

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل -
Université de Mohammed Seddik Ben Yahia - Jijel –

Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie
Département de Biologie
Moléculaire et Cellulaire



كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم: البيولوجيا الجزيئية والخلوية

Mémoire de Fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme : Master Académique en Biologie

Option : Biochimie

Thème

***Vitamines C et E : potentiel protecteur
envers l'hépatotoxicité induite par le
paracétamol***

Membres de Jury

Présidente : Dr BOURIDANE Hamida

Examinatrice : Dr DERAÏ El-hadjla

Encadrante : M^{elle} REZZAGUI Abir

Présenté par :

M^{elle} BENZEKKA Dyna

M^{elle} KAMAH Chahrazad

M^{elle} MADI Amira

Année Universitaire 2020-2021

Numéro d'ordre (bibliothèque) :

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

A decorative floral illustration in the top left corner, featuring a central flower with multiple petals and a stem with several leaves. The drawing is in a simple, line-art style.



Remerciements

Nos remerciements s'adressent tout d'abord à " Allah ", le tout puissant qui nous a tracé le chemin de notre vie et nous a accordé la volonté, la santé, le courage, la force et la patience nécessaire à la réalisation de ce mémoire.

*Nous exprimons particulièrement les grands remerciements au **M^{lle} REZZAGUI Abir**, qui a encadré et dirigé ce travail depuis les premiers instants. Nous la remercions pour son sérieux et ses efforts afin de nous aider, de nous conseiller et de nous orienter. Nous lui exprimons notre profond respect et nos chaleureux remerciements.*

Nos sincères considérations et remerciements sont également exprimés aux membres du jury :

***Dr BOURIDANE Hamida** pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury.*

***Dr DERAI El-hadjla** de donner de son temps pour examiner ce travail.*

Nous adressons aussi nos vifs remerciements aux enseignants de la faculté SNV de l'Université de Jijel,

et tous nos professeurs qui ont contribué à notre formation tout au long de ces années. Merci à tous.

Nous tenons aussi à remercier tous les pharmaciens et les personnes qui ont accepté de participer à ce travail, et qui ont pris le temps de répondre à nos questions, ainsi qu'à nos collègues de la promotion de Biochimie 2021.

Dédicace



Je dédie ce travail :

Tout d'abord, merci à dieu, qui nous permis d'accomplir ce travail

Une grande dédicace à mes très chers parents, ma mère et mon père, source de vie, d'amour et d'affection pour leur patience, leur amour, leur soutien et leurs encouragements d'aller vers l'avant.

À mes chers frères, sources de joie et de bonheur Faysal et Ramzi

À mes chères sœurs Bouchra, Soraya et son mari Dahman

À ma fleur de la famille Roa

À toutes mes amies surtout Ibtissem, Ilham, Hanane

À toutes mes cousines surtout Hadjer, Fariel, Sonya et Shayma

À ma grande mère qui dieu la garde

Aux jumeaux Amel et Rihem pour votre divertissement

Une spéciale dédicace à oncle Hakim et à ma cousine Radia pour les aider

À mes camarades Chahra et Dyna

Une spéciale dédicace à mon encadrante : M^{elle} REZZAGUI Abir pour son soutien et ces précieux conseils et son aide.

Amira

Dédicace



Je dédie ce travail :

À mes chers parents « Aycha » et « Messaoud », source de vie, d'amour et d'affection pour leur patience, leur amour, leur soutien et leurs encouragements pour être arrivée à ce moment-là.

Puisse " Allah ", le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

À mes frères et mes sœurs Zoubida, Nassira, Linda, Amel, Riham et leurs enfants, sources de joie et de bonheur.

À mes cousines Samara, Wassila et Besma.

Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout la réussite.

À mes copine Aycha et Imen, pour leurs encouragement permanent, et leurs soutien moral, merci d'être ici.

Merci « l'kanouch », pour leurs encouragements et ambiance tout au long de ce travail.

Mes chères binômes : Dyna et Amira.

À mon encadrante M^{elle} REZZAGUI Abir : vos remarques pertinentes et vos conseils précieux nous ont beaucoup aidés à améliorés la qualité de ce travail. Merci pour votre gentillesse, votre patience et vos précieux conseils

À tous mes enseignants que ce soit du primaire, du moyen, de secondaire ou de l'enseignement supérieur.

À toute ma famille et mes amies qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.

À tous ceux que j'aime.

Chahrazad

Dédicace



Je dédie ce travail :

À mes chers parents « Rachida » et « Youcef » qui sont toujours là pour moi, m'ont tout donné, encouragement, soutiens, amour, confiance et qui ont sacrifiés leur vie pour ma réussite.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, et j'espère qu'un jour, je pourrai vous rendre un peu de ce que vous avez fait pour moi.

Puisse " Allah ", le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

À mes deuxièmes parents « Kouka » et « Aziz », pour vos soutiens, encouragements et votre confiance. Merci d'être là.

À mes grands-mères, merci pour vos encouragements constants et vos prières.

Puisse " Allah ", le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

À mes sœurs Ghada, Maïssa et Ilef, mes cousins Wael, Nael et Raed.

Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout la réussite.

À ma copine Soumia, pour son encouragement permanent, et son soutien moral, merci d'être ici.

Mes chères binômes : Chahrazad et Amira.

Merci à « l'kanouch », Imen et Aycha pour leurs encouragements et ambiance tout au long de ce travail.

À mon encadrante M^{elle} REZZAGUI Abir, je tiens à exprimer mes remerciements, vos conseils et vos remarques nous ont aidés dans notre travail. Merci pour votre patience.

À tous mes enseignants.

À toute ma famille et mes amies qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès. Et enfin merci à ceux et celles qui nous ont aidés d'une façon ou d'une autre, de près ou de loin dans notre travail, nous les remercions du fond du cœur. Merci

À tous ceux que j'aime.

Dyna

Liste des abréviations**Liste des figures****Liste des tableaux****Introduction 1****Etude bibliographique****Chapitre I : Foie..... 2**

I.1. Généralités 2

I.2. Fonctions physiologiques du foie 3

I.2.1. Fonction nutritionnelle..... 3

I.2.2. Fonction sanguine 3

I.2.3. Fonction martiale 3

I.2.4. Fonction de détoxification 3

I.3. Atteintes hépatiques..... 4

I.3.1. Hépatites 4

I.3.2. Lésions hépatiques 4

I.4. Marqueurs de la fonction hépatique 5

I.4.1. Marqueurs biologiques spécifiques..... 5

I.4.2. Marqueurs du stress oxydatif 6

Chapitre II. Hépatotoxicité..... 8

II.1. Agents hépatotoxiques 8

II.1.1. Produits chimiques 8

II.1.2. Médicaments..... 8

II.2. Hépatotoxicité induite par le Paracétamol 9

II.2.1. Généralités 9

II.2.2. Mécanisme d'action de paracétamol 9

II.2.3. Métabolisme du paracétamol..... 10

II.2.4. Mécanisme hépatotoxique du paracétamol et sa relation avec le stress oxydatif... 11

II.3. Agents hépatoprotecteurs 14

II.3.1. Médicaments classiques	14
II.3.2. Plantes médicinales hépatoprotectrices	14
II.3.3. Antioxydants.....	14
Chapitre III : Vitamines C et E.....	16
III.1. Vitamine C	16
III.1.1. Définition et structure.....	16
III.1.2. Sources et apport conseillé de la vitamine C.....	16
III.1.3. Rôle biologique de l'acide ascorbique	17
III.1.4. Effet pharmacologique	18
III.1.5. Effet toxicologique	18
III.2. Vitamine E	19
III.2.1. Définition et structure.....	19
III.2.2. Sources et apport conseillé de la vitamine E.....	19
III.2.3. Rôle biologique du tocophérol	20
III.2.4. Effet pharmacologique	20
III.2.5. Effet toxicologique	22
III.3. Synergie entre la vitamine C et E	22
Méthodologie	
1. Objectif d'étude.....	24
2. Etude descriptive.....	24
2.1. Type et cadre de l'étude.....	24
2.2. Objectifs de l'étude.....	24
2.3. Méthode de collecte des données	24
3. Analyse d'articles.....	24
3.1. Schéma de l'étude bibliographique.....	24
3.1.1. Critères d'inclusion des articles	25
3.1.2. Sélection d'articles	25
3.1.3. Méthode d'analyse d'articles sélectionnés.....	25

Résultats de l'étude

1. Résultats de l'étude descriptive	26
2. Résultats d'Analyses d'articles.....	30
2.1. Déroulement de l'étape de recherche.....	30
2.2. Analyse d'articles sélectionnés	31
Conclusion	49
Références bibliographiques.....	50
Annexes	

Liste des abréviations

- **AA** Acide ascorbique
- **ADN** Acide désoxyribonucléique
- **AINS** Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- **AJR** Apport alimentaire recommandé
- **ALAT** Alanine aminotransférase
- **APAP** Acétaminophène
- **APX** Ascorbate peroxydase
- **ARNt** Acide ribonucléique de transfert
- **ASAT** Aspartate aminotransférase
- **ATP** Adénosine triphosphate
- **AVED** Ataxie avec une carence isolée en vitamine E
- **CAT** Catalase
- **COX** Cyclooxygénase
- **COX-1** Cyclooxygénase de type 1
- **COX-2** Cyclooxygénase de type 2
- **CYP2E1** Cytochrome P450 2E1
- **CYP450** Cytochrome 450
- **DHA** Acide déhydroascorbique
- **DHAR** Déhydroascorbate réductase
- **GPx** Glutathion peroxydase
- **GR** Glutathion réductase
- **GSH** Glutathion
- **GSSG** Glutathion disulfure oxydé
- **JAK** Janus kinase
- **MDA** Malonaldéhyde
- **MDAR** Monodéhydroascorbate réductase
- **MHA** Monodéhydroascorbate
- **Mn** Manganèse
- **MnSOD** Superoxyde dismutase de manganèse
- **NAC** N-acétylcystéine
- **NAPAP** N-acétyl-para-aminophénol
- **NAPQI** N-acétyl-p-benzoquinone imine

Liste des abréviations

- **PAL** Phosphatases alcalines
- **PG** Prostaglandine
- **PTPM** Pores de transition de perméabilité mitochondriale
- **ROS** Reactive oxygen species
- **SOD** Superoxyde dismutase
- **STAT** Transducteur de signal et activateurs de transcription
- **SULT** Sulfotransférase
- **TGO** Transaminase glutamique oxaloacétique
- **TGP** Transaminase glutamique pyruvique
- **UGT** UDP-glucuronosyltransférase
- **Vit** Vitamine
- **5-LOX** 5- Lipoxygénase
- **13'-COOH** Carboxychromanols
- **α -TTP** Alpha-Tocopherol Transfer Protein
- **%** Pourcentage

Liste des figures

Figure	Titre	Page
Figure 01	Structure des lobules hépatiques	2
Figure 02	Organisation des cellules dans le foie adulte	2
Figure 03	Processus de détoxification cellulaire	4
Figure 04	Formule structurale de l'acétaminophène	9
Figure 05	Implication des cyclooxygénases dans le mécanisme d'action du paracétamol	10
Figure 06	Métabolisme du paracétamol	10
Figure 07	La balance d'équilibre entre les systèmes pro-oxydant et antioxydant	11
Figure 08	Lésions mitochondriales et stress oxydant induit par le NAPQI	13
Figure 09	Domages cellulaires induits par le stress oxydatif	13
Figure 10	Structure moléculaire de l'acide L-ascorbique	16
Figure 11	Effet antioxydant de la vitamine C	18
Figure 12	Structure chimique de la vitamine E	19
Figure 13	Mécanisme de peroxydation lipidique des lipoprotéines de basse densité médiée par la vitamine E (alpha-tocophérol)	21
Figure 14	Mécanismes anti-inflammatoires de vitamine E	21
Figure 15	Synergie entre vitamine C et E	23
Figure 16	Pourcentage des médicaments anti-inflammatoires, antalgiques et antibiotiques, les plus utilisés par la population ciblée (A) et les plus vendus par les pharmaciens (B) dans la wilaya de Jijel.	26
Figure 17	Pourcentage d'utilisation des médicaments anti-inflammatoires, antalgiques et antibiotiques dans les différents cas pathologiques par la population enquêtée.	27
Figure 18	Les compléments alimentaires les plus utilisées par la population enquêtée (A) et les plus trouvées dans les pharmacies (B et C).	28
Figure 19	Cas d'utilisation des compléments alimentaires chez la population ciblée (A) et indiqués par les pharmaciens (B).	28

Liste des figures

Liste des figures

Figure	Titre	Page
Figure 20	Influence de l'utilisation des médicaments anti-inflammatoires, antalgiques et antibiotiques (A), des compléments alimentaires (B), et l'association des compléments alimentaires avec d'autres médicaments (C) dans la population enquêtée.	29
Figure 21	Schéma présentant le déroulement de l'étape de recherche bibliographique et la sélection d'article.	30
Figure 22	Histologie du tissu hépatique du groupe intoxiqué par l'acétaminophène (HE, X100).	33
Figure 23	Histologie du tissu hépatique du groupe intoxiqué par l'acétaminophène + la vit E à faible dose (HE, X100).	33
Figure 24	Histologie du tissu hépatique du groupe intoxiqué par l'acétaminophène + la vit E à haute dose (HE, X100).	33
Figure 25	Effet du paracétamol (APAP) et de différentes vitamines testées sur l'activité de SOD (A) et l'activité mitochondriale des hépatocytes (B).	35
Figure 26	Effet du paracétamol et de différentes vitamines sur le taux sérique d'MDA et de GSH chez les rats.	36
Figure 27	Examen histopathologique du tissu hépatique des différents groupes expérimentaux.	38
Figure 28	Effet de l'administration d'APAP, de la vitamine C (acide ascorbique), de l'acide lipoïque et du silymarin sur l'activité de SOD (A) et l'activité mitochondriale (B).	40
Figure 29	Effet de l'administration d'APAP, de la vitamine C (acide ascorbique), de l'acide lipoïque et du silymarin sur le taux d'MDA (A) et du GSH (B).	40
Figure 30	Effet de la vitamine C sur les lésions hépatiques induites par le PCM chez le rat (X400).	42
Figure 31	Histologie du tissu hépatique des rats témoins (A) et traitée par le paracétamol (B) (coloration HE).	43
Figure 32	Histologie du tissu hépatique des rats traitée par le paracétamol (B) et prétraités par la vit C (coloration HE).	44

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau 01	Les différents antioxydants non enzymatiques, leurs structures et mécanisme d'action.	15
Tableau 02	Apport journalière recommandé en vitamine C	17
Tableau 03	Apporte journalière en vitamine E	20
Tableau 04	Effet de l'injection de paracétamol sur les paramètres oxydatifs chez les rats albinos.	32
Tableau 05	Effet de la durée du prétraitement à la vitamine E sur le niveau des marqueurs du stress oxydatif.	32
Tableau 06	Effet du paracétamol et de différentes vitamines sur les niveaux sériques des biomarqueurs de la fonction hépatique.	35
Tableau 07	Effet du paracétamol et de la vitamine E sur les taux de l'ALT, l'AST, les protéines totales, l'albumine et l'MDA.	37
Tableau 08	Effet de l'administration d'APAP et de la vitamine C (acide ascorbique) sur certains marqueurs de la fonction hépatique.	39
Tableau 09	Effet de la vitamine C sur les enzymes hépatiques dans l'hépatotoxicité induite par le paracétamol.	41
Tableau 10	Effet de la vitamine C sur certains enzymes antioxydantes dans l'hépatotoxicité induite par le paracétamol.	42

Introduction

Le foie est la glande principale de la détoxification, de l'élimination des xénobiotiques, et du stockage des vitamines (**Sharma et al, 2012**). Mais, comme notre vie est menacée par plusieurs agents toxiques (métaux lourds, médicaments, produits industriels, etc.), le foie peut subir certaines atteintes (cirrhose, stéatose, nécrose) regroupées généralement sous le terme d'hépatotoxicité (**Sharma et al, 2012**).

En fait, l'hépatotoxicité induite par les médicaments constitue un problème majeur de santé public. Le paracétamol par exemple, un des médicaments analgésiques et antipyrétiques les plus connus, est responsable de plusieurs effets nocifs tels que la nécrose hépatique, la néphrotoxicité, voir même la mort à des doses plus élevées (**Yan et al, 2018 ; Britza et al, 2020**). En général, l'exposition aiguë ou chronique au paracétamol entraîne une perturbation de l'équilibre pro/antioxydant hépatique à la suite de la production excessive des radicaux libres (**Liu et al, 2009**). Ainsi, et pour se protéger des effets toxiques des métabolites réactifs du paracétamol, l'organisme utilise des systèmes de défense antioxydants composés d'enzymes, de vitamines (A, C et E), et d'oligoéléments (Zn, Cu, Mn, Fe) (**Pincemail et al, 2002**).

Ces dernières années et devant la situation sanitaire mondiale actuelle, la consommation des médicaments en vente libre (anti-inflammatoire, antalgique qui ont un métabolisme hépatique) et quelques compléments alimentaires (Zinc, vitamine C et E, Mg) sont largement propager (**Adams et al, 2020 ; Altay et al, 2020 ; Cerullo et al, 2020**). Après une étude descriptive désignée aux pharmaciens et citoyens dans la région de Jijel, nous avons trouvé que le paracétamol et les vitamines antioxydants C et E sont les plus utilisées.

Donc, et à la base de ces données, nous avons proposé à faire un travail qui vise à connaître l'état actuel de la littérature sur l'effet protecteur des vitamines antioxydants (C et E) contre l'hépatotoxicité induite par le paracétamol, en établissant une analyse et une synthèse de certains travaux publiés dans ce contexte. Notre travail sera présenté donc comme suit :

- La première partie : sous forme d'une synthèse bibliographique traitant des généralités sur le foie, l'hépatotoxicité induite par le paracétamol et les vitamines C et E.
- La deuxième partie méthodologique correspond plutôt à une étude épidémiologique descriptive suivie d'une analyse d'article, et les résultats de l'analyse seront décrits avec une discussion et une synthèse générale.



Etude bibliographique

Chapitre I : Foie

I.1. Généralités

Le foie est la plus grosse glande de l'organisme et représente 2 % de la masse corporelle avec environ 1,5 kg de poids. C'est un organe mou, rougeâtre et constitué de deux parties, le lobe gauche et le lobe droit (**Gardner et al, 1975**). Ces lobes sont subdivisés en segments hépatiques délimités par des cloisons fibreuses. Ces dernières divisent ces segments en unités fonctionnelles plus petites, les lobules hépatiques (**Malarkey et al, 2005**).

Le lobule hépatique est l'unité structurelle et fonctionnelle du foie. Il se présente sous forme d'un polyèdre pentagonal ou hexagonal (**Figure 01**). Chaque lobule est formé d'un ensemble de cellules différentes : les hépatocytes, les cellules de Kupffer, les cellules sinusoidales et les cellules stellaires (**Figure 02**) (**Kierszenbaum, 2006**).

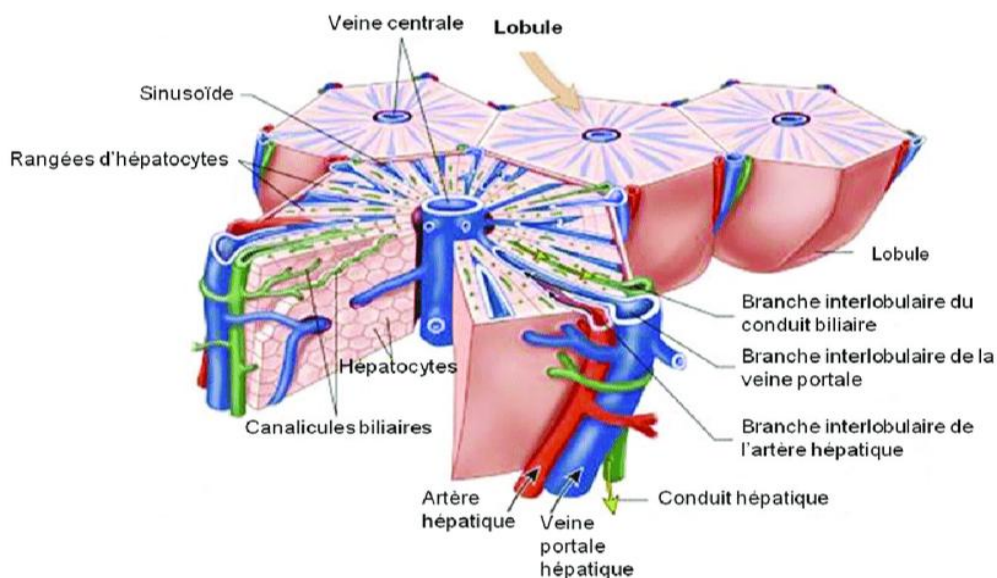


Figure 01. Structure des lobules hépatiques (**Bricks, 2014**).

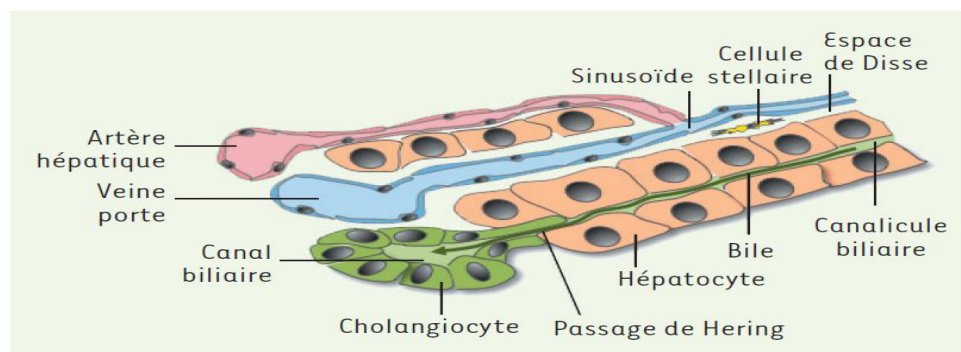


Figure 02. Organisation des cellules dans le foie adulte (**Lemaigre, 2012**).

I.2. Fonctions physiologiques du foie

Le foie est l'un des organes les plus importants de corps, remplissant jusqu'à 500 fonctions différentes. Il métabolise la plupart des substances ingérées et détoxifie les substances toxiques (Almeer et al, 2018). Il peut être artificiellement séparé en quatre grandes fonctions :

I.2.1. Fonction nutritionnelle

En raison de ses propriétés métaboliques importantes et souvent uniques, le foie joue un rôle central dans l'homéostasie nutritionnelle. Il est impliqué dans la synthèse, la dégradation et le métabolisme de tous les macronutriments : il est essentiel à l'homéostasie des glucides, des lipides et des protéines (Leverve, 1999).

Ainsi, grâce aux cellules hépatiques, il joue un rôle dans la synthèse de l'urée et de l'albumine, et participe au métabolisme des glucides (stockage du glycogène, néoglucogénèse) et donc la glycémie (Sendensky et al, 2011), ainsi qu'au métabolisme des lipides (β -oxydation des acides gras, synthèse du cholestérol et phospholipides, lipogénèse) (De Bari et al, 2010) et des protéines (transformation d'acides aminés, formation de protéines plasmatiques sauf les immunoglobulines, catabolisme de l'ammoniac dans l'urée) (Ozougwu, 2017). En raison de la présence d'apoferritine dans les cellules hépatiques, elle permet le stockage notamment des vitamines A, D et B12 et du fer (De Bari et al, 2010).

I.2.2. Fonction sanguine

Le foie est responsable de la production des facteurs de la coagulation (fibrinogène, facteurs III, V, VII, IX, XI), la destruction des hématies et leucocytes vieillissants, et la transformation de la bilirubine libre en bilirubine conjuguée (De Bari et al, 2010).

I.2.3. Fonction martiale

Le foie est le site de stockage d'une multitude de substances, dont la vitamine B12, le fer, le cuivre et le glucose. Celles-ci sont stockées lors de la destruction des hématies (De Bari et al, 2010).

I.2.4. Fonction de détoxification

La capacité hépatique de détoxification est due principalement à la capacité enzymatique de faire perdre les propriétés toxiques et biologiques des différentes xénobiotiques et médicaments. Le processus de détoxification passe par trois phases (Figure 03). La première phase d'élimination se déroule au niveau des microsomes, dont les mono-oxygénases catalysent les réactions d'oxydation et d'hydroxylation qui nécessitent le cytochrome P-450

comme transporteur d'électrons. Dans la deuxième phase de détoxification les métabolites de la phase 1 où la substance mère se conjugue avec une substance hydrophile afin d'augmenter leur solubilité ce qui facilite leur élimination. La troisième phase consiste à pomper les composés nocifs conjugués avec le glucuronide, le glutathion et le sulfate dans la bile ou dans le sang. (Sendensky et al, 2011).

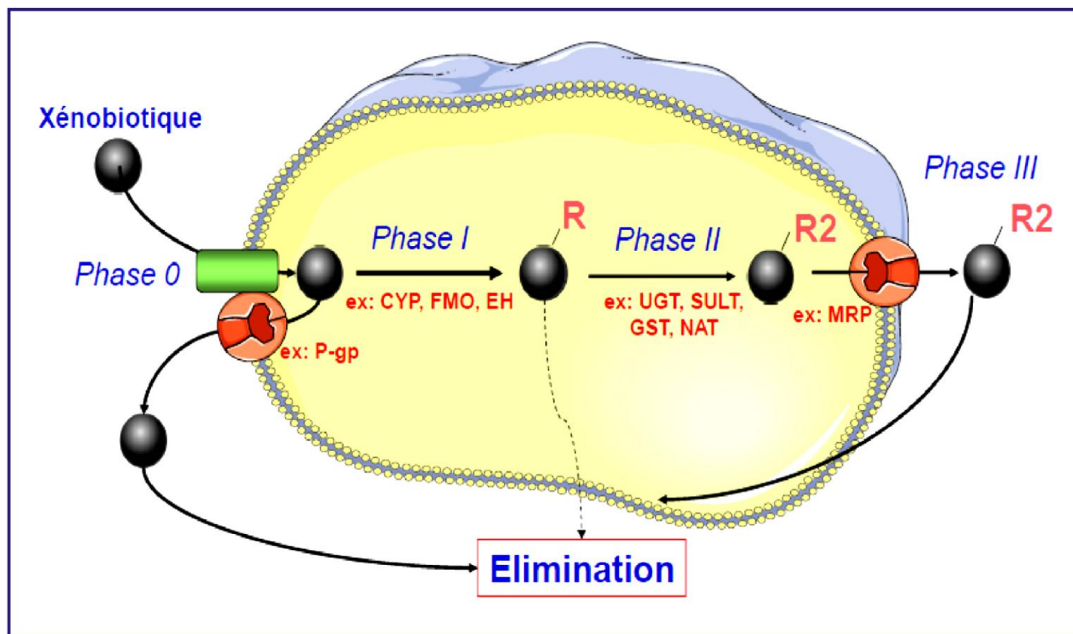


Figure 03. Processus de détoxification cellulaire (Decleves et al, 2011).

I.3. Atteintes hépatiques

I.3.1. Hépatites

Une hépatite est une atteinte inflammatoire du foie dont les causes peuvent être multiples :

- **Hépatites virales** : Causées par une infection par un virus. Cinq virus d'hépatite ont ainsi été identifiés chez l'homme : le virus de l'hépatite A, le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C, le virus de l'hépatite D et le virus de l'hépatite E (Jaunina-Stalder et al, 2009).
- **Hépatites non virales** : principalement provoquées par les produits ou agents toxiques pour le foie. Elles peuvent être dues aux parasites, aux médicaments (paracétamol), aux poisons ou à une consommation excessive d'alcool (Larrey, 2000 ; Larrey, 2009).

I.3.2. Lésions hépatiques

- **Stéatose** : une accumulation de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes, sous forme de larges vacuoles qui refoulent le noyau en périphérie (Lemoine, 2009).

- **Fibrose** : processus cicatriciel (Maria et al, 2020), définie comme l'accumulation excessive d'une matrice extracellulaire dans le parenchyme, due à un déséquilibre entre synthèse, dégradation et dépôt des molécules qui la composent. C'est la complication majeure de toutes les maladies chroniques du foie (Guechot, 2003 ; Baudin, 2017).
- **Cirrhose** : stade majeur du développement de la fibrose induite par des maladies chroniques du foie. Elle est définie par l'existence d'un trouble architectural diffus du parenchyme hépatique caractérisé par l'existence d'une fibrose entourant des nodules hépatocytaires dits de régénération (Sawadogo et al, 2007 ; Baudin, 2017).
- **Cytolyse** : résulte de la rupture de la membrane plasmique des hépatocytes essentiellement avec déversement de leur contenu cytosolique vers le milieu extracellulaire puis le plasma sanguin (Baudin, 2017).
- **Carcinome hépatocellulaire** : cancer qui se développe à partir des cellules du foie. Il survient dans la grande majorité des cas sur un foie qui est déjà endommagé par une cirrhose. Toutes les causes de maladie chronique du foie sont donc responsables de carcinome hépatocellulaire. Ses causes les plus fréquentes sont le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C, l'intoxication alcoolique et la stéatohépatite non alcoolique (Hennequin et al, 2011).

I.4. Marqueurs de la fonction hépatique

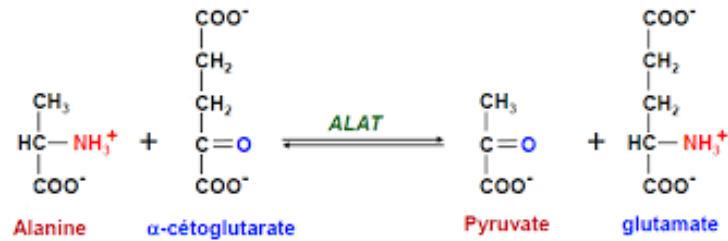
Le foie est le siège de multiples fonctions qui peuvent être appréciées grâce à divers tests biologiques (le bilan hépatique) réalisés dans tous les laboratoires (Lmbert-Bismut et al, 2007).

I.4.1. Marqueurs biologiques spécifiques

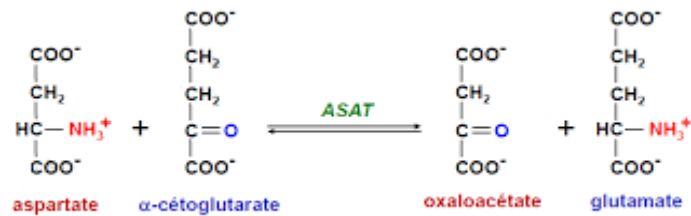
a. Transaminases (ou aminotransférases)

L'alanine aminotransférase (ALAT ou TGP) et l'aspartate aminotransférase (ASAT ou TGO), sont des enzymes libérées dans la circulation en cas de lésions cellulaires, donnant une bonne indication du fonctionnement du foie (Berthélémy, 2014 ; Baudin, 2017).

- **Alanine aminotransférase (ALAT ou TGP)** : majoritaire dans le foie et beaucoup plus spécifique que l'ASAT. Une augmentation de sa concentration sérique signe une atteinte hépatocellulaire (Jaunina-Stalder et al, 2009 ; Berthélémy, 2014).

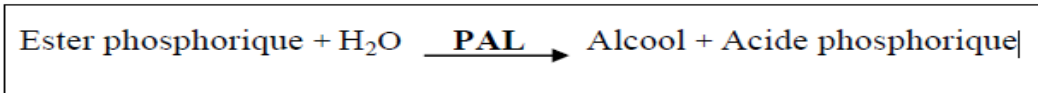


- Aspartate aminotransférase (ASAT ou TGO) :** trouvé non seulement dans le foie mais également dans le muscle cardiaque, les muscles squelettiques, les reins, le cerveau, le pancréas, les poumons, les leucocytes et les érythrocytes (Jaunina-Stalder et al, 2009 ; Berthélémy, 2014).



b. Phosphatases alcalines (PAL)

Elles présentent dans le foie, l'intestin, l'os, le placenta et les reins. La PAL est un marqueur de cholestase (Jaunina-Stalder et al, 2009 ; Berthélémy, 2014).



c. Bilirubine

La bilirubine est un pigment jaune, synthétisée par le système réticulo-endothélial des cellules hépatiques, transportée dans le sérum, conjuguée dans le foie et excrétée dans la bile et le tractus intestinal (Berthélémy, 2014).

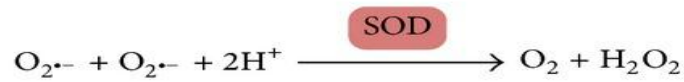
d. Albumine

L'albumine est une protéine produite par le foie et son rôle principal est de maintenir la pression osmotique du compartiment sanguin, de nourrir les tissus et de transporter des hormones, des vitamines, des médicaments et d'autres substances telles que le calcium dans tout le corps. L'hypoalbuminémie est une caractéristique d'une maladie hépatique chronique avancée et des lésions hépatiques aiguës sévères (Gaw et al, 2004).

I.4.2. Marqueurs du stress oxydatif

Plusieurs recherches scientifiques ont montré que le stress oxydatif est la cause principale de certaines pathologies telle que les maladies hépatiques.

- **Superoxyde dismutase (SOD)** : ces métalloprotéines, qui représentent une des premières lignes de défense contre le stress oxydant, assurent l'élimination de l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ par une réaction de dismutation, en le transformant en peroxyde d'hydrogène et en oxygène (Haleng et al, 2007).



- **Glutathion peroxydases (GPx)** : la GPx est une sélénoprotéine qui réduit les peroxydes aux dépens de son substrat spécifique, le glutathion réduit (GSH). Son rôle principal consiste à l'élimination des peroxydes lipidiques résultant de l'action du stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés. (Haleng et al, 2007).



- **Catalase** : cette enzyme est abondante dans le foie et les globules rouges, elle se retrouve préférentiellement dans les peroxysomes et en plus faible quantité dans le cytosol. Il existe plusieurs méthodes pour déterminer son activité peroxydasique, généralement en mesurant l'apparition de dioxygène ou la consommation de peroxyde d'hydrogène (Baudin, 2020).



- **Glutathion (GSH)** : tripeptide intracellulaire contenant trois acides aminés (L-glutamyl-L-cystéinyl-glycine). Il a un large éventail de fonction, y compris la désintoxication des xénobiotiques et/ou de leurs métabolites. En outre, il est considéré comme l'antioxydant endogène le plus important (Main et al, 2012 ; Shazia et al, 2012).
- **Malonaldéhyde (MDA)** : est l'un des sous-produits finaux de la peroxydation lipidique qui sert d'autre biomarqueur majeur du stress oxydatif, qui indique un état de dommage lorsqu'il est détecté (Abdulkhaleq et al, 2018 ; Abdulrazzaq et al, 2019).

Chapitre II. Hépatotoxicité

L'hépatotoxicité est considérée comme le pouvoir qu'a une substance (produits chimiques, métaux lourdes, produits pharmaceutiques ou plantes médicinales) de provoquer des dommages au niveau du foie. La toxicité hépatique se manifeste sous forme d'inflammation (hépatite), de stéatose ou de nécrose, dans les cas plus sévères (**Thompson et al, 2017**).

II.1. Agents hépatotoxiques

II.1.1. Produits chimiques

L'exposition à des produits chimiques est un problème croissant dans les sociétés industrielles. Ce risque est plus difficile à apprécier que pour les médicaments car il n'existe pas de réseaux spécifiques qui recueillent les effets secondaires (**Tolman et Dalpiaz, 2007**).

Le modèle le plus connu de l'hépatotoxicité des produits chimiques est celle de tétrachlorure de carbone (CCl₄). C'est un liquide transparent, incolore et volatil avec une odeur douce caractéristique. Sa décomposition peut produire du phosgène, du dioxyde de carbone et de l'acide chlorhydrique (**Pan et al, 2007**). Au niveau du foie, le CCl₄ provoque des nécroses qui, à long terme, peuvent évoluer en cirrhoses hépatiques. Il n'est pas directement actif sur les cellules hépatiques, mais, un clivage du tétrachlorure de carbone aboutissant à la formation de radicaux libres, seuls responsables des phénomènes toxiques notamment dans la région centro-lobulaire (**Tomenson et al, 1995**).

II.1.2. Médicaments

L'hépatotoxicité d'origine médicamenteuse est l'une des principales préoccupations pratique médicale (**Chen et al, 2015**). Cette toxicité est due le plus souvent à la transformation des médicaments en métabolites réactifs toxiques. En général, ces métabolites réactifs sont détoxifiés par différents systèmes de protection. Lorsque ces mécanismes deviennent insuffisants, les métabolites réactifs peuvent se lier de façon covalente avec des constituants des hépatocytes et entraîner la mort cellulaire en déclenchant des réactions immunologiques et des dysfonctionnements mitochondriaux (**Larrey, 2009**).

Le paracétamol, par exemple, est l'un des médicaments analgésiques et antipyrétiques en vente libre les plus utilisés dans le monde. Bien qu'il y ait peu d'effets secondaires à de faibles doses, il existe un risque de lésion hépatique aiguë, voire de décès par insuffisance hépatique aiguë à des doses plus élevées (**Britza et al, 2020**).

II.2. Hépatotoxicité induite par le Paracétamol

II.2.1. Généralités

Le paracétamol « $C_8H_9NO_2$ », aussi appelé acétaminophène ou N-acétyl-para-aminophénol (NAPAP ou APAP), est une molécule relativement simple possédant deux fonctions, un phénol et un amide, para-substituées sur un noyau aromatique (**Figure 04**) (Daly, 2004). Il est actuellement le traitement symptomatique antalgique et antipyrétique de référence le plus souvent prescrit et conseillé, mais aussi utilisée en automédication (Malbos, 2020).

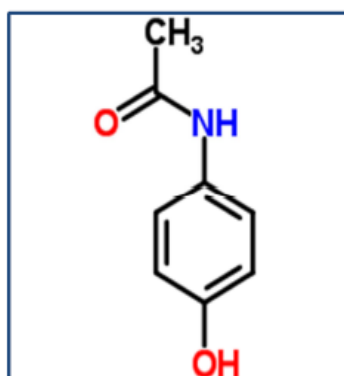


Figure 04. Formule structurale de l'acétaminophène (Daly, 2004).

II.2.2. Mécanisme d'action de paracétamol

Le paracétamol est utilisé dans le monde entier pour ses actions analgésique et antipyrétique. Il a un spectre d'action similaire à celui des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et ressemble particulièrement aux inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase de type 2 (COX-2).

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

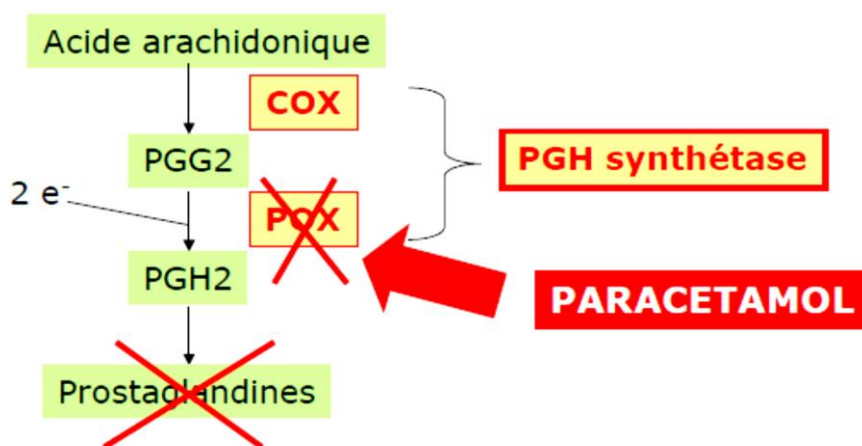


Figure 05. Implication des cyclooxygénases dans le mécanisme d'action du paracétamol (Vuillet-A-Ciles et al, 2013).

II.2.3. Métabolisme du paracétamol

Lorsqu'il est pris à des doses thérapeutiques, 85 à 90 % de l'APAP est métabolisé par des enzymes de conjugaison de phase II, principalement l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT) et la sulfotransférase (SULT). Ces enzymes la convertissent en composés non toxiques qui sont ensuite excrétés dans l'urine. L'APAP restant, environ 5 à 9 %, est métabolisé par le cytochrome P450 (CYP), principalement le CYP 2E1, en un métabolite intermédiaire hautement réactif N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI). En général, le NAPQI est rapidement détoxifié par conjugaison avec le glutathion (GSH) (Figure 06) (Lancaster et al, 2015 ; Yan et al, 2018).

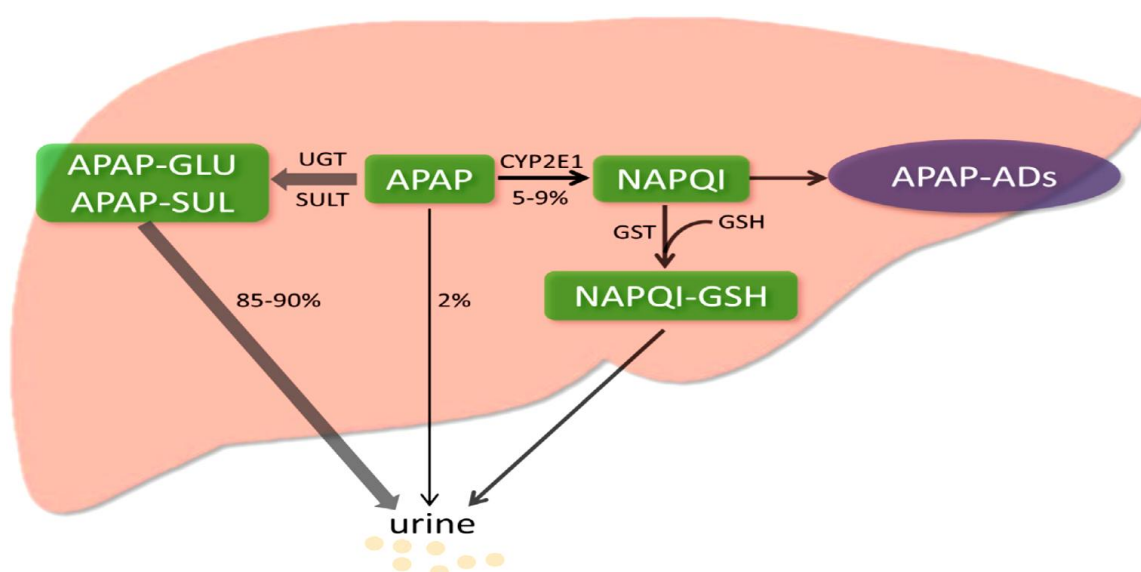


Figure 06. Métabolisme du paracétamol (Yan et al, 2018).

II.2.4. Mécanisme hépatotoxique du paracétamol et sa relation avec le stress oxydatif

La notion de « radicaux libres », de « stress oxydant » ou d'« antioxydants » est de plus en plus souvent utilisée pour expliquer différentes atteintes pathologiques et leur approche thérapeutique. En fait, ces différents vocables se rapportent à un véritable monde chimique ayant de grandes conséquences métaboliques : l'état d'oxydoréduction, dont dépend la formation de « radicaux libres ». Du fait d'une implication majeure dans l'homéostasie énergétique, mais aussi dans l'organisation des mécanismes de défense et de signalisation cellulaire en général, ces espèces particulières représentent un véritable point de rupture entre survie et destruction des structures vivantes (Leverve, 2009).

- **Stress oxydant**

En 1991, Sies a défini la notion de stress oxydatif comme l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des ROS, suite à un déséquilibre lié, soit à une production accrue de ROS, soit à une diminution de la capacité de défenses antioxydantes (Sies, 1991). Ce déséquilibre peut se produire quand le système de défense antioxydant est surmené par l'augmentation des oxydants ou lorsque les défenses sont affaiblies par une carence d'apport et/ou de production d'antioxydants (Figure 07) (Kirschink et al, 2008).

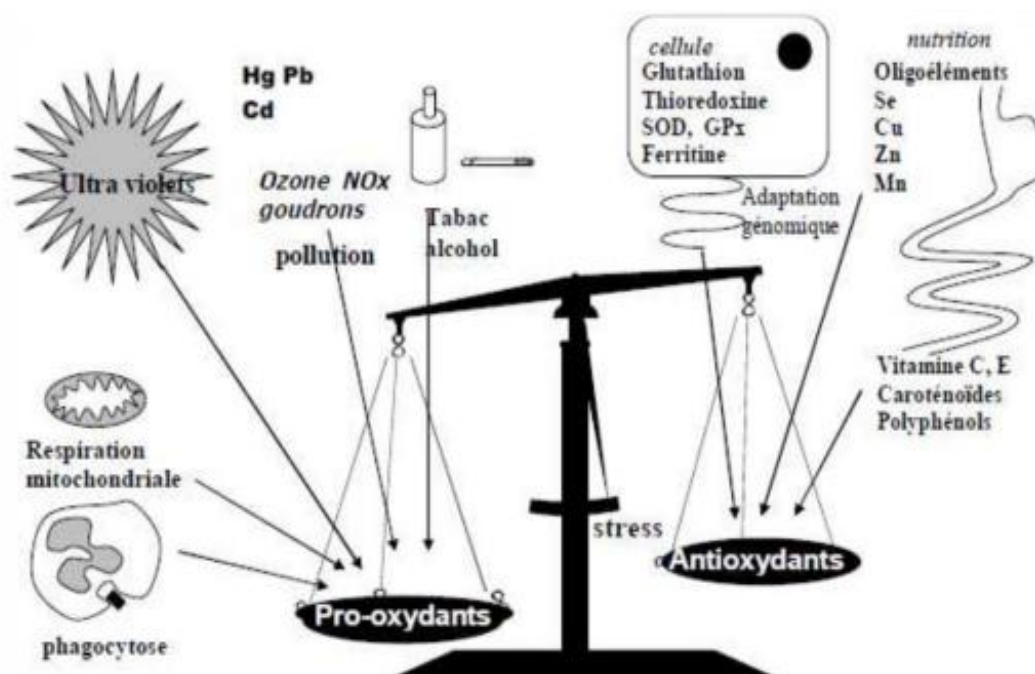


Figure 07. La balance d'équilibre entre les systèmes pro-oxydants et antioxydant (Faivre et al, 2006).

Le foie est la glande digestive la plus importante qui métabolise les médicaments par oxydation, réduction, hydratation, hydrolyse, condensation, conjugaison ou isomérisation. Deux étapes du métabolisme hépatique transforment les produits pharmaceutiques en substances hydrosolubles conjuguées par l'intermédiaire des cytochromes P450, puis excrétées par l'urine ou la bile. Bien que le foie métabolise les médicaments, une perturbation de ces processus peut entraîner une hépatotoxicité. Cette dernière se produit par de nombreux mécanismes : cytolysse des hépatocytes, apoptose des hépatocytes, lésion du canal biliaire, inhibition des mitochondries et activation des cellules T cytolytiques (**Thompson et al, 2017**).

- **Voie microsomale**

Les hépatocytes métabolisent le paracétamol *via* le cytochrome microsomal P450 (CYP450) en sous-produits non toxiques. Cette voie métabolique *via* le CYP450, en particulier le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1), produit des espèces réactives de l'oxygène, considérées comme la cause ultime des lésions hépatiques en cas de surdosage en paracétamol (**Thompson et al, 2017**).

- **Voie mitochondriale**

Dans le processus d'hépatotoxicité induite par l'APAP, les protéines mitochondriales sont les principales cibles de NAPQI. Ce dernier s'interfère avec le complexe I/II et III de la chaîne de phosphorylation oxydative mitochondriale, provoquant une fuite d'électrons et la formation des radicaux superoxydes. Une fois formés, les radicaux superoxydes sont dismutés dans les mitochondries par le superoxyde dismutase à manganèse (Mn-SOD) en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et en oxygène moléculaire (O_2), ou réagissent avec le monoxyde d'azote (NO) pour former du peroxynitrite ($ONOO^-$). Ensuite, l' H_2O_2 est détoxifié directement par le GSH, ou piégé par des enzymes antioxydants hépatocytaires, comme la catalase et la glutathion peroxydase (GPx). L' $ONOO^-$ formé dans les mitochondries pourrait être neutralisé en réagissant avec le GSH (**Figure 08**) (**Begrliche et al, 2011 ; Yan et al, 2018**).

En cas de surdosage en paracétamol, les deux voies deviennent saturées, ce qui entraîne la conversion de grandes quantités de paracétamol par le CYP450 en son métabolite toxique, NAPQI. Ce dernier est ensuite excrété après que la conjugaison du glutathion le transforme en métabolites inoffensifs. Ce mécanisme dépend de la dose du paracétamol, des quantités plus importantes de paracétamol entraînant une déplétion prolongée du glutathion dans les

mitochondries et le cytosol cellulaire. Cette réduction du glutathion entraîne une diminution de l'excrétion des espèces réactives de l'oxygène et du peroxy-nitrite.

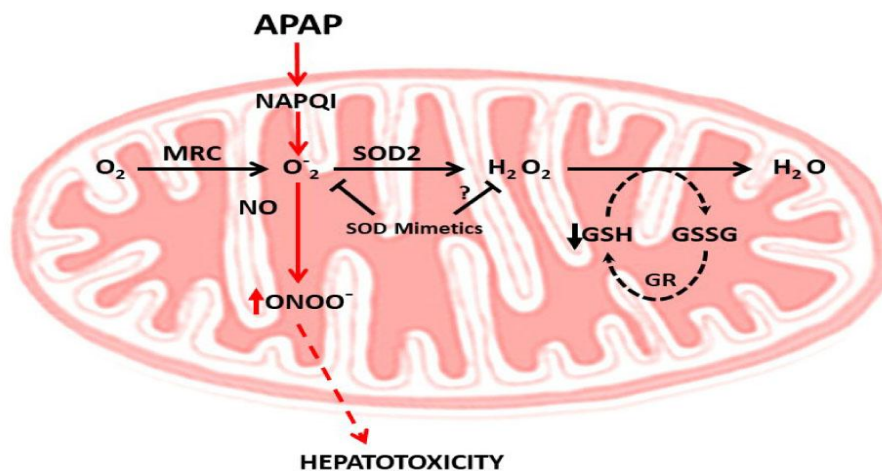


Figure 08. Lésions mitochondriales et stress oxydant induits par le NAPQI (Moles et al, 2018).

De plus, sans glutathion, le stress oxydatif active l'ouverture des pores de transition de perméabilité mitochondriale (PTPM) qui entraîne la destruction du potentiel membranaire et arrête la synthèse d'ATP. En fin de compte, cela entraîne la dégradation de l'ADN et des membranes cellulaires, l'induction de l'apoptose, la mort cellulaire et une inflammation aiguë (Figure 09) (Mégarbane, 2017 ; Rotundo et al, 2020).

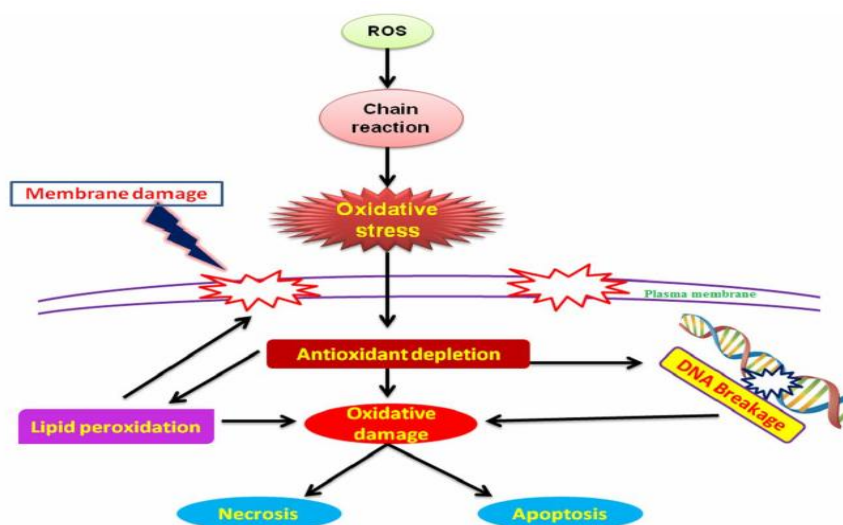


Figure 09. Dommages cellulaires induits par le stress oxydatif (Finosh et Jayabalan, 2013).

II.3. Agents hépatoprotecteurs

Les agents hépatoprotecteurs ont fait l'objet d'une attention particulière en raison de leur rôle actif dans le traitement des maladies du foie.

II.3.1. Médicaments classiques

Un médicament classique est composé de substances actives d'origine chimique fabriquées via des processus industriels. Pour les maladies hépatiques, aucun traitement pharmacologique visant à protéger le foie et stimuler sa régénération n'a jusqu'à présent montré son efficacité.

Le traitement médical est essentiellement symptomatique (**Moniaux et al, 2012 ; Lanthiern, 2020**). Permet ces médicaments, les antiviraux (les vaccins contre l'hépatite C et B) (**Roingeard, 2021**), la Pioglitazone (améliore la stéatose et l'inflammation hépatiques en cas de la stéatohépatite non-alcoolique) (**Lanthiern, 2020**), et la N-acétylcystéine (NAC) (cas d'intoxication au paracétamol) (**Moniaux et al, 2012**).

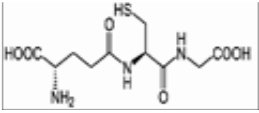
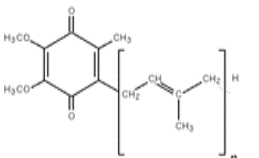
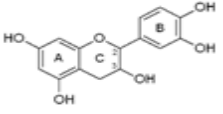
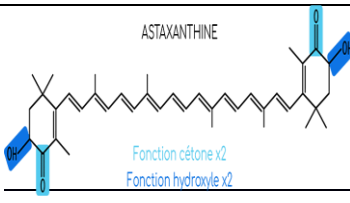
II.3.2. Plantes médicinales hépatoprotectrices

La popularité des remèdes à base de plantes est croissante et, au moins un quart des patients souffrant de maladies du foie, utilisent des plantes médicinales. Certaines plantes médicinales ont un potentiel hépatoprotecteur avéré. Le *Silybum marianum* (chardon-marie) et *Cyanara scolymus L* (Artichaut) est utilisé pour traiter les maladies du foie depuis le 16^{ème} siècle (**Abou Seif, 2016**).

II.3.3. Antioxydants

Une attention accrue a été accordée aux effets protecteurs des antioxydants naturels contre les toxicités induites par les médicaments, en particulier lorsque la génération de radicaux libres est en cause. Ils sont capables d'intercepter les radicaux libres générés par le métabolisme cellulaire (**Marcadenti et Coelho, 2015**), et d'inhiber les réactions radicalaires et ces dégâts cellulaires (**Nimse et Pal, 2015**). Certains sont produits par l'organisme (endogènes) : les enzymes (SOD, glutathion peroxydase, catalase, endonucléases) ou des protides (ferritine, céruléoplasmine, glutathion, ubiquinone). A cela s'ajoutent d'autres substances provenant de l'alimentation (exogènes) comme les oligoéléments (le sélénium, le cuivre et le zinc), qui sont des cofacteurs d'enzymes antioxydantes, les vitamines (C, E, A), etc. (**Haleng et al, 2007**).

Tableau 01. Les différents antioxydants non enzymatiques, leurs structures et mécanisme d'action.

Agents antioxydants	Structures	Mécanisme d'action
Systèmes antioxydants endogènes		
Glutathion (GSH)		Lutter contre les peroxydes organiques (Main et al, 2012).
Ubiquinone		Inhibiteur de la peroxydation lipidique (Haleng et al, 2007).
Systèmes antioxydants exogènes		
Flavonoïdes		Activateurs du glutathion et des enzymes particulièrement les glutathion-s-transférases (Lahouel et al, 2004).
Caroténoïdes (ou Vit A)		Réagit avec les radicaux ROO•, HO•, O2•-, R• par simple transfert d'électron. Neutraliser l'oxygène singulet (Kryscio et al, 2017).

Chapitre III : Vitamines C et E

Les vitamines représentent un groupe de substances chimiques très hétérogènes, indispensables à la vie et sans valeur énergétique. L'homme ne les synthétise pas ou en quantité insuffisante ; elles doivent être donc apportées par l'alimentation. Ils ont des fonctions métaboliques variées et de nombreuses études épidémiologiques ou expérimentales suggèrent que certaines d'entre elles joueraient un rôle protecteur *vis-à-vis* du développement de certaines pathologies dégénératives (Limbach et Guillard, 2007).

III.1. Vitamine C

III.1.1. Définition et structure

La vitamine C (Vit C) ou acide ascorbique (AA) est un nutriment hydrosoluble essentiel qui ne peut pas être synthétisé ou stocké par l'homme (Carr et al, 2017), sensible à la chaleur, aux ultraviolets et à l'oxygène, composée de six carbones, similaire au glucose (Figure 10). Dans les organismes, la Vit C peut être trouvée sous sa forme réduite (acide ascorbique ou ascorbate) ou sous sa forme oxydée appelée acide deshydroascorbique (DHA). Elle a des activités physiologiques et métaboliques essentielles chez l'homme, mais n'est obtenue que par l'alimentation (l'homme ne possède pas l'enzyme L-gulono-1,4 lactone oxydase, essentielle à sa production) (Carité et al, 2019).

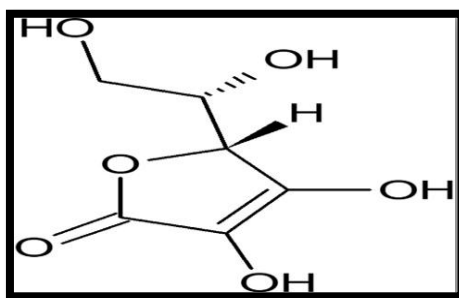


Figure 10. Structure moléculaire de l'acide L-ascorbique (Carité et al, 2019).

III.1.2. Sources et apport conseillé de la vitamine C

Plus de 90 % de la vitamine C alimentaire provient des fruits et légumes. Les aliments riches en vitamine C comprennent le cantaloup, le kiwi, les agrumes, le brocoli et les poivrons verts crus. Il est toutefois important de noter que la teneur réelle en vitamine C des légumes peut varier en fonction des conditions de stockage et de cuisson. Les autres sources nutritionnelles de vitamine C comprennent les jus de fruits enrichis en vitamine C, comme le jus d'orange, et

la supplémentation orale en vitamine C sous forme de comprimés individuels ou combinés à d'autres vitamines (Levine et al, 2020 ; Doseděl et al, 2021). L'apport alimentaire recommandé (AJR) en vitamine C varie d'un pays à l'autre, et selon les sujets (le sexe, l'âge, le tabagisme, la grossesse et l'allaitement) (Cerullo et al, 2020).

Tableau 02. Apport journalière recommandé en vitamine C (Cerullo et al, 2020).

Sexes	Apport journalière recommandé en mg (UI)
Homme adulte	90 mg
Femme adulte	75 mg

III.1.3. Rôle biologique de l'acide ascorbique

La vitamine C est connue comme un antioxydant pour la plupart des gens. Cependant, son rôle physiologique est beaucoup plus large et englobe des processus très différents. La vitamine C est un cofacteur essentiel impliqué dans de nombreuses fonctions biochimiques et agit comme un donneur d'électrons ou un agent réducteur (Adikwu et Deo, 2013). En tant que cofacteur, elle participe à plusieurs processus liés à la synthèse du collagène, des hormones (noradrénaline/adrénaline et hormones peptidiques) et de la carnitine (Doseděl et al, 2021).

La vit C intervient aussi à la transcription génique, à la régulation de la traduction *via* différents mécanismes (hydroxylation des facteurs de transcription, ARNt et protéines ribosomales, déméthylation de l'ADN et des histones), à l'élimination de la tyrosine, la protection contre les espèces réactives de l'oxygène et la réduction du fer dans le tractus gastro-intestinal (Doseděl et al, 2021). Elle joue un rôle important dans le fonctionnement normal du système immunitaire (Cerullo et al, 2020), stimule la formation de bile dans la vésicule biliaire et facilite l'excrétion des hormones stéroïdes (Caritá et al, 2019).

➤ Carence en vitamine C

En absence de vitamine C, la prolyl-4-hydroxylase et les lysyl-hydroxylases ne peuvent pas catalyser l'hydroxylation. La synthèse du collagène est défectueuse et cela entraîne des symptômes de scorbut (Doseděl et al, 2021).

Une carence grave en vitamine C se manifeste par le scorbut, un syndrome caractérisé par des anomalies du tissu conjonctif (Levine et al, 2020). Les symptômes typiques du scorbut sont la faiblesse musculaire, les gencives enflées et saignantes, la perte de dents,

l'hémorragie pétéchiale, les ecchymoses spontanées, l'anémie, la cicatrisation altérée, l'hyperkératose, la faiblesse, la myalgie, l'arthralgie et la perte de poids (il peut également y avoir une augmentation de poids paradoxale du gonflement). Le scorbut est potentiellement mortel et la mort subite est survenue à la suite d'une hémorragie cérébrale / myocardique ou d'une pneumonie (Levine et al, 2020).

III.1.4. Effet pharmacologique

La vitamine C est un antioxydant circulant clé avec des effets anti-inflammatoires et de soutien immunitaire (Carr et al, 2017 ; Spoelstra-de Man et al, 2018). Les effets de cette vitamine ont été démontrés dans de nombreuses expériences *in vitro* (Padayatty et al, 2003). Puisqu'elle est hydrophile, la vit C est un important piègeur de radicaux libres dans les fluides extracellulaires en protégeant les biomembranes des dommages oxydatifs (Adikwu et Deo, 2013), avec la régénération d'autres antioxydants liposolubles, comme la vitamine E. En outre, des études sur le plasma humain ont montré que la vitamine C est efficace pour prévenir la peroxydation lipidique et l'élimination de l'oxygène singulet, le superoxyde, l'hydroxyle, le peroxyde et l'acide hypochloreux (Figure 11) (Adikwu et Deo, 2013 ; Carità et al, 2019).

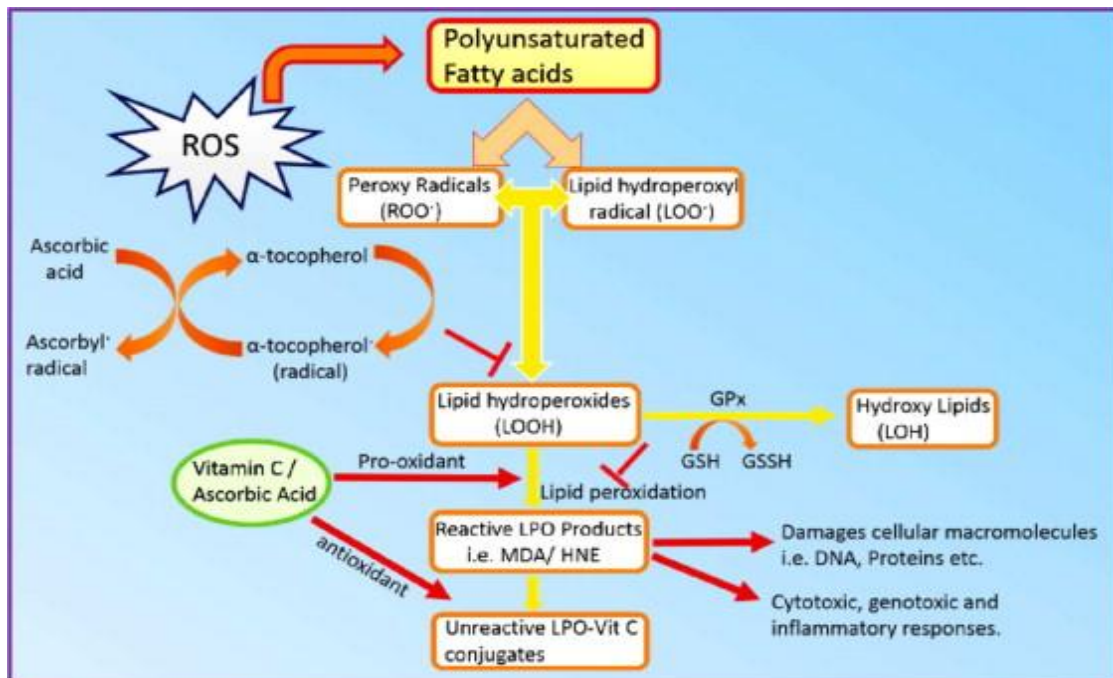


Figure 11. Effet antioxydant de la vitamine C et E (Pehlivan, 2017).

III.1.5. Effet toxicologique

La vitamine C est une vitamine sûre avec peu d'effets indésirables, en particulier lorsque les doses administrées sont inférieures à 1000 mg/jour. Des doses supérieures à 2000 mg/jour

prises en une seule fois peuvent entraîner des troubles gastro-intestinaux tels que des diarrhées et des ballonnements chez certaines personnes. Une supplémentation excessive en vitamine C augmente les concentrations plasmatiques d'oxalate, un sous-produit du catabolisme de la vitamine C, et peut donc entraîner une augmentation de l'oxalurie et du risque de calculs rénaux chez certaines personnes. La vitamine C facilite l'absorption du fer dans l'intestin grêle. La supplémentation en vitamine C peut donc augmenter le risque de surcharge en fer (Levine et al, 2020).

III.2. Vitamine E

III.2.1. Définition et structure

Le terme générique de vitamine E comprend plusieurs composés ayant une activité antioxydante similaire. Ces composés comprennent à la fois les tocophérols et les tocotriénols, qui se caractérisent par la présence d'un noyau d'hydroquinone et d'une chaîne latérale isoprénoïde à 16 atomes de carbone (Figure 12). Parmi eux, l' α -tocophérol présente la plus grande activité biologique (Bellés et al, 2019).

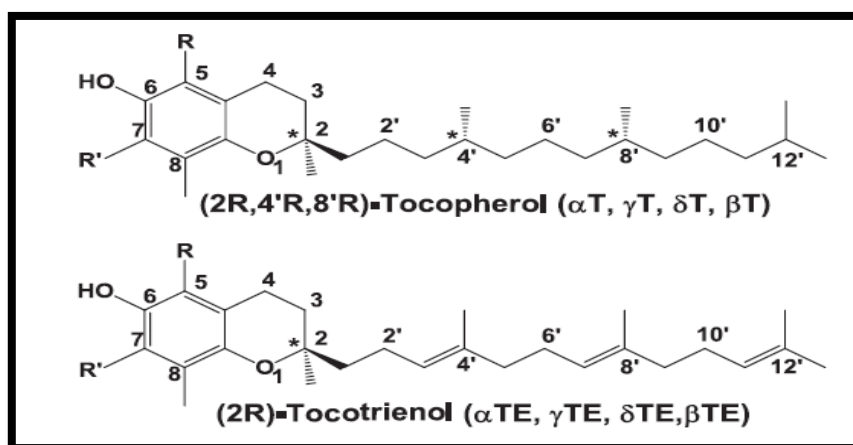


Figure 12. Structure chimique de la vitamine E (Jiang, 2014)

III.2.2. Sources et apport conseillé de la vitamine E

La vit E se trouve dans divers aliments et huiles. Les noix, les graines et les huiles végétales contiennent de grandes quantités d' α -tocophérol, et des quantités importantes sont également disponibles dans les légumes à feuilles vertes et les céréales enrichies (Rizvi et al, 2014).

Tableau 03. Apporte journalière en vitamine E (Rizvi et al, 2014).

Age	Apporte journalière en vitamine en mg (IU)	
	Mâles	Femme
Adultes	15 (22.4)	15 (22.4)
Pendant la grossesse et en cas d'allaitement		15 (22.4)
		19 (28.4)

III.2.3. Rôle biologique du tocophérol

La vitamine E est un nutriment essentiel qui joue un rôle important dans de nombreux processus biologiques (Bellés et al, 2019). Cette vitamine est un antioxydant liposoluble important *in vivo* et est essentielle au fonctionnement normal des systèmes musculosquelettiques, reproducteur, neural et vasculaire. Il a été associé à différentes fonctions physiologiques en prenant part à la signalisation cellulaire impliquées dans l'athérogénèse, la cascade de l'acide arachidonique, la protection des lipides, de l'ADN et des protéines des dommages causés par les peroxy-nitrites (Zhao et al, 2014).

➤ Carence en vitamine E

Des valeurs extrêmement faibles de vitamine E dans le corps humain entraîne une carence isolée en vitamine E ou une ataxie avec une carence isolée en vitamine E (AVED). L'AVED est une maladie rare produite par des mutations du gène codant pour l' α -TTP (alpha-Tocopherol Transfer Protein), la protéine nécessaire à la rétention de vitamine E. L'AVED est causé par la mort des cellules cérébelleuses de Purkinje, dont sa progression peut être empêchée par l'administration d' α -tocophérol (Khadangi et Azzi, 2019).

III.2.4. Effet pharmacologique

La vitamine E est une substance antioxydante et anti-inflammatoire importante qui joue un rôle essentiel dans l'atténuation des dommages oxydatifs. Liposoluble, elle empêche la peroxydation lipidique des acides gras polyinsaturés en piégeant divers radicaux libres. Elle aide ainsi à préserver l'intégrité des membranes biologiques, des lipoprotéines et des réserves lipidiques contre le stress oxydatif (Figure 13) (El Shemy et Farid, 2018).

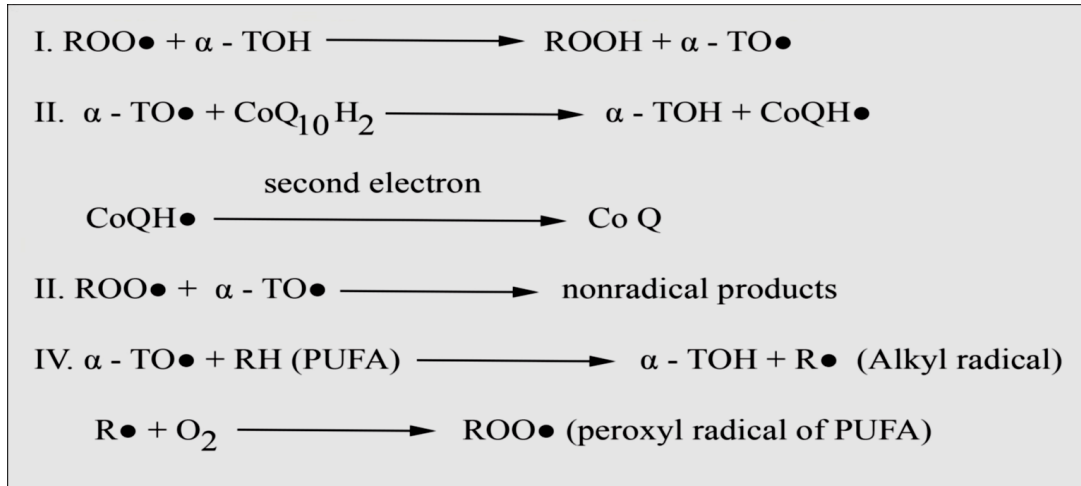


Figure 13. Mécanisme de peroxydation lipidique des lipoprotéines de basse densité médiée par la vitamine E (alpha-tocophérol) (Rizvi et al, 2014).

D'autres études ont démontré que des formes spécifiques de vitamine E telles que les γ T, δ T et les tocotriénols (en particulier γ TTE) ont des effets anti-inflammatoires en inhibant les eicosanoïdes médiés par COX-2 (Cyclo-oxygenase-2) et 5-LOX (5- Lipoxygénase), et en supprimant la NF- κ B ou la voie de signalisation JAK-STAT3 et JAK-STAT6 dans divers types de cellules (Figure 14). Les carboxychromanols à longue chaîne, en particulier les 13'-COOH inhibent plus fortement les COX et la 5-LOX que les formes de vitamine E non métabolisées (Jiang, 2014).

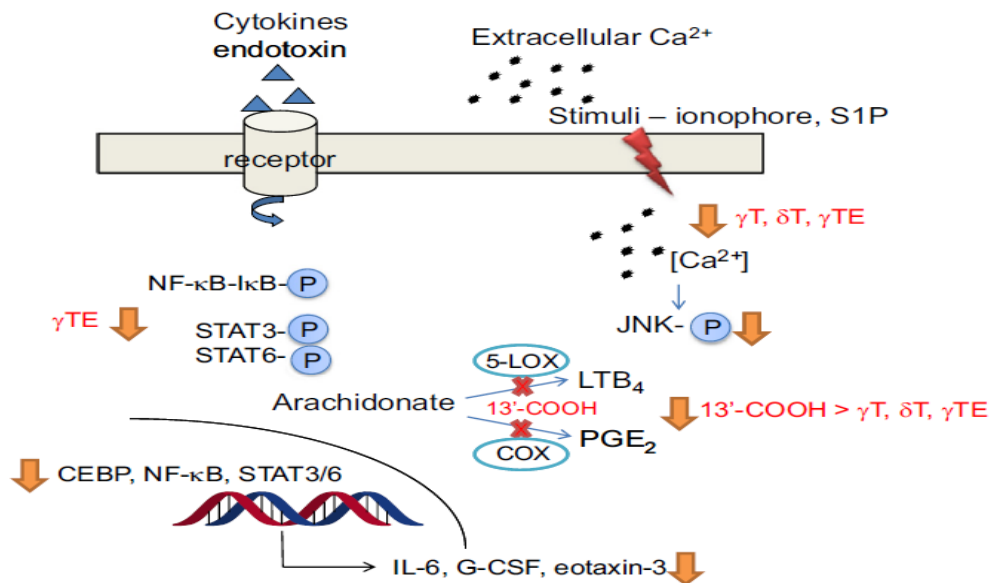


Figure 14. Mécanismes anti-inflammatoires de la vitamine E (Jiang, 2014).

III.2.5. Effet toxicologique

Lorsqu'elle est obtenue à partir de sources alimentaires uniquement, la vitamine E ne présente aucune preuve documentée de toxicité. Cependant, des preuves de dommages pro-oxydants ont été trouvées associées à des suppléments, mais généralement à des doses très fortes (plus de 1000g/jour) (Rizvi et al, 2014).

III.3. Synergie entre la vitamine C et E

La vitamine C est un agent réducteur puissant et un piègeur de radicaux libres dans les systèmes biologiques. Elle est impliquée dans la première ligne de défense antioxydante, protégeant les membranes lipidiques et les protéines des dommages oxydatifs. En tant que molécule hydrosoluble, la vitamine C peut agir à l'intérieur et à l'extérieur des cellules, neutraliser les radicaux libres et prévenir les dommages causés par ces derniers.

En outre, la vitamine C est efficace pour régénérer la forme anti-oxydante de la vitamine E en réduisant les radicaux tocophéroxyles. Ce processus protège les membranes et autres compartiments de la cellule contre les dommages induits par les radicaux libres.

L'ascorbate peroxydase (APX) est une enzyme qui réduit H_2O_2 en eau en utilisant l'ascorbate comme donneur d'électrons. L'ascorbate ainsi oxydé (monodéhydroascorbate, MHA) est régénéré rapidement par la monodéhydroascorbate réductase (MDAR) en ascorbate et en déhydroascorbate (DHA). Ensuite, le déhydroascorbate est réduit en ascorbate par la déhydroascorbate réductase (DHAR) ou par le glutathion peroxydase (GPx) en présence de GSH, et le glutathion oxydé (GSSG) est réduit par la suite par la glutathion réductase (GR) en présence de NADPH. Le déhydroascorbate peut être réduit de manière non enzymatique ou catalysé par des protéines ayant une activité de déhydroascorbate réductase (DHAR) (Figure 15) (Leverve, 2009 ; Pehlivan, 2017).

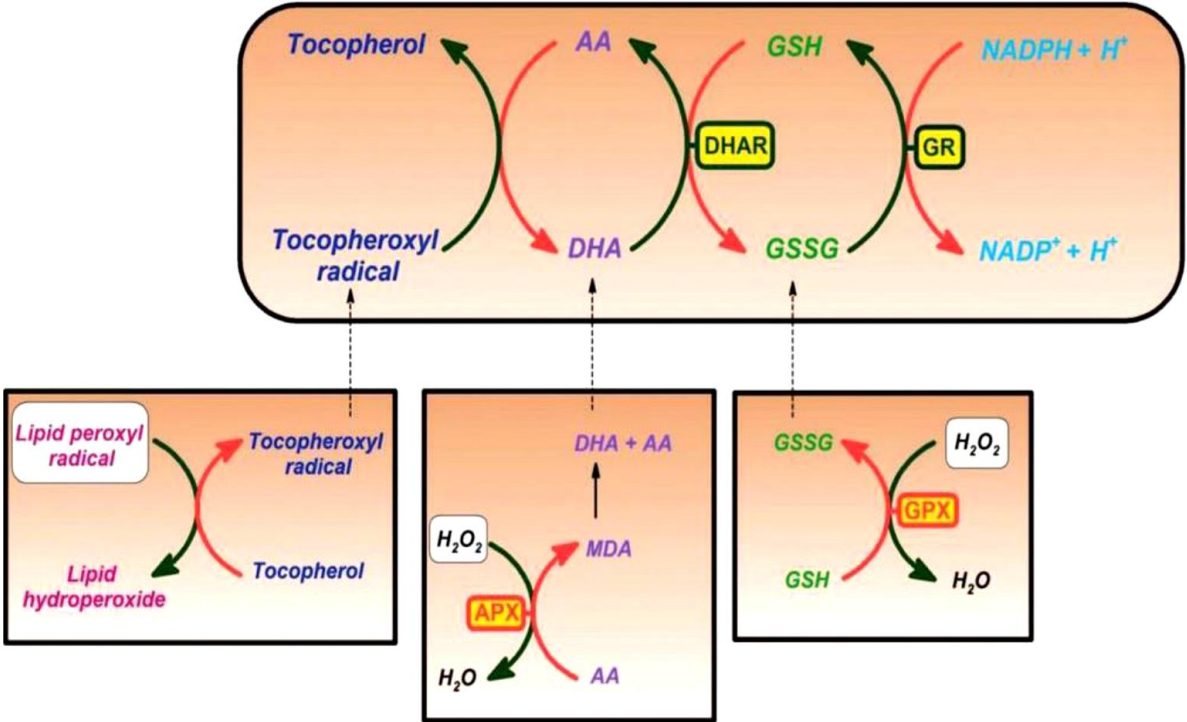


Figure 15. Synergie entre vitamine C et E (Pehlivan, 2017).



Méthodologie

1. Objectif d'étude

Notre problématique est portée sur la capacité des vitamines C et E à protéger notre foie contre les agressions radicalaires et l'hépatotoxicité induites par le paracétamol. Sur cette base, l'objectif de notre travail est de réaliser une analyse des données issues des études publiées portant sur l'effet hépatoprotecteur des vitamines antioxydants C et E envers la toxicité induite par le paracétamol largement utilisée.

2. Etude descriptive

2.1. Type et cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, transversale à visée évaluative, effectuée sur une plateforme destinée à des pharmaciens et des personnes de nationalité algérienne de la région de Jijel. On a inclus un nombre de 37 pharmaciens et 70 citoyens. L'étude a été réalisée sur une durée d'un mois, entre le 9 avril et le 9 mai 2021.

2.2. Objectifs de l'étude

- Evaluer le pourcentage de vente et de consommation de paracétamol (doués d'un effet hépatotoxique), ainsi les compléments alimentaires qui peut avoir un effet hépatoprotecteur.
- Connaitre l'avis des pharmaciens à propos de certains médicaments pour traiter les maladies hépatiques.
- Connaitre l'avis des pharmaciens à propos de certains minéraux antioxydants, vitamines antioxydants qui peuvent être utilisées contre l'hépatotoxicité.

2.3. Méthode de collecte des données

Pour recueillir les données souhaitées pour l'étude, deux questionnaires ont été établis (Annexe 1 et 2), comportant les différentes questions nécessaires à la réalisation d'une étude complète avec des données pertinentes.

3. Analyse d'articles

3.1. Schéma de l'étude bibliographique

Nous avons réalisé une synthèse des données des travaux menés sur l'activité hépatotoxique de paracétamol et l'activité antioxydante et/ou hépato-protectrice de vitamine C et E. En effet, quatre bases de données ont été explorées d'avril à mai 2021 : PubMed, Science Direct, Google Scholar et Library Genesis. Les termes et les mots clés utilisés dans cette

recherche bibliographique sont les suivants : Hepatotoxicity of paracetamol, vitamin C, vitamin E, hepatoprotective effect of vitamin C and E, antioxydant activity of vitamin C and E, hepatoprotective effect of vitamin C and E against the toxicity of paracetamol in *albinos* rats. Notre travail comporte deux étapes principales : dans la première, nous avons procédé à une recherche bibliographique suivant certains critères d'exclusion et d'inclusion et la deuxième étape a été portée sur l'analyse des articles retenus dans la première étape.

3.1.1. Critères d'inclusion des articles

Tout d'abord, certains critères d'inclusion sont définis pour identifier les articles qui répondent à notre objectif. Les articles qui répondent aux critères suivants sont inclus :

- Publication en anglais.
- Publication de type recherche originale.
- Date de publication à partir de 2017.
- Titre proche ou en relation directe avec le thème abordé.
- Des analyses statistiques.

3.1.2. Sélection d'articles

Après l'étape de recherche dans les différentes bases de données, une première sélection a été faite sur titre puis une deuxième après la lecture attentive du résumé. Les articles sélectionnés ont été ensuite lu entièrement en ne retenant que les articles englobant tous les critères d'inclusion décrits au-dessus.

3.1.3. Méthode d'analyse d'articles sélectionnés

Les articles sélectionnés ont été analysés tout en prendre en considération les vitamines utilisée, l'effet abordé (antioxydant et/ou hépatoprotecteur), et les différentes techniques utilisés (*in vivo* et *in vitro*). L'analyse a été réalisée tout en précisant l'objectif principal, la méthodologie d'étude, les principaux résultats obtenus, et les conclusions générales tirées par les auteurs.



Résultats de l'étude

1. Résultats de l'étude descriptive

1.1. Prise et vente des médicaments anti-inflammatoires, antalgiques et antibiotiques

A partir des résultats de notre étude descriptive, on remarque que 94,28 % de la population enquêtée utilisent les médicaments anti-inflammatoires, antalgiques et antibiotiques (**Annexe 3**). Le paracétamol est le médicament le plus consommé avec un pourcentage de 87,14 %, suivi de l'amoxicilline (24,28 %), l'ibuprofène (4,28 %), le diclofénac (7,15 %), la ranitidine (5,71 %), le voltarène (7,14 %) et le xydol (5,71 %) (**Figure 16 A**). De même, les résultats de l'étude descriptive des pharmaciens, montrent que le paracétamol est le médicament le plus vendu avec un pourcentage de 100 % par rapport aux autres médicaments (**Figure 16 B**). Donc, à travers ces résultats, on peut dire que le paracétamol est le médicament le plus utilisé par la population ciblée.

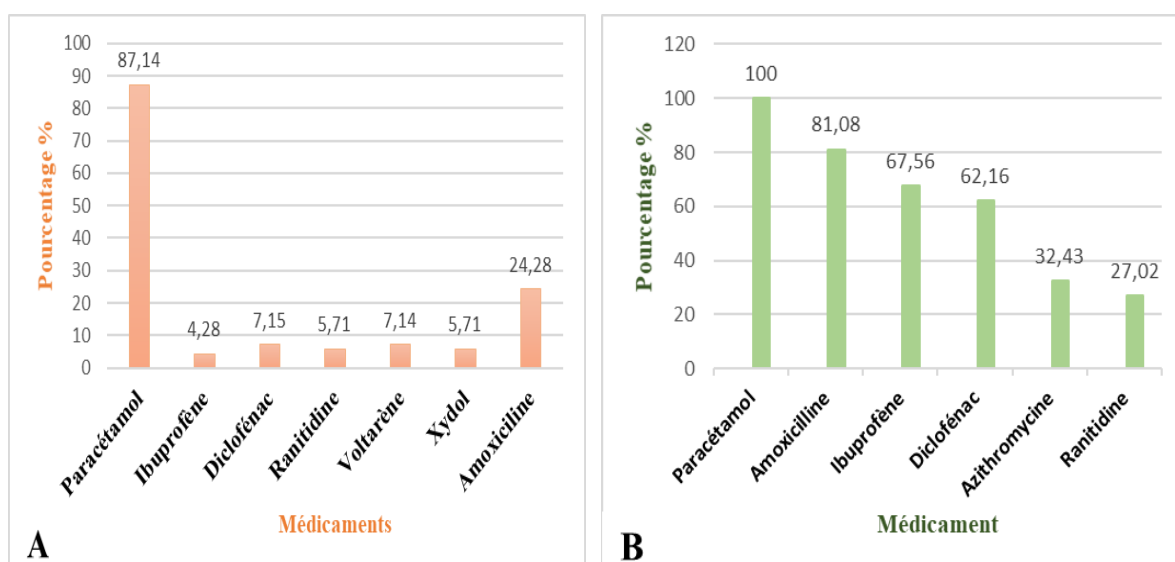


Figure 16. Pourcentage des médicaments anti-inflammatoires, antalgiques et antibiotiques, les plus utilisés par la population ciblée (A) et les plus vendus par les pharmaciens (B) dans la région de Jijel.

1.2. Cas d'utilisation des médicaments anti-inflammatoires, antalgiques et antibiotiques

Les résultats de la **figure 17**, indiquent que la plupart des citoyens utilisent les médicaments anti-inflammatoires, antalgiques et antibiotiques dans le traitement des maux de tête et fièvre (80 %), des douleurs dentaires (47,14 %), de la grippe (35,71 %), des douleurs articulaires (20 %) et du diabète (10%).

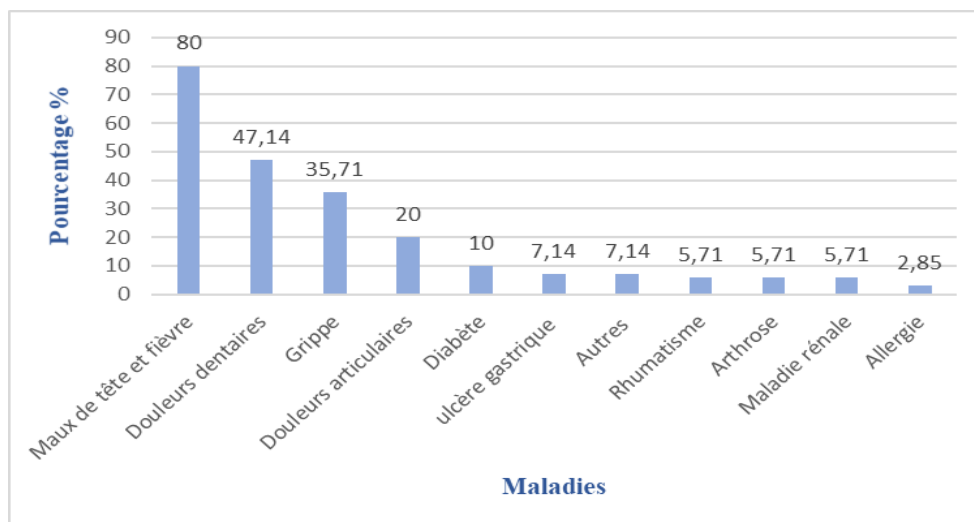
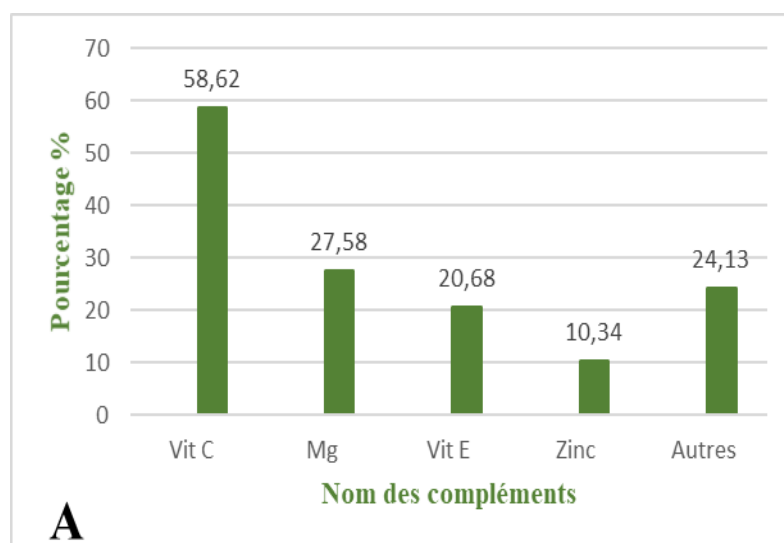


Figure 17. Pourcentage d'utilisation des médicaments anti-inflammatoires, antalgiques et antibiotiques dans les différents cas pathologiques par la population enquêtée.

1. 3. Nom et composition des compléments alimentaires

Les résultats de notre étude descriptive réalisées auprès des pharmaciens, indiquent que le nombre des compléments alimentaires disponibles dans les pharmacies de la région de Jijel est compris entre 5 et 120 compléments. Parmi ceux-ci, les compléments à base des vitamines et minéraux antioxydants sont les plus disponibles avec un pourcentage de 91,89 % et 89,18 %, respectivement (**Figure 18**).

La **figure 18A/B** montre que, parmi tous les compléments, la vitamine C est le complément alimentaire le plus vendu (48,64 %) et le plus consommé par la population ciblée (58,62 %), suivi par le Mg et la vitamine E.



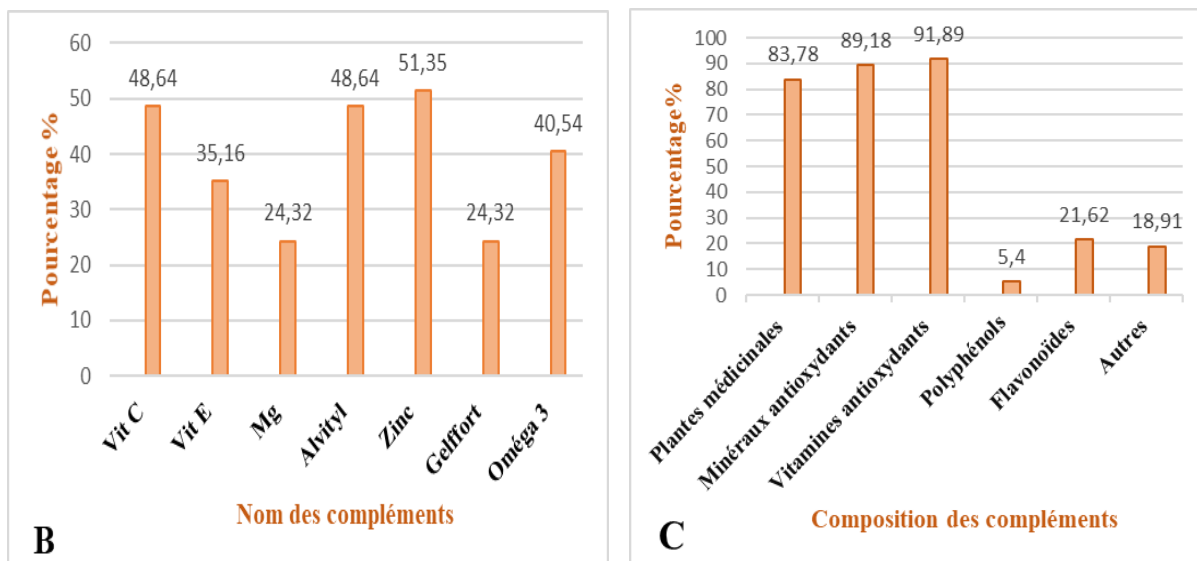


Figure 18. Les compléments alimentaires les plus utilisées par la population enquêtée (A) et les plus trouvées dans les pharmacies (B et C).

1.4. Cas d'utilisation des compléments alimentaires

D'après la **figure 19**, il est clair que les compléments alimentaires sont généralement utilisés pour traiter les maux de tête et fièvre, les douleurs dentaires, la grippe, les douleurs articulaires, le diabète, l'ulcère gastrique, le rhumatisme, l'arthrose et maladies rénales.

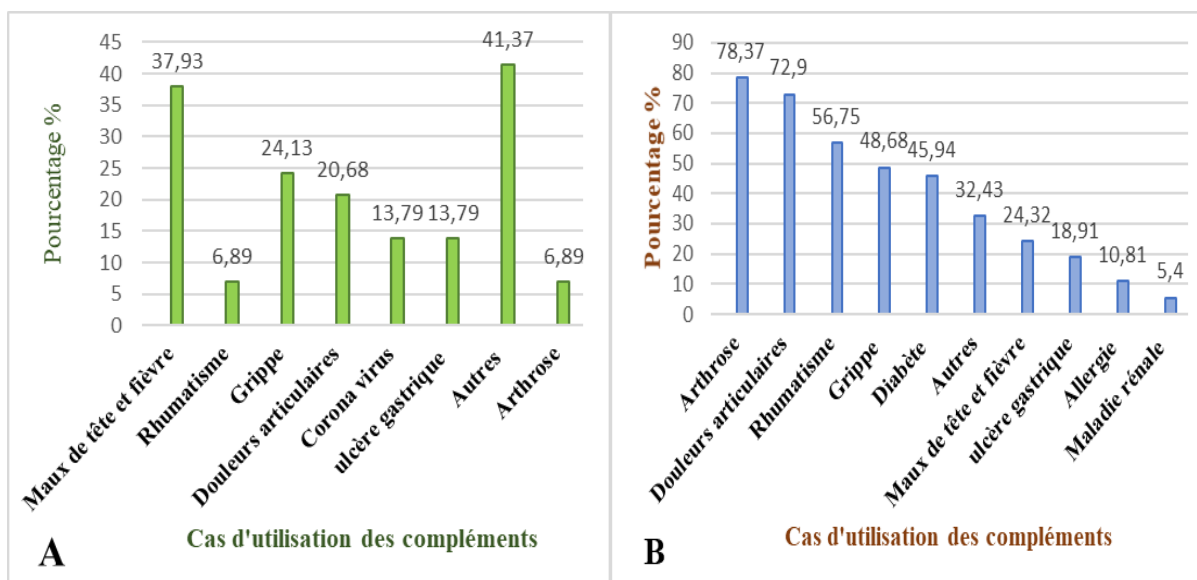


Figure 19. Cas d'utilisation des compléments alimentaires chez la population ciblée (A) et indiqués par les pharmaciens (B).

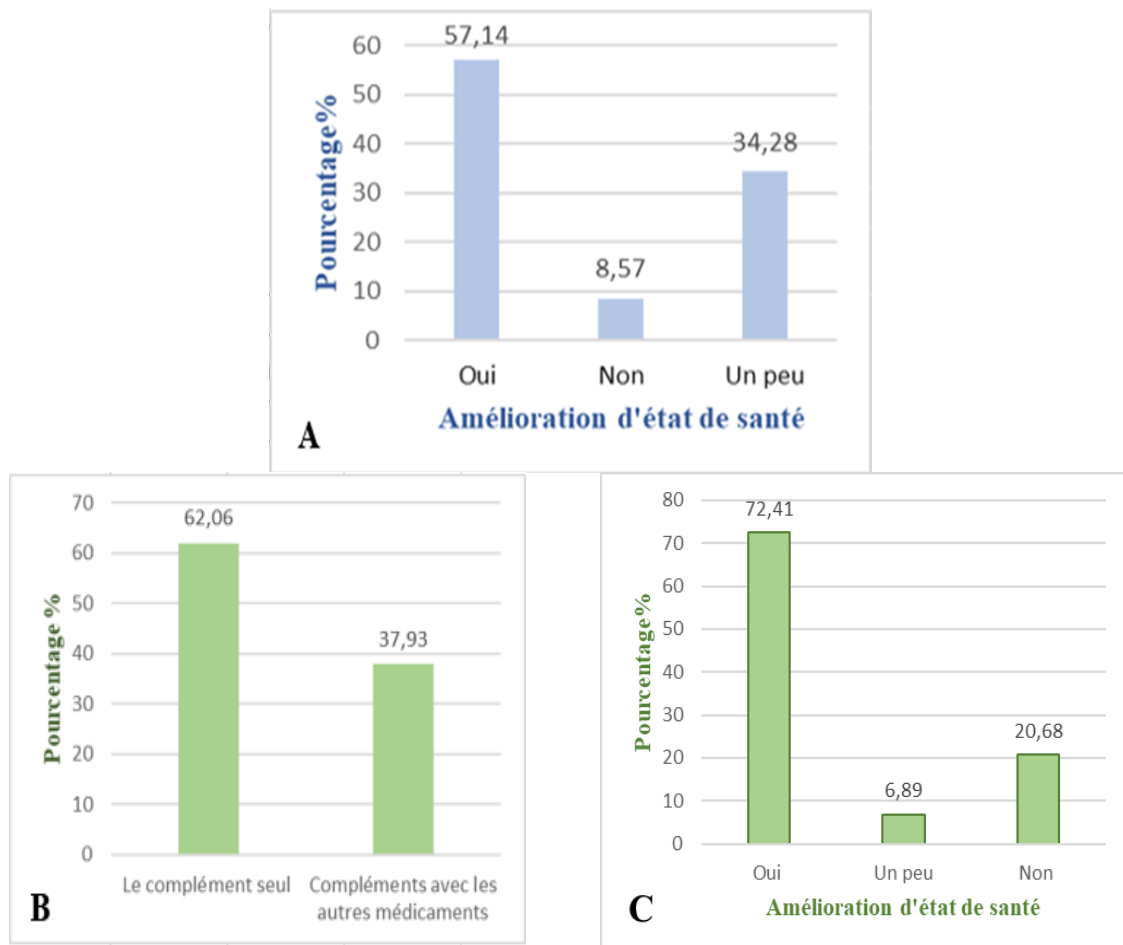


Figure 20. Influence de l'utilisation des médicaments anti-inflammatoires, antalgiques et antibiotiques (**A**), des compléments alimentaires (**C**), et l'association des compléments alimentaires avec d'autres médicaments (**B**) dans la population enquêtée.

En fait, il existe de multitudes agents hépatotoxiques (médicaments) et d'autres hépatoprotecteurs (plantes, vitamines, minéraux), et afin de choisir un de chacun de ces agents, nous avons mené cette étude transversale descriptive, dont le but principal était : premièrement, d'avoir une idée générale sur la consommation des médicaments (qui peuvent avoir une certaine hépatotoxicité) et des compléments alimentaires dans la région de Jijel et, deuxièmement, de faciliter la recherche bibliographique et la sélection d'articles à analyser. Par conséquent, les résultats de notre étude descriptive ont conduit à la sélection du paracétamol comme agent hépatotoxique et des vitamines antioxydants (C et E) comme agents hépatoprotecteurs.

2. Résultats d'Analyses d'articles

2.1. Déroulement de l'étape de recherche

La recherche bibliographique primaire a permis d'identifier un total de 48 articles à partir des 4 bases de données explorées : PubMed, Science Direct, Google Scholar et Library Genesis. Après l'élimination des doublons et la première lecture du titre puis du résumé, 25 articles ont été sélectionnés (**Figure 21**). Les articles indexés dans deux ou trois bases de données sont comptés une seule fois. À la suite d'une lecture rapide du texte intégrale, 9 ont été exclus car ils ne répondent pas à tous les critères d'inclusion. Ainsi, 6 articles seulement ont été retenus pour l'analyse finale.

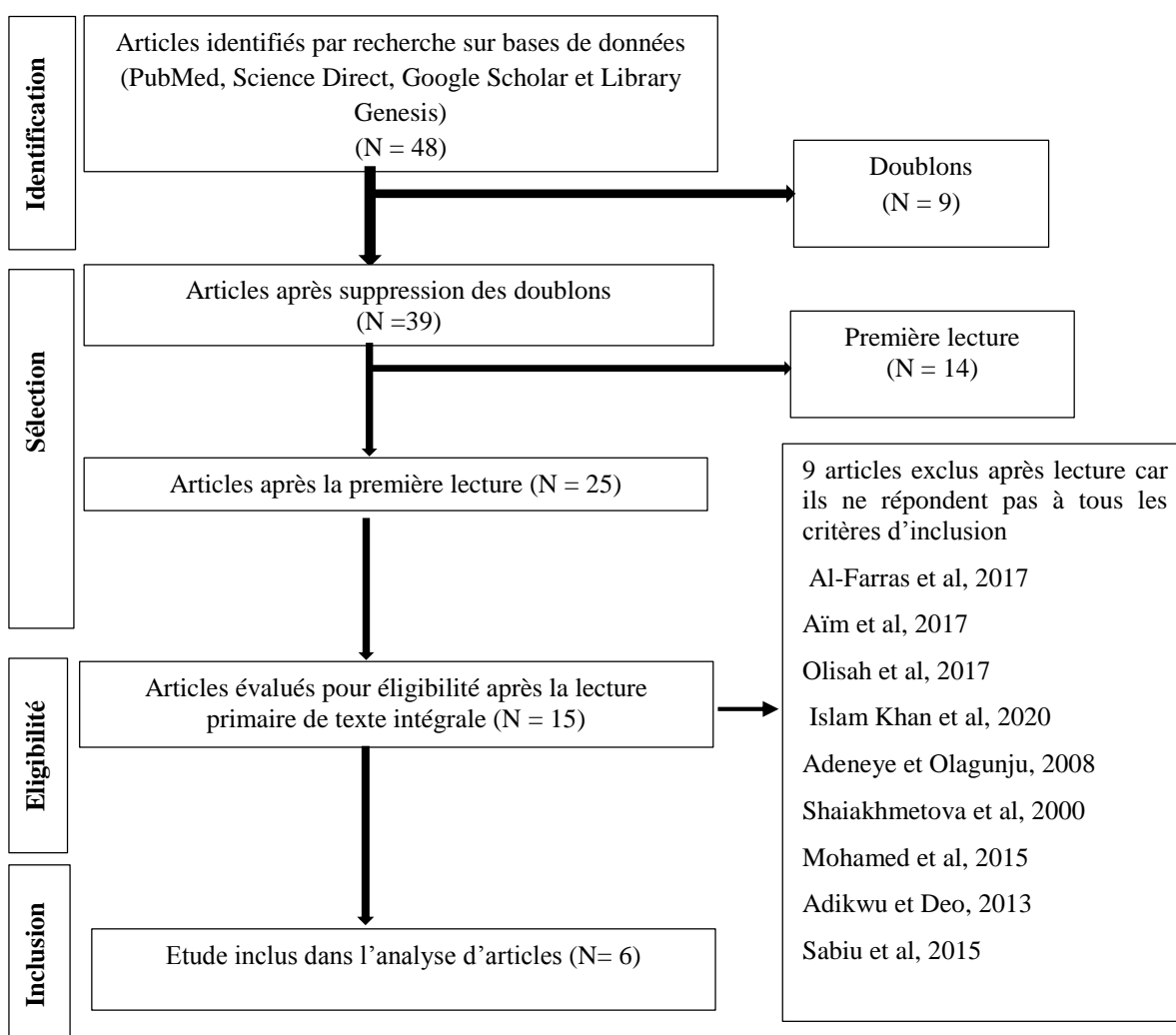


Figure 21. Schéma présentant le déroulement de l'étape de recherche bibliographique et la sélection d'articles.

2.2. Analyse d'articles sélectionnés

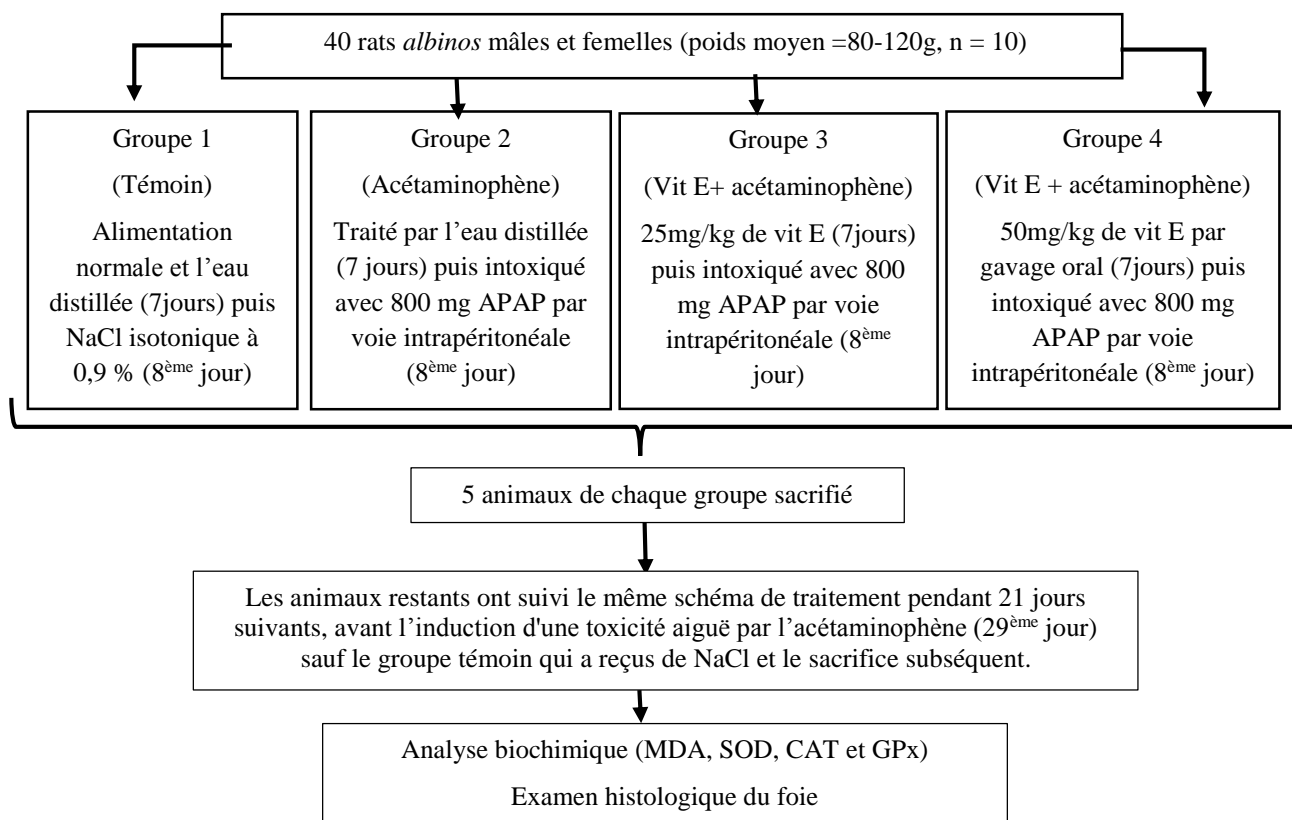
Nous avons identifié six articles pertinents concernant la problématique de la recherche :

1. Article de Bartimaeus et al, 2018.

The antioxidant effect of vitamin E pre-treatment against acetaminophen-induced toxicity in albino rats.

Objectif : l'objectif de cette étude est de déterminer l'effet antioxydant et hépatoprotecteur du prétraitement à la vitamine E contre l'hépatotoxicité induite par l'acétaminophène chez les rats *albinos*.

Méthodes : l'estimation de l'effet antioxydant du prétraitement de la vitamine E *vis-à-vis* l'hépatotoxicité induite par le paracétamol est effectuée selon le schéma suivant :



Résultats : les résultats de cette étude ont montré que l'administration du paracétamol le 8^{ème} et le 29^{ème} jour a induit une augmentation significative du taux d'MDA accompagnée d'une réduction significative du taux de SOD, CAT et GPx par rapport au groupe témoin (Tableau 04). Ces résultats sont confirmés histologiquement dont l'examen anatomopathologique a indiqué la présence d'une perturbation de l'architecture hépatique (Figure 22).

Cependant, les groupes prétraités par la vitamine E (à fort ou à faible dose) ont montrés une amélioration des atteintes histologiques et une normalisation des enzymes antioxydants par rapport au groupe intoxiqué (Tableau 04 et 05) (Figures 23 et 24).

Tableau 04. Effet de l'injection de paracétamol sur les paramètres oxydatifs chez les rats *albinos*.

Groups	Oxidative Parameters			
	MDA ($\mu\text{mol/ml} \pm \text{SD}$)	Catalase ($\text{U/mg} \pm \text{SD}$)	SOD ($\mu\text{g/ml} \pm \text{SD}$)	Glutathione Peroxidase ($\mu\text{g/ml} \pm \text{SD}$)
1 (control)	3.04 \pm 0.05 ^a	0.22 \pm 0.02 ^a	7.14 \pm 0.02 ^a	24.6 \pm 1.67 ^{ab}
2	5.89 \pm 0.04 ^a	0.11 \pm 0.03 ^a	4.74 \pm 0.11 ^a	15.6 \pm 1.52 ^a
F value	1480	160.5	853.5	60.31
p value	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001

Les valeurs sont présentées en moyenne \pm SD. (n= 5). MDA (Malondialdehyde), SOD (Superoxyde dismutase). **a**, significativement différents les uns des autres. **b**, non significativement différents les uns des autres (p < 0,05).

Le tableau 05 indique que la durée du prétraitement à la vitamine E influence les niveaux des marqueurs de stress oxydatif chez les rats *albinos*. Le niveau d'MDA était plus bas chez les rats prétraités pendant 7 jours, recevant une dose faible ou élevée de vitamine E, par rapport aux rats prétraités pendant 28 jours. L'activité de SOD, cependant, était plus basse chez les rats prétraités pendant 7 jours avec une faible dose de vitamine E que chez ceux prétraités avec une forte dose de vitamine E pendant 28 jours. Cependant, les niveaux de catalase et de glutathion peroxydase étaient plus élevés chez les rats prétraités pendant 7 jours avec une forte ou faible dose de vitamine E par rapport aux rats prétraités pendant 28 jours.

Tableau 05. Effet de la durée du prétraitement à la vitamine E sur le niveau des marqueurs du stress oxydatif.

Duration of treatment	Group 1 (Control)				Group 3 (Low dose vitamin E + acetaminophen)				Group 4 (High dose vitamin E + acetaminophen)			
	MDA ($\mu\text{mol/ml} \pm \text{SD}$)	CAT ($\text{U/mg} \pm \text{SD}$)	SOD ($\mu\text{g/ml} \pm \text{SD}$)	GPX ($\mu\text{g/ml} \pm \text{SD}$)	MDA ($\mu\text{mol/ml} \pm \text{SD}$)	CAT ($\mu\text{mol/ml} \pm \text{SD}$)	SOD ($\mu\text{g/ml} \pm \text{SD}$)	GPX ($\mu\text{g/ml} \pm \text{SD}$)	MDA ($\mu\text{mol/ml} \pm \text{SD}$)	CAT ($\text{U/mg} \pm \text{SD}$)	SOD ($\mu\text{g/ml} \pm \text{SD}$)	GPX ($\mu\text{g/ml} \pm \text{SD}$)
7.days	2.35	0.47	7.54	29.67	2.82	0.37	7.53	29.58	2.87	0.44	7.85	30.72
28 days	3.04	0.22	7.14	24.60	3.68	0.32	8.02	26.00	3.89	0.36	7.71	27.40
T value	28.12	20.55	2.76	6.58	23.77	6.20	8.31	6.54	9.72	5.55	1.53	4.41
P value	<0.0001	<0.0001	<0.025	<0.0002	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0002	<0.0001	<0.0005	0.164	<0.0002
Remarks	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	NS	S

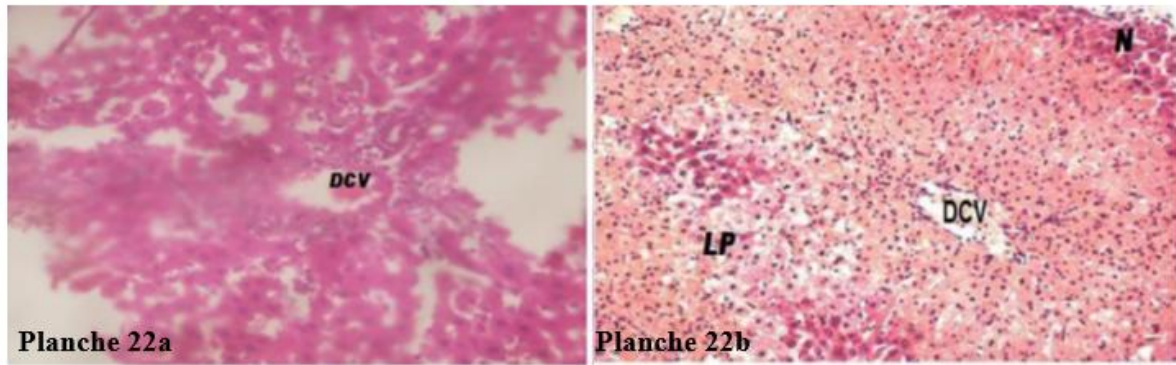


Figure 22. Histologie du tissu hépatique du groupe intoxiqué par l'acétaminophène (HE, X100). Durant la première semaine (**Planche 22a**) : DCV : veine centrale nettement dilatée, remplie de globules rouges, entourée d'hépatocytes gonflés. Champ montrant une matrice hépatique perturbée. Durant la quatrième semaine (**Planche 22b**) : DCV : veine centrale endommagée avec infiltrations cellulaires. LP : Perte de la structure du parenchyme (en désordre) et peu de cellules hépatiques normales.

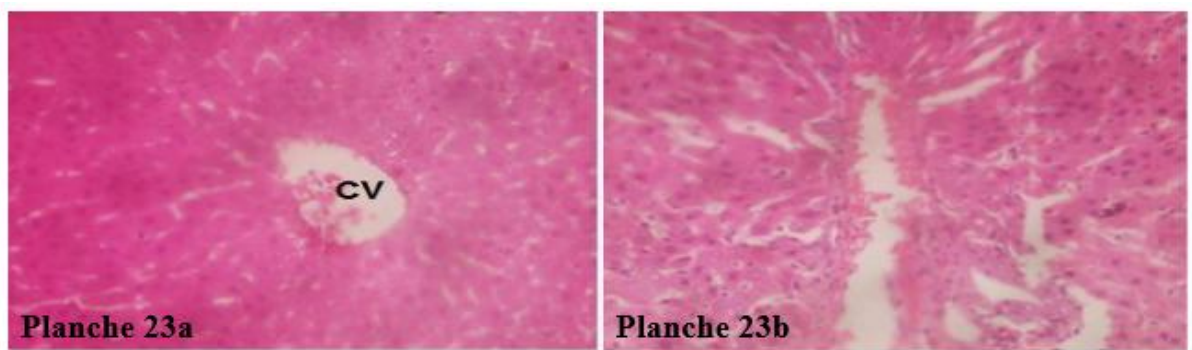


Figure 23. Histologie du tissu hépatique du groupe intoxiqué par l'acétaminophène + la vit E à faible dose (HE, X100). **Planche 23a (Semaine 1)** : Intégrité architecturale perturbées (vacuolisation). Veine centro-lobulaire (CV) rempli de débris cellulaires. **Planche 23b (Semaine 4)** : Récupération de la matrice cellulaire et émergence de cellules inflammatoires en réponse au prétraitement.

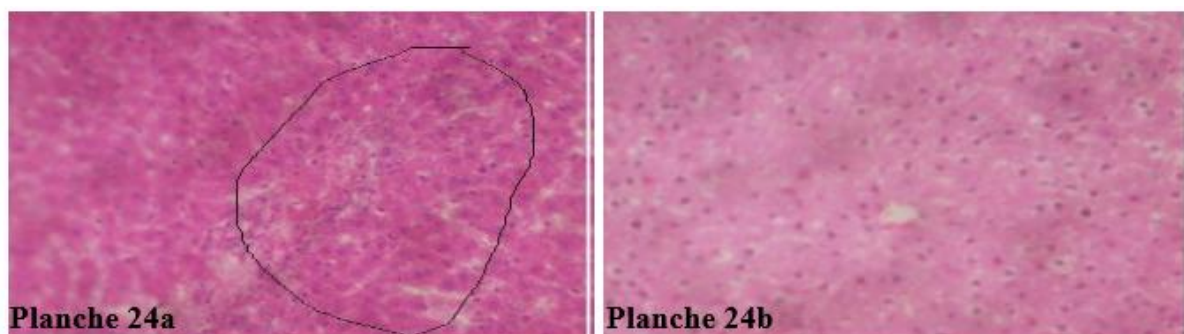


Figure 24. Histologie du tissu hépatique du groupe intoxiqué par l'acétaminophène + la vit E à haute dose (HE, X100). **Planche 24a (Semaine 1)** : présence d'érythroïdes et de myéloïdes dans les précurseurs de la matrice sont des signes de processus de récupération lent. **Planche 24b (Semaine 4)** : récupération lente de l'intégrité cellulaire avec vacuolations.

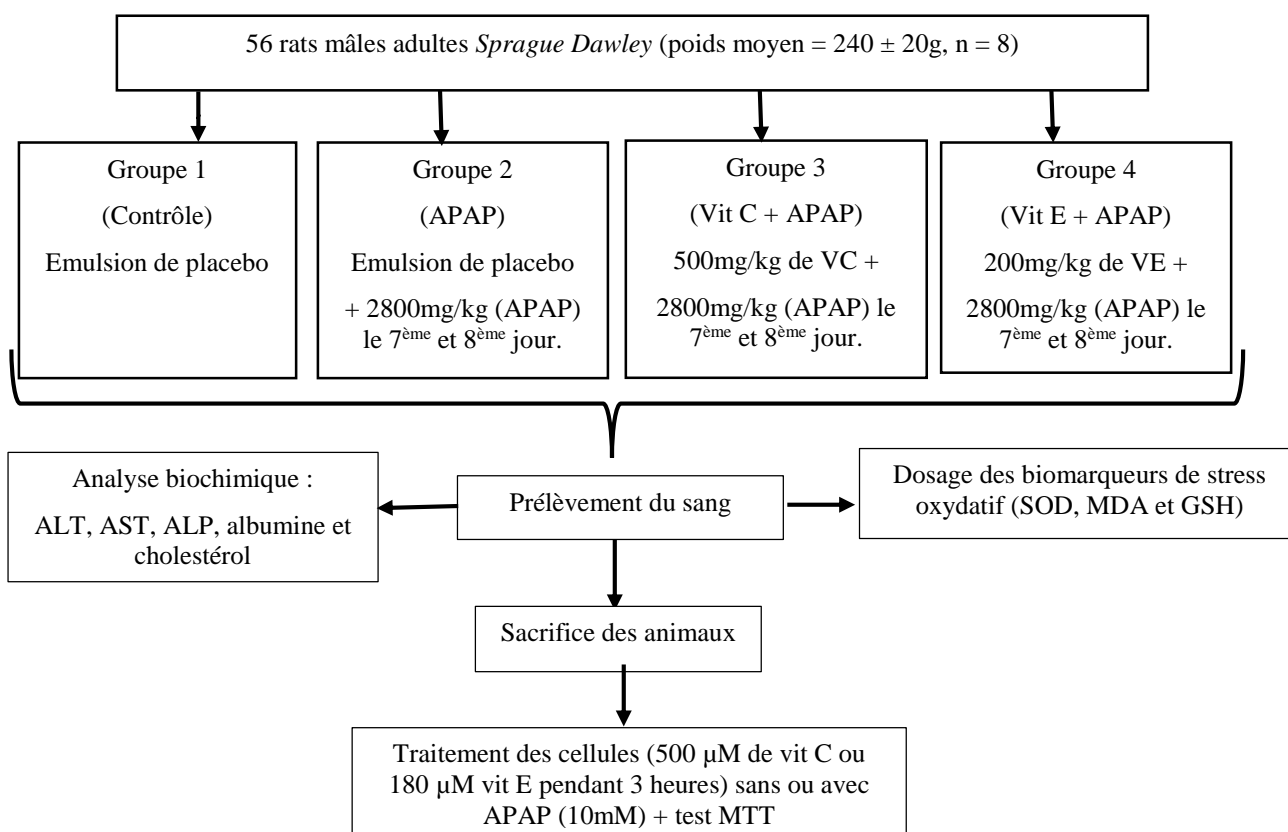
Conclusion : l'administration du paracétamol conduit à une hépatotoxicité remarquable, cependant, le prétraitement à la vitamine E a démontré une action hépatoprotectrice envers le stress oxydatif induit par le paracétamol tout en augmentant l'activité des enzymes antioxydantes et en réduisant la peroxydation lipidique.

2. Article d'Abdulkhaleq et al, 2018.

Antioxidative stress effects of vitamins C, E, and B₁₂, and their combination can protect the liver against acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats.

Objectif : cette étude vise à étudier l'effet des vitamines C, E et B₁₂ et leur combinaison dans la protection du foie contre l'hépatotoxicité induite par le paracétamol chez le rat *in vivo* et *in vitro*.

Méthode : l'estimation de l'effet protecteur des vitamines *vis-à-vis* l'hépatotoxicité induite par l'APAP est effectuée selon le schéma suivant :



Résultats : les résultats de cette étude ont montré que l'administration d'APAP a induit une augmentation significative du taux sérique d'ALAT, d'ASAT et d'ALP et des marqueurs du stress oxydatif (MDA, GSH et SOD) avec conservation des taux sériques de cholestérol et d'albumine.

Ces résultats sont confirmés *in vitro*, où une augmentation significative de l'activité mitochondriale a été enregistrée. Par contre, les groupes protégés par la vit E ou la vit C ont montrés une amélioration du bilan hépatique, du bilan oxydant avec une amélioration de l'activité mitochondriale (Tableau 06, Figure 25 et 26).

Tableau 06. Effet du paracétamol et de différentes vitamines sur les niveaux sériques des biomarqueurs de la fonction hépatique.

Group (n = 8)	Treatment	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)	Albumin (g/dL)	Cholesterol (mg/dL)
I	Control	45 ± 2	115 ± 9	171 ± 39	2.7 ± 0.1	79 ± 4
II	APAP	4350 ± 1171	4065 ± 1194	503 ± 39	2.3 ± 0.1	81 ± 5
III	500 mg/kg VC + APAP	300 ± 112 a	1000 ± 332 a	256 ± 48 a	3.4 ± 0.5 ^a	78 ± 5
IV	200 mg/kg VE + APAP	970 ± 217 a	2130 ± 453	251 ± 17 a	2.6 ± 0.1	96 ± 8
V	10 mg/kg VB ₁₂ + APAP	682 ± 217 a	1342 ± 274	209 ± 17 a	2.6 ± 0.1	86 ± 5
VI	Combination (Voie IP) + APAP	548 ± 51 a	1318 ± 360 b	373 ± 14	2.5 ± 0.1	83 ± 4
VII	Combination (Orale) + APAP	610 ± 115 a	1148 ± 221 b	231 ± 29 a	3.0 ± 0.1	93 ± 5

Note : a (P<0,01), b (P<0,05) par rapport au groupe II (APAP seul). **Abréviations :** APAP (acétaminophène) ; VB₁₂ (vitamine B₁₂), VC (vitamine C) ; VE (vitamine E).

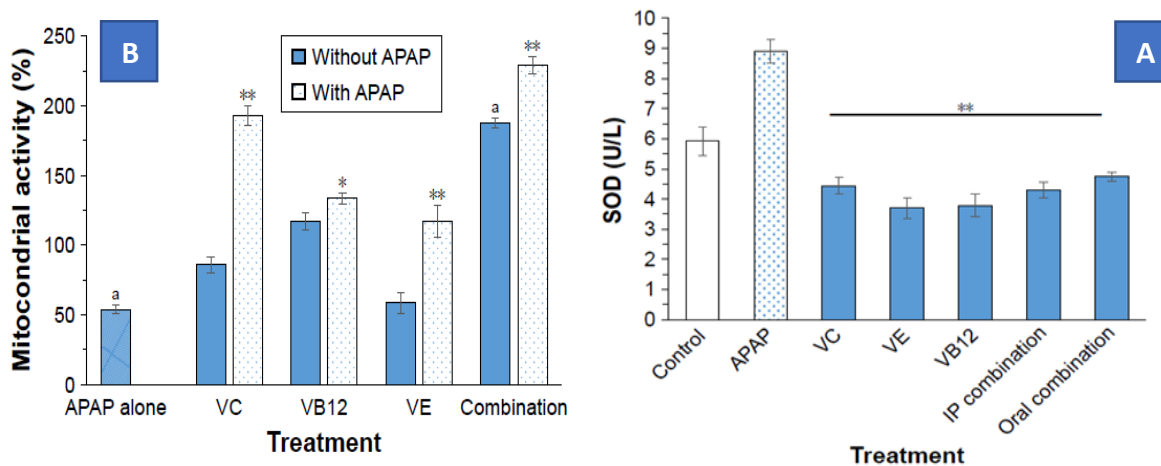


Figure 25. Effet du paracétamol (APAP) et de différentes vitamines testées sur l'activité de SOD (A) et l'activité mitochondriale des hépatocytes (B). **(A) :** les résultats sont présentés en moyenne ± SEM (n = 4). L'effet des vitamines ou de leurs combinaisons sur l'activité de SOD chez les rats intoxiqués par l'APAP s'est avéré significatif (**, P<0,01). **(B) :** les hépatocytes isolés ont été prétraités avec VC, VB12 et VE pendant 3 heures avant l'ajout d'APAP pour induire la cytotoxicité. Chaque résultat représente la moyenne SEM (n = 6). *P<0,05, **P<0,01. a P<0,01 par rapport aux cellules témoins. **Abréviations :** APAP (acétaminophène) ; IP (intrapéritonéal) ; VB₁₂ (vitamine B₁₂), VC (vitamine C) ; VE (vitamine E).

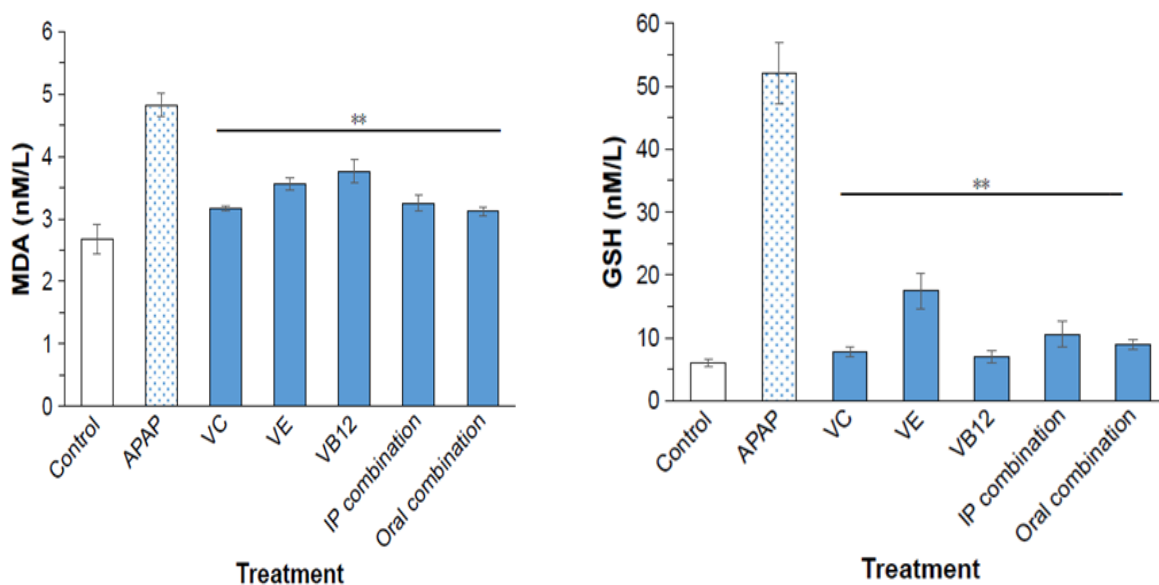


Figure 26. Effet du paracétamol et de différentes vitamines sur le taux sérique d'MDA et de GSH chez les rats. Les résultats sont présentés en moyenne \pm SEM (n = 4). L'effet des vitamines ou de leurs combinaisons sur la réduction des taux sériques de MDA et de GSH des rats intoxiqués par l'APAP s'est avéré significatif (**, $P < 0,01$). **Abréviations** : APAP (acétaminophène) ; IP (intrapéritonéal) ; MDA (malondialdéhyde) ; VB₁₂ (vitamine B₁₂), VC (vitamine C) ; VE (vitamine E).

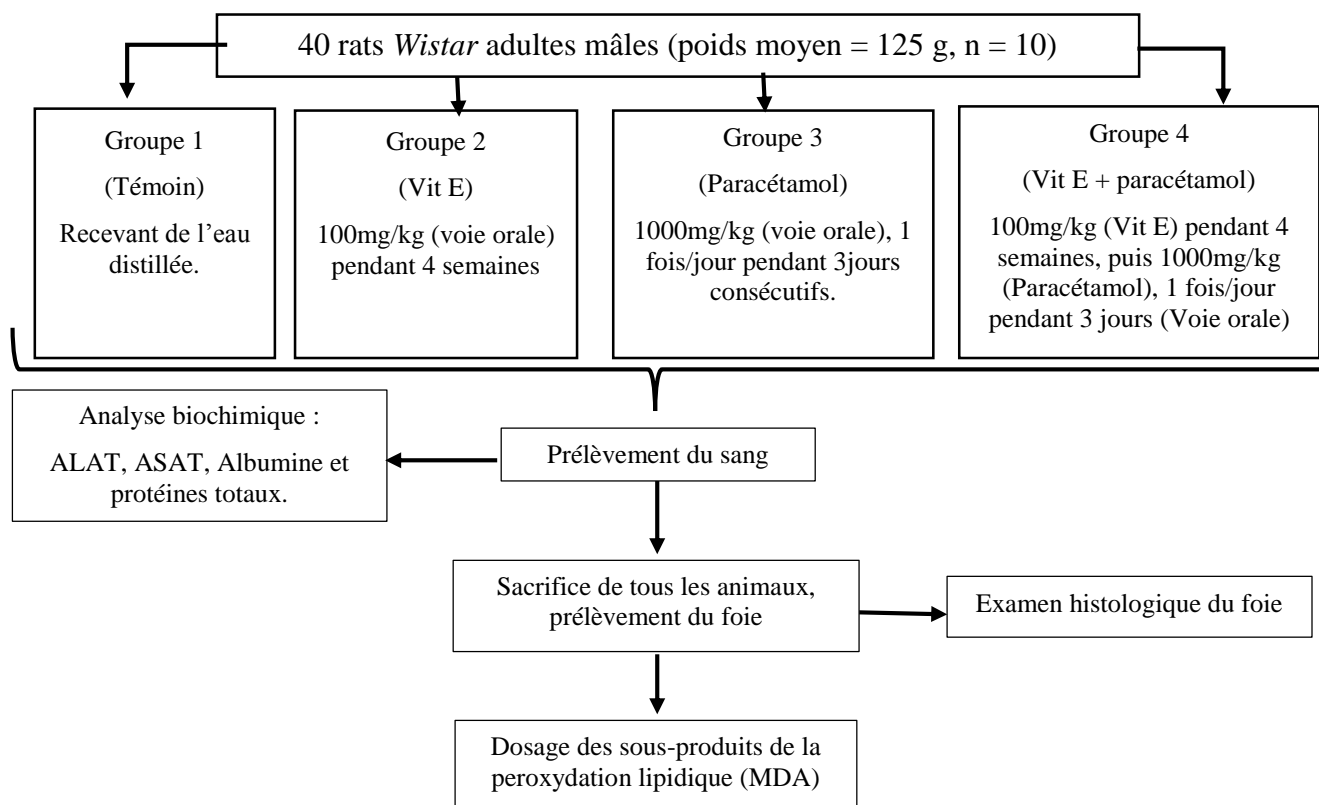
Conclusion : l'administration d'APAP provoque une toxicité hépatique. Cependant, un prétraitement aux vitamines C et E peut protéger le foie du stress oxydatif provoqué par le paracétamol *in vivo* et *in vitro* en augmentant l'activité mitochondriale et la prolifération cellulaire, en améliorant la fonction hépatique et en réduisant l'effet de la peroxydation lipidique.

3. Article de El Shemy et Farid, 2018.

Vitamin E is a potent regulator of inflammatory cytokines released during hepatic toxicity in rats.

Objectif : l'objectif de cette étude est d'étudier l'effet hépatotoxique du paracétamol ainsi d'évaluer le rôle de la vitamine E dans l'atténuation du stress oxydant et l'inflammation liés à cette toxicité.

Méthode : l'estimation de l'effet préventif de la vitamine E *vis-à-vis* l'hépatotoxicité induite par le paracétamol est effectuée selon le schéma suivant :



Résultats : les résultats de cette étude ont montré que l'administration du paracétamol a induit une augmentation significative du taux sérique d'ALAT, d'ASAT et d'MDA accompagnée d'une réduction significative du taux d'albumine et des protéines totaux par rapport au groupe témoin (Tableau 07). L'étude histologique a bien confirmé ces variations dont l'examen a révélé la présence des anomalies dégénératives plus au moins graves dans le parenchyme hépatique (Figure 29). Cependant, le prétraitement à la vit E pendant 4 semaines a nettement amélioré les atteintes histologiques et sériques induites par le paracétamol (Tableau 07, Figure 27).

Tableau 07. Effet du paracétamol et de la vitamine E sur les taux de l'ALT, l'AST, les protéines totales, l'albumine et l'MDA.

Paramètre	Témoin	Vitamine E	Paracétamol	Vit E + Paracétamol
ALT (U/L)	24.89 ± 0.88 a	24.41 ± 0.49 a	104.1 ± 0.44 b	25.54 ± 0.14 a
AST (U/L)	44.17 ± 0.52 a	44.81 ± 2.90 a	171.06 ± 8.7 b	55.87 ± 5.20 a
TP (g/dl)	07.90 ± 1.06 b	07.07 ± 0.75 b	03.40 ± 1.40 a	06.30 ± 0.55 b
Albumine (g/dl)	03.80 ± 0.01 c	03.70 ± 0.02 b, c	02.17 ± 0.05 a	03.60 ± 0.05 b
MDA (nmol/g)	34.72 ± 0.90 a	33.91 ± 0.88 a	56.85 ± 2.60 b	35.01 ± 0.19 a

Les résultats sont exprimés en Moyenne ± S.E.M (n = 3- 4). Les moyennes avec des exposants différents dans la même ligne sont significativement différentes.

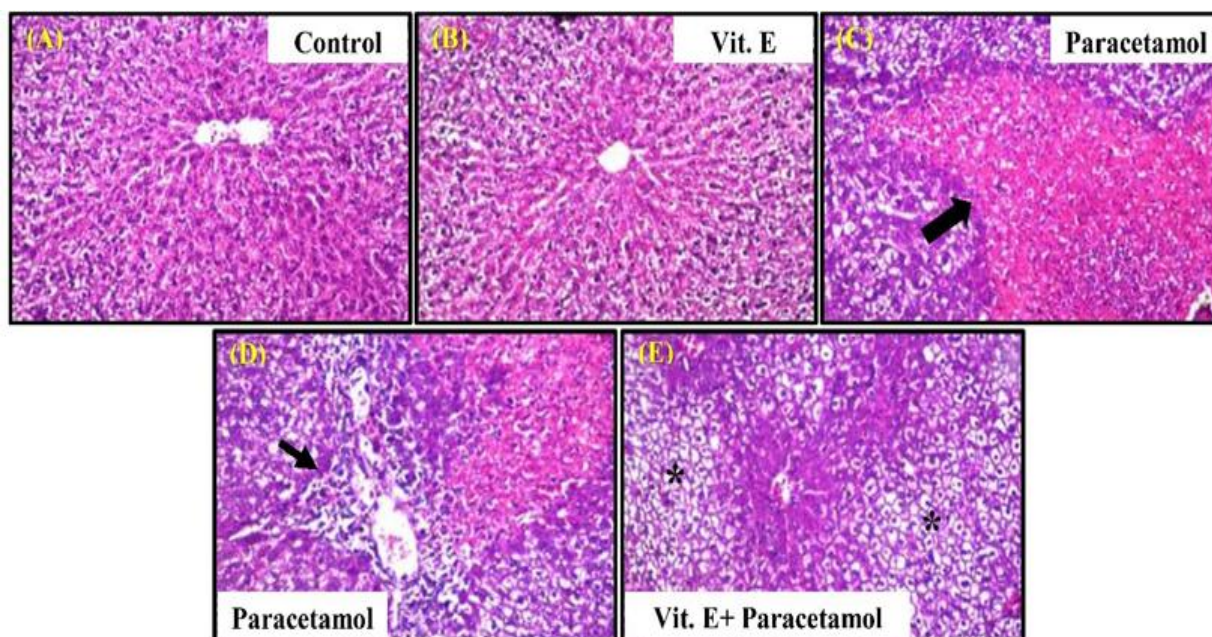


Figure 27. Examen histopathologique du tissu hépatique des différents groupes expérimentaux. Les sections de foie de rat ont été déparaffinées, colorées à l'hématoxyline-éosine (HE) et examinées au microscope optique, Grossissement 40 X. (C) : Une **flèche large en gras** indique la présence de larges zones de nécrose dans le parenchyme hépatique. (D) : Une **flèche étroite en gras** indique la présence d'une infiltration inflammatoire dans la zone centro-lobulaire. (E) : Les **étoiles en gras** indiquent la présence d'une dégénérescence par ballonnement des hépatocytes. (A et B ; respectivement) : le tissu des groupes témoin et vitamine E ne présentant aucune anomalie.

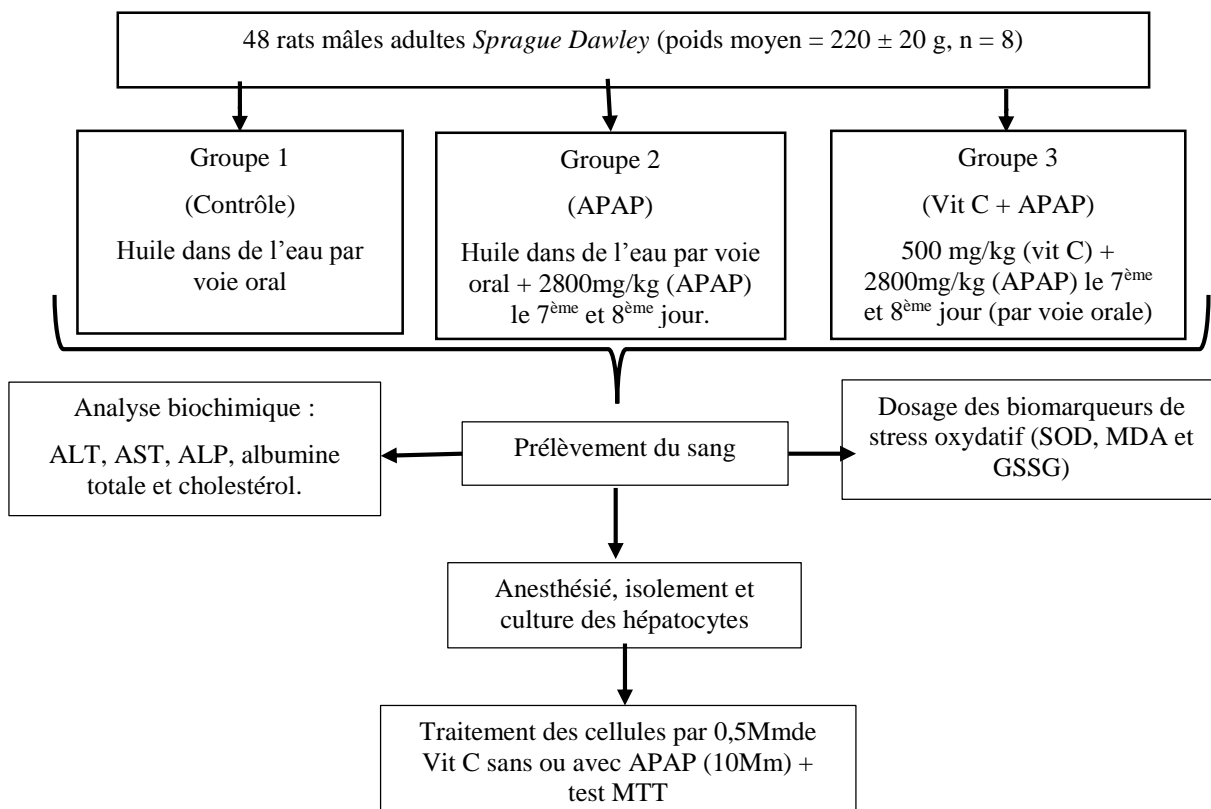
Conclusion : l'administration des doses élevées du paracétamol (1000mg/kg/j) peut conduire à une hépatotoxicité grave, mais, une co-administration de la vitamine E réduit significativement le stress de cette hépatotoxicité induite par le paracétamol en agissant sur le bilan oxydant/antioxydant.

4. Article d'Abdulrazzaq et al, 2019

Hepatoprotective Actions of Ascorbic Acid, Alpha Lipoic Acid and Silymarin or Their Combination Against Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Rats.

Objectif : cette étude vise à étudier les effets de la vitamine C, de l'acide lipoïque et du silymarin dans l'atténuation du stress oxydatif médicamenteux et les dommages cellulaires hépatiques, en prenant la toxicité induite par l'acétaminophène (APAP) chez le rat comme modèle à la fois *in vivo* et *in vitro*.

Méthode : l'estimation de l'effet hépato-protective de la vitamine C *vis-à-vis* l'hépatotoxicité induite par l'acétaminophène (APAP) est effectuée selon le schéma suivant :



Résultats : l'administration d'APAP à forte dose a induit des augmentations significatives des taux sériques de bilan hépatique (d'ALT, d'AST, de PAL) (tableau 08), de MDA (figure 29 (A)) et des enzymes antioxydants (SOD et GSH) (figure 28 (A), 29 (B)). Ces résultats ont été confirmés par une réduction significative de la survie cellulaire in vitro (figure 28 (B)). Cependant, le groupe traité avec du paracétamol et protégé avec de la vitamine C a montré une amélioration de la fonction hépatique et des enzymes antioxydantes et une amélioration de l'activité mitochondriale.

Tableau 08. Effet de l'administration d'APAP et de la vitamine C (acide ascorbique) sur certains marqueurs de la fonction hépatique.

Treatment (n = 8)	ALT ^a	AST ^a	ALP ^a	Albumin ^b	Cholesterol ^c
Control	55 ± 6.5 **	190 ± 29 **	150 ± 58	4.6 ± 0.4 #	90 ± 4.2 #
APAP	3100 ± 703 **	2570 ± 241 **	449 ± 82 \$	3.2 ± 0.2	110 ± 8.3
Ascorbic acid + APAP	1278 ± 259	1008 ± 221	263 ± 32	2.5 ± 0.2	82 ± 8.5

a (U/L), b (g/dL), c (mg/dL). ** p < 0.01 par rapport aux autres groupes. \$ p < 0.05 par rapport au contrôle. # p > 0.05 par rapport aux autres groupes.

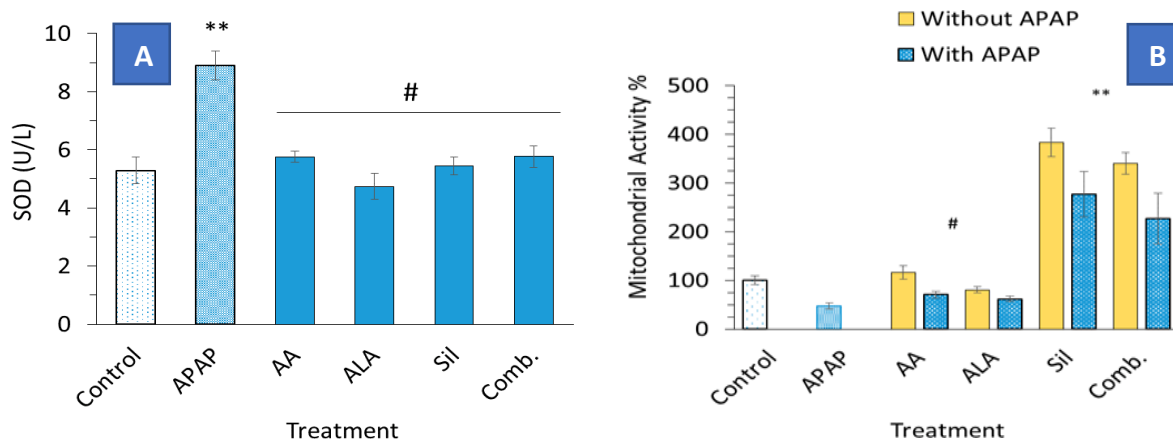


Figure 28. Effet de l'administration d'APAP, de la vitamine C (acide ascorbique), de l'acide lipoïque et du silymarin sur l'activité de SOD (A) et l'activité mitochondriale (B). Chaque résultat représente la moyenne \pm SEM (n = 6). ** p < 0,01, # p > 0,05 par rapport au groupe témoin.

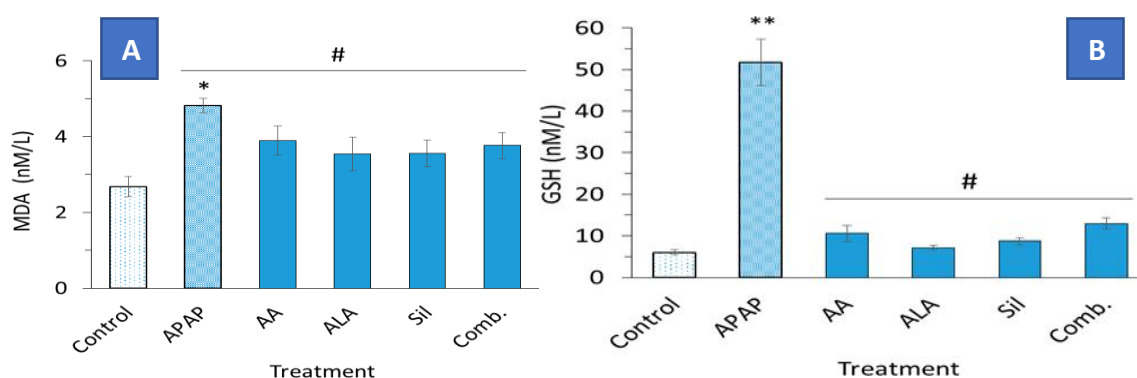


Figure 29. Effet de l'administration d'APAP, de la vitamine C (acide ascorbique), de l'acide lipoïque et du silymarin sur le taux d'MDA (A) et du GSH (B). Chaque résultat représente la moyenne \pm SEM. * p < 0,05 ; ** p < 0,01 ; # p > 0,05 par rapport au groupe témoin.

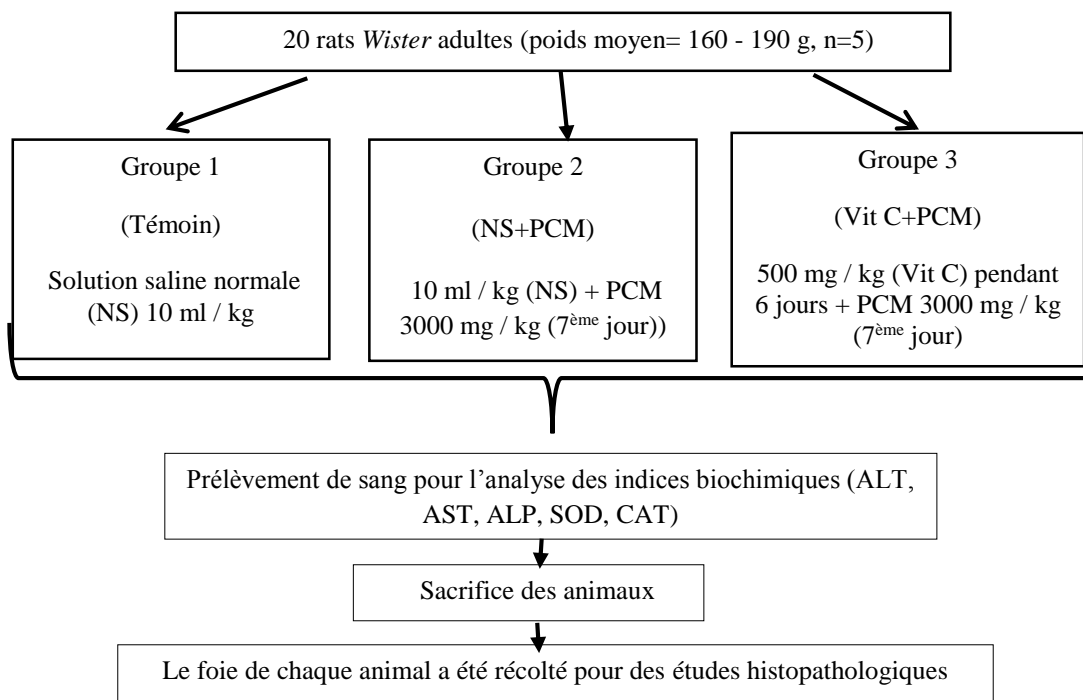
Conclusion : l'administration des doses élevées du paracétamol (2800mg/kg) ont conduit à une hépatotoxicité grave. Cependant, le traitement par l'acide ascorbique a montré un effet hépato-protecteur par l'amélioration de la fonction hépatique, les enzymes antioxydantes et l'activité mitochondriale.

5. Article de Moke et al, 2019

Vitamin C *in-vivo* Effect on Liver Enzymes and Some Endogenous Antioxidants in Paracetamol-Induced Model of Liver Toxicity on Wistar Rats

Objectif : cette étude vise à évaluer l'effet *in-vivo* de la vitamine C sur les enzymes hépatiques et certains antioxydants endogènes envers la toxicité hépatique induit par le paracétamol chez le rat *Wistar*.

Méthode : l'estimation de l'effet de la vitamine C sur les enzymes hépatiques sériques dans l'hépatotoxicité induite par le paracétamol est effectuée selon le schéma suivant :



Résultats : en se basant sur les résultats présentés dans les tableaux 09 et 10, il est clair que l'administration du paracétamol a induit une augmentation statistiquement significative dans toutes les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT et PAL) accompagnée d'une diminution significative des enzymes antioxydantes (SOD et CAT) par rapport au groupe témoin. Ces résultats sont aussi confirmés histologiquement par l'examen anatomopathologique a indiqué une nécrose massive des hépatocytes et une congestion, avec une infiltration importante des lymphocytes et des cellules de Kupffer (**Figure 30**). D'autre part, le groupe traité par le paracétamol et protégé par la vitamine C a montré son amélioration des enzymes antioxydantes (superoxyde dismutase et catalase), effet positif sur les enzymes hépatiques, et inversion de la nécrose des tissus hépatiques (**Figure 30, Tableau 9 et 10**).

Tableau 09. Effet de la vitamine C sur les enzymes hépatiques dans l'hépatotoxicité induite par le paracétamol

	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)
NS	46.41 ± 1.51	15.53 ± 1.80	31.23 ± 3.27
NS + PCM	69.72 ± 0.94 ^a	26.92 ± 3.18 ^a	55.77 ± 1.18 ^a
VITC + PCM	49.25 ± 2.20 ^b	10.11 ± 0.49 ^b	40.76 ± 7.47 ^b
Silymarin + PCM	50.86 ± 0.75 ^b	13.94 ± 1.85 ^b	40.42 ± 2.04 ^b

a : p <0,05 par rapport au groupe témoin. b : p <0,05 par rapport au groupe paracétamol.

Tableau 10. Effet de la vitamine C sur certains enzymes antioxydantes dans l'hépatotoxicité induite par le paracétamol.

	SOD (IU/L)	CATALASE (IU/L)
NS	0.31 ± 0.03	0.52 ± 0.06
NS + PCM	0.27 ± 0.06 ^a	0.45 ± 0.09 ^a
VITC + PCM	0.91 ± 0.04 ^b	1.17 ± 0.04 ^b
Silymarin + PCM	1.21 ± 0.51 ^b	1.51 ± 0.04 ^b

a : p <0,05 par rapport au groupe témoin. b : p <0,05 par rapport au groupe paracétamol.

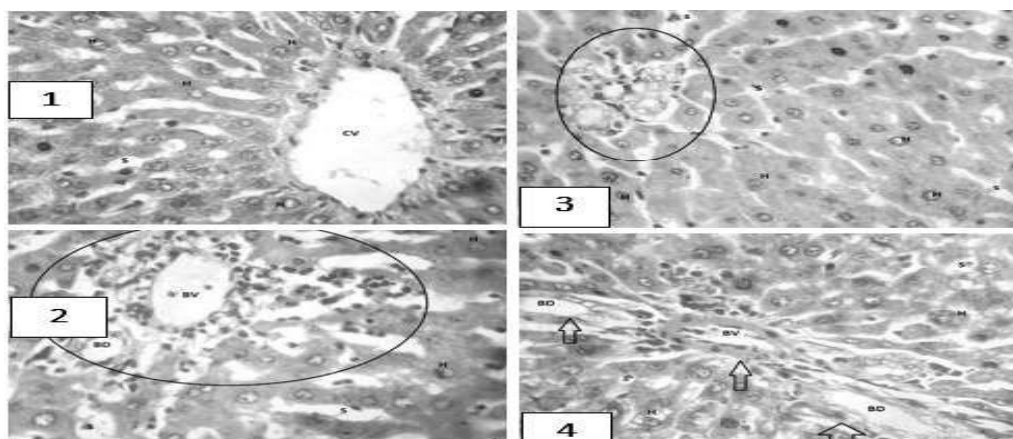


Figure 30. Effet de la vitamine C sur les lésions hépatiques induites par le PCM chez le rat (X400). (1) **Groupe témoin** : tissu hépatique normal ; (2) **Groupe PCM (paracétamol)** : hépatite périportale marquée (cercle) avec congestion et tissu hépatique infiltré par des cellules inflammatoires ; (3) **Groupe traité avec de la vitamine C** : hépatocytes avec des cellules inflammatoires légères ; (4) **Groupe traité par silymarin** : hépatocytes normaux avec légère infiltration de cellules inflammatoires périportales.

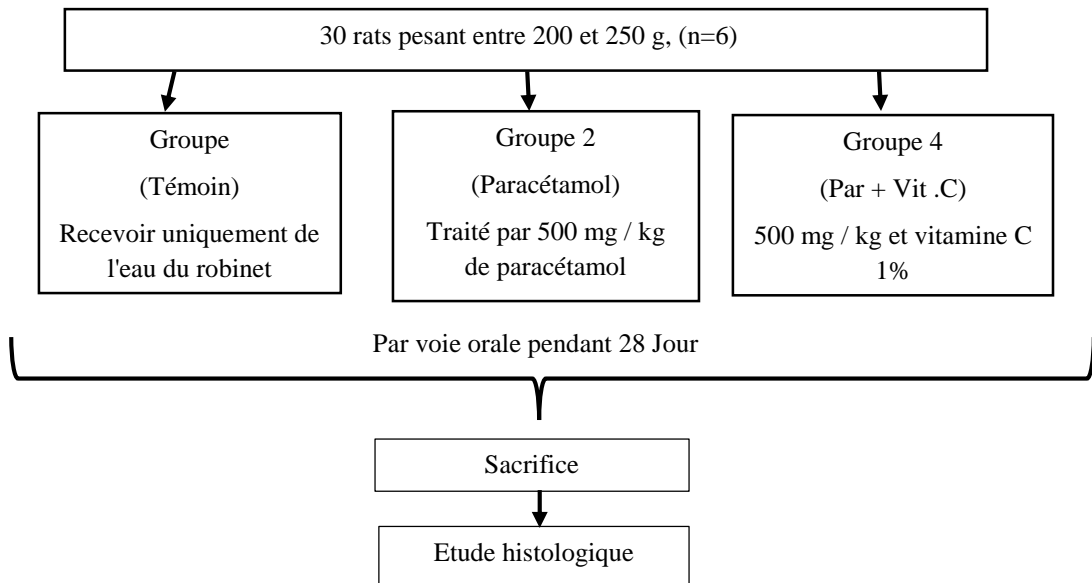
Conclusion : cette étude a permis de prouver que l'administration antérieure de vitamine C (acide ascorbique) renforce significativement le système de défense cellulaire pour prévenir les effets hépatotoxiques sériques et tissulaires induites par le paracétamol.

6. Article de Hassan et al, 2020

Histological Impacts of L-Arginine, Vitamin C and Their Combination on Liver and Kidney of Paracetamol Treated Rats

Objectif : l'objectif de l'expérience est d'estimer l'effet protecteur de la Vit C et l'arginine contre la toxicité du paracétamol dans le foie des rats.

Méthode : l'estimation de l'effet protectif de la vitamine C *vis-à-vis* l'hépatotoxicité induite par le paracétamol est effectuée selon le schéma suivant :



Résultats : les résultats de cette étude ont montré que l'administration du paracétamol pendant 28 jours a induit des altérations histologiques comme infiltration de cellules inflammatoires, veine centrale congestion, dilatation sinusoidale, dissociation de tissu hépatique, cellules nécrotiques et ombrage des cellules ont été remarqué, ces résultats sont confirmés histologiquement par l'examen anatomopathologique (Figure 31). Cependant, le groupe traité par le paracétamol et protégé par la vit C a montré une amélioration des attentes histologiques (Figure 32).

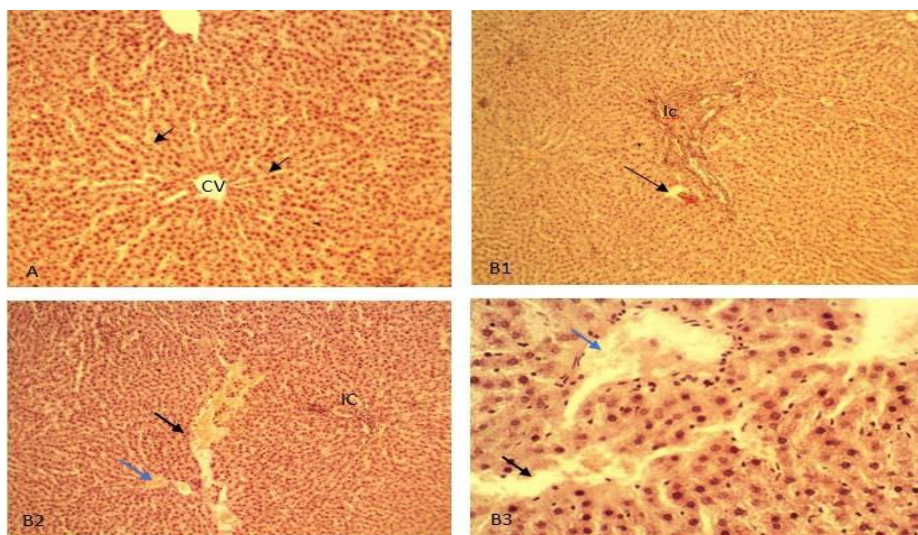


Figure 31. Histologie du tissu hépatique des rats témoins (A) et traitée par le paracétamol (B) (coloration HE). A : tissu avec une veine centrale (CV) et des sinusoides (s) normaux (X100). B1, 2, 3 : coupes histologiques montrent des cellules inflammatoires (IC), des veines centrales congestionnées (flèche bleue) et une dilatation sinusoidale (flèche noire) remplies d'hépatocytes détruites (B1 et B2, X100) (B3, 400X).

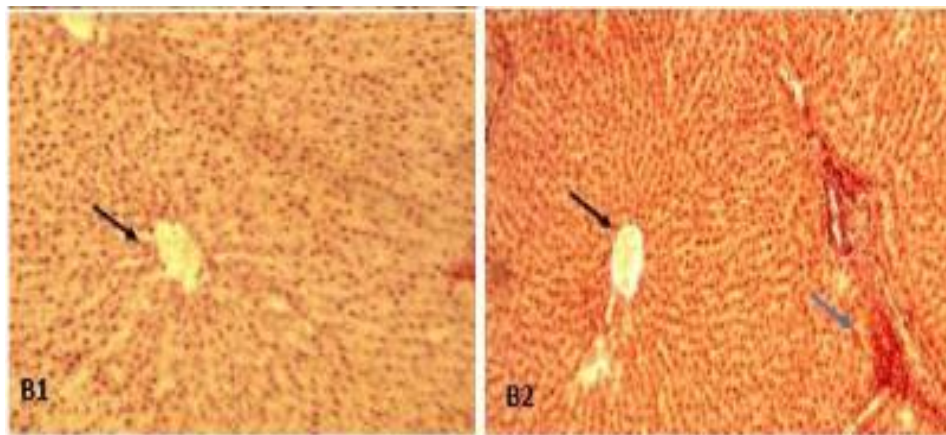


Figure 32. Histologie du tissu hépatique des rats traitée par le paracétamol (B) et prétraités par la vit C (coloration HE). **B1 et B2** : coupe transversale du foie appartient à Paracétamol et Vit C. Le groupe montre une congestion veineuse centrale (flèche noire) et cellules inflammatoires (flèche bleue) Coloration H&E 100 X.

Conclusion : l'administration des surdoses du paracétamol peut conduire à une hépatotoxicité, ainsi la vitamine C peut être considérée comme un agent hépatoprotecteur en améliorant les attentes hépatiques.



***Discussion et
synthèse générale***

Plusieurs études réalisées sur l'homme et l'animal ont montré que certains médicaments et agents chimiques ont de potentiels effets hépatotoxiques (**Adikwu et Deo, 2013**). L'acétaminophène (ou Paracétamol) est l'un de ces médicaments généralement recommandés pour le traitement de la fièvre, des maux de tête et d'autres douleurs et qui possède la capacité de générer des radicaux libres capables de provoquer une hépatotoxicité à des doses élevées induisant des lésions hépatiques aiguës souvent caractérisées par une anomalie de la fonction hépatique (**Bartimaeus et al, 2018**).

D'autre part, au cours des dernières années, les scientifiques ont mené une recherche intéressante sur les effets des vitamines C et E pour préserver les mécanismes physiologiques hépatiques en raison de leur capacité à moduler la voie antioxydante et régénérer efficacement les cellules hépatiques (**Ganesh et al, 2012**). Ces deux vitamines font parties du système antioxydant exogène, possédant un effet hépatoprotecteur et une grande activité antioxydante contre les radicaux libres (**Khan et al, 2020**).

Dans cette étude, les vitamines C et E ont été sélectionnées en raison de ces capacités antioxydantes et de fait de son utilisation remarquable. Donc, nous avons analysé 6 articles visant à préciser les effets hépatoprotecteurs et/ou antioxydants des vitamines C et E envers la toxicité induite par le paracétamol.

Effets hépatotoxiques du paracétamol

- **Sur les paramètres biochimiques**

Les études d'**Abdulkhaleq et al, 2018, El Shemy et Farid, 2018, Abdulrazzaq et al, 2019 et Moke et al, 2019** ont montré que le traitement par le paracétamol, quelle que soit sa dose administrée, provoque une hépatotoxicité plus ou moins grave et une modification de divers paramètres biochimiques. En fait, ces études ont indiqué qu'il existe une augmentation de taux sérique d'ALAT et d'ASAT. **Azarmehr et al, 2019** a expliqué que cette augmentation peut être due à des lésions hépatiques induites par l'APAP qui entraînent une réduction de l'intégrité cellulaire et des fuites à la suite de ce traitement, provoquant la libération d'enzymes dans la circulation sanguine. Ces résultats sont en accord avec ceux trouvés dans les études réalisées par **Ita et al, 2009, Hamza et Al-Harbi, 2015, Mansourian et al, 2019**.

En plus, les résultats obtenus par **Abdulkhaleq et al, 2018, Abdulrazzaq et al, 2019 et Moke et al, 2019** ont indiqués l'existence d'une augmentation de taux sérique de PAL chez les rats après l'administration d'APAP par rapport aux témoins. Cela peut être due à la fuite

du contenu cellulaire et une perte de l'intégrité fonctionnelle des membranes cellulaires des hépatocytes. Ces résultats sont renforcés par l'étude de **Sabiu et al, 2015**.

A l'échelle lipidique, **Abdulkhaleq et al, 2018** trouvent que le traitement par l'acétaminophène ne provoque pas des vrais changements dans le taux du cholestérol. Cependant, les dommages de foie peuvent faire perdre aux cellules hépatiques leurs capacité à métaboliser le cholestérol, ce qui provoque son accumulation intracellulaire, augmentant ainsi le taux sérique de cholestérol, ces résultats sont illustrés par **Abdulrazzaq et al, 2019**.

D'autre part, l'étude **d'El Shemy et Farid, 2018** a montré la présence d'une réduction de taux sérique d'albumine et des protéines totaux chez les rats traités par le paracétamol. **Abdulkhaleq et al, 2018** a expliqué que la perturbation de l'intégrité des hépatocytes induite par l'APAP, entraîne à son tour une diminution de la capacité hépatique de synthèse des protéines, ou une augmentation des activités de protéolyse et de dégradation. Les mêmes résultats sont également constatés par **Mossa et al, 2012**.

- **Sur le bilan oxydant/antioxydant**

Concernant les paramètres du stress oxydant, l'étude de **Bartimaeus et al, 2018** et **Moke et al, 2019** a montré une réduction de l'activité de SOD, CAT et GPx. Ces enzymes sont facilement inactivées par les peroxydes lipidiques ou les espèces réactives de l'oxygène excessivement produits à la suite de l'administration de l'acétaminophène. Par contre, les résultats **d'Abdulkhaleq et al, 2018** et **Abdulrazzaq et al, 2019** ont rapporté, pas une réduction, mais une augmentation de l'activité de SOD et du taux sérique de GSH.

La chute d'activité de catalase qui a été trouvé dans ces résultats a également indiqué une diminution de la capacité antioxydante. Tandis que la diminution de l'activité des SOD peut être attribuée à la consommation de ces enzymes dans la détoxification des ROS et que son augmentation est également due à l'augmentation de la peroxydation lipidique. Il est également connu que les enzymes antioxydantes peuvent être inactivées par les peroxydes lipidiques et les ROS. La SOD est inhibée par le peroxyde d'hydrogène, tandis que la GPX et la catalase sont inhibées par un excès de radical superoxyde (**Hamza et Al-Harbi, 2015**). Le GPX est la principale enzyme dans la réduction du radical hydroxyle (**Vieira et al, 2011**). La réduction de l'activité GPX après l'administration d'APAP peut être due à une formation accrue de radicaux hydroxyles (**Mansourian et al, 2019**). Le glutathion est un tripeptide ubiquitaire présent dans tous les types cellulaires à des concentrations millimolaires. Les rôles majeurs du glutathion maintiennent l'équilibre redox intracellulaire et éliminent les

xénobiotiques et les ROS (**Hamza et Al-Harbi, 2015**). L'augmentation anormale de la teneur en GSH après une dose élevée d'APAP peut être due à un mécanisme de défense pour surmonter la toxicité et la formation accrue de ROS (**d'Abdulkhaleq et al, 2018**).

Finalement, les résultats décrits par **Bartimaeus et al, 2018, d'Abdulkhaleq et al, 2018, El Shemy et Farid, 2018 et Abdulrazzaq et al, 2019** ont montré que le taux de MDA est augmenté chez les rats traités par le paracétamol comme résultat de la peroxydation des acides gras polyinsaturés par les radicaux libres. Ces résultats sont renforcés par les études réalisées par **Ibrahim et al, 2017, Hamza et Al-Harbi, 2015**.

- **Pour les études histologiques**

Sur le plan histologique, les observations microscopiques effectuées par **Bartimaeus et al, 2018, d'El Shemy et Farid, 2018, Moke et al, 2019 et Hassan et al, 2020** ont confirmées les données obtenues au niveau sérique. L'administration du paracétamol, quelle que soit sa dose choisie, provoque des lésions hépatiques par la production accrue de diverses cytokines pro-inflammatoires conduisant à une infiltration des cellules inflammatoires. Ces résultats sont en accords avec ceux de **Hamza et Al-Harbi, 2015**. Contrairement aux autres études analysées, **Hassan et al, 2020** a indiqué la présence d'une hépatomégalie suite à l'accumulation de collagène et de protéines extracellulaires dans les tissus hépatiques qui peut être la principale cause de l'augmentation du poids du foie.

Activité hépato-protectrice de la vitamine C et E

Les études de **Bartimaeus et al, 2018, d'Abdulkhaleq et al, 2018, El Shemy et Farid, 2018, Abdulrazzaq et al, 2019 et Moke et al, 2019** ont rapporté que les traitements avec la vitamine C ou la vitamine E améliorent et normalisent le bilan hépatique et les enzymes antioxydants par la régénération des cellules hépatiques, réduction de la fuite des enzymes hépatiques dans le sang et restauration des fonctions hépatocytaires normales. Ces vitamines antioxydants assurent la récupération de la matrice cellulaire, diminution des dommages et de la mort cellulaires. Ils sont donc capables de favoriser la prolifération hépatocytaire et d'éviter la nécrose hépatique grâce à leurs activités cytoprotectrices (**Moke et al, 2019**).

L'effet protecteur observé par les vitamines C et E contre la peroxydation lipidique pourrait être lié à leurs effets antioxydants en augmentant le système de défense cellulaire, qui contribue à préserver l'intégrité des membranes en piégeant les radicaux libres (**Khan et al, 2020**).

De ce fait, la vitamine C peut agir comme un antioxydant puissant, mais à forte dose, l'organisme s'expose à des lésions plus graves en raison de l'effet pro-oxydant de la vitamine C (Al-Farras et al, 2017 ; Hassan et al, 2020). Cet effet pro-oxydant est lié aux métaux de transition (en particulier le fer et le cuivre). Dans ces conditions, la vitamine C réduit des ions de métaux de transition libres qui vont, à leur tour, réagir avec le peroxyde d'hydrogène pour former des radicaux hydroxyles très réactifs ou des radicaux peroxydes. Cette réaction se produit en présence d'oxygène. De plus, l'excès de vitamine C (+ 3 mg/jour) peut altérer l'absorption du fer et du cuivre (Każmierczak-Barańska et al, 2020).

La vitamine E est une substance antioxydante et anti-inflammatoire importante qui joue un rôle essentiel dans l'atténuation des dommages oxydatifs chez les animaux et les humains (Al Rasheed et al, 2012). La vitamine E est antioxydant soluble dans les lipides qui prévient la peroxydation lipidique des acides gras polyinsaturés membranaires en piégeant les radicaux libres. Elle contribue ainsi à préserver l'intégrité des membranes biologiques, des lipoprotéines et des réserves lipidiques contre le stress oxydatif (El Shemy et Farid, 2018).

En fait, MODO et al, 2015 indique que la vitamine E peut être considérée comme une meilleure option, que la vitamine C, pour éliminer les radicaux libres produits par la toxicité induite par le paracétamol. Par contre, l'étude d'Abdulkhaleq et al, 2018, a montré que la vitamine C seule puisse avoir une protection supérieure contre les lésions hépatiques induites par le paracétamol que celles des autres vitamines (Vit B₁₂ et Vit E). Ces résultats sont complétés par l'étude de Khan et al, 2020 qui trouve que malgré la vitamine E pourrait être le meilleur agent hépatoprotecteur que la vitamine C, mais, le traitement combiné (Vitamine C et E) à de meilleurs effets hépatoprotecteurs que la vitamine E ou C seuls contre les dommages hépatiques induits par le paracétamol chez les rats.

Finalement, il faut annoncer que l'apport exogène en antioxydants doit, en effet, se faire à des doses physiologiques (correspondant aux apports journaliers recommandés) et sous forme d'un cocktail de substances (vitamines A, C, E, sélénium, zinc). Cette idée est renforcée par le fait que des études ont clairement montré qu'une prise journalière des antioxydants à fortes doses conduisait à une mortalité accrue chez des sujets à risque. Pour cela, l'utilisation d'apports complémentaires en antioxydants doit toujours se faire sous un contrôle médical strict (Pincemail et al, 2002).

Conclusion

Le but principal de cette étude est, premièrement, avoir une idée sur la consommation des anti-inflammatoires et des compléments alimentaires (notamment les vitamines) dans la région de Jijel, et deuxièmement, de connaître l'état actuel des travaux publiés relatifs aux effets antioxydants et/ou hépatoprotecteurs des vitamines E et C envers la toxicité induite par le paracétamol.

Ce travail nous a permis de tirer les conclusions suivantes :

- Le paracétamol est le médicament hépatotoxique le plus utilisé.
- Parmi les agents hépatoprotecteurs connus, les vitamines antioxydants C et E sont les plus consommés.
- La consommation de paracétamol à des doses élevées, entraîne une perturbation de bilan hépatique, des enzymes antioxydants et la structure hépatique.
- Les résultats des études analysées montrent que le traitement avec les vitamines C et E, influence les paramètres biologiques sériques (ALAT, ASAT, PAL et l'albumine), le statut antioxydant tissulaire (MDA, SOD, CAT, GPx et GSH) et le parenchyme hépatiques par rapport aux animaux empoisonnés par le paracétamol, indiquant leurs grandes capacités antioxydant et hépatoprotectrice.

Il ressort de cette étude que les vitamines C et E ont la capacité de protéger le foie par le piégeage des espèces réactives issues du métabolisme du paracétamol. Par conséquent, ils peuvent être utilisés comme supplément alimentaire afin de réduire les dommages hépatiques causés par le surdosage du paracétamol.



***Références
bibliographiques***

A

- Abdulkhaleq F.M, Alhussainy T.M, Badr M.M, Khalil A.A.A, Gammoh O, Ghanim B.Y, et Qinna N.A**, 2018. Antioxidative stress effects of vitamins C, E, and B₁₂, and their combination can protect the liver against acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Drug Design, Development and Therapy*, 18 (12) : 3525-3533.
- Abdulrazzaq A.M, Badr M, Gammoh O, Abu Khalil A.A, Ghanim B.Y, Alhussainy T.M, et Qinna N.A**, 2019. Hepatoprotective Actions of Ascorbic Acid, Alpha Lipoic Acid and Silymarin or Their Combination Against Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Rats. *Medicina (Kaunas)*, 21; 55 (5) : 181.
- Abou Seif H.S**, 2016. Physiological changes due to hepatotoxicity and the protective role of some medicinal. *Plants Beni-Suef University*, 5 (2) : 134-146.
- Adams K.K, Baker W.L, et Sobieraj D.M**, 2020. Myth Busters : Compléments alimentaires et COVID-19. *Annals of Pharmacotherapy*, 54 (8) : 820-826.
- Adikwu E et Deo O**, 2013. Hepatoprotective Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid). *Pharmacology and Pharmacy*, 4 : 84-92.
- Al Rasheed N, Baky N.A.A, Al Rasheed N, Shebly W, Ahmed A.M, et Faddah L**, 2012. Effect of vitamin E and-lipoic acid on nano zinc oxide induced renal cytotoxicity in Rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6 (29) : 2211-2223.
- Al-Farras M.I, Abdul-Razzak K.K, Yacoub M, et Hananeh W.M**, 2017. Estimation de la dose protectrice humaine de vitamine C pour la toxicité d'acétaminophène, utilisant l'étude de toxicité animale aiguë. *Kurdistan Journal of Applied Research*, 2 (2) : 101-105.
- Almeer R.S, Alarifi S, Alkahtani S, Ibrahim S.R, Ali D, et Moneim A**, 2018. The potential hepatoprotective effect of royal jelly against cadmium chloride-induced hepatotoxicity in mice is mediated by suppression of oxidative stress and upregulation of nrf2 expression. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 106 : 1490–1498.
- Altay O, Mohammadi E, Lam S, Turkez H, Boren J, Nielsen J, Uhlen M, et Mardinoglu, A**, 2020. Current status of COVID-19 therapies and drug repositioning applications. *iScience*, 23 (7) : 101303.
- Azarmehr N, Afshar P, Moradi M, Sadeghi H, Sadeghi H, Alipoor B, Khalvati B, Barmoudeh Z, Abbaszadeh-Goudarzi K, et Doustimotlagh A. H**, 2019. Hepatoprotective and antioxidant activity of watercress extract on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats, *Heliyon*, 5 (7) : e02072.

B

- Bartimaeus E.S, Waribo H.A, Nduka N, et Nwanjo H.U**, 2018. The antioxidant effect of vitamin E pretreatment against acetaminophen-induced toxicity in albino rats. *World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences*, 4 (1) : 05-13.
- Baudin B**, 2017. Exploration biochimique du foie en 2017. *Revue Francophone des Laboratoires*, N°490 : 25-33.
- Baudin B**, 2020. Doser les enzymes du stress oxydant, oui ou non ?. *Revue Francophone des Laboratoires*, N° 522 : 62-65.
- Begrliche K, Massart J, Robin M.A, Borgne-Sanchez A, et Fromenty B**, 2011. Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: Mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *Journal of Hepatology*, 54 (4) : 773-794.
- Bellés M, Del Mar Campo M, Roncalés P, et Beltrán J.A**, 2019. Supranutritional doses of vitamin E to improve lamb meat quality. *Meat Science*, 149 : 14-23.
- Berthélémy S**, 2014. Le bilan hépatique. Elsevier Masson SAS, 12.020 : 59-61.
- Britza S.M, et Musgrave I.F, et Byard R.W**, 2020. Paracetamol (acetaminophen) hepatotoxicity increases in the presence of an added herbal compound. *Legal Medicine*, 47 : 101740.

C

- Caritá A.C, Santos B.F, Shultz J.D, Michniak-Kohn B, Chorilli M, et Leonardi G.R**, 2019. Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 102117.
- Carr A.C, Rosengrave P.C, Bayer S, Chambers S, Mehrrens J, et Shaw G.M**, 2017. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Critical Care*, 21 (1) : 300.
- Cerullo G, Negro M, Parimbelli M, Pecoraro M, Perna S, Liguori G, Rondanelli M, Cena H et D'Antona G**, 2020. The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11 : 574029.
- Chen M, Suzuki A, Borlak J, Andrade R.J, et Lucena M.I**, 2015. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. *Journal of Hepatology*, 63 : 503-514.

D

- Daly A.K**, 2004. Pharmacogenetics of the cytochromes P450. *Current Topics Medicinal Chemistry*, 4 (16) : 1733-44.

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

Dosedèl M, Jirkovsky E, Macàková K, Krcmovà L.K, Javorskà L, Pourovà J, Mercolini L, Remiào F, Novàková L, et Mlādèna P, 2021. Vitamin C-Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients*, 13 (2) : 615.

E

El Shemy M.A et Farid A.S, 2018. Vitamin E is a potent regulator of inflammatory cytokines released during hepatic toxicity in rats. *Benha Veterinary Medical Journal*, 35 (2) : 496-509.

F

Faivre C, Lejeune R, Staub H et Goetz P, 2006. Zingiber officinale Roscoe. *Phytothérapie*, 4(2) : 99-102.

Finosh G.T, et Jayabalan M, 2013. Reactive oxygen species—Control and management using amphiphilic biosynthetic hydrogels for cardiac applications. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 4 : 1134-1146.

G

Ganesh E, Chowdhury A, Malarvani T, et Ashok vardhan N, 2012. Hepatoprotective effect of Vitamin – E and C in Albino rats. *International Journal of Advanced Life Sciences*, 3 (3) : 21-26.

Gardner E, Gray D.J, et O'rahilly R, 1975. Anatomie: Anatomy a regional study of human structure, 4^{ème} edition. Office des publications universitaires (Paris), pages 375-379.

Gaw A, Murphy M.J, Cowan R.A, O'Reilly D.S.J, Stewart M.J, et Shepherd J, 2004. *Biochimie Clinique*. Edition Elsevier, Paris : 52-57.

Guechot J, 2003. Evaluation de la fibrose hépatique. *Revue Française des Laboratoires*, N ° 358, pp 39-43.

H

Haleng J, Pincemail J, Defraigne J.O, Charlier C, et Chapelle J.P, 2007. Le stress oxydant. *Revue Medical Liege*, 62 (10) : 628-638.

Hamza R.Z et Al-Harbi M.S, 2015. Amelioration of paracetamol hepatotoxicity and oxidative stress on mice liver with silymarin and Nigella sativa extract supplements. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5 (7) : 521-531.

Hassan D.H, Omar A.Z, Gallaly D.Q, Ahmad S.R, et Maulood I.M, 2020. Histological Impacts of L-Arginine, Vitamin C and Their Combination on Liver and Kidney of Paracetamol Treated Rats. *Journal of Pure and Applied Sciences*, 32 (6) : 40-45.

Hennequin C, Quero L, et Rivera S, 2011. Radiosensibilité des cancers du foie. *Cancer/Radiothérapie*, 15 : 39-42.

I

Ibrahim M.A.B, Wani F.A, et Rahiman S, 2017. Hepatoprotective effect of olive oil and camel milk on acetaminophen-induced liver toxicity in mice. *International Journal of Medical Science and Public Health*, 6 (1) : 186-194.

Ita S, Akpanyung E, Umoh B, Ben E, et Ukafia S, 2009. Acetaminophen induced hepatic toxicity: protective role of *Ageratum conyzoides*. *Pakistan Journal of Nutrition*, 8 (7) : 928-932.

J

Jaunina-Stalder N, Pasche O, et Cornuz J, 2009. Patient avec des tests hépatiques perturbés : que faire ?. *Revue Medicale Suisse*, 5 : 2410-2014.

Jiang Q, 2014. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radical Biology and Medicine*, 72 : 76-90.

K

Kaźmierczak-Barańska J, Boguszevska K, Adamus-Grabicka A, et Karwowski B.T, 2020. Two Faces of Vitamin C-Antioxidative and Pro-Oxidative Agent. *Nutrients*, 12 (5) : 1501.

Khadangi F et Azzi A, 2019. Vitamin E – The Next 100 Years. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life*, 71 (4) : 411-415.

Khan S.I, Begum M, Chowdhury R, Rahman M.M, et Asaduzzaman M, 2020. Synergistic Hepatoprotective Interaction between α -Tocopherol and Ascorbic Acid on Paracetamol Induced Liver Damage in Rats. *Preprints*, 2020060122.

Kierszenbaum L, 2006. *Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique*, 1^{ère} édition. De Boeck, (paris), pages 457-495.

Kirschink H, Nishido K, et Hiano T, 2008. Zinc is required for Fc epsilon RI-mediated mast cell activation. pp : 1296-1305.

Kryscio R.J, Abner E.L, Caban-Holt A, Lovell M, Goodman P, Darke A.K, Yee M, Crowley J, et Schmitt F.A, 2017. Association of antioxidant supplements use and dementia in the

prevention of Alzheimer's disease by vitamin E and selenium trial (PREADViSE). *JAMA neurology*, 74 (5) : 567-573.

L

Lahouel M, Boulkour S, Segueni N, et Fillastre J, 2004. Effet protecteur des flavonoïdes contre la toxicité de la vinblastine, du cyclophosphamide et du paracétamol par inhibition de la peroxydation lipidique et augmentation du glutathion hépatique. *Pathologie Biologie*, 52 (6) : 314-322.

Lancaster E.M, Hiatt J.R, et Zarrinpar A, 2015. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review, *Archives of Toxicology*, 89 (2) : 193-199.

Lanthier N, 2020. Les nouveaux traitements de la stéatohépatite non-alcoolique. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 34 : 216-222.

Larrey D, 2000. Drug-induced liver diseases. *Journal of Hepatology*, 32 (suppl. 1) : 77-88.

Larrey D, 2009. Foie, médicaments et agents chimiques. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33 : 1136-1146.

Lemoine M, 2009. Stéatopathie métabolique : définition et histoire biologique. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, 33 : 398-404.

Leverve X, 1999. Rôle du foie dans le métabolisme des nutriments en nutrition artificielle. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 13 : 225-31.

Leverve X, 2009. Stress oxydant et antioxydants. *Cahiers de nutrition et de diététique*, 44 : 219-224

Levine M, Ebeunuwa I, et Violet P.C, 2020. Vitamin C. Essential and Toxic Trace Elements and Vitamins in Human Health, 241-262.

Limbach S et Guillard J.C, 2007. *Traité de Nutrition Artificielle de L'adulte*. 3^{ème} édition Springer, pp : 127-143.

Liu J, Qu W et Kadiiska M.B, 2009. Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 238 (3) : 209-214.

Lmbert-Bismut F, Myara A, Gerhardt M.F, Voitot H, Bonyhay L, et Thibault V, 2007. Exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance d'une maladie du foie : schimas d'aide à la décision. *Revue Francophone des Laboratoires*, N ° 394 : 51-62.

M

Main P, Angley M, Doherty C, Thomas P, et Fenech M, 2012. The Potential Role of The Antioxidant and Detoxification Properties of Glutathione In Autism Spectrum Disorders: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition and Metabolism*, 9 : 35.

- Malarkey D.E, Johnson K, Ryan L, Boorman G, et Maronpot R.R,** 2005. New Insights into Functional Aspects of Liver Morphology. *Toxicologic Pathology*, 33 : 27–34.
- Malbos D,** 2020. *Ibuprofène et paracétamol, promouvoir le bon usage*. Elsevier Masson Société par actions simplifiée, 20-22.
- Mansourian M, Mirzaei A, Azarmehr N, Vakilpour H, Kokhdan E.P, et Doustimotlagh A.H,** 2019. Hepatoprotective and antioxidant activity of hydroalcoholic extract of *Stachys pilifera*. Benth on acetaminophen-induced liver toxicity in male rats. *Heliyon*, 5 (12) : e03029.
- Marcadenti A et Coelho R.C,** 2015. Dietary Antioxidant and Oxidative Stress: Interaction Between Vitamins and Genetics. *Journal Nutrition and Health Food Science* 3 (1) : 1-7.
- Maria A.T.J, Bourgier C, Martinaud C, Borie R, Rozier P, Rivière S, Crestani B, et Guilpain P,** 2020. De la fibrogenèse à la fibrose : mécanismes physiopathologiques et présentations cliniques. *La Revue de médecine interne, Revue Medicale -5838* : No. Of Pages 5.
- Mégarbane B,** 2017. Intoxication par le paracétamol : quoi de neuf ? *Médecine Intensive Réanimation*, 26 : 383-395.
- Modo E, Okwandu N, et Dongo B,** 2015. Comparative effects of vitamin C and vitamin E pre-treatment in acute paracetamol induced toxicity on the liver of rats. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3 (3) : 407- 412.
- Moke E.G, Anachuna K.K, Onyilo P.O, et Emosivbe, M,** 2019. Vitamin C in-vivo Effect on Liver Enzymes and Some Endogenous Antioxidants in Paracetamol-Induced Model of Liver Toxicity on Wistar Rats. *Journal of Applied Sciences and Environmental Management*, 23 (7) : 1323-1327.
- Moles A, Torres S, Baulies A, Garcia-Ruiz C, et Fernandez-Checa, J.C,** 2018. Mitochondrial–Lysosomal Axis in Acetaminophen Hepatotoxicity. *Frontiers in Pharmacology*, 9.
- Moniaux N, Darnaud M, Dos Santos A, Jamot L, Samuel D, Amouyal P, Amouyal G, Bréchet CH, et Faivre J,** 2012. HIP/PAP, un nouveau médicament contre les hépatites aiguës graves. *Médecine/sciences*, 28 (3) : 239-241.
- Mossa A.T.H, Heikal T.M, et Omara E.A.A,** 2012. Changements physiologiques et histopathologiques dans le foie des rats mâles exposés au paracétamol et au diazinon. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2 : 1683-1690.

N

- Nimse S.B et Pal D,** 2015. Free Radicals, Natural Antioxidants and Their Reaction Mechanisms. *Journal Royal Society of Chemistry*, 5 : 27986-28006.

O

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

P

Padayatty S.J, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee J.H, Chen S, Corpe C, Dutta A, Dutta S.K, et Levine M, 2003. Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention. *Journal of the American College of Nutrition*, 22 (1) : 18-35.

Pan X, Hussain F.N, Iqbal J, Feuerman M.H, et Hussain M.M, 2007. Inhibiting Proteasomal Degradation of Microsomal Triglyceride Transfer Protein Prevents CCl4-induced Steatosis. *The Journal Of Biological Chemistry*, 282 : 17078-17089.

Pehlivan, F.E, 2017. Vitamin C: An Antioxidant Agent. *Vitamin C*, pp : 26-30.

Pincemail J, Bonjean K, Cayeux K, et Defraigne J.O, 2002. Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 16 (4) : 233-239.

R

Rizvi S, Raza S.T, Ahmed F, Ahmad A, Abbas S, et Mahdi F, 2014. The Role of Vitamin E in Human Health and Some Diseases. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 14 (2) : 157-165.

Roingeard P, 2021. Vaccin contre l'hépatite C : intérêt et stratégies utilisées pour les candidats vaccins. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 205 (3) : 239-245.

Rotundo L et Pysropoulos N, 2020. Liver injury induced by paracetamol and challenges associated with intentional and unintentional use. *World Journal of Hepatology*, 27; 12 (4) : 125-136.

S

Sabiu S, Sunmonu T.O, Ajani E.O, et Ajiboye T.O, 2015. Combined administration of silymarin and vitamin C stalls acetaminophen-mediated hepatic oxidative insults in Wistar rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 25 (1) : 29-34.

Sawadogo A, Diba N, et Calès P, 2007. Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications. *Reanimation* 16 : 557-562.

Sendensky A et Dufour J-F, 2011. Liver physiology. *Chronic Liver Failure*, 33- 45.

Sharma A, Sangameswaran B, Jain V, et Saluja M, 2012. Hepatoprotective activity of *Adina cordifolia* against ethanol induce hepatotoxicity in rats. *International Current Pharmaceutical Journal*, 1 (9) : 279-284.

Shazia Q, Mohammad Z.H, Taibur R, et Shekhar H, 2012. Correlation of Oxidative Stress with Serum Trace Element Levels and Antioxidant Enzyme Status in Beta Thalassemia Major Patients. A Review of the Literature. *Anemia*, Article ID 270923 : 1-7.

Sies H, 1991. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *The American journal of medicine*, 91(3) : 31-S38.

Spoelstra-de Man A.M.E, Elbers P.W.G, et Oudemans-Van Straaten H. M, 2018. Vitamin C. *Current Opinion in Critical Care*, 24 (4) : 248-255.

T

Thompson M, Jaiswal Y, Wang I, et Williams L, 2017. Hepatotoxicity: Treatment, causes and applications of medicinal plants as therapeutic agents. *The Journal of Phytopharmacology*, 6 (3) : 186-193.

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

Tolman K.G et Dalpiaz A.S, 2007. Occupational and environmental hepatotoxicity. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, editors. *Drug-induced liver disease*. New-York, London: Informa Healthcare, p : 755-70.

Tomenson J.A, Baron C.E, O'Sullivan J.J, Edwards J.C, Stonard M.D, et Walker R.J, 1995. Hepatic function in workers occupationally exposed to carbon tetrachloride. *Occupational and Environmental Medicine*, 52 : 508-522.

V

Vieira E.K, Bona S, Di Naso F.C, Porawski M, Tieppo J, et Marroni N.P, 2011. Quercetin Treatment Ameliorates Systemic Oxidative Stress in Cirrhotic Rats. *ISRN Gastroenterology*, pp : 1-6.

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

Y

Yan M, Huo Y, Yin S, et Hu H, 2018. Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox Biology*, 17 : 274-283.

Z

Zhao Y, Monahan F.J, McNulty B.A, Gibney M.J, et Gibney E. R, 2014. Effect of vitamin E intake from food and supplement sources on plasma α - and γ -tocopherol concentrations in a healthy Irish adult population. *British Journal of Nutrition*, 112 (9) : 1575-1585.



Annexes

يتم تقديم هذا الاستبيان لك من أجل مساعدتنا في تنفيذ أطروحة الماستر في الكيمياء الحيوية بعنوان: الفيتامين ج و ه: القدرة الوقائية ضد السمية الكبدية الناجمة عن الباراسيتامول

س 1. هل تتناول أي أدوية مضادة للالتهابات أو مسكنات أو مضادات حيوية؟

نعم لا

س 2. ما هو الدواء الذي تستخدمه أكثر من غيره؟

ايبوبروفين باراسيتامول ديكلوفيناك فولتارين
رانيتيدين أزيثروميسين أموكسيسيلين كزيبول

س 3. هل تناولت هذه الأدوية دون استشارة طبيبك؟

نعم لا

س 4. في أي مرض تستخدم هذه الأدوية؟

أمراض الكبد الروماتيزم الحساسية هشاشة العظام أمراض الدم
آلام المفاصل الصداع والحمى السكري أمراض الكلى الأنفلونزا
آلام الأسنان فيروس كورونا قرحة المعدة أمراض أخرى

س 5. هل تغيرت حالتك منذ آخر استخدام لك لهذا الدواء؟

لا قليلا نعم

س 6. هل تستخدم المكملات الغذائية؟

نعم لا

س 7. إذا كان الأمر كذلك فما هي؟

س 8. ما هي الأمراض التي تستخدم فيها هذه الأدوية؟

أمراض الكبد الروماتيزم الحساسية هشاشة العظام أمراض الدم
آلام المفاصل الصداع والحمى السكري أمراض الكلى الأنفلونزا
آلام الأسنان فيروس كورونا قرحة المعدة أمراض أخرى

س 9: هل تحسنت صحتكم بعد استعمال المكمل الغذائي؟

لا قليلا نعم

Université de Jijel
Faculté de SNV
Département de BMC
Wilaya de Jijel
La Mairie

Questionnaire pour le pharmacien

Nom de la pharmacie
Adresse.....
Nom du pharmacien
Tel ou E-mail

**Ce questionnaire est proposé à vous afin de nous aider à réaliser notre mémoire de master en biochimie intitulé :
Vitamines C et E : potentiel protecteur envers l'hépatotoxicité induite par le paracétamol**

- Concernant les compléments alimentaires :

Q1. Quel est le nombre des différents compléments disponibles dans votre pharmacie ?

Q2. Quel est le nom des différents compléments disponibles dans votre pharmacie ?

Q3. La composition du complément est à base de :

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Plantes médicinales (Nombre | <input type="checkbox"/> Polyphénols (Nombre.....) |
| <input type="checkbox"/> Minéraux antioxydants (Cuivre, Zinc, Manganèse) (Nombre.....) | <input type="checkbox"/> Flavonoïdes (Nombre.....) |
| <input type="checkbox"/> Vitamines antioxydants (vit C et E) (Nombre.....) | <input type="checkbox"/> Autres |

Q 4. Les cas d'utilisation de ces compléments.

- | | | |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Maladie hépatique | <input type="checkbox"/> Grippe | <input type="checkbox"/> Douleurs articulaires |
| <input type="checkbox"/> Diabète | <input type="checkbox"/> Douleurs dentaire | <input type="checkbox"/> Ulcère gastrique |
| <input type="checkbox"/> Rhumatisme | <input type="checkbox"/> Maux de tête et fièvre | <input type="checkbox"/> Maladie rénale |
| <input type="checkbox"/> Arthrose | <input type="checkbox"/> Allergie | <input type="checkbox"/> Autres |

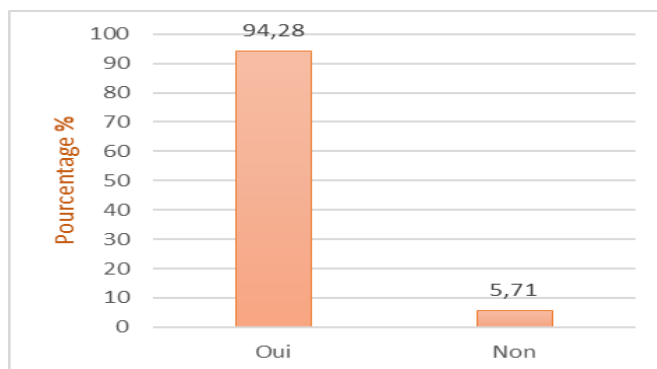
Q 5. Quelle est la fréquence de vente de ces compléments ?

- | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Par jour | <input type="checkbox"/> Par mois | <input type="checkbox"/> Rare |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|

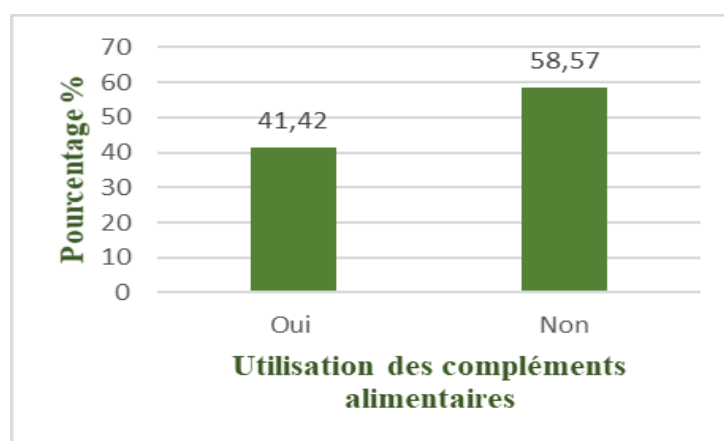
Q 6. Parmi ces médicaments, lesquels sont les plus vendus ?

- | | | |
|---------------------------------------|--|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Paracétamol | <input type="checkbox"/> Diclofénac | <input type="checkbox"/> Ibuprofène |
| <input type="checkbox"/> Amoxicilline | <input type="checkbox"/> Azithromycine | <input type="checkbox"/> Ranitidine |

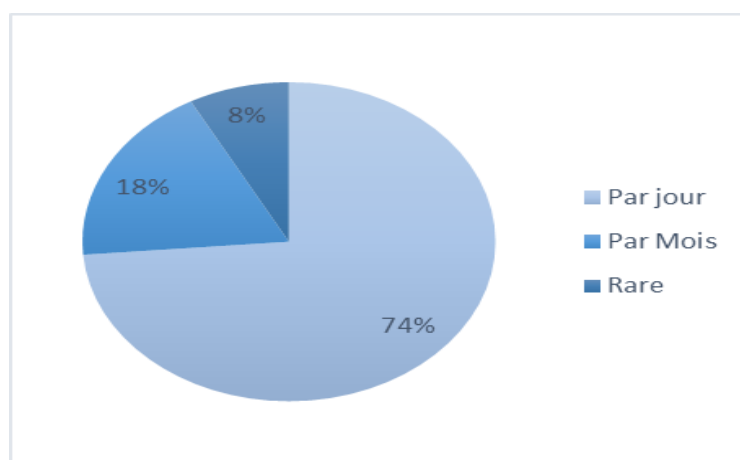
Annexe 02



Annexe 03. Représentation graphique de pourcentage d'utilisation des médicaments anti-inflammatoires, antalgiques et antibiotiques par la population ciblée.



Annexe 04. Représentation graphique de l'utilisation des compléments alimentaires par la population ciblée.



Annexe 05. Représentation graphique de la fréquence de vente des compléments alimentaire.

Présenté par : BENZEKKA Dyna KAMAH Chahrazad MADI Amira	Membres de jury : Présidente : Dr BOURIDANE Hamida. Examinatrice : Dr DERAI El-hadjla Encadrante : M ^{elle} REZZAGUI Abir.	Date de soutenance : .. /.. /2021
---	--	---

Thème

Vitamines C et E : potentiel protecteur envers l'hépatotoxicité induite par le paracétamol

Résumé

Le paracétamol est un médicament largement utilisé, mais à forte dose, il peut produire des effets secondaires indésirables tels que l'hépatotoxicité. Les vitamines C et E sont douées d'un pouvoir antioxydant remarquable et peuvent être considérées comme agents hépatoprotecteurs. La présente étude vise à établir une analyse de quelques recherches scientifiques publiées sur l'activité antioxydante et/ou hépatoprotectrice de vitamine C et E contre l'hépatotoxicité induite par le paracétamol. Afin de choisir ces articles, une étude descriptive a été effectuée sur une plateforme destinée à des pharmaciens et des personnes de nationalité algérienne de la région de Jijel. Dans la recherche bibliographique, un total de 48 articles qui traitent le thème choisi est obtenu de quatre bases de données : PubMed, Google scholar, Science Direct et Library Genesis. Après l'étape de sélection, 6 articles seulement sont retenus suivant les critères d'inclusion. Selon les 6 articles analysés, il est évident que les vitamines C et E exercent un effet protecteur envers les agressions hépatiques induites par le paracétamol. En effet, les résultats des études ont révélé que ces vitamines restaurent les paramètres hépatiques sériques (ALAT, ASAT, PAL et l'albumine) et tissulaires (MDA, GSH, SOD, CAT et GPx) perturbés. A l'échelle histologique, une régénération de la structure hépatique altérée est enregistrée dans 4 études. Enfin, et en se basant sur la présente étude, on peut conclure que les vitamines C et E ont un pouvoir antioxydant et hépatoprotecteur puissant et qu'ils peuvent être utilisés en tant que complément alimentaire pour soulager les atteintes hépatiques induite par le paracétamol à long terme.

Mots clés : paracétamol, hépatotoxicité, vitamines C et E, activité hépatoprotectrice, activité antioxydante.

Summary

Paracetamol is a widely used drug, but in high doses it can produce undesirable side effects such as hepatotoxicity. Vitamins C and E have a remarkable antioxidant power and can be considered as hepatoprotective agents. In this context, this study aims to establish an analysis of some published scientific research on the antioxidant and/or hepatoprotective activity of vitamin C and E against paracetamol-induced hepatotoxicity. In order to select these articles, a descriptive study was carried out on a platform intended for pharmacists and persons of Algerian nationality of the Jijel region. In the bibliographic research, a total of 48 articles dealing with the chosen topic are obtained from four databases: PubMed, Google Scholar, Science Direct and Library Genesis. After the selection stage, only 6 articles are selected according to the inclusion criteria. Based on the 6 articles analysed, it is clear that vitamins C and E have a protective effect against paracetamol-induced liver attacks. Indeed, the results of the studies revealed that these vitamins restore the serum (ALAT, ASAT, PAL and albumin) and tissue (MDA, GSH, SOD, CAT and GPx) disturbed parameters. Histologically, a regeneration of the altered liver structure is recorded in 4 studies. Finally, based on the present study, it can be concluded that vitamins C and E have an antioxidant and hepatotoxic powerful protector effect and it can be used as a dietary supplement to relieve liver damages induced by paracetamol at the long term.

Keywords: paracetamol, hepatotoxicity, vitamins C and E, hepatoprotective activity, antioxidant activity.

المخلص

يعد الباراسيتامول أحد أهم الأدوية المستخدمة على نطاق واسع، ولكن يمكن أن تنتج عنه آثار جانبية غير مرغوب فيها مثل السمية الكبدية في حال تناوله بجرعات عالية. من جهة أخرى، تعتبر الفيتامينات ج و ه (E و C) من بين المركبات العضوية المضادة للأكسدة المعروفة و بالتالي يمكن اعتبارها أيضا أحد العوامل الوقائية للكبد من السمية الناتجة عن الاجهاد التأكسدي. في هذا الإطار، تهدف هذه الدراسة الى إجراء تحليل ودراسة لبعض البحوث العلمية المنشورة عن النشاط المضاد للأكسدة و/أو النشاط الوقائي للكبد لفيتامين ج و ه (E و C) ضد السمية الكبدية الناجمة عن الباراسيتامول. ومن أجل اختيار هذه المقالات البحثية، فانه قد تم إجراء دراسة وصفية مخصصة للصيادلة والأشخاص الحاملين للجنسية الجزائرية في منطقة جيجل. أثناء البحث البيبليوغرافي، تم الحصول على 48 مقالا يتناول الموضوع المختار وذلك انطلاقا من أربع قواعد للبيانات: PubMed, Google Scholar, Science Direct وLibrary Genesis. بعد مرحلة الانتقاء، تم استعمال 6 مقالات فقط وذلك وفقا لمعايير الإدراج المختارة في الدراسة. استنادا إلى نتائج هذه المقالات، من الواضح أن الفيتامينات C و E لها تأثير وقائي معتبر ضد الاضطرابات الناجمة عن استعمال الباراسيتامول. ففي الواقع، تشير نتائج هذه الدراسات الى أن استعمال هذه الفيتامينات بالتزامن مع الباراسيتامول يساعد كثيرا على استعادة القيم الطبيعية للمؤشرات الوظيفية المصلية، (ALAT, ASAT, PAL, albumine)، وكذا مؤشرات الاجهاد التأكسدي الكبدية (MDA, GSH, SOD, CAT, GPx) المضطربة. من الناحية النسيجية، فلقد تم تسجيل تجدد ملحوظ للبنية الكبدية المتغيرة في 4 دراسات. أخيرا واستنادا إلى هذه الدراسة، فانه يمكن القول أن الفيتامينات C و E هي ذات تأثير مضاد للأكسدة و وقائي مقبول ضد السمية الكبدية الناجمة عن استعمال الباراسيتامول، وأنه بالإمكان استخدامها كمكمل غذائي لتخفيف تلف الكبد الناجم عن هذا الدواء على المدى الطويل.

الكلمات المفتاحية: الباراسيتامول، السمية الكبدية، الفيتامينات C و E، نشاط وقائي كبدية، نشاط مضاد للأكسدة.

