytosol, le plasma et le milieu extracellulaire. On y retrouve : la vitamine C, le glutathion, l'acide urique, la bilirubine, l'acide α -lipoïque et les flavonoïdes.

➤ **Le Glutathion**

Le glutathion est un tripeptide (γ -glutamyl-cystéinyglycine) ubiquitaire produit dans différents tissus où il est présent à des concentrations de l'ordre de 1 à 10 mM chez les mammifères [146]. Il est présent dans de nombreux compartiments intracellulaires (cytosol, noyau, mitochondries) soit sous sa forme réduite (GSH) à une concentration intracellulaire de 0,1 à 1 mM, soit sous sa forme oxydée (GSSG) à des concentrations dix fois moins importantes. Un rapport GSH/GSSG élevé est essentiel pour assurer une protection contre le stress oxydant (figure 17) [120].

En situation du stress oxydant, son rôle protecteur de détoxifiant, réside principalement dans sa fonction de Co-substrat des glutathion peroxydases. Mais il fait aussi l'objet d'interactions synergiques avec d'autres composants du système de protection antioxydant tels que la vit C, la vit E et les SOD [147].

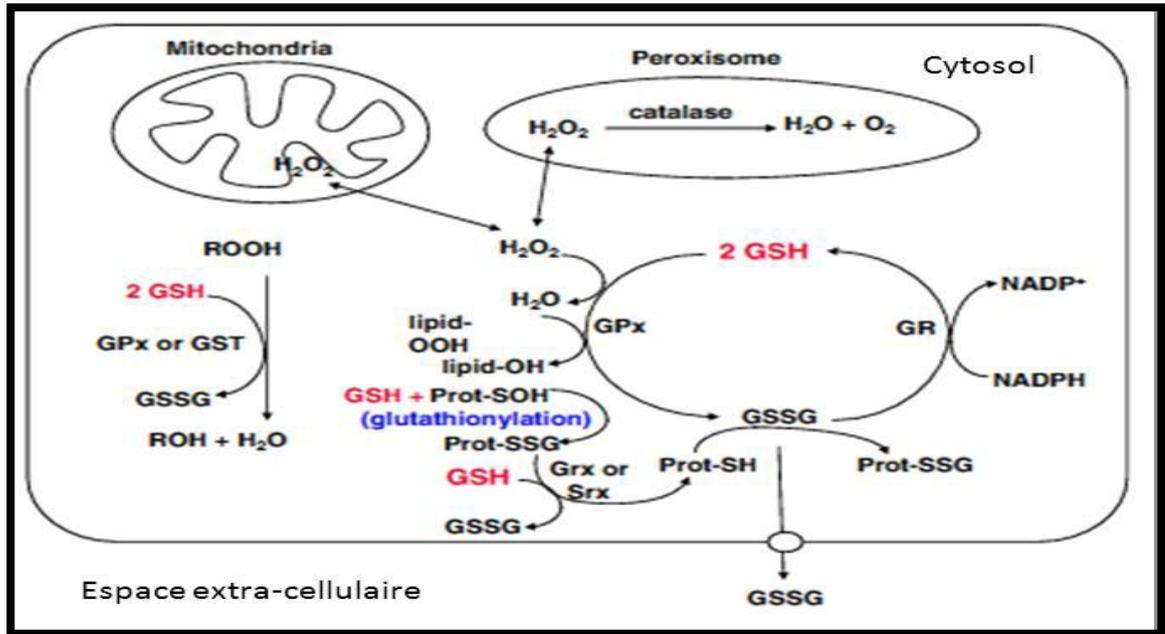


Figure 17 : Les réactions impliquant le glutathion [146].

➤ La vitamine C ou acide ascorbique

C'est l'un des principaux antioxydants hydrosolubles présent dans les fluides intra et extracellulaires. Le vit C peut directement réagir avec des ERO comme HO[•] ou O₂^{•-}. Elle peut recycler l' α -tocophérol pour aider à prévenir l'oxydation des lipides [143].

➤ Acide urique/urate

Il s'agit d'un produit issu du catabolisme des bases puriques [100]. L'acide urique est produit par oxydation de l'hypoxanthine et de la xanthine par la xanthine oxydase et la xanthine déshydrogénase. Au pH physiologique, il est majoritairement présent sous la forme ionisée (urate) pouvant interagir avec les radicaux hydroxyles et conduisant à la formation de l'espèce radicalaire UrH^{•-} stable. Celle-ci est à son tour réduite par l'ascorbate régénérant l'urate. L'urate protège les protéines de la nitration en réagissant avec le peroxy-nitrite. Il peut également chélater les ions métalliques et donner des chélates peu réactifs sur le plan catalytique [148]. Il agit comme un donneur d'électrons capable ainsi de stabiliser les radicaux hydroxyl ([•]OH), peroxy (ROO[•]), et l'oxygène singlet (¹O₂) [100].

➤ Bilirubine

La bilirubine est le produit de dégradation des hèmes (ex : hémoglobine). Ses propriétés antioxydantes sont liées à sa capacité à lutter contre les radicaux peroxy (ROO[•]) et contre le H₂O₂ [100]. Elle est alors transformée en biliverdine oxydée, qui sera recyclée grâce à la

biliverdine réductase aux dépend d'une molécule de NADPH [149]. Notons toutefois que Halliwell et Gutteridge en 2007 mentionnent une toxicité de la bilirubine par une augmentation de la formation d'oxygène singulet en présence de lumière.

➤ **Acide α -lipoïque**

Les deux formes, oxydée et réduite, de l'acide lipoïque autre composé appartenant aux thiols, présentent des propriétés antioxydantes *in vitro* en piégeant les $\cdot\text{OH}$, $\text{RO}_2\cdot$, l' HOCl et l' $^1\text{O}_2$. En se liant à des métaux comme le fer et le cuivre [140-150-151].

➤ **Métaux de transition et protéines de transport**

Certains métaux de transition servent de cofacteurs d'enzymes antioxydantes, et sont à ce titre regroupés au sein des antioxydants :

- Zinc, Manganèse, Cuivre pour la SOD.
- Sélénium pour la GPX, la thioredoxine réductase.

Par contre certains métaux sous forme libre pourraient être responsable d'une aggravation du stress oxydant; c'est le cas en particulier du *Fer* et du *Cuivre*. C'est pourquoi leurs protéines de transport, qui les chélatent, sont souvent considérées comme des antioxydants [152-153] :

- Transferrine et ferritine pour le Fer.
- Transcupréines c'est-à-dire cérulé plasmine et albumine pour le Cuivre.

➤ **Les flavonoïdes**

Les flavonoïdes appartiennent à la famille des polyphénols. Tous les flavonoïdes sont capables de piéger les radicaux libres générés en permanence par notre organisme ou formés en réponse à des agressions de notre environnement (cigarette, polluant, infections etc.....) ingérés avec nos aliments, ces composés renforcent nos défenses naturelles en protégeant les constituants cellulaires (lipides et macromolécules) contre le stress oxydant [154]. Ils sont de bons capteurs de $\cdot\text{OH}$, $\text{O}_2\cdot^-$ et $\text{RO}_2\cdot$ [155-156]. Ils sont susceptibles d'inhiber les chaînes de peroxydation lipidique [155]. Le piégeage des radicaux libre se fait selon la réaction [157-158] :



Où R^\cdot représente l'anion superoxyde, le peroxyde, l'alkoxyde et l'hydroxyde.

En effet, les flavonoïdes apportent une protection contre les radicaux libres en empêchant leur liaison avec les lipides membranaires des cellules (figure 18) [159].

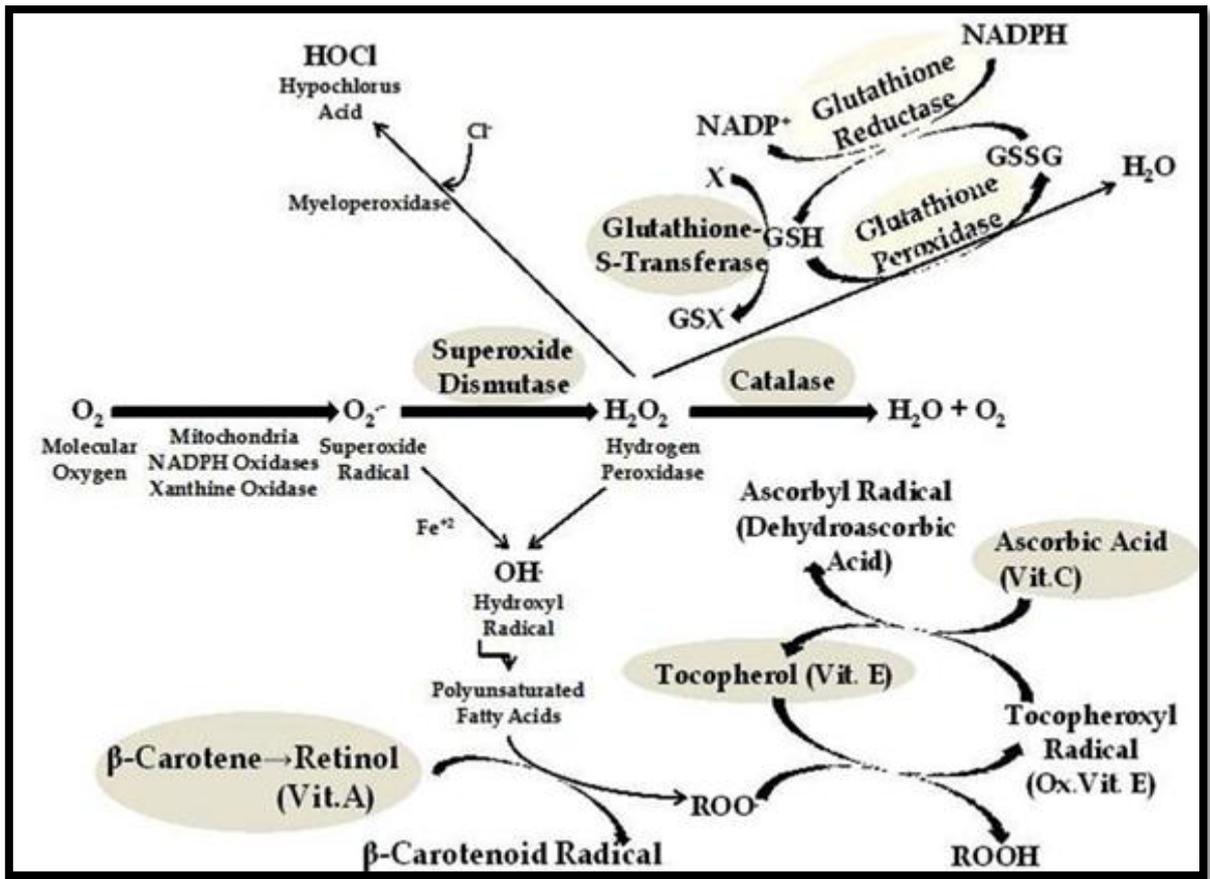


Figure 18 : Coopération fonctionnelle entre les antioxydants enzymatiques et non enzymatiques [160].

IV-Conséquences du Stress Oxydant

IV-1-Oxydation de l'ADN

Bien que l'ADN soit la mémoire de toute la composition biochimique des êtres vivants, il s'agit d'une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux de l'oxygène.

Au minimum, cinq classes principales de dommages oxydatifs médités par $\cdot\text{OH}$ peuvent être générées, parmi elles, les bases oxydées, les sites abasiques, des adduits intra-caténares, des cassures de brins et des pontages ADN-protéines (figure 19) [161-116].

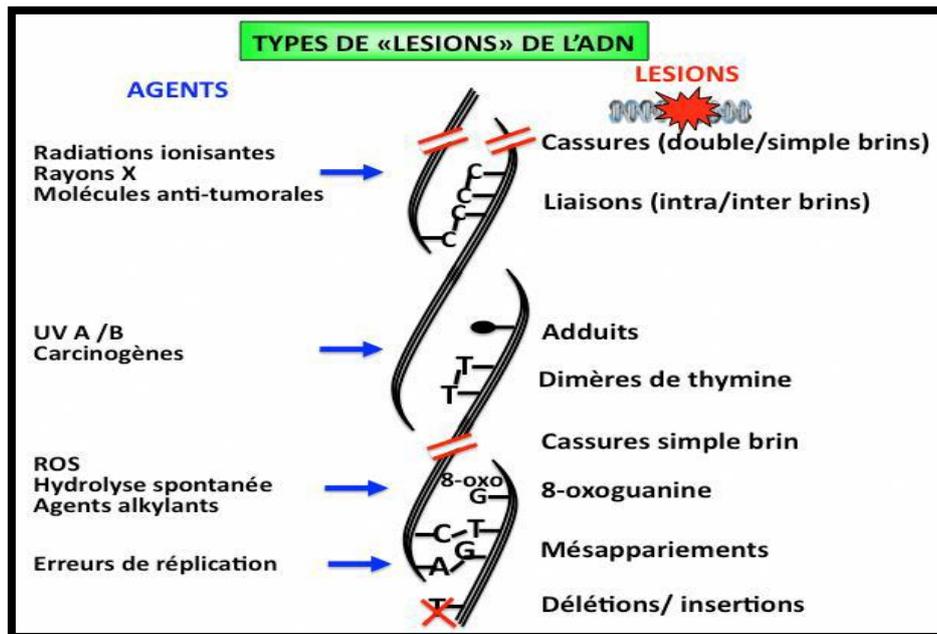


Figure 19: Altérations de l'ADN par les attaques radicalaires [116].

IV-2-Oxydation des protéines

Les protéines sont clivées et les acides aminés sont oxydés, il y a nitrosylation des tyrosines entrain l'altération des voies de signalisation et carbonylation. La dénaturation des enzymes et protéines membranaires entraîne une perturbation du fonctionnement cellulaire [162-163].

IV-3-Oxydation des lipides

La peroxydation lipidique causée par les ERO, est un phénomène général qui concerne tous les lipides contenant des acides gras polyinsaturés, quelle que soit leur origine (huiles, graisses, membranes cellulaires, lipoprotéines). La lipoperoxydation est impliquée dans de nombreuses pathologies notamment les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives (figure 20) [116-164].

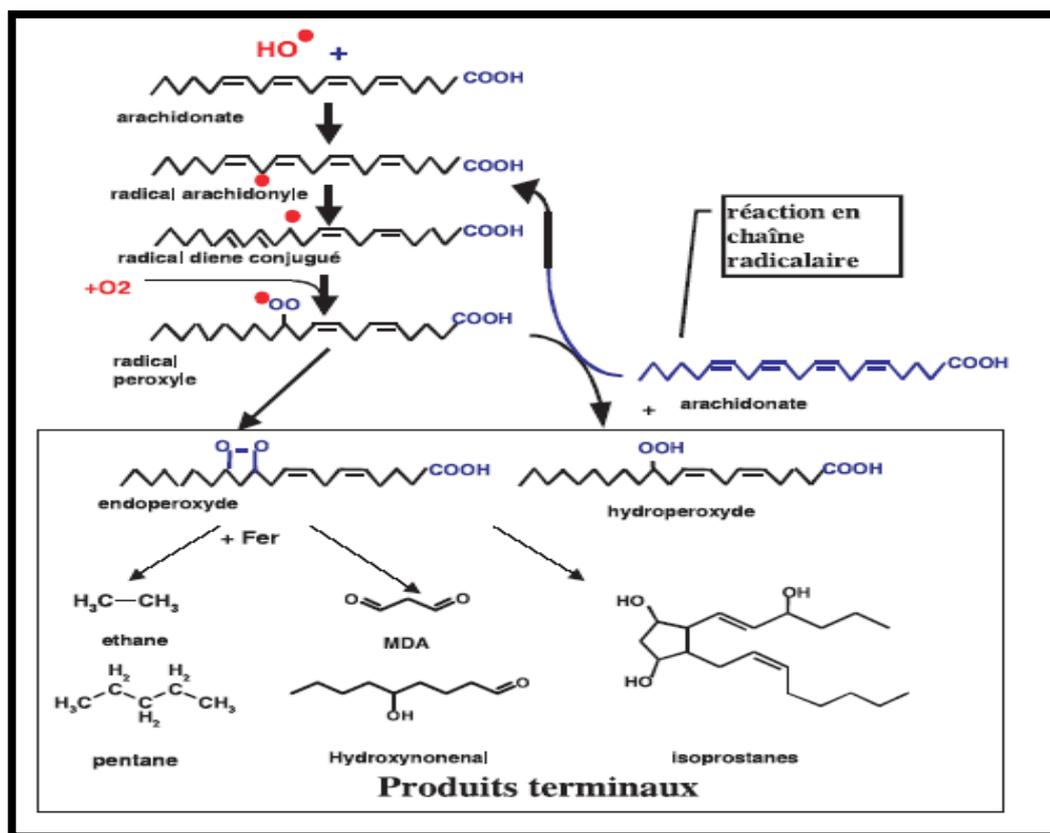


Figure 20 : Réactions en chaîne de la peroxydation lipidique et ses produits terminaux [116].

IV-4-L'oxydation des sucres

Les cibles glucidiques sont essentiellement le glucose et les protéoglycane du cartilage. L'oxydation au sens large du glucose est aussi appelée « glycosoxydation » et regroupe en fait 2 mécanismes possibles (figure 21) [152]:

Soit oxydation au sens strict du glucose, donnant des dérivés carbonyles susceptibles de réagir avec une protéine, pour aboutir à la formation de « produits finaux de glycosylation » PFG.

Soit formation d'une liaison covalente entre un ose et les groupements aminés libres d'une protéine : on parle de « glycosylation non-enzymatique des protéines ». Cela forme une protéine glyquée, qui peut être attaquée par des ERO telles que OH^\bullet ou NO_3^- pour former des PFG.

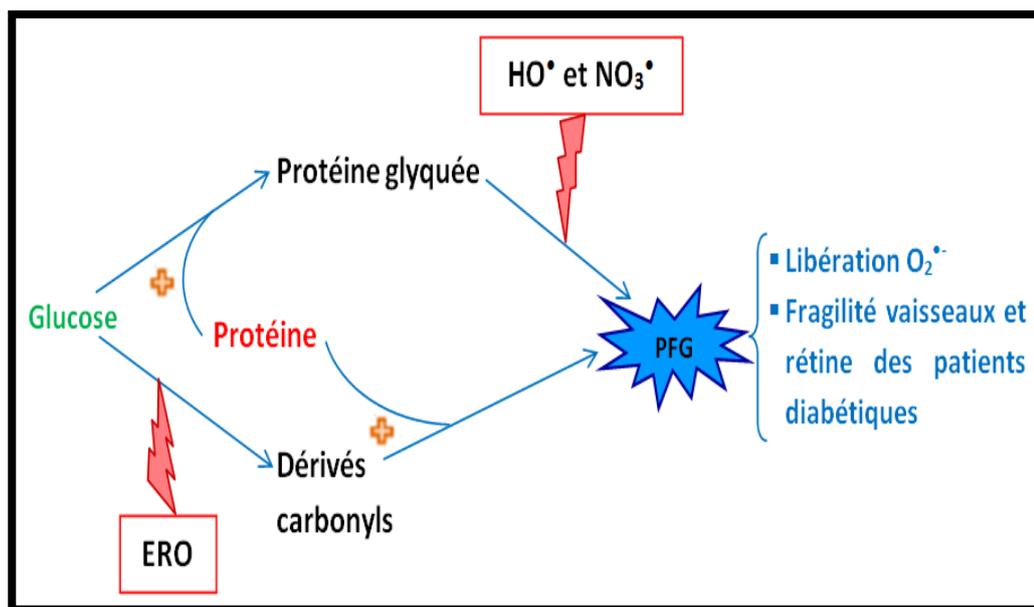


Figure 21 : Oxydation au sens large du glucose ou « Glycosoxydation [152].

IV-5-Les maladies liées au stress oxydatif

Une production importante d'ERO joue un rôle dans la pathogénèse de nombreuses maladies (Le stress oxydant est impliqué comme facteur déclenchant ou associé à des complications de l'évolution) [116].

Ils sont impliqués dans l'ischémie réperfusion, les maladies neurodégénératives (Maladies d'Alzheimer et de Parkinson,...), les cancers, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaire (l'infarctus, l'hypertension et la formation des lésions vasculaires de l'athérosclérose), le diabète, les processus inflammatoires et encore le vieillissement accéléré [165].

De nombreuses autres anomalies biologiques sont induites par le stress oxydant : mutation, carcinogénèse, malformation des fœtus, dépôt de protéines anormales, fibrose, formation d'auto-anticorps, dépôt de lipides oxydés, immunosuppression [116-152].

La plupart des maladies induites par le stress oxydant apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses antioxydants et augmente la production mitochondriale de radicaux [116].

Les conséquences biologiques du stress oxydant seront extrêmement variables selon la dose et le type cellulaire. De légers stress augmenteront la prolifération cellulaire et l'expression de protéines d'adhésion, des stress moyens faciliteront l'apoptose, alors que des stress importants provoquent une nécrose et des stress violents désorganiseront la membrane cellulaire, entraînant des lyses immédiates [166-167].

I-Le Paracétamol

I-1-Définition du paracétamol

Le paracétamol (ou acetaminophen) est un médicament faisant partie de la classe des antalgiques antipyrétiques non salicylés. Le plus communément utilisé par le monde de puis sa mise en vente libre vers les années 1950 [168-169-170-171-172].

I-2-Structure et Propriétés chimiques

La molécule N- acétyl-p-aminophénol a donné deux noms :

- le paracétamol (**para-acéthyl-amino-phénol**).
- Acetaminophen (**N-acetyl-para-aminophenol**).
- Le nom chimique est **N-acétyl-para-aminophénol** (en abrégé NAPAP ou APAP) [173].

Il est caractérisé par :

- La formule chimique : $(\text{CONHC}_6\text{H}_4\text{-OH})$ [174-175].
- Le poids moléculaire : 152 g/mol [176].
- Demi-vie : 1-4 heure.
- classification chimique : Acétanilide.
- classification pharmacologique : Analgésique, Antipyrétique.

Le paracétamol est un aminophénol. Sur le noyau benzénique de la molécule se substitue un groupement hydroxyle et un groupement amide en position para. La molécule de paracétamol ne contient pas de carbone asymétrique ni de stéréo-isomère (figure 22) [177-173].

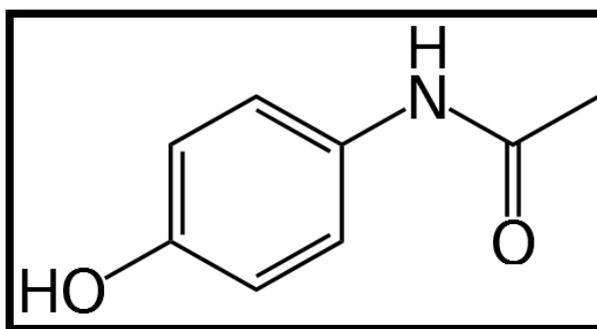


Figure 22 : structure chimique du paracétamol [174].

I-3-Synthèse

Le paracétamol est issu de la réaction entre un para-aminophénol 4 hydroxyaniline et un anhydride acétique (figure23) [178].

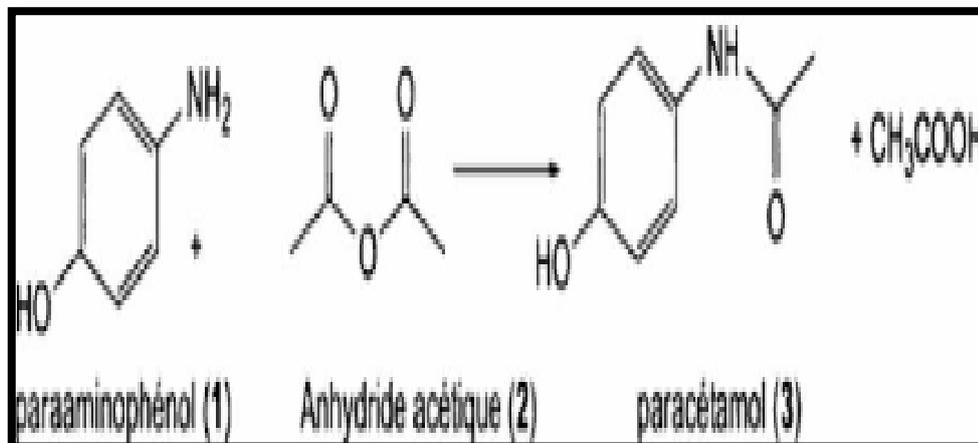


Figure 23 : Schéma de la réaction d'acylation du para-aminophénol en paracétamol [178].

I-4-Posologies

- **Chez l'adulte et enfant de plus de 15 ans :**

Il faut adapter les doses en fonction de l'âge et du poids du patient.

Par voie orale, la dose recommandée par prise est de 500mg à 1g renouvelée à raison de 3 g /j en respectant un intervalle minimum de 4 heures entre chaque prise. Toutefois, la dose maximale peut être de 4 g par jour sous réserve d'un avis médical [179].

- **Chez l'enfant :**

Sa bonne tolérance fait du paracétamol, chez cette population, l'antalgique non opioïde le plus sûr. Par voie orale ou rectale, la dose recommandée est de 60mg/kg/j 46 à répartir en 4 à 6 prises soit environ 15mg/kg toutes les 6 heures et 10 mg/kg toutes les 4 heures. Selon les recommandations officielles, la dose maximale ne doit pas dépasser 80mg/kg/jour pour un enfant de moins de 37kg [179].

I-5-Effets secondaires

Les effets secondaires du paracétamol sont généralement rares et bénins. En effet, à doses thérapeutiques il est parmi les antalgiques couramment utilisés, l'un des mieux tolérés.

- Des rashes cutanés ou autres réactions d'hypersensibilité.
- Des réactions hématologiques telles qu'une neutropénie, une thrombocytopénie ou une leucopénie.
- Des ulcérations rectales par prise de paracétamol uniquement sous forme suppositoire peuvent survenir [180].

I-6-Mécanisme d'action

Les cyclooxygénases (COX) font partie d'un complexe enzymatique convertissant l'acide arachidonique en prostaglandine H₂ (PGH₂) [181].

Les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiennes) comme l'ibuprofène et l'acide acétylsalicylique, ayant des propriétés anti-inflammatoires et antiplaquettaires, sont également des inhibiteurs non spécifiques des COX-2[182-183]. Par contre, l'APAP est considéré par certains comme un faible inhibiteur de la synthèse des prostaglandines (PG) par l'entremise des COX-2. En effet, des études ont démontré que l'APAP serait plus sélectif aux COX-2 qu'aux COX-1[184-185].

L'hypothèse proposée serait que l'APAP n'inhiberait pas les enzymes COX dans un milieu riche en radicaux peroxydes, ce qui est le cas des zones d'inflammations [186].

Une théorie, qui n'a pas encore été confirmée chez l'humain, stipulant que l'APAP lierait possiblement un autre type de COX (COX-3), pourrait expliquer pourquoi l'APAP réduit la fièvre et la douleur tout en n'ayant aucune activité anti-inflammatoire et antiplaquettaire [187-188]. Cependant, comme plusieurs études ont tenté, en vain, de prouver cette théorie chez l'homme, cette dernière semble de moins en moins probable [184].

Une étude, publiée en 2005, a tenté d'expliquer le mécanisme d'action d'une toute autre façon. Selon cette étude, l'APAP serait métabolisé en p-aminophénol au niveau du cerveau. Le p-aminophénol serait par la suite conjugué à l'acide arachidonique pour former de la N-arachidonyl-phénolamine (AM404). C'est cette molécule qui serait pharmacologiquement active au cerveau en inhibant la synthèse de prostaglandines [189-190].

Une autre hypothèse explique que le paracétamol exercerait son effet analgésique au niveau du SNC (système nerveux central) par une potentialisation des neurones

sérotoninergiques descendants de la moelle épinière, ceci ayant pour effet d'exercer un contrôle inhibiteur sur les voies nociceptives [191].

II-physiopathologie de l'intoxication au paracétamol

II-1-Introduction

Malgré un profil de risque favorable, le paracétamol est l'une des principales causes d'intoxication médicamenteuse et de décès liés à des intoxications. Aux Etats-Unis, l'intoxication au paracétamol représente la première cause d'insuffisance hépatique aiguë [168].

En Suisse, le centre d'information toxicologique a recensé, en 2012, plus de 1200 appels liés à une intoxication aiguë au paracétamol. Ce chiffre est en constante augmentation depuis 1995[192].13% des cas présentaient une gravité modérée à sévère et deux tiers des appels concernaient des adultes.

II-2-Seuil de toxicité

La toxicité hépatique lors d'une intoxication au paracétamol, elle survient à une dose absorbée supérieure à 150 mg/kg [193-168] :

- Si la paracétamolémie est \geq à 200 mg/l à H₄, \geq à 30 mg/l à H₁₅ ou \geq à 5mg/l à H₂₄, la probabilité d'avoir une hépatite aiguë est de 60 %.
- Si la paracétamolémie est \geq à 300 mg/l à H₄, \geq à 45 mg/l à H₁₅, la probabilité de faire une hépatite aiguë est inévitable [193-168].

En cas de facteur de risque, le paracétamol est toxique pour une dose de 75 mg/kg [194].

II-3-le risque d'atteinte hépatique

Les facteurs déterminants le risque d'atteinte hépatique sont [195] :

- La quantité totale de paracétamol absorbée.
- La concentration de paracétamol entre H₄ et H₁₆.
- L'activité métabolique du système oxydase du CYP450.
- La cinétique du paracétamol (toxique ou non).
- La réserve en glutathion.
- La vitesse de régénération du stock en glutathion.

II-4- pharmacocinétique et hépatotoxicité du paracétamol

II-4-1- pharmacocinétique

➤ Absorption et distribution

Suite à son ingestion, le paracétamol est rapidement absorbé, indépendamment de la dose, par diffusion passive, ceci étant corrélé à ses propriétés physicochimiques [196-197-198]. Un tiers de cette absorption s'effectue au niveau gastrique et colique alors que les deux tiers restant sont absorbés au niveau intestinal. Chez l'Homme, le pic plasmatique du paracétamol (Tmax) est variable selon sa forme galénique et la voie d'administration, cela peut-être rapide, 15-60 min, ou plus lent, 2-3h [196-199-200].

En ce qui concerne les autres paramètres pharmacocinétiques, sa biodisponibilité (dépendante de la dose) est de 0,89 pour une dose orale de 1 g, et son volume de distribution est important, 0,8 à 1,4 L/kg chez l'adulte [196-201]. De manière intéressante, les concentrations observées dans le liquide céphalorachidien sont équivalentes à celles retrouvées dans le plasma, traduisant à diffusion au travers de la barrière hémato-encéphalique très rapide [197], ce qui est compatible avec un potentiel d'action centrale du paracétamol [196].

➤ Métabolisation

Le foie est le site essentiel de la métabolisation du paracétamol [201].

La biotransformation du paracétamol est réalisée en deux principales étapes [201-202-203-204-13] :

- la réaction de fonctionnalisation oxydative des CYP va le transformer en hydroxy-paracétamol.
- la réaction de conjugaison va permettre le transfert d'un groupe fonctionnel polaire sulfate ou glucuronide pour le rendre suffisamment hydrosoluble et susceptible d'être éliminé.

À doses thérapeutiques, 90 % du paracétamol sera ainsi transformé en métabolites non toxiques : paracétamol-O-glucuronide et paracétamol-O-sulfate. Ces réactions sont catalysées par des UDP-glucuronosyl transférases (UGTs) et des sulfotransférases. Les (UGTs) permettent le transfert de l'acide UDPglucuronique sur le N-hydroxyparacétamol pour obtenir un paracétamol-Oglucuronide.

Les sulfotransférases transfèrent par addition d'un groupement sulfate à partir du 3'-phospho adénosine-5'-phosphosulfate (PAPS) sur le N-hydroxyparacétamol.

Le facteur limitant est la quantité de groupes fonctionnels glucuronide ou sulfate disponible (figure 24).

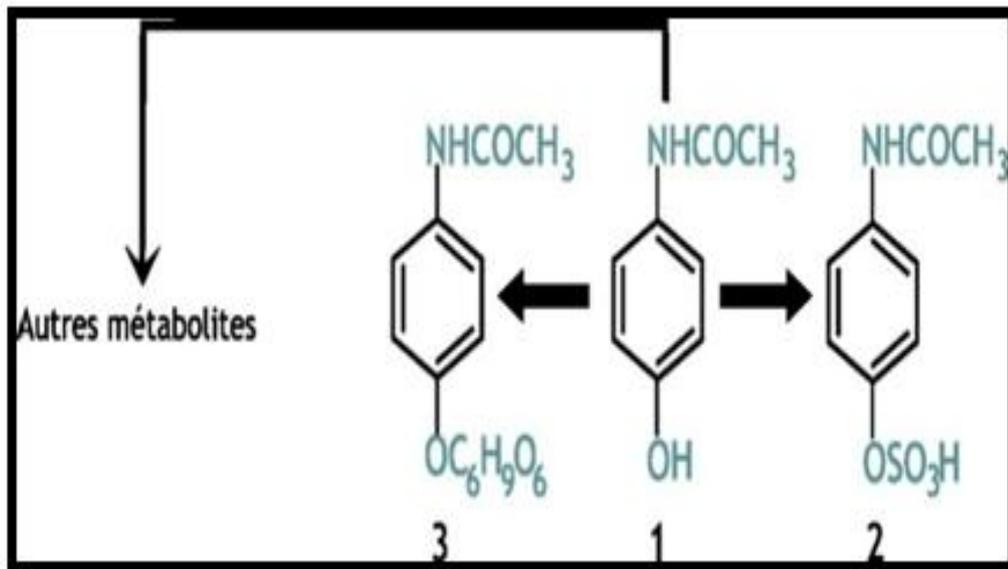


Figure 24 : Les principaux métabolites issus de la métabolisation du paracétamol [205].

Alors que, les 10 % restants seront oxydés par des mono-oxygénases à cytochrome P450, principalement par les cytochromes P450 2E1, 1A2, 3A4, 2A6, et aboutiront à un métabolite réactif N-acétyl-parabenzoinone imine (NAPQI) très toxique pour le foie. Le NAPQI est capable de stimuler la réduction de l'oxygène par les cytochromes P450 entraînant la formation d'anion superoxyde et de radicaux hydroxyles OH^\bullet potentiellement très toxiques pour les hépatocytes. À doses thérapeutiques de paracétamol, ce métabolite cytotoxique est rapidement détoxifié en se conjuguant au glutathion et devient un métabolite inactif éliminé par les urines conjugué à l'acide mercapturique et à la cystéine (figure 25) [206].

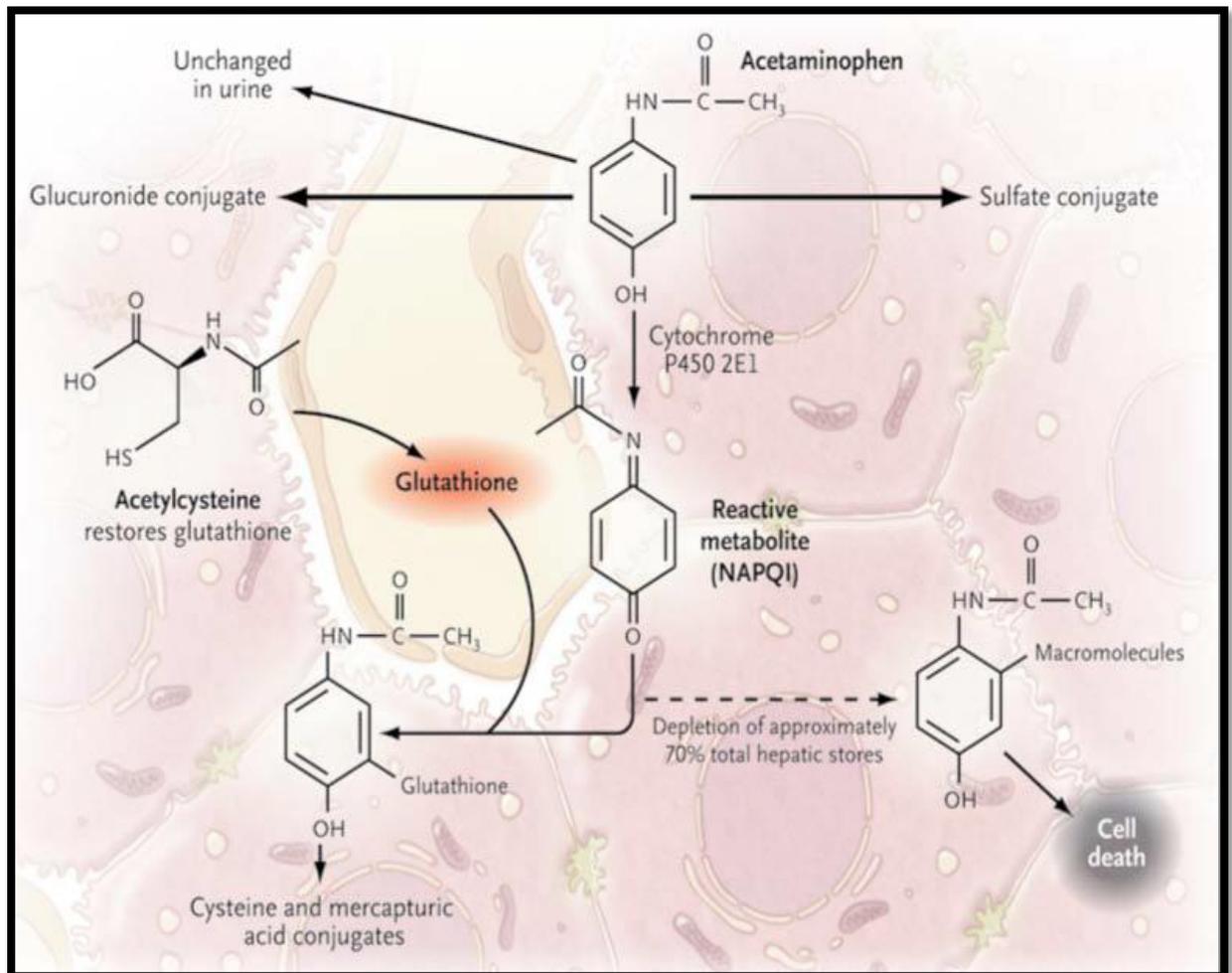


Figure 25 : Schéma récapitulatif de la métabolisation du paracétamol [207].

➤ Elimination

L'élimination du paracétamol se fait par voie rénale :

- 5% sous forme inchangée.
- 90% sous forme de dérivés sulfo ou glucoconjugués.
- 5% sous forme de dérivés N-hydroxylés avec la cystéine ou l'acide mercapturique.

En cas d'insuffisance rénale, l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée [208].

II-4-2-Hépatotoxicité

Le paracétamol n'est pas toxique par lui-même, mais sa toxicité hépatique est liée à la dose et résulte notamment de l'action du cytochrome P450. Mitchell *et al* ont été les premiers en 1973 à décrire la physiopathologie de ce type d'intoxication.

Le paracétamol est éliminé par 3 grandes voies:

- Conjugaison avec un sulfate.
- Conjugaison avec un glucuronide.
- Métabolisation à 5% par le cytochrome P450 2E1.

C'est justement ce 3ème système qui est mis en cause dans l'intoxication. En effet le cytochrome P450 2E1 produit un métabolite, le N-acétyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI) qui est un toxique direct pour le foie. Il est détoxifié par le glutathion puis éliminés dans les urines [209].

En revanche, l'hépatotoxicité du paracétamol apparait lorsqu'il y a un surdosage, les niveaux de glutathion sont faibles car surconsommés et la voie est saturée par de fortes doses de paracétamol. L'intermédiaire réactif, le NAPQI s'accumule et se lie aux protéines cellulaires hépatiques conduisant à des lésions cellulaires provoquant l'apoptose, et aboutissant à une nécrose hépatocyttaire centro-lobulaire (Figure 26) [14].

D'autres mécanismes, souvent associés, sont à l'origine de la toxicité hépatique [210]. En effet, la forte présence de NAPQI provoque la dégradation des lipides membranaires à l'origine d'altérations de la membrane des hépatocytes. Ces derniers perturbent également l'homéostasie calcique responsable de l'activation d'enzymes cytolytiques.

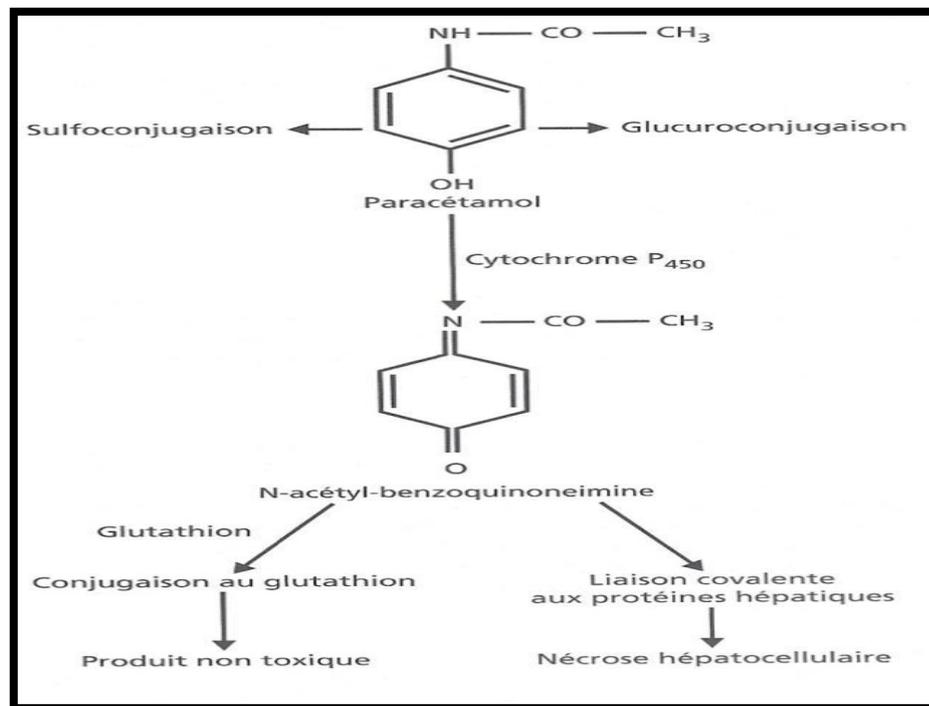


Figure 26 : Le métabolisme toxicocinétique du paracétamol [211].

II-4-3-Facteurs de risque de l'hépatotoxicité du paracétamol

Plusieurs facteurs de risque isolés ou combinés, affectent la susceptibilité individuelle au paracétamol et le risque d'hépatotoxicité. Le prescripteur doit les rechercher avant toute administration à dose élevée et/ou prolongée, ainsi que devant une élévation inexplicée des transaminases chez les consommateurs de paracétamol [212-213].

➤ Le jeûne, la malnutrition

Une hépatotoxicité du paracétamol peut survenir à dose thérapeutique, après une période de jeûne ou chez des patients dénutris [168].

En absence d'autres facteurs de risque, un jeûne prolongé ou une dénutrition est associée à une déplétion majeure des réserves en glutathion. Celui-ci est nécessaire à la détoxification et l'élimination du NAPQI, le métabolite toxique du paracétamol. Outre son effet sur le stock de glutathion, le jeûne réduit les réserves hépatocytaires en hydrates de carbone et altère la glucuro- et la sulfo-conjugaison, toutes deux dépendantes de ces réserves.

Il en résulte un shunt du métabolisme du paracétamol vers la voie microsomale oxydative (via le CYP-2E1) qui induit la formation de l'intermédiaire toxique NAPQI [214].

➤ L'alcool

La consommation excessive d'alcool induit un des cytochromes P450 qui métabolisent le paracétamol. Elle favorise donc la production de métabolite réactif du paracétamol. De plus, elle s'accompagne d'une diminution des réserves hépatiques de glutathion. Elle diminue donc, également, les capacités de défense vis-à-vis des métabolites réactifs [215].

➤ L'âge

Certains auteurs tendent à dire que l'enfant de moins de 5 ans serait plus sensible aux intoxications au paracétamol. Chez le jeune enfant, il semblerait exister une protection contre l'hépatotoxicité. Elle est due à l'augmentation plus rapide de la régénération des stocks en glutathion ainsi qu'à une très haute activité de conjugaison. Il n'existerait pas de susceptibilité à l'hépatotoxicité en cas de doses répétées [216].

Chez la personne âgée, on constate une tendance à une moindre activité métabolique [202].

➤ La grossesse

La grossesse est une situation physiologique évolutive, il est donc difficile de quantifier exactement les modifications métaboliques. Les capacités de synthèse du glutathion

sont diminuées chez la femme enceinte ce qui l'expose à un risque accru d'hépatotoxicité [202-217-218-219].

➤ **Prise chronique de paracétamol**

La prise chronique de paracétamol est susceptible d'entraîner comme le jeûne un déclin régulier et asymptomatique des réserves de glutathion hépatique. Ainsi, l'étude randomisée de Watkins a mis en évidence que 30% des patients, traités par 4 grammes par jour de paracétamol pendant 14 jours, présentaient une élévation des transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale [220].

➤ **Médicaments inducteurs enzymatiques**

La prise simultanée de médicaments inducteurs enzymatiques (tels que des anticonvulsivants, de la rifampicine ou de l'isoniazide) induit les cytochromes P450 et favorise la production de métabolite réactif du paracétamol. Elle peut être à l'origine des lésions hépatiques sévères chez des sujets ayant pris des doses thérapeutiques de paracétamol [221].

III-Nécrose induit par le paracétamol

III-1-Généralité

La nécrose représente une mort accidentelle et rapide de la cellule ; cette mort correspond à une agonie violente et traumatique de la cellule dès que celle-ci subit une agression extrême par des agents cytotoxiques physiques (UV ou autres radiations), chimiques (H_2O_2 , staurosporine...), ou lorsqu'elle est soumise à des variations extrêmes des conditions physiologiques (hypoxie, hypothermie...), virus, toxoplasmose, intoxications bactériennes, intoxications endogènes par des bactéries intrinsèques, toxines émises par d'autres organes malades, aflatoxines végétales, nombreuses substances organiques, métaux lourds (plomb, sélénium), insecticides, une anémie ou une thromboembolie lors d'insuffisance cardiaque congestive, et bien sûr, une grande quantité de médicaments (acide salicylique, paracétamol, carbimazole, diazépam)[222-223-224-225].

III-2-Mécanisme de nécrose

Un phénomène passif et «désordonné » est observé ; il en résulte un clivage de l'ADN de manière aléatoire par des endo-nucléases [226] et une incapacité de la cellule à maintenir son homéostasie. Il se produit alors une entrée massive d'eau et d'électrolytes dans la cellule [227], cette dernière, mais aussi les organites intracellulaires tels que la mitochondrie, le réticulum endoplasmique et le noyau gonflent jusqu'à l'éclatement, libérant ainsi le contenu

intracellulaire dans le milieu environnant. Cette libération des organites et de leur contenu se propage dans le milieu extracellulaire, ce qui entraîne un processus nécrotique chez les cellules environnantes et provoque la réaction inflammatoire.

III-3-Nécrose hépatocytaire induit par le paracétamol

Si le paracétamol est pris en excès, les systèmes de sulfo-conjugaison et glucurono-conjugaison sont saturés et la métabolisation du paracétamol excédentaire se fait par la voie du cytochrome p450, ce qui aboutit à la formation de métabolite réactif NAPQI ; ce composé toxique produit dans des quantités trop importantes, va utiliser tous les stocks de GSH de l'organisme et donc va s'accumuler [228]. La quantité de NAPQI néoformée va épuiser les réserves de GSH hépatique [229-230].

D'une part, le NAPQI se lie de manière covalente aux résidus cystéines des protéines cellulaires, y compris à ceux de la membrane plasmique des mitochondries [231], et la grande majorité des cellules contenant des adduits sont celles qui vont se nécroser. Ces liaisons entraîneraient des modifications fonctionnelles de ces protéines, ceci mène à l'inhibition du calcium ATPase (Ca^{2+} -ATPase) et à la libération mitochondriale de calcium, donc à l'augmentation des niveaux de calcium (Ca^{2+}) dans le cytosol (déséquilibre dans l'homéostasie calcique) [232-233]. Comme une diminution de l'activité de certaines enzymes impliquées dans des réactions visant à limiter la toxicité cellulaire, et aussi induisent une réduction de la respiration mitochondriale [234].

De plus, cette dysfonction mitochondriale provoque un stress oxydatif avec génération de quantités importantes de superoxyde (O_2^-) [232-234]. Celui-ci peut former, par l'action du superoxyde dismutase, le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) qui peut amplifier l'oxydation des protéines ou mener à la peroxydation des lipides (LPO) [234-233].

D'autre part, la déplétion en GSH favorise aussi l'accumulation de peroxyde d'hydrogène qui peut donner naissance à des radicaux hydroxyles et engendrer de nombreux dommages tissulaires par peroxydation lipidique et l'oxydation des protéines et d'acides nucléiques.

Des analyses immunochimiques chez la souris ont montré qu'il y a avait des réactions de nitration seulement dans les cellules centro-lobulaires qui contiennent des adduits de paracétamol. Le monoxyde d'azote (NO) et le superoxyde O_2^- , produits suite au stress oxydatif, réagissent pour produire du peroxyde nitrique (ONOO^-) par une réaction catalysée

par le monoxyde d'azote synthase (NOS) [234-204]. Ce qui entraîne une augmentation de la concentration en peroxyde nitrique (ONOO^-) qui est un oxydant potentiel capable d'attaquer de nombreuses cibles biologiques. En effet, il peut oxyder les lipides, les protéines et les bases nucléiques de l'ADN [204].

Ce stress oxydant a pour conséquence une inactivation des transporteurs calciques et donc une augmentation de la teneur en calcium intracellulaire. L'augmentation du calcium intracellulaire a deux conséquences :

- la première est l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale (TPM), une perturbation du potentiel membranaire, des dysfonctionnements de la machinerie de synthèse de l'ATP, une auto entretien de la production d'espèces réactives de l'oxygène et en dernier lieu, une nécrose de la cellule.
- La seconde conséquence de l'accumulation intracellulaire de calcium est l'activation des protéines calcium-dépendantes telles que les calpaïnes. Celles-ci participent à la nécrose de la cellule mère mais également, au moment de la rupture membranaire, à la nécrose des cellules avoisinantes [233]. Cette nécrose intéresse surtout les zones Centro-lobulaires (zone 3) riche en cytochrome p450 et, conséquemment, le métabolite actif (figure 27) [60-14].

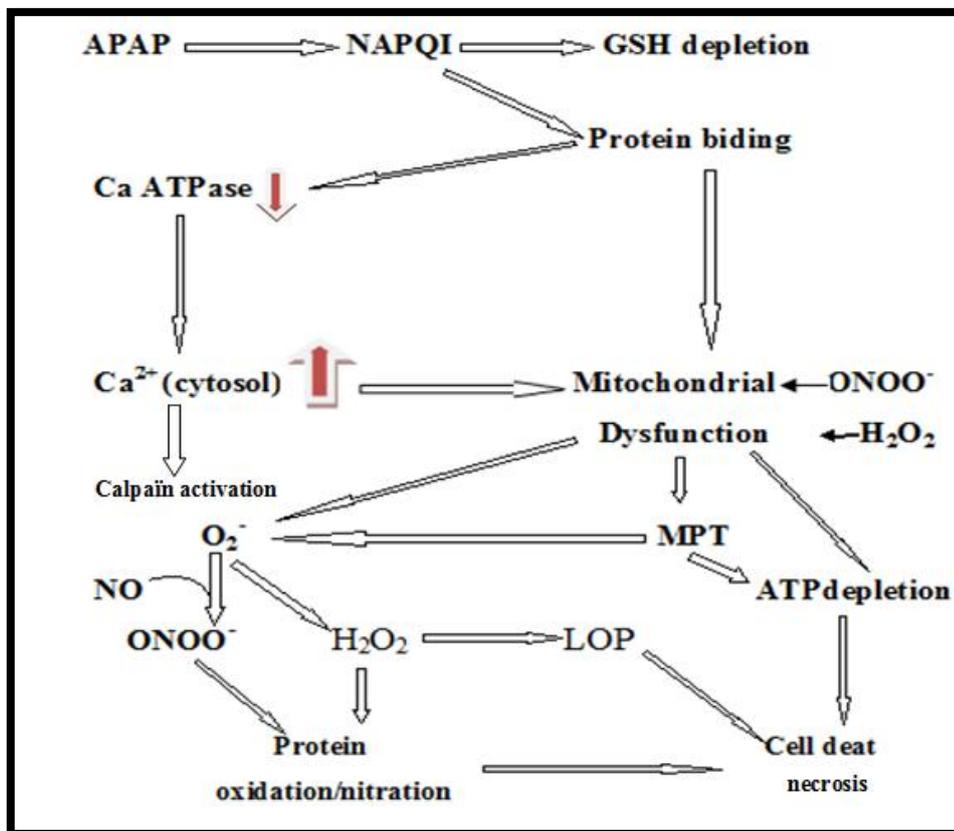


Figure 27 : Mécanisme d'hépatotoxicité de l'APAP [234].

Il a été décrit plus récemment un rôle des cellules de Kupffer dans les mécanismes d'hépatotoxicité induit par le paracétamol (Figure 28). Ces cellules macrophagiques seraient, en effet, activées par la déplétion en glutathion et par le stress oxydant qui en découle. Une fois activées, les cellules de Kupffer libèrent des espèces réactives nitrogènes et oxygénées ainsi que des médiateurs de l'inflammation qui participent à l'induction de la mort cellulaire [235].

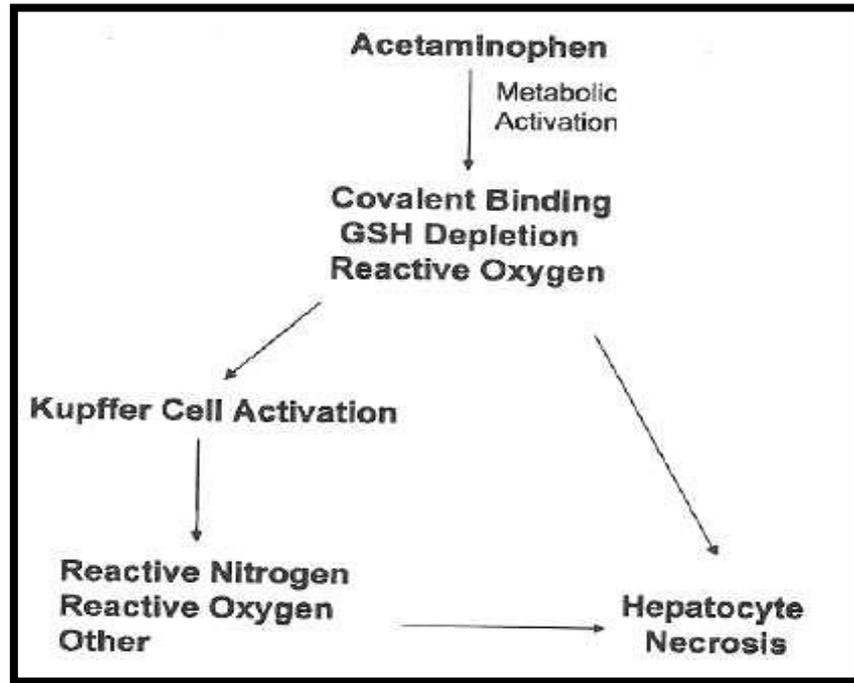


Figure 28 : Schéma de l'hypothèse de l'implication des cellules de Kupffer dans la toxicité du paracétamol [236].

L'excès en NAPQI cause un stress oxydatif puisque il est un composé électrophile, très réactif, et a donc des propriétés de radical libre [237-238], et capable de stimuler la réduction de l'oxygène par les cytochromes P450 entraînant la formation d'anion superoxyde et de radicaux hydroxyles OH^\bullet (ERO) potentiellement très toxiques pour les hépatocytes [204]. La superproduction d'ERO est responsable de diverses altérations hépatiques telles que la mort cellulaire par nécrose [239-240-241].

Donc le métabolite réactif du paracétamol (NAPQI) est responsable d'induire une nécrose hépatocytaire.

Conclusion et perspectives

Dans cette étude nous nous sommes intéressés à l'évaluation de l'hépatotoxicité d'un médicament antipyrétique et antalgique c'est le Paracétamol.

Le foie est caractérisé par des systèmes de détoxification, qui assurent la biotransformation et la détoxification des substances nocives, Certains médicaments, lorsqu'ils sont pris en surdose, peuvent induire une hépatotoxicité, par production des ERO habituellement transformées par les enzymes antioxydants et/ou neutralisées par des molécules anti-oxydantes.

Le paracétamol représenterait 2 à 7 % des intoxications médicamenteuses, le métabolisme du paracétamol dépend de la dose administrée. Le risque d'atteinte hépatique par le paracétamol résulte d'une déviation des voies métaboliques habituelles de la glucurono- et sulfoconjugaison vers la voie oxydative du cytochrome P450 2E1, aboutissant à la formation et l'accumulation d'un métabolite hautement réactif, le NAPQI.

Aux doses toxiques, le NAPQI épuise les réserves hépatiques en glutathion, et l'excédent se lie aux protéines hépatocytaires et mitochondriales ce qui aboutit à une modification en fonction des protéines et un dysfonctionnement mitochondriale ; ces dommages conduit alors a un stress oxydatif et aussi la libération du calcium dans le cytosol. Cette libération conduit à une nécrose centro-lobulaire.

Néanmoins, ce travail reste préliminaire et plus superficiel, et il nécessite donc d'autres études approfondies pour mieux se concentrer sur les effets révélés. Et de caractérisé précisément la nécrose centro-lobulaire.

Résumé

Le foie est le principal site du métabolisme et biotransformation de la majorité des xénobiotiques tel que les médicaments.

L'hépatotoxicité médicamenteuse peut être prévisible ou imprévisible. Dans les deux cas la biotransformation des médicaments résulte la formation d'un métabolite réactif et des ERO résultant du stress oxydatif, heureusement neutralisé par le système anti-oxydant du corps humain.

En cas du paracétamol ; lorsqu'il est utilisé a fort dose on assiste a une production accru et rapide de NAPQI qui dépasse la capacité du système antioxydant, ce métabolite s'accumule et se lie aux protéines cellulaires et mitochondriale de l'hépatocyte conduit alors a la production des ERO et à des lésions cellulaires et en fin à une nécrose hépatocytaire centro-lobulaire.

Plusieurs mécanismes conduits à cette nécrose, notamment la déplétion en GSH, les adduits protéiques, disfonctionnement mitochondriale, déplétion en ATP, et déséquilibre dans l'homéostasie calcique.

Mots clés : Paracétamol, hépatotoxicité, stress oxydatif, nécrose hépatocytaire.

Abstract

The liver is the principal site of the metabolism and biotransformation of the majority of xenobiotics such as drugs.

The drug hepatotoxicity may be predictable or unpredictable. In both cases drug biotransformation results of the formation of a reactive metabolite and ROS resulting from oxidative stress, fortunately neutralized by the antioxidant system of the human body.

When using paracetamol with a strong dose , increased production of NAPQI has constated ,beyond the capacity of the antioxidant system, this metabolite accumulates and binds to cellular and mitochondrial hepatocyte proteins then leads to the production of ROS and cell damage induced finally to a centrilobular hepatocyte necrosis.

Many mechanisms that led to necrosis, particularly GSH depletion, protein adducts, mitochondrial dysfunction, ATP depletion and imbalance in calcium homeostasis.

Keywords: paracetamol, hepatotoxicity, oxidative stress, hepatocyte necrosis

الملخص

يعد الكبد الموقع الرئيسي لعملية الايض و التحول الحيوي لاغلب المواد الغريبة مثل الادوية. يمكن التنبؤ بالتسمم الكبدي الدوائي كما قد لا يمكن ذلك ، و في كلتا الحالتين التحول الحيوي للادوية ينتج عنه مستقلب نشط و جذور حرة ناتجة عن التوتر التاكسدي الذي يختزل غالبا بنظام مضاد للاكسدة داخل الجسم. ان استعمال البراسيتامول بجرعة كبيرة ، ينتج عنه زيادة سريعة في انتاج NAPQI ، و الذي يتجاوز قدرة النظام المضاد للاكسدة ، هذا المستقلب يتراكم و يرتبط بالبروتينات الخلوية و الميتوكوندرية للخلايا الكبدية مما يؤدي الى انتاج الجذور الحرة و اختلالات خلوية و في الاخير يؤدي الى نكرزة الخلايا الكبدية المركز فسية. العديد من الاليات تؤدي الى نكرزة الخلايا الكبدية ، و لا سيما استنفاد GSH ، و حدوث ارتباطات بروتينية ، خلل في وظيفة الميتوكوندري ، استنفاد ATP و حدوث خلل في هيوموستازيا الكالسيوم.

الكلمات المفتاحية : البراسيتامول ، التسمم الكبدي ، التوتر التاكسدي ، النكرزة.

- [1] Meeks RG, Harrison SD, Bull RJ (1991). *Hepatotoxicology*. Boca Raton (Florida): CRC Press, p: 700.
- [2] Thomson ABR, Shaffer EA(2005). *Principes fondamentaux de gastro-entérologie États pathologiques et démarches thérapeutiques*, 5^e éd. Association canadienne de gastroentérologie, AstraZenecaInc, p : 972.
- [3] Mallet VO, Mitchell C, MezeyE, Fabre M, Guidotti JE, Renia L, Coulombell, Kahn A, GilgenkrantzH (2002). Bone marrow transplantation in mice leads to a minor population of hepatocytes that can be selectively amplified in vivo. *Hepatology* 35:799-804.
- [4] Moore KL, Dalley AF (2011). Anatomie médicale : aspecte fondamentayx et applications clinique. De Boeck Supérieur. P : 263.
- [5] Bates B, Bickley LS (2014). Guide de l'examen clinique-nouvelle édition Arnette –John LibbeyEurotext.
- [6] Larrey D (2011). *Hépatotoxicité des médicaments. Les entretiens de bichat*. p : 451.
- [7] Wallace AD & Meyer SA (2010). Hepatotoxicity. In: A Textbook of Modern Toxicology. 4th ed. *John Wiley & Sons. Inc*(Hoboken, New Jersey), 277-290.
- [8] Hussaini S, Farrington EA (2007). Idiosyncratic drug-induced liver injury: an overview. 6(6) : 673-684.
- [9] Biour M (2011). Hépatotoxicité médicamenteuse, quoi de neuf. 18(5):480-4.
- [10] Current Medicinal Chemistry (2005). Toxicity and oxidative stress. volume 12, Number 10:1161-1208(48)Mitals.
- [11] Wolff SP (1991). Is hyperglycemia risky enough to justify the increased risk of hypoglycemia linked with tight diabetes control. *Biochem. Med. Metab. Biol*, 46(2):129-39.
- [12] Droge W (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *PhysiolRev*. 82: 47-95.
- [13] LAUWERYS R, HAUFROID V, HOET P, LISON D(2007). *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*, Paris : MASSON, 5^e édition, p : 1259.
- [14] MEGARBANE B, DEYE N, BAUD F(2007). Foie toxique : mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques.- *Réanimation*. 16 : 632-642.

- [15] Pr. Eric Pujade-Lauraine, Mme Bénédicte Votan, *ARCAGY – GINECO* [en ligne], mis à jour le 25/11/2013 [consulté 02/2015], <http://www.arcagy.org> (Sites certifiés en partenariat avec la Haute Autorité de Santé (HAS)).
- [16] Marc, D (2012). Evaluation rétrospective d'un critère prédictif de mortalité après hépatectomie majeure en réanimation. THÈSE pour obtenir le grade de docteur en médecine Université de Lorraine.
- [17] Mellal A (2010). application pratique de l'anatomie humaine. Publibook : 174-181.
- [18] Langman J & Sadler T (1991). Embryologie médicale. Paris: Masson. P: 272.
- [19] Gosling J, Harris PF, Whitman I (2003). Anatomie humaine atlas en couleurs. 2ème édition française : de bock. P : 377.
- [20] Casing D & Veilhan L (2008). A -Anatomie du foie et des voies biliaires. EMC ; Hépatologie, 7-001-A-10.
- [21] Schaffler A & Menche N (2004). Anatomie. Physiologie. biologie. 2ième edition: 344-347.
- [22] Jakson A, Tenhaken RK, Roberston JM (1995). Analysis of chemical complication data for radation hepatitis using a parallel architecture model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31: 833-91.
- [23] Bari B (2010). Dose tolérance à l'irradiation des tissus sains : le foie. EMC - Radiothérapie- cancer : 344-349.
- [24] Widmaier EP, Raff H, Strang KT (2013). physiologie humaine les mécanismes du fonctionnement de l'organisme .Maloine ; 6 :540-541.
- [25] Benhamou J & Erlinger S (2008). Maladie du foie et des voies biliaires. 5ème édition. Paris: Flammarion médecine science. P: 220.
- [26] Gebhardt R (1992). Metabolic zonation of the liver: regulation and implications for liver function. *Pharmacol. Ther.* 53:275-354.
- [27] Stevens A & Lowe J (2006). Histologie humaine. 3ème édition. Paris: Elsevier. P: 459.
- [28] Kmiec Z (2001). «Cooperation of liver cells in health and disease». *Adv Anat Embryol Cell Bio!* vol. 161: 1-151.
- [29] Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB (2006). In_ ammation and insulin resistance. *J Clin Invest*, 116:1793_801, *J Clin Invest*.116 (7): 1793-801.

- [30] **Malik R, Selden C, Hodgson H (2002)**. The role of non-parenchymal cells in liver growth. *Semin. Cell Develop Biol.* 13:425-431.
- [31] **Bonnas T (2002)**. Cours d'anatomie. Bruxelles boeck.
- [32] **Moore KL, Dalley A (2007)**. Anatomie médicale, Aspects fondamentaux et applications cliniques 2^{ème} édition. Bruxelles de boeck, p : 1209.
- [33] **Young B, Low J, Stevens A, et al (2008)**. Atlas d'histologie fonctionnelle de welter 2^{ème} édition Bruxelles de boeck, p : 437.
- [34] **Highleyman L & Franciscus A (2004)**. introduction au foie. HCSP Publications version 1.p : 145-148.
- [35] **Thomson ABR, Shaffer EA (2000)**. First principles of gastroenterology: the basis of disease and an approach to management, 3e éd. Canadian Association of Gastroenterology, AstraZeneca Canada Inc.p: 662.
- [36] **Molinier A (2007)**. Pathologie médicale et pratique infirmière: hépatologie, gastro-entérologie, nutrition, endocrinologie, urologie-néphrologie, gynécologie, obstétrique, pédiatrie néonatale, pédiatrie du nourrisson et du jeune enfant, pédopsychiatrie ; Wolters Kluwer France, p : 28.
- [37] **Geown GJ (2003)**. Physiologie l'essentiel. Maloine : 225-230.
- [38] **Singh I (2011)**. Anatomy and Physiology for Physiotherapists, Jaypee Brothers Publishers: 98-90.
- [39] **Ader JL, Carré F, Dinh-Xuan AT, Duclos M, Kubis N, Mercier J, Mion F, Préfaut C, Romain S (2006)**. Physiologie. Masson.
- [40] **Ganong WF, Barrett KE, Barman SM, Biotano S, Brooks H (2012)**. Physiologie médicale. 3e édition. De boeck: 479-487.
- [41] **Tortora & Derrickson (2007)**. Principe d'anatomie et de physiologie. 4^{ème} édition de boeck : 993-996.
- [42] **Jocelyn C (2011)**. Gènes, environnement et cancérogenèse. UDS/Faculté de Médecine/EA 4438.
- [43] **Véronique L (2010)**. Stratégie de vectorisation d'acides nucléique et de drogues anticancéreuse dans les cellules hépatique en culture. Thèse université de Rennes I.

- [44] **viau C & Tardif R (2003)**. toxicologie. Edisem / Tec& Doc, Acton Vale / Paris : 119-126.
- [45] **Framz X, Reichl, & al (2010)**. guide pratique de toxicologie. 2iem édition dEboeckp. 6,104.
- [46] **Viala A & Botta A (2005)**. toxicologie. 2iem édition ISBN : 3-10.
- [47] **Isabelle&Hélène h (2008)**. Pharmacologie générale toxicologie. 2iem édition CLAVERI. P : 49.
- [48] **Reichl FX (2004)**. Guide Pratique de Toxicologie, 1ière édition, De Boeck&Larcier, Bruxelles : 03-08.
- [49] **ChavéronH (1999)**. Introduction à la Toxicologie Nutritionnelle, Ed TEC& DOC : 04-41.
- [50] **Dana G, Benichou C (1993)**. Causality assessment of adverse ractions to drugs_I.A novel method based on the conclusions of international consensus meetings :aplication to drug_induced liver injuries.jclinEpidemiol 46 :13-23-30.
- [51] **Navarro VJ, Senior JR (2006)**. Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med 354:731-9.
- [52] **Lee WM (2003)**. Acute liver failure in the United States.Semin Liver Dis 23:217-26.
- [53] **Kaplowitz N (2002)**. Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury.SeminLiver Dis 22:137-44.
- [54] **Kaplowitz N, Deleve LD (2013)**. Drugs-Induced Liver Disease.AcademicPress. p : 776.
- [55] **Stora D (2013)**. Pharmacologie et thérapeutique 2° édition – Editions Lamarre. Initiatives Sante, p : 240.
- [56] **Cabanne F, Boenjant J (1986)**. Anatomie pathologique ; principes de pathologie générale, de pathologie spéciale et d'aetopathologiecordinateurs et secrétaires de réduction.p :58.
- [57] **Bouvenot B (1995)**. Pathologie Midicale, gastroentérologie hépatique ; ED.Masson. Paris .p:311.
- [58] **Pandit A, Sachdeva T, Bafna P (2012)**. Drug-Induced Hepatotoxicity: A Review. Journal of Applited Pharmaceutical Science 02 (05): 233-243.

- [59] **Suzuki A, Andrade RJ, Bjornsson E, et al (2010)**. Drugs associated with hepatotoxicity and their reporting frequency of liver adverse events in Vigibase™. Unified list based on international collaborative work. *Drug Saf*; 33: 503-22.
- [60] **Plaa GL, Hewitt WR (1998)**. *Toxicology of the liver*, 2^e édition. Washington (OC): Taylor and Francis, 431 p.
- [61] **Tom (1999)**. toxicologie. 2 iem edition .p: 61-66.
- [62] **Geubel AP, Mhieu P, Dive A (1998)**. Acute hepatitis due to poisoning. *Acta Gastroenterol Belg* ; LXI:468-9.
- [63] **Labbe G, Pessayre D, Fromenty B (2008)**. Drug-induced liver injury through mitochondrial dysfunction: mechanisms and detection during preclinical safety studies. *Fundam Clin Pharmacol* 22:335-53.
- [64] **Pessayre D, Mansouri A, Berson A, Fromenty B (2010)**. Mitochondrial involvement in drug-induced liver injury. *Handb Exp Pharmacol* 196:311-65.
- [65] **Malhi H, Gores GJ, Lemasters JJ (2006)**. Apoptosis and necrosis in the liver: a tale of two deaths? *Hepatology* 43(2 Suppl. 1):S31-44.
- [66] **Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ (2001)**. Mechanisms of Hepatotoxicity. *TOXICOLOGICAL SCIENCES* 65, 166-176.
- [67] **Berson A (2005)**. Hépatotoxicité médicamenteuse par atteinte mitochondriale. *V12 N3*; P.191-8.
- [68] **Rusmann S, Lauterburg BH (2002)**. Lésions hépatiques toxiques médicamenteuses *Forum Med Suisse N°44*: 1044-2050.
- [69] **Larrey D (2013)**. Hépatotoxicité des médicaments anti-infectieux (*Hepatotoxicity of anti-infectious drugs*). *La Lettre de l'Infectiologue*. Tome XXVIII - n° 2 ; 68-70.
- [70] **Maud L, Lawrence S (2011)**. Stéatopathies métaboliques : 169-189.
- [71] **Maillard E (2011)**. Epidémiologie, histoire naturelle et pathogénèse du carcinome hépatocellulaire (*Epidemiology, natural history and pathogenesis of hepatocellular carcinoma*). *V : 15* : 3-6.
- [72] **Franck C (1992)**. Toxicologie, données générales. ED. Masson: 177-182.

- [73] **Sawadogo A, Dib A, Calés P (2007)**. Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications, pathophysiology of cirrhosis and its complication, v : 16: 557-562.
- [74] **Balian A (2005)**. La cirrhose et ses complications. Wolters Kluwer France. P: 171.
- [75] **Thiel C (2010)**. Anatomie et physiopathologie humaine. De Boeck Supérieur. P : 373.
- [76] **Galvani S, Coatrieux C, Elbaz M, Grazide MH, Thiers JC, Parini V, Uchida N, Kamar L, Rostaing M, Baltas R, Salvayre A, Nègre-Salvayre (2008)**. *Free Radic. Biol. Med.* 45: 1457-1467.
- [77] **lochiot, Grima M (2004)**. introduction à la pharmacocinétique-passage transmembranaire, strasbourg, 30-40.
- [78] **Schmidt LE, Dalhoff K, Poulsen HE (2002)**. Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology*; 35: 876-82.
- [79] **Zimmerman HJ, Maddrey WC (1995)**. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology*; 22: 767-73.
- [80] **Wu D & Cederbaum A (2003)**. Alcohol, Oxidative Stress, and Free Radical Damage. *Alcohol Research and Health*, 27: 277-284.
- [81] **Halliwell B (1996)**. Mechanisms involved in the generation of free radicals. *Pathologie Biologie*; 44: 6-13.
- [82] **Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D (2001)**. Oxidative stress induced neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier. *Neuropharmacology* 40: 959-975.
- [83] **Almasiova V, Holovska K, Tarabova L, Cigankova V, Lukacinova A, Nistiar F (2012)**. Structural and ultrastructural study of the rabbit testes exposed to carbamate insecticide. *Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering*. 47 :1319-1328.
- [84] **Djellouli F (2013)**. Aspect qualitatif et quantitatif des lipoprotéines sériques chez les agriculteurs utilisant les pesticides. Mémoire pour l'obtention du diplôme de magister en biologie.
- [85] **Sies H, Jones DP (2007)**. Oxidative stress and redox signalling: an update. *Polish Journal of Food and Nutrition Science* : 1230-0322.

- [86] **Pincemail J, Siquet J, Chapelle JP. et al (2000)**. Evaluation des concentrations plasmatiques en antioxydants, anticorps contre les LDL oxydées et homocystéine dans un échantillon de la population liégeoise. *Ann. Biol. Clin.*, 58 :178-185.
- [87] **Victor VM, Rocha M, Banuls C, Sanchez-Serrano M, Sola E, Hernandez-Mijares A (2009)**. Mitochondrial complex I impairment in leukocytes from PCOS patients with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 94: 3505-3512.
- [88] **Mac Laren D (2007)**. Advances in sports and exercise science series. Nutrition and Sport. 8. Antioxidants and free radicals by Close GL and Mc Ardle F. Elsevier.
- [89] **Haton C (2005)**. Effets des rayonnements ionisants sur la structure de la fonction de la cellule épithéliale intestinale. *Thèse de doctorat de l'université de Paris VI*, France:43-58.
- [90] **Cadet J, Bellon S, Berger M, Bourdat AG, Douki T, Duarte V, Frelon S, Crompton M (1999)**. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death. *J. Biochem.* 341: 233-249.
- [91] **Clarkson PM & Thompson HS (2000)**. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health. *J American Journal of Clinical Nutrition.* 72 (2): 637-646.
- [92] **Ghalem M (2014)**. Effets antioxydants et anti-inflammatoires des extraits de *Zizyphus lotus* et *Anthyllis vulneraria*. Ed, Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen: 1-4.
- [93] **Cai H, Harrison DG (2000)**. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ. Res.* 87(10): 840-844.
- [94] **Gbadegesin MA, Owumi SE, Akinseye V, Odunola OA (2014)**. Evaluation of hepatotoxicity and clastogenicity of carbofuran in male Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology.* 65: 115-119.
- [95] **Bonnefont-Rousselot D, Théron P, Delattre J (2003)**. Radicaux libres et antioxydants. En : **Delattre J., Durand G., Jardillier J-C.** Biochimie pathologique. Flammarion, Paris. P : 317.
- [96] **Robineau P, Mercier T (2012)**. Quelle évaluation pour les produits phytopharmaceutiques Which assessment for plant protection products Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 6 : 927–933.
- [97] **Kalender S, Uzun FG, Durak D, Demir F, Kalender Y (2010)**. Malathion-induced hepatotoxicity in rats: The effects of vitamins C and E. *Food and Chemical Toxicology.* 48: 633-638.
- [98] **Ross JH, Driver JH, Lunchick C, Wible C, Selman F (2006)**. Pesticide exposure monitoring databases in applied risk analysis. *Rev Environ Contam Toxicol.* 186: 107-32.

- [99] **Mc Michael M (2007)**. Oxidative stress, antioxidants, and assessment of oxidative stress in dogs and cats. *JAVMA*. 231(5): 714-720.
- [100] **Powers S, Jackson M (2008)**. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol. Rev.* 88: 1243-1276.
- [101] **Bouhadjrak (2011)**. Étude de l'effet des antioxydants naturels et de synthèses sur la stabilité oxydative de l'huile d'olive vierge : thèse pour l'obtention du diplôme de magister université de Mouloud Mammeri, Tizi –ouzou.
- [102] **Ramirez DC, Gomez-Mejiba SE, Corbett JT, Deterding LJ, Tomer KB, Mason RP (2008)**. Cu/Zn-Superoxide Dismutase-driven Free Radical Modifications: Copper- and Carbonate Radical Anion-initiated Protein Radical Chemistry. *Biochemical Society*. 10: 1-25.
- [103] **Saoudi M, Messarah M, Boumendjel A, Jamoussi K, El Feki A (2011)**. Protective effects of vitamin C against haematological and biochemical toxicity induced by deltamethrin in male Wistar rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 74: 1765-1769.
- [104] **Margaret E. Sears, Stephen J, Genuis (2012)**. Environmental Determinants of Chronic Disease and Medical Approaches: Recognition, Avoidance, Supportive Therapy, and Detoxification. *J Environ Public Health*. 35:67-98.
- [105] **Ognjanovic BI, Markovic SD, Pavlovic SZ, Zikic RV, Stajn AS, Saicic ZS (2008)**. Effect of chronic cadmium exposure on antioxidant defense system in some tissues of rats: protective effect of selenium. *Physiol. Res.* 57: 403-411.
- [106] **Halliwell B, Gutteridge JMC (1989)**. Free radicals in biology and medicine. 2nd edition. Clarendon Press, Oxford. P: 543.
- [107] **Sies H (1991)**. Role of reactive oxygen species in biological processes. *Klin. Wochenschr.* 69(21-23): 965-968.
- [108] **Dikalov S, Griendling KK, Harrison DG (2007)**. Measurement of reactive oxygen species in cardiovascular studies. *Hypertension*. 49(4): 717-727.
- [109] **Salvayre R, Auge N, Nègre-Salvayre A, Toussaint MP, Jacob L, Lagrost J (2003)**. Rôle de l'oxydation dans la genèse et la progression de l'athérosclérose. *L'athérosclérose : Physiopathologie, Diagnostics, Thérapeutiques*., Chapman, Eds. Masson: Paris, 14, 269-290.
- [110] **Maghzal GJ, Krause KH, Stocker R, Jaquet V (2012)**. Detection of reactive oxygen species derived from the family of NOX NADPH oxidases. *Free Radic Biol Med*. 53:1903-1918.

- [111] **Da Sliva SL, De Silva A, Homorio KM, Marangoni S, Toyama MH, Da Silva ABF (2004)** . The influence of electronic ,streic and hydrophobic properties of flavonoid compounds in the inhibition of the xanthine oxidase .J .Mol .Struc . Theochem ; 684, 1-7.
- [112] **Monique Gardès-Albert, Dominique Bonnefont-Rousselot, Zohreh Abedinzadeh et Daniel Jore(2003)**. Espèces réactives de l'oxygène. L'actualité chimique : 91-95.
- [113] **Mabile L, Meilhac O, Escargueil-Blanc I, Troly M, Pieraggi MT, Salvayre R, Nègre-Salvayre A(1997)**. *Arterioscler.Thromb.Vasc. Biol.*, 17, 1575-1582.
- [114] **Cadenas E,Davies JA (2000)**. *Free Radic. Biol. Med.*, 29, p. 222.
- [115] **Slaughter RL, Edwards DJ (1995)**. Recent advances: the cytochrome P450 enzymes. *Ann Pharmacother.*: 29:619-624.
- [116] **Favier A (2003)**. Le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*, 108-115.
- [117] **Alexeyev MF, Ledoux SP & Wilson GL (2004)**. Review: Mitochondrial DNA and aging. *Clinical Science*, 107, 355–364.
- [118] **Hideg E, Barta C, Kálai T, Vass I, Hideg K, Asada K (2002)**. Detection of singlet oxygen and superoxide with fluorescent sensors inleaves under stress by photoinhibition or UV radiation. *Plant Cell Physiol* 43:1154-64.
- [119] **Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K (2009)**. Tobacco smoke: involvement of reactive oxygen species and stable free radicals in mechanisms of oxidative damage, carcinogenesis and synergistic effects with other respirable particles. *Int J Environ Res Public Health.*: 6:445- 62.
- [120] **Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M (2006)**. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *ChemBiol Interact.*: 10:1-40.
- [121] **Mates JM, Pérez-Gomez C, De Castro IN (1999)**. "Antioxidant enzymes and human diseases." *Clinical Biochemistry* 32(8): 595-603.
- [122] **Packer L, Tritschler HJ, Wessel K (1997)**. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radic Biol Med.* 22: 359-378.
- [123] **Barber DA, Harris SR (1994)**. Oxygen free radicals and antioxidants:A review. *J. Am. Pharmacol.* 534, 26-35.
- [124] **Cano N, Barnoud D, Schneider S, Vasson MP, Hasselmann M, LeverveX**

(2007). Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Paris : Springer-Verlag.

[125] **Sharma P, Jha AB, Dubey RS, Pessarakli M (2012)**. "Reactive Oxygen Species, Oxidative Damage, and Antioxidative Defense Mechanism in Plants under Stressful Conditions." *Journal of Botany*: 1-26.

[126] **Soulère L, Viodé C, Périé J, Hoffmann P (2002)**. Selective Inhibition of Fe-versus Cu/Zn- Superoxide Dismutases by 2,3-Dihydroxybenzoic Acid Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* 50:578-582.

[127] **Beaudeau JL, Dominique BR (2005)**. Radicaux libres et stress oxydant.

[128] **Gueye PM (2007)**. Phénotypes majeurs de l'haptoglobine humaine et stress oxydant induit par l'hémoglobine extra-érythrocytaire sur le globule rouge. thèse pour le doctorat Sciences Pharmaceutiques, Université Louis Pasteur, Aspects biologiques et pathologiques.

[129] **Benhamou N (2012)**. Activité antioxydante des extraits des composés phénoliques de dix plantes médicinales de l'Ouest et du Sud-ouest Algérien. Thèse Université Aboubakr Belkaid, Tlemcen, Algérie médicales. Internationalesp: 550.

[130] **Fridovich BL (1995)**. A superoxide dismutase mimic protects sodA sodB Escherichia coli against aerobic heating and stationary-phase death. *Arch. Biochem. Biophys.* Vol 322:291-294.

[131] **Frank M. Faraci; Sean P. Didion (2004)**. Vascular Protection Superoxide Dismutase Isoforms in the Vessel Wall. *Thrombosis and Vascular Biology*. Vol 24:1367.

[132] **Murray, Bender, Bothan, Kennelly, Rodwell, Wiel (2013)**. Biochimie de Harper 5 édition. De Boeck supérieure s.a Paris ; p : 561.

[133] **Mandelker L (2008)**. Introduction to oxidative and mitochondrial dysfunction. Vet Clin: Small Anim Practice. f. r. Oxidative stress: the role of mitochondria, and antioxidants, Elsevier Inc. 38: 1-30.

[134] **Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, Ahn BW, Shaltiel S, Mc Cord JM (2000)**. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med.* 108: 652-659.

[135] **Abreu H, coll (2010)**. Performance of the electronic readout of the ATLAS liquid argon calorimeters, *JINST*. 5.P09003.

[136] **Belyagoubi Nabila (2011)**. Activité antioxydante des extraits des composés phénoliques de dix plantes médicinales de l'Ouest et de Sud-ouest Algérien, Thèse présentée pour l'obtention de grade de doctor en biologie.

- [137] **Alain massart (2011)**. Supplémentation en oméga 3 et antioxydant et stress oxydant au cours d'un entraînement de judo.these presente pour obtenir le grade de : Docteur de l'universite d'Orleans.
- [138] **Sies H (1997)**. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology* 82:291- 295.
- [139] **LushchakVI (2011)**. Environmentally induced oxidative stress in aquatic animals.*Aquatic toxicology* 101, 13-30.
- [140] **Packer L, KraemerK ,Rimbach G (2001)**. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complication, *Nutrition*, 17 (10): 888-895.
- [141] **Munne, Bosch S, Alergre L (2002)**. The function of tocopherols and tocotrienols in plants .*Crit .Rev .Plant .Sci* ; 21: 31-57.
- [142] **François Quentin, Paul, François Gallet, Michel Guilloton, Bernadette Quintard (2011)**. Biochimie En 83 fiches .Edition : Dunod, Paris 120-123.
- [143] **Vertuani S, Angusti A, Manfredini S (2004)**. The antioxidants and pro-oxidants network: an overview. *Curr Pharm Des*.Vol 10: 1677-1694.
- [144] **Meydani M (1995)**. Vitamin E. *Lancet* 345: 170-5.
- [145] **May J, M Mendiratta S, Hill KE, Burk RF (1997)**. Reduction of dehydroascorbate to ascorbate by the selenoenzymethioredoxinreductase. *J Bio Chem*. Vol 272: 22607-22610.
- [146] **Lu SC (2013)**. "Glutathione synthesis." *BiochimBiophysActa* 1830(5): 3143-3153.
- [147] **Gerard-Monnier D, Chaudiere J (1996)**. Metabolism and antioxidant function of glutathione. *PatholBiol*.Vol 44: 77-85.
- [148] **Whitman M, Ketsawatsakul U, Halliwell B (2002)**. A reassessment of the peroxynitrite scavenging activity of uric acid.*Ann. NY Acad. Sci.* 962:242-259.
- [149] **Liu YJ, Liu, et al (2006)**. "Biliverdinreductase, a major physiologic cytoprotectant, suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis." *Free Radical Biology and Medicine* 40(6): 960-967.
- [150] **Panfili G, Fratianni A, et Irano M (2003)**. "Normal phase high-performance liquid chromatography method for the determination of tocopherols and tocotrienols in cereals." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 51(14): 3940-3944.

[151] **Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M, Suhet JH, Hagen TM (2004).** "Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress." *Current Medicinal Chemistry* **11**(9): 1135-1146.

[152] **Halliwell B, Gutteridge JM (2007).** Free Radicals in Biology and Medicine, Oxford University press.

[153] **Grandjean D (2001).** "Le stress oxydatif cellulaire chez le chien: conséquences et prévention nutritionnelle." *Bull Acad Vet de France* **154**: 49-61.

[154] **Bors W, Michel C, Stettmaier K (1997).** Antioxidant effects of flavonoids. *Biofactors* **6**, 399-402.

[155] **Gardès-Albert M, Bonnefont-Rousselot D, Abedinzadeh Z, Jore D (2003).** Espèces réactives de l'oxygène : Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ? *L'actualité chimique*, - novembre-décembre 91-96.

[156] **Milane H (2004).** La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère prooxydant ou capteurs de radicaux libres; études et applications thérapeutiques. *Thèse de doctorat de l'université de Louis Pasteur* 13-36.

[157] **Marfak A (2003).** Radiolyse gamma des flavonoïdes: Etude de leur réactivité avec les radicaux issus des alcools: formation des depsides. *Thèse de doctorat de l'université de Limoges* 24-42.

[158] **Cao G, Sofic E, Prior RL (1997).** Antioxidant and prooxidant behaviour of flavonoids: structure-activity relationships. *Free Radic Biol Med* **22**:749-60.

[159] **Chandana Venkateswara R, Vijayakumar M (2008).** Effect of quercetin, flavonoids and α -tocopherol, an antioxidant vitamin on experimental reflux oesophagitis in rats. *Eur.J.Pharmacol* **589** (1-3): 233-8.

[160] **Atukeren Pinar, Yigitoglu M (2013).** The Stance of Antioxidants in Brain Tumors, Clinical Management and Evolving Novel Therapeutic Strategies for Patients with Brain Tumors, Dr. Terry Lichtor (Ed.), ISBN: 978-953-51-1058-3, InTech, DOI: 10.5772/54791.

[161] **Von Sonntag C (1987).** Enzymes (chap. 14), The Chemical Basis of Radiation Biology, *Taylor & Francis*, Londres 429.

[162] **Levine RL (2002).** Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. *Free Radical Biology and Medicine* **32**, 790-796.

[163] **Davies KJ A, Gilbert BC, and Haywood RM (1991).** Radical-induced damage to proteins: ESR spin-trapping studies: *Free Radical Research Communications* v. **15**, 111-127.

- [164] **Atawodi SE (2005)**. Antioxidant potential of african medicinal plants, *African Journal of Biotechnology* 4 (2), 128 – 133.
- [165] **Kalender S, Ogutcu A, Uzunhisarcikli M, Acikgoz F, Durak D, Ulusoy Y, et al (2005)**. Diazinon-induced hepatotoxicity and protective effect of vitamin E on some biochemical indices and ultrastructural changes. *Toxicology* 211: 197–206.
- [166] **Duvall E, Wyllie AH (1986)**. Death and cell. *Immunol. Today* 7:115-119.
- [167] **Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A (2006)**. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem* 52, 601-623.
- [168] **Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al (2005)**. Acetaminophen-induced acute liver failure results of a US multicenter, prospective study. *Hepatology* 42: 1364-72.
- [169] **Larson AM (2007)**. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* Aug 11(3):525-48.
- [170] **Anderson BJ (2008)**. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth* 18(10):915-21.
- [171] **TREMBLAY PY (2014)**. *Historique de l'acétaminophène*. [En ligne]. Adresse URL : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/historique-de-lacetaminophene.aspx>.
- [172] **LE MAREC C (2005)**. Histoire du paracétamol. *Le praticien en anesthésie-réanimation* 9, 321-328.
- [173] **CRAIG RC, STITZEL R (1994)**. *Modern pharmacology*. 4^{ème} éd. - Boston: Little Brown and company, Chap.39, Opiod and nonopioid analgesics 431-437.
- [174] **BOUCHER Y, PIONCHON P (2006)**. *Douleurs oro-faciales : diagnostic et traitement*, Paris : Editions CdP 159 p.
- [175] **Prescott LF (2000)**. Paracetamol: past, present, and future. *Am J Ther* 7 (2) : 143-147.
- [176] **MAC kellar QA, Mays A, et Lees P (1991)**. Pharmacology and.
- [177] **CLAYDEN J, WAREN S, GREEVES N, WOTHERS P (2003)**. Chimie organique. De Boeck. 2^{ème} Ed. Paris.
- [178] **MESPLEDE J, SALUZZO C (2004)**. Cent manipulations en chimie organique et inorganique. Bréal. 1^{ère} Ed. Paris.

[179] **GIMENEZ F, CALOP J, LIMAT S, et al (2012).** *Pharmacie clinique et thérapeutique.*- 4ème éd.- Issy Les Moulineaux : Elsevier Masson. Chap.30, traitement de la douleur 575-602.

[180] **MARTINDALE (2007),** *The complete drug reference*, 35th edition, London, Chicago : Sean C Sweetman , 3322 p.

[181] **Foegh M, Ramwell P (2004).** The Eicosanoids: Prostaglandins, Thromboxanes, Leukotrienes & Related Compounds. In: Mcgraw Hill, editor. *Basic & Clinical Pharmacology* P : 298-312

[182] **Rainsford KD (2009).** Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology* 17(6):275-342.

[183] **Autacoids (2006).** Drug Therapy of Inflammation, Chapter 26: Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents; Pharmacotherapy of Gout. In: Mcgraw Hill, editor. *The Pharmacological Basis of Therapeutic* 671-715.

[184] **Hinz B, Cheremina O, Brune K (2008).** Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J* (2):383-90.

[185] **Graham GG, Scott KF (2005).** Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther* (1):46-55

[186] **Casimir N, Antignac M, Farihotti R (2007).** Antalgiques Non-Opiacés. In: Le moniteur, editor. *Médicaments 3e Édition* 395-412.

[187] **Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL (2002).** COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(21):13926-31.

[188] **Rezende RM, Franca DS, Menezes GB, dos Reis WG, Bakhle YS, Francischi JN (2008).** Different mechanisms underlie the analgesic actions of paracetamol and dipyron in a rat model of inflammatory pain. *Br J Pharmacol* 153(4):760-8.

[189] **Hogestatt ED, Jonsson BA, Ermund A, Andersson DA, Bjork H, Alexander J, Cravatt B F, Basbaum AI, Zygmunt PM (2005).** Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem* 280(36):31405-12.

[190] **Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S (2006).** Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 12 (3-4):250-75.

[191] **Tjolsen A, Lund A, Hole K (1991).** Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems. *Eur J Pharmacol* Feb 7;193(2):193-201.

- [192] **Faber K, Rauber-Lüthy C, Kupferschmidt H, Ceschi A (2010).** Intoxication aiguë au paracétamol. *Forum Med Suisse*; 10:647-51.
- [193] **Makin AJ, Wendon J, Williams R (1995).** A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology* 109 (6): 1907-1916.
- [194] **Greene SL, Dargan PI, Jones AL (2005).** Acute poisoning: understanding 90 % of cases in a nutshell. *Post grad Med J* 81 : 204-216.
- [195] **Jones AL, Lheureux P (1998).** Progrès récents dans le traitement des intoxications au paracétamol. *RéanUrg* 7 : 643-658.
- [196] **Bannwarth B, et al (1992).** Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *Br. J. Clin. Pharmacol* 34, 79-8.
- [197] **Depré M, et al (1992).** Tolerance and pharmacokinetics of propacetamol, a paracetamol formulation for intravenous use. *Fundam. Clin. Pharmacol* 6, 259-262
- [198] **Grattan T, et al (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 carbonate. *Eur. J. Pharm. Biopharm. Off. J. Arbeitsgemeinschaft Für Pharm. Verfahrenstechnik* EV 49, 225-229.
- [199] **Bannwarth B, Péhourcq F (2003).** [Pharmacologic basis for using paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamic issues]. *Drugs* 63 Spec No 2, 5-13.
- [200] **Rawlins MD, Henderson DB, Hijab AR (1977).** Pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) after intravenous and oral administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 11, 283-286.
- [201] **HOUIN G (1990).** *Pharmacocinétique : support de l'enseignement de la Pharmacologie Générale*, Paris : ellipses 352 p.
- [202] **LABAUNE JP (1984).** *Pharmacocinétique : principes fondamentaux*, Paris : Masson : 426 p.
- [203] **LANDRY Y, Et GIES JP (1990).** *Pharmacologie moléculaire : mécanismes d'action des médiateurs et des médicaments*, Paris : MEDSI/McGRAW-HILL 617 p.
- [204] **LAURA P, JAMES, PHILIP R, MAYEUX et JACK A, HINSON (2003).** *Acetaminophen-induced hepatotoxicity*. *Drug Metab. Dispos* 31 (12) 1499-1506.

[205] NCLAYTON TA, BAKER D, LINDON JC, EVERETT JR, NICHOLSON JK (2009). *Pharmacometabonomic identification of a significant hostmicrobiome metabolic interaction affecting human drug metabolism*, PNAS 106 (34) 14728-14733.

[206] Louvet A (2015). La mésaventure thérapeutique au paracétamol, JFHOD.

[207] HEARD KJ, et coll (2008). *acetylcysteine for acetaminophen poisoning*, N.Engl.J.Med; 359 :285-292.

[208] DRIAD Y (2009). *Stabilité du paracétamol : application à un sachet produit en industrie pharmaceutique*, Th.Pharm., Alger.

[209] Lee WM (2003). Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med; 349(5):474-85.

[210] BISMUTH C (1998). *Toxicologie clinique*. 5ème éd. - Paris : Médecine Sciences Flammarion 1092p.

[211] CLAVERIE I, HEDDE H (2008). *Pharmacologie générale et toxicologie*. 2ème éd. - Rueil Malmaison : Porphyre 100p.

[212] Millington DJ, Villanueva C, Obirek J, Kaufman J, Smith C (2010). This article has been retracted : Safety Pharmacology, Acute Toxicity and Pharmacokinetics of SCP-123 and Acetaminophen. Basic Clin Pharmacol Toxicol.

[213] Gregory B, Larson AM, Reisch J, Lee WM (2010). Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen dose does not predict outcome in acetaminophen-induced acute liver failure. J Investig Med.

[214] Whitcomb DC, Block GD (1994). Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. JAMA 272 (23) : 1845-1850.

[215] DANEL V, BARRIOT P, (1999). *Intoxications aiguës en réanimation*. 2ème éd.- Rueil Malmaison, Intoxications par antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens 355-378.

[216] Lauterburg BH, Vaishnav Y, Stillwell WG, et al (1980). The effects of age and glutathione depletion on hepatic glutathione turnover in vivo determined by acetaminophen probe analysis. J Pharmacol Exp Ther 213 (1) : 54-58.

[217] LARREY D (2006), *Is there a risk to prescribe paracetamol at therapeutic doses in patients with acute or chronic liver disease ?* Gastroenterol.Clin.Biol 30(5) : 753-5

[218] ROGER-LEROY V, LALÈCHÈRE-LESTRADE C, TUBERT-JEANNIN S (2007), *Caractéristiques des patients ayant recours à l'unité d'urgence odontologique du CHU de Clermont-Ferrand (France)*, Rev. Epidémiol. Santé Publ 55 (3) : 197 202

- [219] LOUVET A, BOITARD J, DHARANCY S, DURIEZ A, DELTENRE P (2006), PARIS.JC. et MATHURIN.P., *La mésaventure thérapeutique du paracétamol chez le buveur excessif*, Gastroenterol. Clin. Biol 30 : 769-774
- [220] Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT et al (2006). Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. JAMA. Jul 5;296(1):87-93.
- [221] Murphy R, Schwartz R, Watkins PB (1990). Severe acetaminophen toxicity in a patient receiving isoniazid. *Ann Intern Med* 113 : 799-800.
- [222] ZAWIE DA, et GARVEY MS (1988). Hepatic disease. In : Le Point Vétérinaire, numéro spécial «Médecine Féline» 20, 385-403.
- [223] CENTER SA (1993). Feline Hepatic Lipidosis . In Veterinary Annual 33, 244 - 254.
- [224] PETIT C (1992). Foie et Médicaments. In Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie 27, 783-789.
- [225] WOLF AM (1989). Feline hepatic disease. In Tijdschrift voor biergeneeshunde 114, 22-25.
- [226] Dong Z, Saikumar P, Weinberg JM, Venkatachalam MA (1997). Internucleosomal DNA cleavage triggered by plasma membrane damage during necrotic cell death. Involvement of serine but not cysteine proteases. *Am J Pathol* 151 : 1205-1213.
- [227] Bortner CD, Cidlowski JA (1996). Absence of volume regulatory mechanisms contributes to therapid activation of apoptosis in thymocytes. *Am J Physiol* 271 : 950-961.
- [228] Miller P (1991). Liver Failure induced by paracetamol.
- [229] Levine B (2005). Eating oneself and uninvited guests: Autophagy-related pathways in cellular defense. *Cell* 120, 159-162.
- [230] ARONSON LR, DROBATZ KJ (1996). Acetaminophen toxicosis in 17 cats. *J Vet Emerg Crit Care* 6 (2) :65-69.
- [231] Park BK, Kitteringham NR, Maggs 1L, Pirmohamed M, Williams DP (2005). «The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity». *Annu Rev Pharmacol Toxicol* vol. 45, 177-202.

- [232] **Bae MA, Pie JE, Song B1 (2001)**. «Acetaminophen induces apoptosis of C6 glioma cells by activating the c-Jun NH(2)-terminal protein kinase-related cell death pathway». *Mol Pharmacol* vol. 60, p. 847-56.
- [233] **Jaeschke H, Bajt ML (2006)**. «Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen-induced liver cell death». *Toxicol Sei* vol. 89, p. 31-41.
- [234] **Jaeschke H, Knight TR, Bajt ML (2003)**. The role of oxidant stress and reactive nitrogen species in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicol Lett* 144(3):279-288.
- [235] **Roberts RA, Ganey PE, Ju C, Kamendulis LM, Rusyn I, Klaunig JE (2007)**. Role of the Kupffer cell in mediating hepatic toxicity and carcinogenesis. *Toxicol Sci* 96:2-15.
- [236] **Michael SL, Pumford NR, Mayeux PR, Niesman MR, Hinson JA (1999)**. Pretreatment of mice with macrophage inactivators decreases acetaminophen hepatotoxicity and the formation of reactive oxygen and nitrogen species. *Hepatology* 30:186-95.
- [237] **Viala A (2005)**. Paracétamol. In : Viala A, Botta A, eds. *Toxicologie*. 2e édition. Paris : Lavoisier 737-9.
- [238] **Burian M, Geisslinger G (2005)**. COX-dependant mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacol Ther* 107 : 139-54.
- [239] **Fabbrini E, Sullivan S, Klein S (2010)**. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 51:679-89.
- [240] **Begrache K, Massart J, Robin MA, Bonnet F, Fromenty B (2013)**. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 57:1518-29.
- [241] **Neuschwander-Tetri BA (2010)**. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* 52:774-88.

Mlle BEZAZ HADJER
Mlle EUTAMEN IMEN
Mlle MENAZEL SIHEM

Encadreur : BOULKANDOUL RAMZI

Thèse : Nécrose hépatocytaire induit par le paracétamol

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de master 2

Résumé

Le foie est le principal site du métabolisme et biotransformation de la majorité des xénobiotiques tel que les médicaments.

L'hépatotoxicité médicamenteuse peut être prévisible ou imprévisible. Dans les deux cas la biotransformation des médicaments résulte la formation d'un métabolite réactif et des ERO résultant du stress oxydatif, heureusement neutralisé par le système anti-oxydant du corps humain.

En cas du paracétamol ; lorsqu'il est utilisé a fort dose on assiste a une production accru et rapide de NAPQI qui dépasse la capacité du système antioxydant, ce métabolite s'accumule et se lie aux protéines cellulaires et mitochondriale de l'hépatocyte conduit alors a la production des ERO et à des lésions cellulaires et en fin à une nécrose hépatocytaire centro-lobulaire.

Plusieurs mécanismes conduits à cette nécrose, notamment la déplétion en GSH, les adduits protéiques, disfonctionnement mitochondriale, déplétion en ATP, et déséquilibre dans l'homéostasie calcique

Mots clés : Paracétamol, hépatotoxicité, stress oxydatif, nécrose hépatocytaire.

Jury :

Président du jury : Mme AMEDAH S.

Rapporteur : Mr BOULKANDOUL R.

Examineurs : Mr BENRABAI M.

Mme BENCHABEN S.

Promotion 2015-2016